

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

Evfraxy 60 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 60 mg denosumabu v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

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

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu v každom ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry až mierne opalescentný, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy u žien po menopauze a u mužov, ktorí sú vystavení zvýšenému riziku fraktúr. U žien po menopauze Evfraxy významne znižuje riziko vertebrálnych, nevertebrálnych fraktúr a fraktúr bedrového kĺbu.

Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti s hormonálnou abláciou u mužov s karcinómom prostaty, ktorí sú vystavení zvýšenému riziku fraktúr (pozri časť 5.1). U mužov s karcinómom prostaty, ktorí podstupujú hormonálnu abláciu, Evfraxy významne znižuje riziko vertebrálnych fraktúr.

Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti s dlhodobou systémovou terapiou glukokortikoidmiu dospelých pacientov pri zvýšenom riziku fraktúry (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 60 mg denosumabu podávaná vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie jedenkrát každých 6 mesiacov do stehna, brucha alebo hornej časti ramena.

Pacienti musia užívať primerané doplnky vápnika a vitamínu D (pozri časť 4.4).

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

Optimálna celková dĺžka antiresorpčnej liečby osteoporózy (vrátane denosumabu aj bisfosfonátov) sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík denosumabu, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania (pozri časť 4.4).

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pre odporúčania týkajúce sa sledovania hladiny vápnika pozri časť 4.4).

Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s dlhodobou systémovou terapiou glukokortikoidmi a rýchlosťou glomerulárnej filtrácie pri závažnej poruche funkcie obličiek ($\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$).

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Evfraxy sa nemá používať u detí vo veku < 18 rokov z dôvodu bezpečnostných obáv zo závažnej hyperkalciémie a potenciálnej inhibície rastu kostí a chýbajúceho prerazávania zubov (pozri časti 4.4 a 5.3). V súčasnosti dostupné údaje o deťoch vo veku od 2 do 17 rokov sú opísané v častiach 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Podanie má uskutočniť osoba, ktorá bola adekvátne vyškolená v injekčných technikách.

Pokyny na používanie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

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

Hypokalciémia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

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

Suplementácia vápnikom a vitamínom D

Je dôležité, aby všetci pacienti užívali adekvátne dávky vápnika a vitamínu D.

Opatrenia pri používaní

Hypokalcémia

Je dôležité identifikovať pacientov s rizikom hypokalcémie. Pred začiatkom liečby sa musí hypokalcémia upraviť primeraným príjmom vápnika a vitamínu D. Klinické sledovanie hladín vápnika sa odporúča pred každou dávkou a u pacientov s predispozíciou k hypokalcémii aj počas dvoch týždňov po úvodnej dávke. Ak je u pacienta počas liečby podozrenie na výskyt príznakov hypokalcémie (pre príznaky pozri časť 4.8), odporúča sa merať hladiny vápnika. Pacientom treba odporučiť, aby hlásili príznaky naznačujúce hypokalcémiu.

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenala závažná symptomatická hypokalcémia (ktorá viedla k hospitalizácii, k vzniku život ohrozujúcich udalostí a k smrteľným prípadom). Väčšina prípadov sa vyskytovala počas niekoľkých prvých týždňov po začatí liečby, niektoré sa však vyskytli aj neskôr.

Súbežná liečba glukokortikoidmi je ďalším rizikovým faktorom pre hypokalcémiu.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pacienti na dialýze, sú vystavení vyššiemu riziku rozvoja hypokalcémie. Riziká vzniku hypokalcémie a sprievodných nárastov hladiny parathormónu sa zvyšujú so zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek. Zaznamenali sa závažné a smrteľné prípady. U týchto pacientov je zvlášť dôležitý adekvátny prísun vápnika, vitamínu D a pravidelné sledovanie hladiny vápnika, pozri vyššie.

Kožné infekcie

U pacientov liečených denosumabom sa môžu objaviť kožné infekcie (predovšetkým celulitída), ktorýmajú za následok hospitalizáciu (pozri časť 4.8). Pacientov treba poučiť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy alebo symptómy celulitídy.

Osteonekróza čeluste (Osteonecrosis of the jaw, ONJ)

U pacientov liečených denosumabom pri liečbe osteoporózy sa zriedkavo zaznamenala 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 u pacientov so súbežnými rizikovými faktormi 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 tieto 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 symptómov, ako je pohyblivosť zubov, bolesť alebo opuch, prípadne neliečiace sa bolestivé rany či výtok z úst počas liečby denosumabom. 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 ošetrovúcim lekárom a stomatológom alebo dentálnym chirurgom so skúsenosťami s ONJ. Ak je to

možné, treba zväžiť dočasné prerušenie liečby 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 lokálne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť vzniku osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zväžiť u pacientov liečených denosumabom, u ktorých sa prejavia ušné symptómy vrátane chronických infekcií ucha.

Atypické fraktúry femuru

U pacientov používajúcich denosumab 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 ukončenie liečby liekom Evfraxy zväžiť 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.

Dlhodobá antiresorpčná liečba

Dlhodobá antiresorpčná liečba (vrátane denosumabu aj bisfosfonátov) môže prispieť k zvýšenému riziku nežiaducich udalostí, ako je osteonekróza čeľuste a atypické fraktúry femuru v dôsledku výrazného potlačenia remodelácie kosti (pozri časť 4.2).

Súbežná liečba inými liekmi obsahujúcimi denosumab

Pacienti liečení liekom Evfraxy sa nemajú súbežne liečiť inými liekmi obsahujúcimi denosumab (na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u dospelých s kostnými metastázami zo solídnych nádorov).

Hyperkalcémia u pediatrických pacientov

Evfraxy sa nemá používať u pediatrických pacientov (vek < 18). Boli hlásené závažné prípady hyperkalcémie. Niekoľko prípadov v klinických skúškach bolo skomplikovaných akútnou poruchou funkcie obličiek.

