

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Denbrayce 120 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mg denosumabu v 1,7 ml roztoku (70 mg/ml).

Denosumab je ľudská monoklonálna IgG2 protilátka produkovaná v línii cicavčích buniek (ovariálnych buniek čínskeho škrečka) rekombinantnou DNA technológiou.

Pomocné látky so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje 78 mg sorbitolu (E420) a 0,17 mg polysorbátu 20 (E432).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až mierne žltý roztok a môže obsahovať stopové množstvá priesvitných až bielych proteínových častíc.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia príhod súvisiacich so skeletom (*Skeletal Related Events*, SRE) (patologická fraktúra, ožarovanie kostí, kompresia miechy alebo chirurgický zákrok na kosti) u dospelých s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti (pozri časť 5.1).

Liečba dospelých a dospievajúcich s vyvinutým skeletom s obrovskobunkovým kostným nádorom, ktorý je neresekovateľný alebo kde chirurgická resekcia bude mať pravdepodobne za následok závažnú morbiditu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Denbrayce sa má podávať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka.

Dávkovanie

Všetci pacienti musia užívať minimálne 500 mg vápnika a 400 IU vitamínu D denne, pokiaľ nie je prítomná hyperkalcémia (pozri časť 4.4).

Pacienti liečení liekom Denbrayce majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a informačnú kartu pacienta.

Prevenia príhod súvisiacich so skeletom u dospelých pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti

Odporúčaná dávka je 120 mg podávaná vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie jedenkrát

každé 4 týždne do stehna, brucha alebo ramena.

Obrovskobunkový kostný nádor (Giant Cell Tumour of Bone, GCTB)

Odporúčaná dávka lieku Denbrayce je 120 mg podávaná vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie jedenkrát každé 4 týždne do stehna, brucha alebo ramena, pričom ďalšie 120 mg dávky sa počas prvého mesiaca liečby podajú v 8. deň a v 15. deň.

Pacienti v štúdií fázy II, ktorí podstúpili kompletnú resekciu obrovskobunkového kostného nádoru, boli v súlade s protokolom štúdie liečenia ešte ďalších 6 mesiacov po zákroku.

Pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom treba v pravidelných intervaloch vyšetriť, či majú aj naďalej prínos z liečby. U pacientov, ktorých ochorenie je kontrolované denosumabom, sa nehodnotil vplyv prerušenia alebo ukončenia liečby, obmedzené množstvo údajov u týchto pacientov však nenaznačuje výskyt „rebound“ fenoménu po ukončení liečby.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (odporúčania týkajúce sa sledovania hladiny vápnika, pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť denosumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmali (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť denosumabu u pediatrických pacientov (vo veku < 18 rokov) s výnimkou dospievajúcich (vo veku 12 – 17 rokov) s vyvinutým skeletom s obrovskobunkovým kostným nádorom neboli preukázané.

Denbrayce sa neodporúča u pediatrických pacientov (vo veku < 18 rokov) s výnimkou dospievajúcich (vo veku 12 – 17 rokov) s vyvinutým skeletom s obrovskobunkovým kostným nádorom (pozri časť 4.4).

Liečba dospievajúcich s vyvinutým skeletom s obrovskobunkovým kostným nádorom, ktorý je neresekovateľný, alebo kde chirurgická resekcia bude mať pravdepodobne za následok závažnú morbiditu: dávkovanie je rovnaké ako u dospelých.

Inhibícia RANK/RANK ligandu (RANKL) v štúdiách na zvieratách sa spájala s inhibíciou rastu kostí a chýbajúcim prerazávaním zubov a tieto zmeny boli čiastočne reverzibilné po ukončení inhibície RANKL (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Denbrayce 120 mg/1,7 ml roztok v injekčnej liekovke na jednorazové použitie:

Obsah 120 mg/1,7 ml injekčnej liekovky môže byť podaný len zdravotníckym pracovníkom.

Pokyny na používanie, zaobchádzanie a likvidáciu, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Závažná, neliečená hypokalcémia (pozri časť 4.4).

Nevyliečené lézie po stomatologickom chirurgickom zákroku alebo chirurgickom zákroku v ústnej dutine.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Suplementácia vápnikom a vitamínom D

Všetci pacienti musia užívať doplnky vápnika a vitamínu D, pokiaľ nie je prítomná hyperkalcémia (pozri časť 4.2).

Hypokalcémia

Pred začiatkom liečby denosumabom sa musí prítomná hypokalcémia upraviť. Hypokalcémia sa môže vyskytnúť kedykoľvek počas liečby denosumabom. Hladina vápnika sa má monitorovať (i) pred úvodnou dávkou denosumabu, (ii) v priebehu dvoch týždňov po úvodnej dávke, (iii) pri podozrení na výskyt príznakov hypokalcémie (pre príznaky pozri časť 4.8). Ďalšie sledovanie hladiny vápnika sa má zvážiť počas liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre hypokalcémiu, alebo ak nie je uvedené inak, na základe klinického stavu pacienta.

Pacientom treba odporučiť, aby hlásili príznaky naznačujúce hypokalcémiu. Ak sa počas liečby denosumabom vyskytne hypokalcémia, môže byť potrebné ďalšie doplnenie vápnika a ďalšie monitorovanie.

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenala závažná symptomatická hypokalcémia (vrátane fatálnych prípadov) (pozri časť 4.8), pričom väčšina prípadov sa vyskytovala počas prvých týždňov po začatí liečby, môžu sa však vyskytnúť aj neskôr.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pacienti na dialýze sú vystavení vyššiemu riziku rozvoja hypokalcémie. Riziko vzniku hypokalcémie a sprievodných nárastov hladiny parathormónu sa zvyšuje so zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek. U týchto pacientov je obzvlášť dôležité pravidelné sledovanie hladiny vápnika.

Osteonekróza čeľuste (*Osteonecrosis of the Jaw*, ONJ)

U pacientov liečených denosumabom bola často zaznamenaná ONJ (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby/nový liečebný cyklus sa má oddialiť u pacientov s nevyliečenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach. Pred liečbou denosumabom sa odporúča stomatologické vyšetrenie s preventívnou stomatologickou starostlivosťou a individuálne zhodnotenie prínosu a rizika liečby.

Pri posudzovaní rizika rozvoja ONJ pre pacienta sa majú brať do úvahy nasledujúce rizikové faktory:

- účinnosť lieku, ktorý inhibuje kostnú resorpciu (vyššie riziko pri vysokoúčinných zložkách), spôsob podávania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulovaná dávka antiresorpčnej liečby.
- nádorové ochorenie, pridružené ochorenia (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.
- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku.
- nedostatočná ústna hygiena, periodontálne ochorenie, slabo prichytené zubné náhrady, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne stomatologické zákroky (napr. extrakcie zubov).

Všetkým pacientom treba odporučiť, aby dodržiavali správnu ústnu hygienu, pravidelne chodili na stomatologické prehliadky a okamžite hlásili výskyt všetkých orálnych príznakov počas liečby denosumabom, ako je pohyblivosť zubov, bolesť alebo opuch, prípadne neliečiac sa bolestivé rany či výtok z úst. Počas liečby sa invazívne stomatologické zákroky majú vykonať až po starostlivom zvážení a bezprostredne po podaní denosumabu sa im treba vyhnúť.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinula ONJ, sa má vytvoriť v úzkej spolupráci medzi ošetrovateľom a stomatológom alebo dentálnym chirurgom so skúsenosťami s ONJ. Ak je to možné, je potrebné zvážiť dočasné prerušenie liečby denosumabom až do ústupu ochorenia a zmiernenia prispievajúcich rizikových faktorov.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

V súvislosti s liečbou denosumabom bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo miestne rizikové faktory, ako sú infekcia alebo trauma. Možnosť vzniku osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov liečených denosumabom, u ktorých sa prejavia ušné príznaky vrátane chronických infekcií ucha.

Atypické fraktúry femuru

U pacientov liečených denosumabom sa zaznamenali atypické fraktúry femuru (pozri časť 4.8). Atypické fraktúry femuru sa môžu vyskytnúť v subtrochanterickej a diafyzálnej oblasti femuru pri malej traume alebo bez traumy. Tieto udalosti sú charakteristické špecifickými röntgenovými nálezmi. Atypické fraktúry femuru sa zaznamenali aj u pacientov s niektorými súbežnými ochoreniami (napr. nedostatok vitamínu D, reumatoidná artritída, hypofosfatázia) a u tých, ktorí používajú niektoré lieky (napr. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibítory protónovej pumpy). Tieto udalosti sa vyskytovali aj bez antiresorpčnej liečby. Podobné fraktúry zaznamenané v súvislosti s bisfosfonátmi sú často bilaterálne; preto je potrebné u pacientov liečených denosumabom s fraktúrou femuru vyšetriť kontralaterálny femur. U pacientov s podozrením na atypickú fraktúru femuru sa má vysadenie liečby denosumabom zvážiť na základe individuálneho hodnotenia prínosu a rizika pre pacienta. Počas liečby denosumabom sa pacientom odporúča, aby hlásili nové alebo nezvyčajné bolesti stehna, bedra alebo slabín. Pacienti s uvedenými príznakmi sa majú vyšetriť na prítomnosť inkompletnej fraktúry femuru.