Upozornenia na pomocné látky

Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu v každom ml roztoku. Je potrebné vziať do úvahy aditívny účinnosť súbežne podávaných produktov s obsahom sorbitolu (alebo fruktózy) a príjmu sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 60 mg, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20 v každej 60 mg/ml naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,1 mg/ml. Polysorbáty môžu spôsobovať alergické reakcie. Pacienta je potrebné poučiť, aby informoval svojho lekára, ak má akékoľvek známe alergie.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčnej štúdii denosumab neovplyvňoval farmakokinetiku midazolamu, ktorý je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4). To naznačuje, že denosumab nebude ovplyvňovať farmakokinetiku liekov metabolizovaných CYP3A4.

O súbežnom podávaní denosumabu a hormonálnej substitučnej liečby (estrogén) nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, pravdepodobnosť farmakodynamickej interakcie sa však považuje za nízku.

U žien po menopauze s osteoporózou nebola farmakokinetika ani farmakodynamika zmenená predchádzajúcou liečbou alendronátom, vychádzajúc z údajov z prestavovacej štúdie (transition study)(z alendronátu na denosumab).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

Evfraxy sa neodporúča používať u gravidných žien a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Ženám je potrebné odporučiť, aby neotehotneli počas liečby a najmenej 5 mesiacov po liečbe Evfraxy. Akékoľvek účinky Evfraxy 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. Štúdie s geneticky modifikovanými myšami, pri ktorých bol RANKL vypnutý odstránením génu („knokautovaná myš“), naznačujú, že by chýbajúci RANKL (cieľ denosumabu – pozri časť 5.1) počas gravidity mohol interferovať s vývinom prsnej žľazy, čo má za následok poruchu popôrodnej laktácie (pozri časť 5.3). Je potrebné rozhodnúť, či nedojsť, alebo nepodávať liečbu Evfraxy, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre novorodenca/dojča a prínos liečby Evfraxy 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

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie vedľajšie účinky v súvislosti s denosumabom (pozorované u viac ako jedného pacienta z desiatich) sú muskuloskeletálna bolesť a bolesť v končatinách. U pacientov používajúcich denosumab boli pozorované menej časté prípady celulitídy, zriedkavé prípady hypokalcémie, hypersenzitivity, osteonekrózy čeľuste a atypických fraktúr femuru (pozri časti 4.4 a 4.8 – Opis vybraných nežiaducich reakcií).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Údaje uvedené v tabuľke 1 nižšie popisujú nežiaduce reakcie hlásené z klinických skúšaní fázy II a IIIu pacientov s osteoporózou a u pacientov s karcinómom prsníka alebo prostaty podstupujúcich hormonálnu abláciu a/alebo zo spontánnych hlásení.

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií 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 (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií a tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané poradi klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s osteoporózou a u pacientov s karcinómom prsníka alebo prostaty podstupujúcich hormonálnu abláciu

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Trieda frekvencie	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté Časté Menej časté Menej časté Menej časté	Infekcia močových ciest Infekcia horných dýchacích ciest Divertikulitída ¹ Celulitída ¹ Infekcia ucha
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé Zriedkavé	Precitlivenosť na liečivo ¹ Anafylaktická reakcia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Zriedkavé	Hypokalcémia ¹
Poruchy nervového systému	Časté	Ischias
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Časté	Zápcha Neprijemné pocity v bruchu
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Časté Časté Menej časté Veľmi zriedkavé	Vyrážka Ekzém Alopécia Liekom vyvolané lichenoidné reakcie ¹ Hypersenzitívna vaskulitída
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté Veľmi časté Zriedkavé Zriedkavé Neznáme	Bolesť končatiny Muskuloskeletálna bolesť ¹ Osteonekróza čeľuste ¹ Atypické fraktúry femuru ¹ Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu ²

¹ Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií.

² Pozri časť 4.4.

V súhrnnej analýze údajov zo všetkých placebo kontrolovaných štúdií fázy II a III bolo zaznamenané ochorenie podobné chrípke s približnou mierou výskytu 1,2 % pre denosumab a 0,7 % pre placebo. Hoci sa táto nerovnováha zistila v súhrnnej analýze, v stratifikovanej analýze sa neidentifikovala.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

V dvoch placebo kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III u žien po menopauze s osteoporózou sa po podaní denosumabu znížili sérové hladiny vápnika (menej ako 1,88 mmol/l) u približne 0,05 % (2 zo 4 050) pacientok. Poklesy sérových hladín vápnika (menej ako 1,88 mmol/l) sa nezaznamenali v dvoch placebo kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III u pacientov podstupujúcich hormonálnu abláciu ani v placebo kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III u mužov s osteoporózou.

Po uvedení lieku na trh boli hlásené zriedkavé prípady závažnej symptomatickej hypokalcémie, prevažne u pacientov so zvýšeným rizikom hypokalcémie užívajúcich denosumab, pričom väčšina prípadov sa vyskytla v prvých týždňoch po začatí liečby. Príklady klinických prejavov závažnej symptomatickej hypokalcémie zahŕňali predĺženie QT intervalu, tetániu, kŕče a poruchy duševného stavu (pozri časť 4.4). Príznaky hypokalcémie v klinických štúdiách s denosumabom zahŕňali parestézie alebo stuhnutosť svalov, záškľby, spazmy a svalové kŕče.

Kožné infekcie

Celkový výskyt kožných infekcií v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III bol podobný v placebovej skupine i v skupine s denosumabom: u žien po menopauze s osteoporózou (placebo [1,2 %, 50 z 4 041] oproti denosumab [1,5 %, 59 z 4 050]); u mužov s osteoporózou (placebo [0,8 %, 1 zo 120] oproti denosumab [0 %, 0 zo 120]); u pacientov s karcinómom prsníka alebo prostaty podstupujúcich hormonálnu abláciu (placebo [1,7 %, 14 z 845] oproti denosumab [1,4 %, 12 z 860]). Kožné infekcie, ktoré viedli k hospitalizácii, boli zaznamenané u 0,1 % (3 z 4 041) žien po menopauze s osteoporózou dostávajúcich placebo v porovnaní s 0,4 % (16 z 4 050) žien liečených denosumabom. Medzi tieto prípady patrila predovšetkým celulitída. Kožné infekcie zaznamenané ako závažné nežiaduce reakcie boli podobné v placebovej skupine (0,6 %, 5 z 845) a v skupine s denosumabom (0,6 %, 5 z 860) v štúdiách s karcinómom prsníka a prostaty.

Osteonekróza čeľuste

V klinických skúšaniach s osteoporózou a u pacientov s karcinómom prsníka alebo prostaty podstupujúcich hormonálnu abláciu, v ktorých bolo zaradených spolu 23 148 pacientov, sa ONJ zaznamenala zriedkavo, a to u 16 pacientov (pozri časť 4.4).

Trináť týchto udalostí ONJ sa vyskytli u žien po menopauze s osteoporózou po liečbe denosumabom v priebehu predĺženia klinického skúšania fázy III až na 10 rokov. Incidencia ONJ bola 0,04 % po 3 rokoch, 0,06 % po 5 rokoch a 0,44 % po 10 rokoch liečby denosumabom. Riziko ONJ sa zvýšilo s dĺžkou pôsobenia denosumabu.

Riziko ONJ sa tiež hodnotilo v retrospektívnej klinickej štúdii s kohortami u 76 192 žien po menopauze, ktoré začali novú liečbu denosumabom. Incidencia ONJ bola 0,32 % (95 % interval spoľahlivosti [CI]: 0,26; 0,39) u pacientok používajúcich denosumab po dobu 3 rokov a 0,51 % (95 % CI: 0,39; 0,65) u pacientok používajúcich denosumab po dobu 5 rokov v rámci následného sledovania.

Atypické fraktúry femuru

V programe klinických skúšaní s osteoporózou sa zriedkavo zaznamenali atypické fraktúry femuru u pacientov liečených denosumabom (pozri časť 4.4).

Divertikulitída

V jednom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III u pacientov s karcinómom prostaty liečených androgén-deprivačnou liečbou (ADT) sa pozorovala nerovnováha nežiaducich udalostí divertikulitíd (denosumab 1,2 %, placebo 0 %). U žien po menopauze alebo u mužov s osteoporózou au žien liečených inhibítorom aromatázy z dôvodu nemetastázujúceho karcinómu prsníka bola incidencia divertikulitídy porovnateľná.

Hypersenzitívne reakcie súvisiace s liekom

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených denosumabom zaznamenali zriedkavé príhody precitlivenosti súvisiacej s liekom vrátane vyrážky, urtikárie, opuchu tváre, erytému a anafylaktických reakcií.

Muskuloskeletálna bolesť

U pacientov používajúcich denosumab po uvedení lieku na trh sa zaznamenala muskuloskeletálna bolesť vrátane závažných prípadov. V klinických skúšaniach bola muskuloskeletálna bolesť veľmi častá v oboch skupinách, s denosumabom aj placebom. Muskuloskeletálna bolesť vedúca k prerušeniu liečby bola v klinických štúdiách menej častá.

Liekom vyvolané lichenoidné reakcie

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov zaznamenané liekom vyvolané lichenoidné reakcie (napr. reakcie typu lichen planus).

Iné osobitné populácie

Pediatrická populácia

Evfraxy sa nemá používať u pediatrických pacientov (vek < 18). Boli hlásené závažné prípady hyperkalcémie (pozri časť 5.1). Niekoľko prípadov v klinických skúšaní bolo skomplikovaných akútnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie obličiek

V klinických štúdiách boli pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pacienti podstupujúci dialýzu vystavení vyššiemu riziku rozvoja hypokalcémie pri chýbajúcej suplementácii vápnikom. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu je dôležitý 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 bol podávaný v klinických štúdiách v dávkach až do 180 mg každé 4 týždne (kumulatívne dávky až do 1 080 mg počas 6 mesiacov) a nepozorovali sa žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

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

Mechanizmus účinku

Denosumab je humánna monoklonálna protilátka (IgG2), ktorej cieľom je RANKL a ktorá sa naň viaže s vysokou afinitou a špecifickosťou, pričom zabraňuje aktivácii jeho receptora, RANK, na povrchu osteoklastových prekursorov a osteoklastov. Prevencia RANKL/RANK interakcie inhibuje tvorbu, funkciu a prežívanie osteoklastu, a tým znižuje kostnú resorpciu v kortikálnej a trabekulárnej kosti.

Farmakodynamické účinky

Liečba denosumabom rapídne znížila rýchlosť kostného obratu, pričom nadir markeru kostnej resorpcie C-telopeptidov (CTX) typu 1 v sére (zníženie o 85 %) sa dosiahol v priebehu 3 dní a poklesy pretrvávali v priebehu dávkovacieho intervalu. Na konci každého dávkovacieho intervalu boli poklesy CTX čiastočne oslabené z maximálneho zníženia o $\geq 87\%$ približne na $\geq 45\%$ (rozmedzie 45 – 80 %), čo vyjadruje reverzibilitu účinkov denosumabu na remodeláciu kosti po znížení sérových hladín. Tieto účinky pretrvávali pri pokračovaní v liečbe. Markery kostného obratu zvyčajne dosiahli úroveň hladín pred liečbou v priebehu 9 mesiacov po poslednej dávke. Po opätovnom začatí liečby boli poklesy CTX vyvolané denosumabom podobné ako poklesy pozorované u pacientov, ktorí začali primárnu liečbu denosumabom.

Imunogenicitá

Protilátky proti denosumabu sa nepozorovali pre denosumab. Pri použití senzitivného imunitného testu sa u < 1 % pacientov liečených môže vyvinúť počas 5 rokov denosumabu pozitívne na neneutralizujúce väzbové protilátky bez dôkazu zmenenej liečby. Žiadna zjavná korelácia vývoja protilátok s farmakokinetikou, toxicitou alebo klinickou odpoveďou, alebo bola pozorovaná nežiaduca udalosť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u žien po menopauze s osteoporózou

Účinnosť a bezpečnosť denosumabu podávaného jedenkrát každých 6 mesiacov po dobu 3 rokov sa skúmali u žien po menopauze (7 808 žien vo veku 60 – 91 rokov, z ktorých 23,6 % malo prevalentné vertebrálne fraktúry) s východiskovým T-skóre kostnej minerálnej hustoty (BMD) v lumbálnej chrbtici alebo v celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*) v rozmedzí –2,5 a –4,0 a so strednouhodnotou absolútnej pravdepodobnosti fraktúry v priebehu 10 rokov 18,60 % (decily: 7,9 – 32,4 %) pre závažnú osteoporotickú fraktúru a 7,22 % (decily: 1,4 – 14,9 %) pre fraktúru bedrového kĺbu. Ženy s inými ochoreniami alebo liečené liekmi, ktoré môžu ovplyvňovať kosť, boli vylúčené z tejto štúdie. Ženy užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 400 IU).