Hyperkalciémia po ukončení liečby u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom a u pacientov so skeletom v období rastu

U pacientov liečených denosumabom s obrovskobunkovým kostným nádorom bola hlásená klinicky významná hyperkalciémia vyžadujúca hospitalizáciu a komplikovaná akútnym poškodením obličiek týždeň až mesiace po ukončení liečby.

Po ukončení liečby monitorujte pacientov na prejavy a príznaky hyperkalciémie, zvážte pravidelné vyšetrenie sérového vápnika a prehodnucujte pacientove požiadavky na doplnky vápnika a vitamínu D (pozri časť 4.8).

Denosumab sa neodporúča u pacientov so skeletom v období rastu (pozri časť 4.2). V tejto skupine pacientov bola tiež hlásená klinicky významná hyperkalcémia týždne až mesiace po ukončení liečby.

Iné

Pacienti liečení denosumabom sa nemajú súbežne liečiť inými liekmi obsahujúcimi denosumab (na indikáciu osteoporóza).

Pacienti liečení denosumabom sa nemajú súbežne liečiť bisfosfonátmi.

Malignita v prípade obrovskobunkového kostného nádoru alebo progresia do metastatického ochorenia sú zriedkavou udalosťou a známym rizikom u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom. U pacientov sa majú sledovať rádiologické prejavy malignity, nová rádiolucencia alebo osteolýza. Dostupné klinické údaje nenaznačujú zvýšené riziko malignity u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom liečených denosumabom.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 0,17 mg polysorbátu 20 (E432) v každej injekčnej liekovke. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. V tejto súvislosti je potrebné zohľadniť pacientov so známymi alergiami.

Tento liek obsahuje sorbitol (E420). Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 120 mg dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

V klinických skúšaní sa denosumab podával v kombinácii so štandardnou protinádorovou liečbou a pacientom, ktorí boli predtým liečení bisfosfonátmi. Súbežná chemoterapia a/alebo hormonálna liečba alebo predchádzajúca expozícia intravenóznym bisfosfonátom nevyvolali žiadne klinicky významné zmeny v minimálnej sérovej koncentrácii a farmakodynamike denosumabu (močový N-telopeptid korigovaný podľa kreatinínu, uNTx/Cr).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití denosumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Denbrayce sa neodporúča používať u gravidných žien a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Ženám je potrebné odporučiť, aby neotehotneli počas liečby a počas najmenej 5 mesiacov po liečbe denosumabom. Všetky účinky denosumabu sú pravdepodobne väčšie v priebehu druhého a tretieho trimestra gravidity, pretože monoklonálne protilátky sú transportované cez placentu lineárne s vývojom gravidity, pričom najväčšie množstvo je transportované v priebehu tretieho trimestra.

Dojčenie

Nie je známe, či sa denosumab vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Štúdie s „knokautovanými“ myšami naznačujú, že by chýbajúci RANKL počas gravidity mohol interferovať s vývinom prsnej žľazy, čo má za následok poruchu popôrodnej laktácie (pozri časť 5.3). Rozhodnutie, či prerušiť dojčenie, alebo prerušiť liečbu liekom Denbrayce sa musí urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre novorodenca/dojča a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve denosumabu na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Denbrayce nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Celkový profil bezpečnosti je zhodný vo všetkých schválených indikáciách pre denosumab.

Po podaní denosumabu bola veľmi často hlásená hypokalcémia, najmä v prvých 2 týždňoch. Hypokalcémia môže byť ťažká a symptomatická (pozri časť 4.8 – Opis vybraných nežiaducich reakcií). Zníženia hodnôt sérového kalcia sa zvyčajne dostatočne zvládli suplementáciou vápnikom a vitamínom D. Najčastejšou nežiaducou reakciou pri liečbe denosumabom je muskuloskeletálna bolesť. U pacientov používajúcich denosumab sa často pozorovali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časti 4.4 a 4.8 – Opis vybraných nežiaducich reakcií).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií vychádzajúcich z miery výskytu v štyroch klinických štúdiách fázy III, v dvoch klinických štúdiách fázy II a po uvedení lieku na trh bola použitá nasledujúca konvencia (pozri tabuľku 1): veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (nemožno odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií a tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti, s mnohopočetným myelómom alebo s obrovskobunkovým kostným nádorom

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Trieda frekvencie	Nežiaduce reakcie
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Nová primárna malignita ¹
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť na liečivo ¹
	Zriedkavé	Anafylaktická reakcia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hypokalcémia ^{1, 2}
	Časté	Hypofosfatémia
	Menej časté	Hyperkalcémia po ukončení liečby u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom ³

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Trieda frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
	Časté	Extrakcia zuba
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Hyperhidróza
	Menej časté	Lichenoidné liekové erupcie ¹
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť ¹
	Časté	Osteonekróza čeľuste ¹
	Menej časté	Atypické fraktúry femuru ¹
	Neznáme	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu ^{3,4}

¹ Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií

² Pozri časť Iné osobitné populácie

³ Pozri časť 4.4

⁴ Skupinový účinok

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

Vyšší výskyt hypokalcémie medzi pacientmi liečenými denosumabom v porovnaní s kyselinou zoledrónovou sa pozoroval v klinických skúšaníach zameraných na prevenciu SRE.

Najvyšší výskyt hypokalcémie sa pozoroval v skúšaní fázy III u pacientov s mnohopočetným myelómom. Hypokalcémia bola hlásená u 16,9 % pacientov liečených denosumabom a u 12,4 % pacientov liečených kyselinou zoledrónovou. Zníženie sérových hladín vápnika 3. stupňa sa vyskytlo u 1,4 % pacientov liečených denosumabom a u 0,6 % pacientov liečených kyselinou zoledrónovou. Zníženie sérových hladín vápnika 4. stupňa sa vyskytlo u 0,4 % pacientov liečených denosumabom a u 0,1 % pacientov liečených kyselinou zoledrónovou.

V troch aktívne kontrolovaných klinických skúšaníach fázy III u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti sa u 9,6 % pacientov liečených denosumabom a u 5,0 % pacientov liečených kyselinou zoledrónovou zaznamenala hypokalcémia.

Zníženie sérových hladín vápnika 3. stupňa sa vyskytovalo u 2,5 % pacientov liečených denosumabom a u 1,2 % pacientov liečených kyselinou zoledrónovou. Zníženie sérových hladín vápnika 4. stupňa sa vyskytovalo u 0,6 % pacientov liečených denosumabom a u 0,2 % pacientov liečených kyselinou zoledrónovou (pozri časť 4.4).

V dvoch klinických skúšaníach fázy II s jednou skupinou u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom bola hypokalcémia hlásená u 5,7 % pacientov. Žiadne nežiaduce udalosti sa nepovažovali za závažné.

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenala závažná symptomatická hypokalcémia (vrátane fatálnych prípadov), pričom väčšina prípadov sa vyskytovala počas prvých týždňov po začatí liečby. Príklady klinických prejavov závažnej symptomatickej hypokalcémie zahŕňali predĺženie QT intervalu, tetániu, kŕče a poruchy duševného stavu (vrátane kómy) (pozri časť 4.4). Príznaky hypokalcémie v klinických štúdiách zahŕňali parestéziu alebo stuhnutosť svalov, zášklby, spazmy a svalové kŕče.

Osteonekróza čeľuste (ONJ)

V klinických skúšaníach bol výskyt ONJ vyšší pri dlhšom trvaní expozície; ONJ bola diagnostikovaná aj po ukončení liečby denosumabom, pričom väčšina prípadov sa vyskytla do 5 mesiacov po podaní poslednej dávky. Pacienti s predchádzajúcou anamnézou ONJ alebo osteomyelitidy čeľuste, s aktívnym ochorením zubov alebo čeľuste vyžadujúcim chirurgický zákrok v ústach, s nezahojeným zubným chirurgickým zákrokom alebo zákrokom v ústach alebo

s akýmkoľvek plánovaným invazívnym stomatologickým zákrokom boli vylúčení z klinických skúšaní.

Vyšší výskyt ONJ medzi pacientmi liečenými denosumabom v porovnaní s kyselinou zoledrónovou sa pozoroval v klinických skúšaníach zameraných na prevenciu SRE. Najvyšší výskyt ONJ sa pozoroval v skúšaní fázy III u pacientov s mnohopočetným myelómom. V dvojito zaslepenej fáze liečby tohto skúšania bola ONJ potvrdená u 5,9 % pacientov liečených denosumabom (medián expozície 19,4 mesiaca; rozmedzie 1 – 52) a u 3,2 % pacientov liečených kyselinou zoledrónovou. Po ukončení dvojito zaslepenej fázy liečby tohto skúšania bola incidencia potvrdenej ONJ, upravená na pacientoroky, v skupine s denosumabom (medián expozície 19,4 mesiaca; rozmedzie 1 – 52) počas prvého roka liečby na 100 pacientorokov 2,0, v druhom roku 5,0 a potom 4,5. Medián času do ONJ bol 18,7 mesiaca (rozmedzie: 1 – 44).