Vplyv na vertebrálne fraktúry

Denosumab významne znížil riziko nových vertebrálnych fraktúr v prvom, druhom a treťom roku ($p < 0,0001$) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Vplyv denosumabu na riziko nových vertebrálnych fraktúr

	Podiel žien s fraktúrou (%)		Zníženie absolútneho rizika (%) (95 % CI)	Zníženie relatívneho rizika (%) (95 % CI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
0 – 1 rok	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0 – 2 roky	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0 – 3 roky	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – exploračná analýza

Vplyv na fraktúry bedrového kĺbu

Denosumab preukázal 40 % zníženie (0,5 % zníženie absolútneho rizika) relatívneho rizika fraktúry bedrového kĺbu v priebehu 3 rokov ($p < 0,05$). Incidencia fraktúry bedrového kĺbu bola 1,2 % v skupine s placebom v porovnaní s 0,7 % v skupine s denosumabom po 3 rokoch.

V post hoc analýze u žien vo veku > 75 rokov sa pozorovalo 62 % zníženie relatívneho rizika pri denosumabe (zníženie absolútneho rizika 1,4 %, $p < 0,01$).

Vplyv na všetky klinické fraktúry

Denosumab významne znížil fraktúry pri všetkých typoch/skupinách fraktúr (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Vplyv denosumabu na riziko vzniku klinických fraktúr počas 3 rokov

	Podiel žien s fraktúrou (%) ⁺		Zníženie absolútneho rizika (%) (95 % CI)	Zníženie relatívneho rizika (%) (95 % CI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
Akákoľvek klinická fraktúra ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinická vertebrálna fraktúra	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Nevertebrálna fraktúra ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Závažná nevertebrálna fraktúra ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*

Závažná osteoporotická fraktúra ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***
--	-----	-----	----------------	----------------

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (sekundárny koncový ukazovateľ zahrnutý v rozmanitej úprave), ***p ≤ 0,0001

⁺ Miery udalosti na základe Kaplanových-Meierových odhadov po 3 rokoch.

¹ Zahŕňa klinické vertebrálne fraktúry a nevertebrálne fraktúry.

² Okrem fraktúr stavcov, lebky, tváre, sánky, zápästia a faláng prstov rúk a nôh.

³ Zahŕňa panvu, distálny femur, proximálnu tibiú, rebrá, proximálny humerus, predlaktie a bedrový kĺb.

⁴ Zahŕňa klinické vertebrálne fraktúry, fraktúry bedrového kĺbu, predlaktia a humeru podľa WHO.

U žien s východiskovou hodnotou BMD krčka femuru ≤ −2,5 znížil denosumab riziko nevertebrálnej fraktúry (zníženie relatívneho rizika 35 %, zníženie absolútneho rizika 4,1 %, p < 0,001, exploračná analýza).

Zníženie incidencie nových vertebrálnych fraktúr, fraktúr bedrového kĺbu a nevertebrálnych fraktúr denosumabom počas 3 rokov pretrvávalo bez ohľadu na 10-ročné východiskové riziko fraktúry.

Vplyv na kostnú minerálnu hustotu

Denosumab významne zvýšil BMD vo všetkých klinicky meraných oblastiach oproti placebo v prvom, druhom a treťom roku. Denosumab zvýšil BMD o 9,2 % v lumbálnej chrbtici, o 6,0 % v celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*), o 4,8 % v krčku femuru, o 7,9 % v trochantere bedrového kĺbu, o 3,5 % v distálnej 1/3 vretennej kosti a o 4,1 % v celom tele počas 3 rokov (celkové p < 0,0001).

V klinických štúdiách skúmajúcich účinky prerušenia liečby denosumabom sa BMD vrátila na hodnoty, ktoré približne zodpovedali hodnotám pred liečbou a prevyšovali placebo počas 18 mesiacov po poslednej dávke. Tieto údaje naznačujú, že pokračovanie v liečbe denosumabom je potrebné na udržanie účinku lieku. Opakované nasadenie denosumabu viedlo k dosiahnutiu podobnej BMD ako pri prvom podaní denosumabu.

Otvorené predĺženie štúdie v liečbe postmenopauzálnej osteoporózy

Celkovo 4 550 žien (2 343 s denosumabom a 2 207 s placebo), ktoré nevynechali žiadnu alebo vynechali jednu dávku skúmaného lieku v pivotnej štúdii opísanej vyššie a absolvovali návštevu v 36. mesiaci štúdie, bolo zaradených do 7-ročného, mnohonárodného, multicentrického, otvoreného predĺženia štúdie s jednou skupinou na hodnotenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti denosumabu. Všetky ženy v predĺžení štúdie mali dostávať denosumab v dávke 60 mg každých 6 mesiacov, ako aj denne doplnky vápnika (minimálne 1 g) a vitamínu D (minimálne 400 IU). Celkovo 2 626 žien (58 % žien zahrnutých v predĺžení štúdie, t. j. 34 % žien zahrnutých v pivotnej štúdii) ukončilo predĺženie štúdie.

U pacientov liečených denosumabom až 10 rokov sa BMD oproti východiskovej hodnote v pivotnej štúdii zvýšila o 21,7 % v lumbálnej chrbtici, o 9,2 % v celkovej oblasti proximálneho femuru, o 9,0 % v krčku femuru, o 13,0 % v trochantere a o 2,8 % v distálnej 1/3 vretennej kosti. Priemerná hodnota BMD T-skóre v lumbálnej chrbtici na konci štúdie bola −1,3 u pacientov liečených 10 rokov.

Incidencia fraktúr sa hodnotila ako koncový ukazovateľ bezpečnosti, účinnosť pri prevencii fraktúr však v dôsledku vysokého počtu prípadov prerušenia liečby a otvoreného dizajnu nebolo možné odhadnúť. U pacientov, ktorí ostali na liečbe denosumabom 10 rokov (n = 1 278), bola kumulatívna incidencia nových vertebrálnych fraktúr približne 6,8 % a nevertebrálnych fraktúr približne 13,1 %. U pacientov, ktorí z nejakého dôvodu štúdiu nedokončili, sa zaznamenal vyšší výskyt fraktúr počas liečby.

V priebehu predĺženia štúdie sa vyskytlo trinásť hodnotených prípadov osteonekrózy čeľuste (ONJ) a dva hodnotené prípady atypických fraktúr femuru.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u mužov s osteoporózou

Účinnosť a bezpečnosť denosumabu podávaného jedenkrát každých 6 mesiacov po dobu 1 roka sa skúmali u 242 mužov vo veku 31 – 84 rokov. Pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² boli zo štúdie vylúčení. Všetci muži užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 800 IU).

Primárnym cieľom štúdie bola percentuálna zmena v BMD lumbálnej chrbtice, vplyv na fraktúry sa nehodnotil. Denosumab významne zvýšil BMD vo všetkých klinicky meraných oblastiach oproti placebo po 12 mesiacoch: o 4,8 % v lumbálnej chrbtici, o 2,0 % v celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*), o 2,2 % v krčku femuru, o 2,3 % v trochantere bedrového kĺbu a o 0,9 % v distálnej 1/3 vretennejkosti (celkové p < 0,05). Denosumab zvýšil BMD v lumbálnej chrbtici oproti východiskovej hodnote u 94,7 % mužov po 1 roku. Významné zvýšenia BMD v lumbálnej chrbtici, v celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*), v krčku femuru a v trochantere bedrového kĺbu sa pozorovali po 6 mesiacoch (p < 0,0001).

Histológia kosti u žien po menopauze s osteoporózou a u mužov s osteoporózou

Histológia kosti sa hodnotila u 62 žien po menopauze s osteoporózou alebo so zníženou kostnou hmotou, ktoré sa predtým neliečili na osteoporózu alebo prestúpili z predchádzajúcej liečby alendronátom na liečbu denosumabom po dobu 1 – 3 rokov. V 24. mesiaci (n = 41) a/alebo v 84. mesiaci (n = 22) predĺženia štúdie u žien po menopauze s osteoporózou sa päťdesiatdeväť žien zúčastnilo na podštúdiu na biopsiu kosti. Histológia kosti sa hodnotila aj u 17 mužov s osteoporózou po ročnej liečbe denosumabom. Výsledky biopsie kosti preukázali normálnu architektúru a kvalitu kosti bez preukázania defektov mineralizácie, vláknitej kosti alebo kostnej fibrózy. Histomorfometrické nálezyv predĺžení štúdie u žien po menopauze s osteoporózou preukázali, že antiresorpčné účinky denosumabu merané na základe aktivačnej frekvencie a miery novotvorby kosti v priebehu času pretrvávajú.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u pacientov s úbytkom kosti v súvislosti s androgénovou depriváciou

Účinnosť a bezpečnosť denosumabu podávaného jedenkrát každých 6 mesiacov po dobu 3 rokov sa skúmala u mužov s histologicky potvrdeným nemetastázujúcim karcinómom prostaty, ktorí dostávali ADT (1 468 mužov vo veku 48 – 97 rokov) a ktorí boli vystavení zvýšenému riziku fraktúry (definovaní akomuži vo veku > 70 rokov alebo vo veku < 70 rokov s BMD T-skóre v lumbálnej chrbtici, celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*) alebo v krčku femuru < -1,0 alebo s osteoporotickou fraktúrou v anamnéze). Všetci muži užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 400 IU).

Denosumab významne zvýšil BMD vo všetkých klinicky meraných oblastiach oproti placebo po 3 rokoch: o 7,9 % v lumbálnej chrbtici, o 5,7 % v celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*), o 4,9 % v krčku femuru, o 6,9 % v trochantere bedrového kĺbu, o 6,9 % v distálnej 1/3 vretennej kosti a o 4,7 % v celom tele (celkové p < 0,0001). V prospektívne plánovanej exploračnej analýze sa pozorovali významné zvýšenia BMD v lumbálnej chrbtici, v celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*), v krčku femuru a v trochantere bedrového kĺbu 1 mesiac po úvodnej dávke.

Denosumab preukázal významné zníženie relatívneho rizika nových vertebrálnych fraktúr: 85 % (zníženie absolútneho rizika 1,6 %) v prvom roku, 69 % (zníženie absolútneho rizika 2,2 %) v druhom roku a 62 % (zníženie absolútneho rizika 2,4 %) v treťom roku (celkové p < 0,01).

Klinická účinnosť a bezpečnosť u pacientov s úbytkom kosti v súvislosti s adjuvantnou liečbou inhibitorom aromatázy

Účinnosť a bezpečnosť denosumabu podávanej jedenkrát každých 6 mesiacov po dobu 2 rokov sa skúmali u žien s nemetastázujúcim karcinómom prsníka (252 žien vo veku 35-84 rokov) a

s východiskovým BMD T-skóre v rozmedzí -1,0 až -2,5 v lumbálnej chrbtici, celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*) alebo krčku femuru. Všetky ženy užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 400 IU).

Primárnym cieľom štúdie bola percentuálna zmena v BMD lumbálnej chrbtice, vplyv na fraktúry sa nehodnotil. Denosumab významne zvýšil BMD vo všetkých klinicky meraných oblastiach oproti placebo po 2 rokoch: o 7,6 % v lumbálnej chrbtici, o 4,7 % v celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*), o 3,6 % v krčku femuru, o 5,9 % v trochantere bedrového kĺbu, o 6,1 % v distálnej 1/3 vretennej kosti a o 4,2 % v celom tele (celkové $p < 0,0001$).

Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti so systémovou terapiou glukokortikoidmi

Účinnosť a bezpečnosť denosumabu sa skúmali u 795 pacientov (70 % žien a 30 % mužov) vo veku 20 až 94 rokov liečených perorálnym prednizónom (alebo jeho ekvivalentom) $\geq 7,5$ mg denne.