V primárnych fázach liečby troch aktívne kontrolovaných klinických skúšaní fázy III u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti sa u 1,8 % pacientov liečených denosumabom (medián expozície 12,0 mesiaca; rozmedzie 0,1 – 40,5) a u 1,3 % pacientov liečených kyselinou zoledrónovou potvrdila ONJ. Klinické charakteristiky týchto prípadov boli medzi skupinami podobné. Medzi pacientmi s potvrdenou ONJ mala väčšina (81 % v oboch liečených skupinách) v anamnéze extrakciu zuba, slabú ústnu hygienu a/alebo používanie dentálneho aparátu. Väčšina pacientov dostávala alebo predtým dostala chemoterapiu.

Klinické skúšania u pacientov s karcinómom prsníka alebo prostaty zahŕňali rozšírenie liečebnej fázy denosumabu (medián celkovej expozície 14,9 mesiaca; rozmedzie 0,1 – 67,2). ONJ bola potvrdená u 6,9 % pacientov s karcinómom prsníka a s karcinómom prostaty počas fázy predĺženia liečby.

Celková incidencia potvrdenej ONJ upravená na pacientoroky bola na 100 pacientorokov 1,1 počas prvého roka liečby, v druhom roku 3,7 a potom 4,6. Medián času do ONJ bol 20,6 mesiaca (rozmedzie: 4 – 53).

Nerandomizovaná, retrospektívna, observačná štúdia s 2 877 pacientmi s rakovinou liečených denosumabom alebo kyselinou zoledrónovou vo Švédsku, Dánsku a Nórsku ukázala, že 5-ročné miery incidencie lekárske potvrdenej ONJ boli 5,7 % (95 % CI: 4,4; 7,3; medián času sledovania 20 mesiacov [rozmedzie 0,2 – 60]) v skupine pacientov, ktorí dostávali denosumab, a 1,4 % (95 % CI: 0,8; 2,3; medián času sledovania 13 mesiacov [rozmedzie 0,1 – 60]) v samostatnej skupine pacientov, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú. Päťročná miera incidencie ONJ u pacientov, ktorí prešli z kyseliny zoledrónovej na denosumab, bola 6,6 % (95 % CI: 4,2; 10,0; medián času sledovania 13 mesiacov [rozmedzie 0,2 – 60]).

V klinickom skúšaní fázy III u pacientov s nemetastatickým karcinómom prostaty (populácia pacientov, ktorým denosumab nie je indikovaný) a pri dlhšej expozícii liečbe až do 7 rokov bola incidencia potvrdenej ONJ upravená na pacientoroky na 100 pacientorokov počas prvého roka liečby 1,1, v druhom roku 3,0 a potom 7,1.

V dlhodobom nezaslepenom klinickom skúšaní fázy II u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom (štúdia 6, pozri časť 5.1) bola ONJ potvrdená u 6,8 % pacientov vrátane jedného dospievajúceho (medián počtu 34 dávok; rozmedzie 4 – 116). Pri ukončení skúšania bol medián času v skúšaní vrátane bezpečnostnej kontrolnej fázy 60,9 mesiaca (rozmedzie: 0 – 112,6). Incidencia potvrdenej ONJ upravená na pacientoroky bola celkovo 1,5 na 100 pacientorokov (0,2 na 100 pacientorokov počas prvého roka liečby, 1,5 v druhom roku, 1,8 v treťom roku, 2,1 vo štvrtom roku, 1,4 v piatom roku a potom 2,2). Medián času do ONJ bol 41 mesiacov (rozmedzie: 11 – 96).

Štúdia 7 sa vykonala s cieľom pokračovať v sledovaní účastníkov s GCTB, ktorí boli liečení v štúdiu 6, počas ďalších 5 alebo viac rokov. ONJ bola hlásená u 6 pacientov (11,8 %) z 51 vystavených pacientov s celkovým mediánom 42 dávok denosumabu. Tri z týchto prípadov ONJ boli lekárske potvrdené.

Hypersenzitívne reakcie súvisiace s liekom

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených denosumabom zaznamenali príhody precitlivenosti na liečivo vrátane zriedkavých príhod anafylaktických reakcií.

Atypické fraktúry femuru

V programe klinického skúšania boli celkovo menej často zaznamenané atypické fraktúry femuru u pacientov liečených denosumabom a s dlhším trvaním liečby sa riziko zvyšovalo. K udalostiam dochádzalo počas liečby a až do 9 mesiacov od ukončenia liečby (pozri časť 4.4).

V programe klinického skúšania zameraného na GCTB boli atypické fraktúry femuru zvyčajne zaznamenané u pacientov liečených denosumabom. V štúdiu 6 bol výskyt potvrdenej atypickej fraktúry femuru (*atypical femoral fracture*, AFF) na úrovni 0,95 % (5/526) u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom. V štúdiu 7 zameranej na následné sledovanie bol výskyt potvrdenej AFF na úrovni 3,9 % (2/51) pacientov vystavených denosumabu.

Muskuloskeletálna bolesť

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených denosumabom zaznamenala muskuloskeletálna bolesť vrátane závažných prípadov. V klinických skúšaniach bola muskuloskeletálna bolesť veľmi častá v oboch liečebných skupinách, s denosumabom aj kyselinou zoledrónovou. Muskuloskeletálna bolesť vedúca k prerušeniu skúmanej liečby bola menej častá.

Nová primárna malignita

V primárnych dvojito zaslepených fázach liečby štyroch aktívne kontrolovaných klinických skúšaní fázy III u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti bola nová primárna malignita hlásená u 54/3 691 (1,5 %) pacientov liečených denosumabom (medián expozície 13,8 mesiaca; rozmedzie: 1,0 – 51,7) a u 33/3 688 (0,9 %) pacientov liečených kyselinou zoledrónovou (medián expozície 12,9 mesiaca; rozmedzie: 1,0 – 50,8).

Kumulatívna incidencia po jednom roku bola 1,1 % pre denosumab a 0,6 % pre kyselinu zoledrónovú, v príslušnom poradí.

V žiadnom z hodnotení jednotlivých nádorových ochorení alebo skupín nádorových ochorení nebola zjavná žiadna súvislosť s liečbou.

U pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom bol v štúdiu 6 výskyt novej malignity, vrátane malignít postihujúcich kosti a nepostihujúcich kosti, na úrovni 3,8 % (20/526). V štúdiu 7 zameranej na následné sledovanie bol výskyt na úrovni 11,8 % (6/51) pacientov vystavených denosumabu.

Lichenoidné liekové erupcie

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov hlásené lichenoidné liekové erupcie (napr. reakcie typu lichen planus).

Pediatrická populácia

Denosumab sa skúmal v nezaslepenom skúšaní, do ktorého bolo zaradených 28 dospievajúcich s vyvinutým skeletom s obrovskobunkovým kostným nádorom. Na základe týchto obmedzených údajov sa zdá, že profil nežiaducich účinkov je podobný ako u dospelých.

Po uvedení lieku na trh bola u pediatrických pacientov hlásená klinicky významná hyperkalcémia po ukončení liečby (pozri časť 4.4).

Iné osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V klinickej štúdii s pacientmi bez pokročilého karcinómu s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo na dialýze existuje vyššie riziko vzniku hypokalcémie pri chýbajúcej suplementácii vápnikom. Riziko vzniku hypokalcémie počas liečby denosumabom je vyššie so zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek. V klinickej štúdii s pacientmi bez pokročilého karcinómu sa u 19 % pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) a u 63 % pacientov na dialýze vyvinula hypokalcémia napriek suplementácii vápnikom. Celková incidencia klinicky významnej hypokalcémie bola 9 %.

Sprievodné zvýšenie parathormónu sa pozorovalo aj u pacientov liečených denosumabom, ktorí trpeli ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo ktorí boli na dialýze. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je obzvlášť dôležité monitorovanie hladín vápnika a adekvátny prísun vápnika a vitamínu D (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním. Denosumab sa v klinických štúdiách podával v dávkach až do 180 mg každé 4 týždne a 120 mg týždenne počas 3 týždňov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorení kostí – iné liečivá ovplyvňujúce stavbu a mineralizáciu kostí, ATC kód: M05BX04

Denbrayce je podobný biologický liek. Podrobné informácie sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizmus účinku

RANKL existuje ako transmembránový alebo rozpustný proteín. RANKL je nevyhnutný na tvorbu, funkciu a prežívanie osteoklastov, jediného typu buniek zodpovedného za kostnú resorpciu. Zvýšená aktivita osteoklastov, stimulovaná RANKL, je kľúčovým sprostredkovateľom odbúravania kostí pri metastázujúcom ochorení kostí a mnohopočetnom myelóme. Denosumab je ľudská monoklonálna protilátka (IgG2), ktorej cieľom je RANKL a ktorá sa na neho viaže s vysokou afinitou a špecifickosťou, pričom zabraňuje interakcii RANKL/RANK, čo vedie k poklesu počtu a funkcie osteoklastov, čím znižuje kostnú resorpciu a deštrukciu kosti spôsobenú nádorovým ochorením.

Obrovskobunkové kostné nádory sú charakterizované neoplastickými stromálnymi bunkami, ktoré exprimujú RANK ligand, a obrovskými bunkami podobnými osteoklastom, ktoré exprimujú RANK. U pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom sa denosumab viaže na RANK ligand, čo výrazne znižuje alebo eliminuje obrovské bunky podobné osteoklastom. V dôsledku toho je znížená osteolýza a stróma proliferatívneho nádoru je nahradená neproliferatívnou, diferencovanou novou kosťou s veľkou hustotou.

Farmakodynamické účinky

V klinických štúdiách fázy II u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti spôsobilo subkutánne (s.c.) podávanie denosumabu každé 4 týždne (Q4W) alebo každých 12 týždňov rýchle zníženie markerov kostnej resorpcie (uNTx/Cr, sérový CTx) s mediánom zníženia približne o 80 % pre uNTx/Cr vyskytujúce sa v priebehu 1 týždňa bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu bisfosfonátmi alebo východiskovú uNTx/Cr hladinu. V klinických skúšaníach fázy III s pacientmi s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti sa medián zníženia uNTx/Cr približne o 80 % udržiaval počas 49 týždňov liečby denosumabom (120 mg každé Q4W).

Imunogenicita

Počas liečby denosumabom sa môžu vytvoriť protilátky proti denosumabu. Nebola pozorovaná žiadna zjavná korelácia tvorby protilátok s farmakokinetikou, klinickou odpoveďou alebo nežiaducou udalosťou.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u pacientov s kostnými metastázami zo solídnych tumorov

Účinnosť a bezpečnosť denosumabu podávaného subkutánne v dávke 120 mg každé 4 týždne alebo kyseliny zoledrónovej podávanej i.v. v dávke 4 mg (dávka upravená podľa zníženej funkcie obličiek) každé 4 týždne sa porovnávali v troch randomizovaných, dvojito zaslepených, aktívne kontrolovaných štúdiách u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti, neliečených i.v. bisfosfonátmi: u dospelých s karcinómom prsníka (štúdia 1), inými solídnymi tumorami alebo mnohopočetným myelómom (štúdia 2) a s hormonálne refraktérnym karcinómom prostaty (štúdia 3). V týchto aktívne kontrolovaných klinických skúšaníach sa bezpečnosť hodnotila u 5 931 pacientov. Pacienti s predchádzajúcou anamnézou ONJ alebo osteomyelitídou čeluste, aktívnym ochorením zubov alebo čeluste, ktoré si vyžaduje chirurgický zákrok v ústach, nevyliceným chirurgickým zákrokom zubov/úst alebo akýmkoľvek plánovaným invazívnym stomatologickým zákrokom neboli vhodní na zaradenie do týchto štúdií. Primárne a sekundárne koncové ukazovatele hodnotili výskyt jednej alebo viacerých príhod súvisiacich so skeletom (SRE). V štúdiách preukazujúcich superioritu denosumabu oproti kyseline zoledrónovej bol pacientom ponúknutý nezaslepený denosumab vo vopred špecifikovanej 2-ročnej extenzii liečebnej fázy. SRE bola definovaná ako niektorá z nasledujúcich príhod: patologická fraktúra (vertebrálna alebo nevertebrálna), ožarovanie kosti (vrátane použitia rádioizotopov), chirurgický zákrok na kosti alebo kompresia miechy.

Denosumab znížil riziko rozvoja SRE a rozvoja mnohopočetných SRE (prvých a následných) u pacientov s kostnými metastázami zo solídnych tumorov (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Výsledky účinnosti u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti

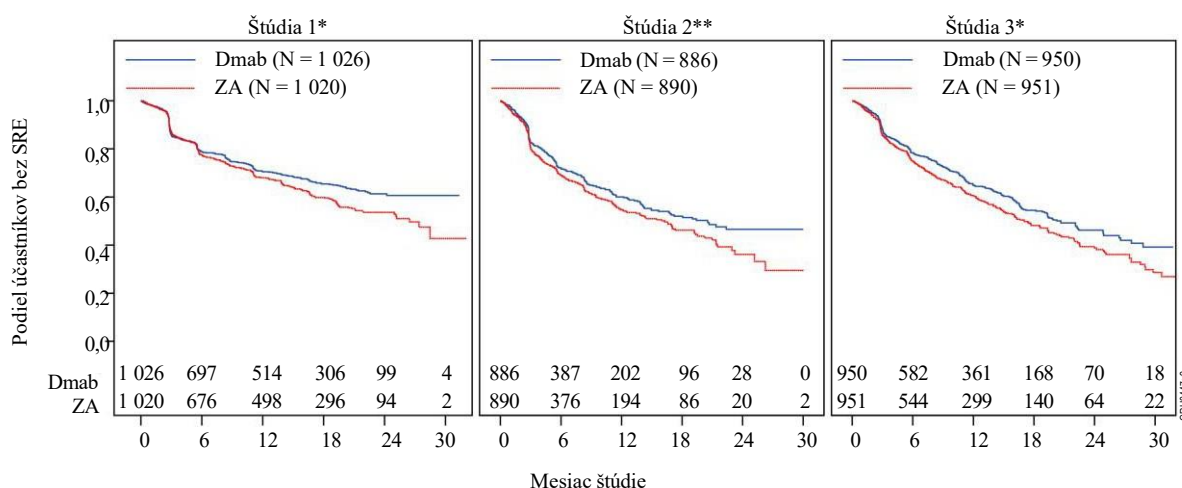
	Štúdia 1 karcinóm prsníka		Štúdia 2 iné solídne tumory** alebo mnohopočetný myelóm		Štúdia 3 karcinóm prostaty		Kombinovaná analýza pri pokročilých nádoroch	
	denosumab	kyselina zoledró- nová	denosumab	kyselina zoledró- nová	denosumab	kyselina zoledró- nová	denosumab	kyselina zoledró- nová
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Prvá SRE								
Medián času (mesiace)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Rozdiel v mediáne času (mesiace)	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	

	Štúdia 1 karcinóm prsníka		Štúdia 2 iné solídne tumory** alebo mnohopočetný myelóm		Štúdia 3 karcinóm prostaty		Kombinovaná analýza pri pokročilých nádoroch	
Non-inferiorita/Superiorita p-hodnoty	< 0,0001 [†] /0,0101 [†]		0,0007 [†] /0,0619 [†]		0,0002 [†] /0,0085 [†]		< 0,0001/< 0,0001	
Podiel pacientov (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Prvá a následná SRE*								
Priemerný počet/pacient	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Pomer výskytu (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	
Superiorita p-hodnota	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
Prvá SRE alebo HCM								
Medián času (mesiace)	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	
Superiorita p-hodnota	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Prvé ožarovanie kosti								
Medián času (mesiace)	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	
Superiorita p-hodnota	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = nedosiahnutý; NA = neaplikovateľné; HCM = hyperkalciémia nádorového ochorenia; SMR = miera skeletálnej morbidity; HR = pomer rizika; RRR = zníženie relatívneho rizika; [†]Upravené p-hodnoty sú uvedené pre štúdie 1, 2 a 3 (koncové ukazovatele prvej SRE a prvej a následnej SRE); *Tvorí časom všetky príhody súvisiace so skeletom; počítajú sa len príhody vyskytujúce sa ≥ 21 dní po predchádzajúcej príhode.

** Vrátane NSCLC, karcinómu renálnych buniek, kolorektálneho karcinómu, malobunkového karcinómu pľúc, karcinómu močového mechúra, karcinómu hlavy a krku, GI/genitourinárneho karcinómu a iných s výnimkou karcinómu prsníka a prostaty.

Obrázok 1. Kaplanove-Meierove odhady času do prvej SRE v štúdií



Dmab = denosumab 120 mg Q4W

ZA = kyselina zoledrónová 4 mg Q4W

N = počet randomizovaných účastníkov

* = štatisticky významné pre superioritu; ** = štatisticky významné pre non-inferioritu

Progresia ochorenia a celkové prežívanie s kostnými metastázami zo solídnych tumorov

Progresia ochorenia bola podobná medzi denosumabom a kyselinou zoledrónovou vo všetkých troch štúdiách a vo vopred špecifikovanej analýze kombinácie všetkých troch štúdií.

V štúdiách 1, 2 a 3 bolo celkové prežívanie vyvážené medzi denosumabom a kyselinou

zoledrónovou u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti: pacienti s karcinómom prsníka (pomer rizika a 95 % CI bol 0,95 [0,81; 1,11]), pacienti s karcinómom prostaty (pomer rizika a 95 % CI bol 1,03 [0,91; 1,17]) a pacienti s inými solídnymi tumormi alebo mnohopočetným myelómom (pomer rizika a 95 % CI bol 0,95 [0,83; 1,08]). Post hoc analýza v štúdií 2 (pacienti s inými solídnymi tumormi alebo mnohopočetným myelómom) skúmala celkové prežívanie s použitím stratifikácie pre 3 typy nádorov (nemalobunkový karcinóm pľúc, mnohopočetný myelóm a iné). Celkové prežívanie bolo dlhšie pre denosumab v prípade nemalobunkového karcinómu pľúc (pomer rizika [95 % CI] 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) a dlhšie pre kyselinu zoledrónovú v prípade mnohopočetného myelómu (pomer rizika [95 % CI] 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) a podobné medzi denosumabom a kyselinou zoledrónovou v prípade iných typov nádorov (pomer rizika [95 % CI] 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894). Táto štúdia nekontrolovala prognostické faktory a antineoplastické liečby. V kombinovanej vopred špecifikovanej analýze štúdií 1, 2 a 3 bolo celkové prežívanie podobné medzi denosumabom a kyselinou zoledrónovou (pomer rizika a 95 % CI 0,99 [0,91; 1,07]).