Boli skúmané dve subpopulácie: subpopulácia pokračujúca s terapiou glukokortikoidmi (denne $\geq 7,5$ mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu po dobu ≥ 3 mesiace pred zaradením do štúdie; $n = 505$) a subpopulácia začínajúca s terapiou glukokortikoidmi (denne $\geq 7,5$ mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu po dobu < 3 mesiace pred zaradením do štúdie; $n = 290$). Pacienti boli randomizovaní (1:1) a dostávali buď denosumab v dávke 60 mg podkožne raz za 6 mesiacov alebo perorálne podávaný rizedronát v dávke 5 mg jedenkrát denne (aktívna kontrola) počas 2 rokov. Pacienti užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 800 IU).

Vplyv na kostnú minerálnu hustotu (BMD)

V subpopulácii pokračujúcej s terapiou glukokortikoidmi vykazoval denosumab väčšie zvýšenie BMD v lumbálnej chrbtici v porovnaní s rizedronátom po 1 roku (denosumab 3,6 %, rizedronát 2,0 %; $p < 0,001$) a po 2 rokoch (denosumab 4,5 %, rizedronát 2,2 %; $p < 0,001$). V subpopulácii začínajúcej s terapiou glukokortikoidmi vykazoval denosumab väčšie zvýšenie BMD v lumbálnej chrbtici v porovnaní s rizedronátom po 1 roku (denosumab 3,1 %, rizedronát 0,8 %; $p < 0,001$) a po 2 rokoch (denosumab 4,6 %, rizedronát 1,5 %; $p < 0,001$).

Okrem toho vykazoval denosumab v celkovej oblasti proximálneho femuru (*total hip*), v krčku femuru a v trochantere bedrového kĺbu značne vyšší priemerný percentuálny nárast BMD oproti východiskovej hodnote v porovnaní s rizedronátom.

Štúdia nebola zameraná na to, aby ukázala rozdiely vo fraktúrach. Po 1 roku bola incidencia nových rádiologických vertebrálnych fraktúr u pacienta 2,7 % (denosumab) oproti 3,2 % (rizedronát). Incidencia nevertebrálnych fraktúr u pacienta bola 4,3 % (denosumab) oproti 2,5 % (rizedronát). Po 2 rokoch boli príslušné hodnoty na úrovni 4,1 % oproti 5,8 % v prípade nových rádiologických vertebrálnych fraktúr a 5,3 % oproti 3,8 % v prípade nevertebrálnych fraktúr. Väčšina fraktúr sa vyskytovala v subpopulácii pokračujúcej s terapiou glukokortikoidmi.

Pediatrická populácia

Jednoramenná štúdia fázy 3 hodnotiaca účinnosť, bezpečnosť a farmakokinetiku sa uskutočnila u detí *osteogenesis imperfecta* vo veku 2 až 17 rokov, pričom 52,3 % bolo mužov a 47,7 % bolo dievčat. Celkovo 153 účastníkov dostávalo na začiatku denosumab subkutánne (SC) v dávke 1 mg/kg až do maximálnej dávky 60 mg každých 6 mesiacov počas 36 mesiacov. Šesťdesiat účastníkov prešlo na dávkovanie každé 3 mesiace.

V 12. mesiaci pri dávkovaní každé 3 mesiace bola priemerná zmena Z-skóre BMD v lumbálnej chrbtici podľa metódy najmenších štvorcov (LS, *Least Square*) (štandardná chyba, *Standard Error*, SE) oproti východiskovej hodnote 1,01 (0,12).

Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti počas dávkovania každých 6 mesiacov boli artralgia

(45,8 %), bolesť končatiny (37,9 %), bolesť chrbta (32,7 %) a hyperkalciúria (32,0 %). Hyperkalciémia bola hlásená počas dávkovania každých 6 mesiacov (19 %) a každé 3 mesiace (36,7 %). Závažné nežiaduce udalosti hyperkalciémie (13,3 %) boli hlásené počas dávkovania každé 3 mesiace.

V rozšírenej štúdii (N = 75) boli počas dávkovania každé 3 mesiace pozorované závažné nežiaduce udalosti hyperkalciémie (18,5 %).

Štúdie boli predčasne ukončené z dôvodu výskytu život ohrozujúcich udalostí a hospitalizácií v dôsledku hyperkalciémie (pozri časť 4.2).

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s denosumabom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe úbytku kostnej hmoty v súvislosti s ablatívnou liečbou pohlavnými hormónmi a v podskupinách pediatrickej populácie vo veku do 2 rokov v liečbe osteoporózy. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní dávky 1,0 mg/kg, ktorá sa približuje k schválenej dávke 60 mg, bola expozícia na základe AUC 78 % v porovnaní s intravenóznym podaním tej istej dávky. Pre subkutánnu dávku 60 mg sa maximálne sérové koncentrácie denosumabu (C_{max}) 6 µg/ml (rozmedzie 1-17 µg/ml) dosiahli po 10 dňoch (rozmedzie 2 - 28 dní).

Biotransformácia

Denosumab, rovnako ako prirodzené imunoglobulíny, tvoria výhradne aminokyseliny a sacharidy a jenenpravdepodobné, 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

Po dosiahnutí C_{max} sérové koncentrácie klesali s polčasom 26 dní (rozmedzie 6 – 52 dní) v priebehu 3 mesiacov (rozmedzie 1,5 – 4,5 mesiaca). Päťdesiattri percent (53 %) pacientov nemalo merateľné množstvá denosumabu namerané 6 mesiacov po dávke.

Po subkutánnom viacnásobnom podaní dávky 60 mg jedenkrát každých 6 mesiacov sa nepozorovala žiadna akumulácia ani zmena vo farmakokinetike denosumabu s časom. Farmakokinetika denosumab nebola ovplyvnená tvorbou viažucích protilátok na denosumab a bola podobná u mužov a žien.

Nezdá sa, že by vek (28 – 87 rokov), rasa a stav ochorenia (nízka kostná hmota alebo osteoporóza; karcinóm prostaty alebo prsníka) významne ovplyvňovali farmakokinetiku denosumabu.