Vplyv na bolesť

Čas do zlepšenia bolesti (t. j. pokles o ≥ 2 body z východiskového BPI-SF skóre najhoršej bolesti) bol podobný pre denosumab a kyselinu zoledrónovú v každej štúdií a integrovaných analýzach. V post-hoc analýze kombinovaného súboru dát sa medián času do zhoršenia bolesti (> 4 -bodové skóre najhoršej bolesti) u pacientov s miernou alebo žiadnou bolesťou oneskoril pre denosumab v porovnaní s kyselinou zoledrónovou (198 dní oproti 143 dňom) ($p = 0,0002$).

Klinická účinnosť u pacientov s mnohopočetným myelómom

Denosumab bol hodnotený v medzinárodnej, randomizovanej (1 : 1), dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií porovnávajúcej denosumab s kyselinou zoledrónovou u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom, štúdia 4.

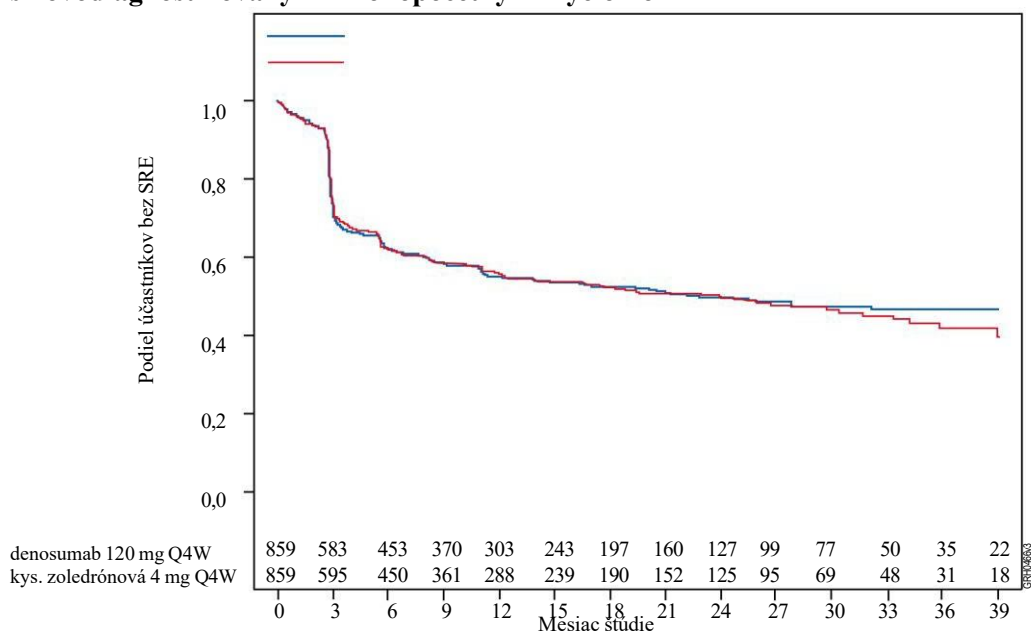
V tejto štúdií bolo randomizovaných 1 718 pacientov s mnohopočetným myelómom s aspoň jednou kostnou léziou, ktorí dostávali 120 mg denosumabu subkutánne každé 4 týždne (Q4W) alebo 4 mg kyseliny zoledrónovej intravenózne (i.v.) každé 4 týždne (dávka upravená pre funkciu obličiek). Primárnym meradlom výsledku bolo preukázanie non-inferiority času do prvej príhody súvisiacej so skeletom (SRE) počas štúdie v porovnaní s kyselinou zoledrónovou. Sekundárne meradlá výsledku zahŕňali superioritu času do prvej SRE, superioritu času do prvej a následnej SRE a celkové prežívanie. SRE bola definovaná ako niektorá z nasledujúcich príhod: patologická fraktúra (vertebrálna alebo nevertebrálna), ožarovanie kosti (vrátane použitia rádioizotopov), chirurgický zákrok na kosti alebo kompresia miechy.

V oboch liečebných skupinách 54,5 % pacientov zamýšľalo podstúpiť autológnu transplantáciu PBSC, 95,8 % pacientov využilo/plánovalo využiť nový antimyelómový liek (nové liečebné postupy zahŕňajú bortezomib, lenalidomid alebo talidomid) v prvej línii liečby a 60,7 % pacientov malo predchádzajúcu SRE. Počet pacientov v oboch liečebných skupinách so štádiom I, II a III podľa ISS v čase stanovenia diagnózy bol 32,4 %, 38,2 % a 29,3 %, v príslušnom poradí.

Medián počtu podaných dávok bol 16 pri denosumabe a 15 pri kyseline zoledrónovej.

Výsledky účinnosti zo štúdie 4 sú uvedené na obrázku 2 a v tabuľke 3.

Obrázok 2. Kaplanov-Meierov graf pre čas do prvej SRE počas štúdie u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom



Tabuľka 3. Výsledky účinnosti pre denosumab v porovnaní s kyselinou zoledrónovou u pacientov s novodiagnostikovaným mnohopočetným myelómom

	Denosumab (N = 859)	Kyselina zoledrónová (N = 859)
Prvá SRE		
Počet pacientov, ktorí mali SRE (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Medián času do SRE (mesiace)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Pomer rizika (95 % CI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Prvá a následná SRE		
Priemerný počet príhod/pacientov	0,66	0,66
Pomer rizika (95 % CI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Miera skeletálnej morbidity za rok	0,61	0,62
Prvá SRE alebo HCM		
Medián času (mesiace)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Pomer rizika (95 % CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Prvé ožarovanie kosti		
Pomer rizika (95 % CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Celkové prežívanie		
Pomer rizika (95 % CI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = nemožno odhadnúť

HCM = hyperkalcémia nádorového ochorenia

Klinická účinnosť a bezpečnosť u dospelých a dospievajúcich s vyvinutým skeletom s obrovskobunkovým kostným nádorom

Bezpečnosť a účinnosť denosumabu sa skúmali v dvoch nezaslepených klinických skúšaníach

fázy II s jednou liečebnou skupinou (štúdie 5 a 6) zahŕňajúcich 554 pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom, ktorý bol buď neresekovateľný, alebo u ktorého by chirurgická resekcia bola spojená so závažnou morbiditou, a v prospektívnej, multicentrickej, nezaslepanej štúdii fázy IV (štúdia 7), ktorá poskytla dlhodobé následné sledovanie bezpečnosti u pacientov, ktorí dokončili štúdiu 6. Pacienti dostávali 120 mg denosumabu subkutánne každé 4 týždne s nárazovou dávkou 120 mg v 8. a 15. dni. Pacienti, u ktorých bolo podávanie denosumabu ukončené, boli na minimálne 60 mesiacov zaradení do bezpečnostnej kontrolnej fázy. Opätovná liečba denosumabom počas bezpečnostnej kontroly bola povolená u pacientov, u ktorých sa pôvodne prejavovala odpoveď na denosumab (napr. v prípade rekurentného ochorenia).

Do štúdie 5 bolo zaradených 37 dospelých pacientov s histologicky potvrdeným neresekovateľným alebo rekurentným obrovskobunkovým kostným nádorom. Hlavné meradlo výsledku skúšania bola miera odpovede definovaná ako buď 90 % eliminácia obrovských buniek v porovnaní s východiskovými hodnotami (alebo kompletná eliminácia obrovských buniek v prípadoch, kde obrovské bunky predstavovali < 5 % nádorových buniek), alebo chýbajúca progresia cieľovej lézie potvrdená rádiografickými meraniami v prípadoch, kde histopatológia nebola k dispozícii. Z 35 pacientov zahrnutých do analýzy účinnosti zaznamenalo 85,7 % (95 % CI: 69,7; 95,2) odpoveď na liečbu denosumabom. Všetkých 20 pacientov (100 %) s histologickým vyšetrením splnilo kritériá odpovede na liečbu. Zo zvyšných 15 pacientov sa u 10 (67 %) rádiografickými meraniami nezistila progresia cieľovej lézie.

Do štúdie 6 bolo zaradených 535 dospelých alebo dospievajúcich s vyvinutým skeletom s obrovskobunkovým kostným nádorom. Z týchto pacientov bolo 28 vo veku 12 – 17 rokov. Pacienti boli zaradení do jednej z troch skupín: skupina 1 zahŕňala pacientov s chirurgicky neliečiteľným ochorením (napr. lézie v sakrálnej či spinálnej oblasti alebo viacnásobné lézie vrátane metastáz v pľúcach); skupina 2 zahŕňala pacientov s chirurgicky liečiteľným ochorením, ktorých plánovaný chirurgický zákrok bol spojený so závažnou morbiditou (napr. resekcia kĺbu, amputácia končatiny alebo hemipelvektómia); skupina 3 zahŕňala pacientov, ktorí sa predtým zúčastnili štúdie 5 a boli preregistrovaní do tejto štúdie. Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť bezpečnostný profil denosumabu u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom. Sekundárne meradlá výsledku štúdie zahŕňali čas do progresie ochorenia (na základe zistení skúšajúceho) pre skupinu 1 a pomer pacientov bez akéhokoľvek chirurgického zákroku v 6. mesiaci pre skupinu 2.

V skupine 1 pri konečnej analýze vykazovalo 28 z 260 liečených pacientov (10,8 %) progresiu ochorenia. V skupine 2, 219 z 238 (92,0 %; 95 % CI: 87,8 %, 95,1 %) hodnotiteľných pacientov liečených denosumabom nepodstúpilo chirurgický zákrok do 6. mesiaca. Z 239 pacientov v skupine 2 s umiestnením cieľovej lézie podľa východiskového stavu alebo v rámci štúdie nie v pľúcach ani mäkkom tkanive sa celkovo 82 účastníkov (34,3 %) dokázalo vyhnúť chirurgickému zákroku v rámci štúdie. Z celkového pohľadu boli výsledky účinnosti u dospievajúcich s vyvinutým skeletom podobné tým, ktoré boli pozorované u dospelých.

Do štúdie 7 bolo zaradených 85 dospelých pacientov, ktorí boli predtým zaradení do štúdie 6 a ktorí ju dokončili. U pacientov bola povolená liečba denosumabom v súvislosti s GCTB a všetci pacienti boli sledovaní počas 5 rokov. Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť dlhodobý bezpečnostný profil denosumabu u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom.

Vplyv na bolesť

Pri konečnej analýze sa v kombinovaných skupinách 1 a 2 zaznamenal klinicky významný pokles najhoršej bolesti (t. j. pokles o ≥ 2 body oproti východiskovému stavu) u 30,8 % rizikových pacientov (t. j. u tých, ktorí mali na začiatku skóre najhoršej bolesti ≥ 2) v priebehu 1 týždňa liečby a ≥ 50 % v 5. týždni. Tieto zlepšenia bolesti sa udržali vo všetkých nasledujúcich hodnoteniach.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s denosumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii príhod súvisiacich

so skeletom u pacientov s kostnými metastázami a v podskupinách pediatrickej populácie vo veku do 12 rokov v liečbe obrovskobunkového kostného nádoru (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

V štúdií 6 sa denosumab hodnotil v podskupine 28 dospievajúcich pacientov (vo veku 13 – 17 rokov) s obrovskobunkovým kostným nádorom s vyvinutým skeletom, definovaným ako minimálne jedna vyvinutá dlhá kosť (napr. uzavretá epifyzárna rastová platnička humeru) a telesná hmotnosť ≥ 45 kg. U jedného dospievajúceho pacienta s chirurgicky neliečiteľným ochorením (N = 14) sa vyskytla rekurencia ochorenia počas počiatočnej liečby. Trinásť zo 14 pacientov s chirurgicky liečiteľným ochorením, ktorých plánovaný chirurgický zákrok bol spojený so závažnou morbiditou, nepodstúpili chirurgický zákrok do 6. mesiaca.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní bola biologická dostupnosť 62 %.

Biotransformácia

Denosumab, rovnako ako prirodzené imunoglobulíny, tvoria výhradne aminokyseliny a sacharidy a je nepravdepodobné, že by bol eliminovaný prostredníctvom metabolických mechanizmov pečene. Predpokladá sa, že jeho metabolizmus a eliminácia prebiehajú rovnakým spôsobom a dráhami ako klírens imunoglobulínov, čo vedie k degradácii na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminácia

U pacientov s pokročilým nádorovým ochorením, ktorí dostávali mnohonásobné dávky 120 mg každé 4 týždne, sa pozorovala približne dvojnásobná kumulácia v sérových koncentráciách denosumabu a rovnovážny stav sa dosiahol do 6 mesiacov, čo je v súlade s farmakokinetikou nezávislou od času. U pacientov s mnohopočetným myelómom, ktorí dostávali 120 mg každé štyri týždne, sa medián najnižších hladín medzi 6. a 12. mesiacom líšil menej ako o 8 %. U pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom, ktorí dostávali 120 mg každé 4 týždne s nárazovou dávkou 8. a 15. deň, sa rovnovážne hladiny dosiahli v priebehu prvého mesiaca liečby. Medzi 9. a 49. týždňom sa medián najnižších hladín líšil o menej ako 9 %. U pacientov, ktorí prerušili liečbu 120 mg každé 4 týždne, bol priemerný polčas 28 dní (rozmedzie 14 až 55 dní).

Farmakokinetická analýza populácie nenaznačuje klinicky významné zmeny v systémovej expozícii denosumabu v rovnovážnom stave vzhľadom na vek (18 až 87 rokov), rasu/etnickú príslušnosť (skúmaní černoši, Hispánci, Ázijčania a belosi), pohlavie alebo typy solídnych tumorov alebo pacientov s mnohopočetným myelómom. Zvýšenie telesnej hmotnosti bolo spojené so znížením systémovej expozície a naopak. Zmeny sa nepovažovali za klinicky významné, pretože farmakodynamické účinky na základe markerov kostného obratu sa zhodovali v širokom rozmedzí telesnej hmotnosti.

Linearita/nelinearita

Denosumab vykazoval pri dávkovaní v širokom rozmedzí dávok nelineárnu farmakokinetiku, ale so vzostupmi úmernými dávke pri podaní dávok 60 mg (alebo 1 mg/kg) a vyšších. Nelinearita je pravdepodobne spôsobená saturovateľnou „*target – mediated*“ cestou eliminácie, ktorá sa uplatňuje pri nízkych koncentráciách.

Porucha funkcie obličiek

V štúdiách s denosumabom (60 mg, n = 55 a 120 mg, n = 32) u pacientov bez pokročilého nádorového ochorenia, ale s rôznym stupňom renálnej funkcie vrátane pacientov na dialýze nemal

stupeň poruchy funkcie obličiek žiadny vplyv na farmakokinetiku denosumabu; preto úprava dávky z dôvodu poruchy funkcie obličiek nie je potrebná. Pri liečbe denosumabom nie je potrebné monitorovanie obličiek.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnila žiadna špecifická štúdia. Vo všeobecnosti nie sú monoklonálne protilátky eliminované prostredníctvom metabolických mechanizmov pečene. Nepredpokladá sa, že by farmakokinetika denosumabu bola ovplyvnená poruchou funkcie pečene.

Starší pacienti

Medzi geriatrickými pacientmi a mladšími pacientmi sa nepozorovali žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti alebo účinnosti. Kontrolované klinické štúdie denosumabu u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti vo veku viac ako 65 rokov odhalili podobnú účinnosť a bezpečnosť u starších i mladších pacientov. U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

U dospievajúcich s vyvinutým skeletom (vo veku 12 – 17 rokov) s obrovskobunkovým kostným nádorom, ktorí dostávali 120 mg každé 4 týždne s nárazovou dávkou v 8. a 15. dni, bola farmakokinetika denosumabu podobná hodnotám pozorovaným u dospelých pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Keďže biologická aktivita denosumabu pri zvieratách je špecifická pre nehumánne primáty, hodnotenie geneticky modifikovaných (knokautovaných) myší alebo používanie iných biologických inhibítorov dráhy RANK/RANKL, ako je OPG-Fc a RANK-Fc, boli použité na hodnotenie farmakodynamických vlastností denosumabu na modeloch hlodavcov.

Pri modeloch myší s kostnými metastázami ľudského karcinómu prsníka pozitívneho a negatívneho na receptor estrogénu, karcinómu prostaty a nemalobunkového karcinómu pľúc OPG-Fc znížil osteolytické, osteoblastické a osteolytické/osteoblastické lézie, oneskoril tvorbu kostných metastáz *de novo* a znížil rast tumoru v kosti. Pri kombinácii OPG-Fc s hormonálnou liečbou (tamoxifénom) alebo chemoterapiou (docetaxelom) v týchto modeloch sa zistila aditívna inhibícia rastu tumoru v kosti pri karcinóme prsníka, prostaty alebo pľúc. Pri myšom modeli indukcie tumoru prsnej žľazy RANK-Fc znížil hormónmi indukovanú proliferáciu epitelu prsnej žľazy a oneskoril vývoj nádoru.

Štandardné testy na preskúmanie genotoxického potenciálu denosumabu sa nehodnotili, pretože takéto testy nie sú dôležité pre túto molekulu. Vzhľadom na svoju povahu je však nepravdepodobné, že by mal denosumab nejaký genotoxický potenciál.

V dlhodobých štúdiách na zvieratách sa nehodnotil karcinogénny potenciál denosumabu.

V štúdiách toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní opiciam rodu *Cynomolgus* dávky denosumabu, ktoré mali za následok systémovú expozíciu 2,7- až 15-krát vyššiu, ako je odporúčaná dávka u ľudí, nemali žiadny vplyv na kardiovaskulárnu fyziológiu, samčiu alebo samičiu reprodukciu ani nespôsobili špecifickú toxicitu cieľového orgánu.