Bol pozorovaný vzťah medzi vyššou telesnou hmotnosťou a nižšou expozíciou na základe AUC a C_{max} sa pozoroval vzťah. Vzťah sa však nepovažuje za klinicky významný, pretože farmakodynamické účinky na základe markerov kostného obratu a zvýšenia BMD sa zhodovali v rámci širokého rozmedzia telesnej hmotnosti.

Linearita/nelinearita

V štúdiách zameraných na stanovenie dávky vykazoval denosumab nelineárnu, od dávky závislú farmakokinetiku s nižším klírensom pri vyšších dávkach alebo koncentráciách, ale pri dávkach 60

mga vyšších sa expozície zvyšovali približne v závislosti od veľkosti dávky.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s 55 pacientmi s rôznymi stupňami renálnej funkcie vrátane pacientov na dialýze nemal stupeň poruchy funkcie obličiek žiadny vplyv na farmakokinetiku denosumabu.

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Evfraxy sa nemá používať v pediatrickej populácii (pozri časti 4.2 a 5.1).

V štúdií fázy 3 s pediatrickými pacientmi s *osteogenesis imperfecta* (N = 153) sa maximálne sérové koncentrácie denosumabu pozorovali na 10. deň vo všetkých vekových skupinách. Pri dávkovaní každé 3 mesiace a každých 6 mesiacov sa pozorovali vyššie priemerné koncentrácie denosumabu v sére u detí vo veku 11 až 17 rokov, zatiaľ čo u detí vo veku 2 až 6 rokov boli priemerné koncentrácie v sére najnižšie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní opiciam rodu *Cynomolgus* dávky denosumabu, ktoré mali za následok systémovú expozíciu 100- až 150-krát vyššiu, ako je odporúčaná dávka u ľudí, nemali žiadny vplyv na fyziológiu kardiovaskulárnej sústavy, samčiu alebo samičiu fertilitu a ani nevyvolali špecifickú toxicitu cieľového orgánu.

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 predklinických štúdiách uskutočnených na knokautovaných myšiach, ktorým chýba RANK alebo RANKL, sa pozorovala porucha vývinu lymfatických uzlín plodu. Pri knokautovaných myšiach, ktorým chýba RANK alebo RANKL, sa tiež pozorovala chýbajúca laktácia z dôvodu inhibície vývinupsnej žľazy (vývin lobulo-alveolárnej žľazy počas gravidity).

V štúdiách s opicami rodu *Cynomolgus*, ktoré dostávali denosumab počas obdobia zodpovedajúceho prvému trimestru v expozíciách AUC až 99-násobne vyšších, ako je dávka u ľudí (60 mg každých 6 mesiacov), sa nedokázala porucha fertility ani fetálne poškodenie. V tejto štúdií sa nevyšetrovali fetálne lymfatické uzliny.

V ďalšej štúdií s opicami rodu *Cynomolgus*, ktoré dostávali denosumab počas gravidity v expozíciách AUC až 119-násobne vyšších, ako je dávka u ľudí (60 mg každých 6 mesiacov), sa zistil zvýšený výskyt 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 mesiacoch 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 (nieistá súvislosť s liečbou). Nezistil sa žiadny dôkaz o riziku pre matku pred pôrodom; počas pôrodu sa zriedkavovyskytovali nežiaduce účinky u matky. Vývin mliečnej žľazy u matky bol normálny.

V predklinických štúdiách skúmajúcich kvalitu kostí pri opiciach dlhodobo liečených denosumabom boli znížená kostného obratu spojené so zlepšením pevnosti kostí a normálnou histológiou kostí. Hladiny vápnika sa pri opiciach po ovariektómii liečených denosumabom prechodne znížili a hladiny parathormónu sa prechodne zvýšili.

Pri samcoch 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.

Knokautované myši (pozri časť 4.6), ktorým chýba RANK alebo RANKL, vykazovali zníženú telesnú hmotnosť, znížený rast kostí a poruchu prerezávania zubov. Pri neonatálnych potkanoch inhibícia RANKL (cieľ liečby denosumabom) vysokými dávkami osteoprotegerínu viazaného na Fc (OPG-Fc) súvisela s inhibíciou rastu kostí a prerezávania zubov. Tieto zmeny boli čiastočne reverzibilné v tomto modeli po prerušení dávkovania inhibítorov RANKL. Dospievajúce primáty, ktorým sa podávali 27- a 150-násobne vyššie dávky denosumabu (dávka 10 a 50 mg/kg), ako je klinická expozícia, vykazovali abnormálne rastové platničky. Preto môže liečba denosumabom poškodiť rast kostí u detí otvorenými rastovými platničkami a môže brániť prerezávaniu zubov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľadová kyselina octová
trihydrát octanu sodného
hydroxid sodný
sorbitol
polysorbát 20
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávať v mrazničke.
Obal uchovávať v škatuľke, aby bol prípravok chránený pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jeden ml roztoku v jednorazovej naplnenej injekčnej striekačke vyrobenej zo skla typu I s ihlou z nehrdzavejúcej ocele, (29 G × 12,7 mm), s chráničom ihly.

Veľkosť balenia je jedna naplnená injekčná striekačka v blistrovom balení, (naplnená injekčná striekačka s chráničom ihly).

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

- ☐ Pred podaním sa má roztok skontrolovať. Roztok nepodávajte, ak obsahuje častice, je zakalený alebo zmenil sfarbenie.
- ☐ Nepretrepávajte.
- ☐ Pred podaním injekcie nechajte naplnenú injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu (do 25 °C), aby ste zabránili reakcii v mieste podania injekcie a injekciu podávajte pomaly.
- ☐ Aplikujte celý obsah naplnenej injekčnej striekačky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13
Dublin, D13 R20R, Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1946/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA
A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA
TÝKAJÚCE SÁVÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ
ZAUVOLENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Biocon Biologics Limited

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building
Santry, Demesne
Dublin, D09 C6X, Írsko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

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 v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

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).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí zavedenie informačnej karty pacienta týkajúcej sa osteonekrózy čeľuste.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
ŠKATULA PRE NAPLNENÚ INJEKČNÚ STRIEKAČKU

1. NÁZOV LIEKU

Evfraxy 60 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke
denosumab

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

1 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ľadová kyselina octová, trihydrát octanu sodného, hydroxid sodný, sorbitol, polysorbát 20,
voda na injekcie.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Jedna naplnená injekčná striekačka s automatickým ochranným krytom ihly.