V štúdiu s opicami rodu *Cynomolgus*, ktoré dostávali denosumab počas obdobia zodpovedajúceho prvému trimestru gravidity, dávky denosumabu, ktoré mali za následok systémovú expozíciu 9-krát vyššiu, ako je odporúčaná dávka u ľudí, neindukovali toxicitu u matky ani fetálne poškodenie počas obdobia zodpovedajúceho prvému trimestru, hoci fetálne lymfatické uzliny sa nevyšetrovali.

V ďalšej štúdiu s opicami rodu *Cynomolgus*, ktoré dostávali denosumab počas gravidity

v systémových expozíciách 12-násobne vyšších, ako je dávka u ľudí, sa zistil nárast narodených mŕtvych plodov a postnatálnej mortality; abnormálny rast kostí, čo má za následok zníženú pevnosť kostí, zníženú hematopoézu a chybné postavenie zubov; chýbajúce periférne lymfatické uzliny a zníženie neonatálneho rastu. Nepozoroval sa žiadny nežiaduci vplyv na reprodukciu. Po 6-mesačnom období po pôrode kostné zmeny ustúpili a nezistil sa žiadny vplyv na prerezávanie zubov. Účinky na lymfatické uzliny a chybné postavenie zubov pretrvávali a pri jednom zvierati sa pozorovala minimálna až stredná mineralizácia v mnohých tkanivách (neistá súvislosť s liečbou). Nezistil sa žiadny dôkaz o riziku pre matku pred pôrodom; počas pôrodu sa zriedkavo vyskytovali nežiaduce účinky u matky. Vývin mliečnej žľazy u matky bol normálny.

V predklinických štúdiách skúmajúcich kvalitu kostí pri opiciach dlhodobo liečených denosumabom boli zníženia kostného obratu spojené so zlepšením pevnosti kostí a normálnou histológiou kostí.

Pri samčekom geneticky modifikovaných myši exprimujúcich huRANKL („knock-in“ myši), ktoré boli vystavené transkortikálnej fraktúre, denosumab oneskoril odstránenie chrupky a remodeláciu kalusu fraktúry v porovnaní s kontrolou, biomechanická sila však nebola negatívne ovplyvnená.

V predklinických štúdiách s knokautovanými myšami, ktorým chýba RANK alebo RANKL, sa pozorovala chýbajúca laktácia z dôvodu inhibície vývinu prsnej žľazy (vývin lobulo-alveolárnej žľazy počas gravidity) a tieto myši vykazovali poruchu vývinu lymfatickej uzliny. Neonatálne RANK/RANKL knokautované myši vykazovali zníženú telesnú hmotnosť, znížený rast kostí, zmenené rastové platničky a chýbanie prerezávania zubov. V štúdiách s neonatálnymi potkanmi, ktorým sa podávali inhibítory RANKL, sa pozoroval aj znížený rast kostí, zmenené rastové platničky a zhoršené prerezávanie zubov a tieto zmeny boli po vysadení dávkovania inhibítora RANKL čiastočne reverzibilné. Dospievajúce primáty, ktorým sa podávali 2,7- a 15-násobne vyššie dávky denosumabu (dávka 10 a 50 mg/kg), ako je klinická expozícia, mali abnormálne rastové platničky. Preto môže liečba denosumabom poškodiť rast kostí u detí s otvorenými rastovými platničkami a môže inhibovať prerezávanie zubov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľadová kyselina octová*
hydroxid sodný (na úpravu pH)*
sorbitol (E420)
polysorbát 20 (E432)
voda na injekcie

* acetátový tlmivý roztok je tvorený zmiešaním kyseliny octovej s hydroxidom sodným roztok s pH od 5,0 do 5,5.

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po vybratí z chladničky sa Denbrayce môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) do 30 dní v pôvodnom obale. Musí sa použiť v priebehu týchto 30 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

1,7 ml roztoku v injekčnej liekovke na jednorazové použitie (z číreho skla 2R typu I) so zátkou (elastomérovou pokrytou fluoropolymérom) a tesnením (hliníkovým) s odklápacím viečkom.

Veľkosti balenia: 1 alebo 3 injekčné liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

- Pred podaním sa má roztok vizuálne skontrolovať. Roztok môže obsahovať stopové množstvá priesvitných až bielych proteínových častíc. Roztok neaplikujte, ak je zakalený alebo zmenil sfarbenie.
- Netraste.
- Pred aplikáciou injekcie nechajte injekčnú liekovku dosiahnuť izbovú teplotu (do 25 °C), aby ste zabránili reakcii v mieste podania, a aplikujte pomaly.
- Má sa aplikovať celý obsah injekčnej liekovky.
- Na podávanie denosumabu sa odporúča použiť ihlu 27 G.
- Do injekčnej liekovky sa nemá opakovane prenikať.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28,
28050 Madrid
Španielsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1936/001
EU/1/25/1936/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. júna 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) BIOLOGICKÉHO LIEČIVA (BIOLOGICKÝCH LIEČIV) A VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) biologického liečiva (biologických liečiv)

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španielsko

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Španielsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí zavedenie informačnej karty pacienta o osteonekróze čeluste.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Denbrayce 120 mg injekčný roztok
denosumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mg denosumabu v 1,7 ml roztoku (70 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ladová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 20, voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

1 injekčná liekovka na jednorazové použitie

3 injekčné liekovky na jednorazové použitie

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Netraste.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Neuchovávajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28,
28050 Madrid
Španielsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1936/001 - 1 injekčná liekovka na jednorazové použitie
EU/1/25/1936/002 - 3 injekčné liekovky na jednorazové použitie

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Denbrayce 120 mg injekčný roztok
denosumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

1,7 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Denbrayce 120 mg injekčný roztok denosumab

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Váš lekár vám poskytne informačnú kartu pacienta obsahujúcu dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré potrebujete vedieť pred svojou liečbou liekom Denbrayce a počas nej.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Denbrayce a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Denbrayce
3. Ako používať liek Denbrayce
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Denbrayce
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Denbrayce a na čo sa používa

Čo je Denbrayce a ako účinkuje?

Denbrayce obsahuje denosumab, bielkovinu (monoklonálnu protilátku), ktorá pôsobí tak, že spomaľuje odbúravanie kostí spôsobené rozširovaním nádorového ochorenia do kosti (kostné metastázy) alebo obrovskobunkovým kostným nádorom.

Denbrayce sa používa u dospelých s pokročilým nádorovým ochorením na prevenciu závažných komplikácií spôsobených kostnými metastázami (napr. zlomenina, tlak na miechu alebo potreba ožarovania alebo chirurgického zákroku).

Denbrayce sa používa aj u dospelých a dospievajúcich s ukončeným rastom kostí na liečbu obrovskobunkového kostného nádoru, ktorý nie je možné liečiť chirurgicky alebo keď chirurgický zákrok nie je vhodný.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete liek Denbrayce

Nepoužívajte liek Denbrayce

- ak ste alergický na denosumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Váš zdravotnícky pracovník vám nepodá liek Denbrayce, ak máte veľmi nízku hladinu vápnika v krvi, ktorá sa neliečila.

Váš zdravotnícky pracovník vám nepodá liek Denbrayce, ak máte nezahojené rany spôsobené

stomatologickým zákrokom alebo chirurgickým zákrokom v ústach.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať liek Denbrayce, obráťte sa na svojho lekára.

Doplňky vápnika a vitamín D

Počas liečby denosumabom je potrebné, aby ste užívali doplnky vápnika a vitamínu D, pokiaľ nemáte vysokú hladinu vápnika v krvi. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva. Ak je hladina vápnika vo vašej krvi nízka, váš lekár sa môže rozhodnúť podávať vám doplnky vápnika pred začatím liečby liekom Denbrayce.

Nízke hladiny vápnika v krvi

Okamžite oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby denosumabom vyskytnú spazmy, záškľby alebo kŕče vo svaloch a/alebo znečítľivenie alebo mravčenie v prstoch na rukách, nohách alebo v okolí úst a/alebo záchvaty, zmätenosť a strata vedomia. Môžete mať nízke hladiny vápnika v krvi.

Porucha funkcie obličiek

Oznámte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali závažné problémy s obličkami, zlyhanie obličiek alebo ste potrebovali dialýzu, čo môže zvýšiť riziko výskytu nízkej hladiny vápnika v krvi, najmä ak nebudete užívať doplnky vápnika.

Problémy s ústami, zubami alebo čeľusťou

U pacientov, ktorí používali injekcie denosumabu na stavy súvisiace s nádorovým ochorením, bol vedľajší účinok nazývaný osteonekróza čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste) hlásený často (môže postihovať menej ako 1 z 10 osôb). Osteonekróza čeľuste sa môže vyskytnúť aj po ukončení liečby.

Je dôležité pokúsiť sa zabrániť vzniku ONJ, pretože môže ísť o bolestivý stav, ktorý sa dá ťažko liečiť. Aby ste znížili riziko rozvoja osteonekrózy čeľuste, je potrebné prijať niekoľko opatrení:

- Pred začatím liečby povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak máte nejaký problém s ústnou dutinou alebo zubami. Váš lekár môže odložiť začatie vašej liečby, ak máte v ústach nezahojené rany spôsobené stomatologickými zákrokmi alebo chirurgickým zákrokom v ústach. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste pred liečbou denosumabom absolvovali stomatologické vyšetrenie.
- Počas liečby musíte dodržiavať správnu ústnu hygienu a pravidelne absolvovať prehliadky u zubára. Ak nosíte zubné náhrady, mali by ste zabezpečiť, aby boli správne nasadené.
- Ak podstupujete stomatologickú liečbu alebo podstupíte stomatologický chirurgický zákrok (napr. vytrhnutie zuba), informujte svojho lekára o stomatologickej liečbe a svojmu zubárovi oznámte, že ste liečený denosumabom.
- Okamžite kontaktujte svojho lekára a zubára, ak sa u vás vyskytnú akékoľvek problémy v ústnej dutine alebo so zubami, ako je pohyblivosť zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa rany či výtok z úst, pretože to môžu byť prejavy osteonekrózy čeľuste.

Pacienti, ktorí podstupujú chemoterapiu a/alebo rádioterapiu, užívajú steroidy alebo antiangiogénne lieky (používané na liečbu nádorových ochorení), podstupujú stomatologický zákrok, nedostávajú bežnú stomatologickú starostlivosť, majú ochorenie ďasien alebo sú fajčiari, majú zvýšené riziko rozvoja osteonekrózy čeľuste.

Nezvyčajné zlomeniny stehennej kosti

Počas liečby denosumabom sa u niektorých ľudí vyskytli nezvyčajné zlomeniny stehennej kosti. Ak sa u vás vyskytne nová alebo nezvyčajná bolesť v bedre, slabinách alebo stehne, kontaktujte svojho lekára.

Vysoké hladiny vápnika v krvi po skončení liečby liekom Denbrayce

U niektorých pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom sa vyskytli vysoké hladiny vápnika v krvi týždne až mesiace po skončení liečby. Po skončení používania denosumabu vás bude váš lekár monitorovať na prejavy a príznaky vysokých hladín vápnika.

Deti a dospievajúci

Denbrayce sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov s výnimkou dospievajúcich s obrovskobunkovým kostným nádorom, ktorých kosti už prestali rásť. Používanie denosumabu u detí a dospievajúcich s inými nádorovými ochoreniami, ktoré sa rozšírili do kostí, sa neskúmalo.

Iné lieky a Denbrayce

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis. Je obzvlášť dôležité oznámiť svojmu lekárovi, ak sa liečite

- iným liekom obsahujúcim denosumab,
- bisfosfonátom.

Denbrayce sa nemá používať spolu s inými liekmi obsahujúcimi denosumab alebo bisfosfonáty.

Tehotenstvo a dojčenie

Liek Denbrayce sa neskúšal u tehotných žien. Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Ak ste tehotná, používanie denosumabu sa neodporúča. Ženy v reprodukčnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby denosumabom a minimálne počas 5 mesiacov po skončení liečby denosumabom.

Ak počas liečby denosumabom alebo v priebehu menej ako 5 mesiacov od ukončenia liečby denosumabom otehotníte, informujte, prosím, svojho lekára.

Nie je známe, či sa denosumab vylučuje do materského mlieka. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte prestať dojčiť alebo prestať používať denosumab, pričom vezme do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos denosumabu pre matku.

Ak dojčíte počas liečby liekom Denbrayce, informujte, prosím, svojho lekára.

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Denbrayce nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Denbrayce obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 78 mg sorbitolu (E420) v každej injekčnej liekovke.

Denbrayce obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 120 mg, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Denbrayce obsahuje polysorbát 20 (E432)

Tento liek obsahuje 0,17 mg polysorbátu 20 (E432) v každej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 0,1 mg/ml. Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako používať Denbrayce

Denbrayce sa má podávať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka.

Odporúčaná dávka lieku Denbrayce je 120 mg podávaná jedenkrát každé 4 týždne vo forme jednorazovej injekcie pod kožu (subkutánne). Liek Denbrayce bude aplikovaný injekčne do stehna, brucha alebo ramena. Ak sa liečite na obrovskobunkový kostný nádor, ďalšiu dávku dostanete týždeň a 2 týždne po prvej dávke.

Netraste.

Počas liečby denosumabom je potrebné, aby ste užívali aj doplnky vápnika a vitamínu D, pokiaľ nemáte nadbytok vápnika v krvi. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Okamžite oznámte, prosím, svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby liekom Denbrayce objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- spazmy, zášklby, kŕče v svaloch, znecitlivenie alebo mravčenie v prstoch na rukách, nohách alebo v okolí úst a/alebo záchvaty, zmätenosť alebo strata vedomia. Môžu to byť prejavy nízkej hladiny vápnika v krvi. Nízke hladiny vápnika v krvi môžu viesť aj k zmene srdcového rytmu, ktorá sa nazýva predĺženie QT, ktoré je možné pozorovať na elektrokardiograme (EKG).

Okamžite oznámte, prosím, svojmu lekárovi a zubárovi, ak sa u vás počas liečby denosumabom alebo po ukončení liečby objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- pretrvávajúca bolesť v ústach a/alebo čeľusti a/alebo opuch alebo nehojenie rán v ústach alebo čeľusti, výtok z úst, znecitlivenie alebo pocit ťažoby v čeľusti alebo uvoľňovanie zubov môžu byť prejavy poškodenia kosti čeľuste (osteonekróza).

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, ktorá je niekedy silná,
- dýchavica,
- hnačka.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- nízke hladiny fosfátov v krvi (hypofosfatémia),
- vypadnutie zuba,
- nadmerné potenie,
- u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením: rozvoj ďalšej formy nádorového ochorenia.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- vysoké hladiny vápnika v krvi (hyperkalciémia) po skončení liečby u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom,
- nová alebo nezvyčajná bolesť v bedre, slabínach alebo stehne (môže to byť prvý náznak možnej zlomeniny stehennej kosti),
- vyrážka, ktorá sa môže objaviť na pokožke, alebo rany v ústach (lichenoidné liekové erupcie).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- alergické reakcie (napr. sipot alebo ťažkosti s dýchaním; opuch tváre, pier, jazyka, hrdla alebo iných častí tela; vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži). V zriedkavých prípadoch môžu byť alergické reakcie závažné.

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Denbrayce

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Pred podaním injekcie môžete injekčnú liekovku vybrať z chladničky, aby dosiahla izbovú teplotu (do 25 °C). Injekcia bude pre vás príjemnejšia. Ak vaša injekčná liekovka dosiahla izbovú teplotu (do 25 °C), použite ju do 30 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Denbrayce obsahuje

- Liečivo je denosumab. Každá injekčná liekovka obsahuje 120 mg denosumabu v 1,7 ml roztoku (čo zodpovedá 70 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 20 (E432) a voda na injekcie.

Ako vyzerá Denbrayce a obsah balenia

Denbrayce je injekčný roztok (injekcia).

Denbrayce je číry, bezfarebný až žltkastý roztok. Môže obsahovať stopové množstvá čírych až bielych častíc.

Každé balenie obsahuje jednu alebo tri jednorazové injekčné liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28,
28050 Madrid
Španielsko

Výrobca

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Španielsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

България

EGIS Bulgaria
Тел.: +359 2 987 60 40

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: +420 227 129 111

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Deutschland

Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG
Tel: +49 911 4302 0

Eesti

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Ελλάδα

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc
Τηλ: +30 210 6039326-9

España

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

France

Laboratoires Biogaran
Tél: +33 (0) 800 970 109

Hrvatska

CORAPHARM d.o.o.
Tel: +385 1 4870688

Lietuva

UAB EGIS Lithuania
Tel: +370 5 231 4658

Luxembourg/Luxemburg

Mabxience Research SL
Tél/Tel: +34 917 711 500

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 803 5555

Malta

Mabxience Research SL
Tel: +34 917 711 500

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel: +46 40 122131

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: +46 40 122131

Österreich

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Polska

Egis Polska sp. z o.o.
Tel.: +48 22 417 92 00

Portugal

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

România

Egis Rompharma SRL
Tel: + 40 21 412 00 17

Ireland

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Ísland

Mabxience Research SL
Sími: + 34 917 711 500

Italia

Medical Valley Invest AB
Tel: + 46 40 122131

Κύπρος

Mabxience Research SL
Τηλ: + 34 917 711 500

Latvija

Egis Latvia SIA
Tel: + 371 676 13859

Slovenija

CORAPHARM d.o.o.
Tel: +385 1 4870688

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.
Tel: + 421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: + 46 40 122131

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: + 46 40 122131

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

- Pred podaním sa má roztok lieku Denbrayce vizuálne skontrolovať. Roztok môže obsahovať stopové množstvá priesvitných až bielych proteínových častíc. Roztok neaplikujte, ak je zakalený, zmenil sfarbenie alebo ak obsahuje veľa častíc alebo cudzorodé častice.
- Netraste.
- Pred aplikáciou injekcie nechajte injekčnú liekovku dosiahnuť izbovú teplotu (do 25 °C), aby ste zabránili reakcii v mieste podania a aplikujte pomaly.
- Má sa aplikovať celý obsah injekčnej liekovky.
- Na podávanie denosumabu sa odporúča použiť ihlu 27 G.
- Do injekčnej liekovky sa nemá opakovane prenikať.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.