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Dôležité: pred použitím naplnenej injekčnej striekačky si prečítajte písomnú informáciu pre
používateľa.

Nepretrepávajte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU
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.

Obal uchovávajte v škatuľke, aby bol prípravok chránený pred svetlom.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Unit 35/36, Grange Parade,

Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13

Dublin, D13 R20R, Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1946/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Evfraxy

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

NAPLNENÁ INJEKČNÁ STRIEKAČKA V BLISTRI

1. NÁZOV LIEKU

Evfraxy 60 mg injekcia
denosumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

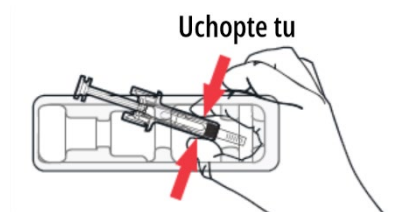
EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

s.c.



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY S CHRÁNIČOM IHLY (BLISTER)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Evfraxy 60 mg
denosumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

1 ml

6. INÉ

TEXT NA ZÁZNAMOVEJ KARTE (vložené v balení)

Evfraxy 60 mg injekcia
denosumab

s.c.

Ďalšia injekcia o 6 mesiacov:

Evfraxy používajte tak dlho, ako vám to predpíše váš lekár

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Evfraxy 60 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke 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 alebo lekárnika.
- 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 alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Váš lekár vám poskytne kartu pacienta obsahujúcu dôležité informácie bezpečnosti, ktoré potrebujete vedieť pred začiatkom liečby a počas liečby Evfraxy.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Evfraxy a na čo sa používa

Čo je Evfraxy a ako pôsobí

Evfraxy obsahuje denosumab, bielkovinu (monoklonálnu protilátku), ktorá zasahuje do pôsobenia inej bielkoviny, s cieľom liečiť úbytok kostnej hmoty a osteoporózu. Liečba Evfraxy posilňuje kosti a znižuje pravdepodobnosť zlomenín.

Kosť je živé tkanivo a celý čas sa obnovuje. Estrogén pomáha udržiavať kosti zdravé. Po menopauze hladina estrogénu klesá, čo môže spôsobiť, že kosti rednú a stávajú sa krehkými. Toto môže napokon viesť k ochoreniu nazývanému osteoporóza. Osteoporóza sa môže vyskytovať aj u mužov v dôsledku rôznych príčin vrátane starnutia a/alebo nízkej hladiny mužského pohlavného hormónu, testosterónu. Môže sa vyskytovať aj u pacientov, ktorí dostávajú glukokortikoidy. Veľa pacientov s osteoporózou nemá žiadne príznaky, sú však neustále vystavení riziku zlomenia kostí, hlavne v chrbtici, bedrách a zápästiach.

Operácia alebo lieky, ktoré zastavujú tvorbu estrogénu alebo testosterónu, používané na liečbu pacientov s nádorovým ochorením prsníka alebo prostaty, môžu tiež viesť k úbytku kostnej hmoty. Kosti sa stávajú slabšími a ľahšie sa zlomia.

Na čo sa Evfraxy používa

Evfraxy sa používa na liečbu:

- osteoporózy u žien po menopauze (postmenopauzálna) a u mužov so zvýšeným rizikom fraktúr (zlomených kostí), u ktorých znižuje riziko zlomenín chrbtice,

zlomenín mimo chrbtice a zlomenín bedier.

- úbytku kostnej hmoty, ktorý je dôsledkom zníženia hladiny hormónu (testosterónu) spôsobeného operáciou alebo liečbou liekmi u pacientov s nádorovým ochorením prostaty.
- úbytku kostnej hmoty, ktorý je dôsledkom dlhodobej liečby glukokortikoidmi u pacientov so zvýšeným rizikom fraktúry.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Evfraxy

Nepoužívajte Evfraxy

- ak máte nízke hladiny vápnika v krvi (hypokalcémia).
- ak ste alergický na denosumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Evfraxy, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Počas liečby liekom Evfraxy sa u vás môžu vyskytnúť kožné infekcie s príznakmi, ako je opuchnutie, sčervenanie oblasti kože, najčastejšie v predkolení, ktoré je horúce a citlivé (celulitída), prípadne s príznakmi horúčky. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Počas liečby liekom Evfraxy je potrebné, aby ste užívali aj doplnky vápnika a vitamínu D. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

Počas liečby liekom Evfraxy môžete mať nízke hladiny vápnika v krvi. Okamžite informujte svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov: kŕče, záškľaby alebo svalové kŕče a/alebo znecitlivenie alebo mravčenie v prstoch na rukách, nohách alebo v okolí úst a/alebo záchvaty, zmätenosť alebo stratu vedomia.

V zriedkavých prípadoch sa zaznamenali závažné nízke hladiny vápnika v krvi vedúce k hospitalizácii či dokonca k vzniku život ohrozujúcich reakcií. Pred každou dávkou a u pacientov s predispozíciou k hypokalcémii aj počas dvoch týždňov po úvodnej dávke sa preto budú kontrolovať vaše hladiny vápnika v krvi (prostredníctvom krvného testu).

Oznámte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali závažné problémy s obličkami, zlyhanie obličiek alebo ste potrebovali dialýzu, alebo užívate lieky nazývané glukokortikoidy (ako je prednizolón alebo dexametazón), čo môže zvýšiť riziko výskytu nízkej hladiny vápnika v krvi, ak neužívate doplnky vápnika.

Problémy s ústnou dutinou, zubami alebo čeľusťou

U pacientov užívajúcich denosumab na osteoporózu bol vedľajší účinok nazývaný osteonekróza čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste) hlásený zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb). Riziko ONJ sa zvyšuje u pacientov liečených dlhý čas (môže postihovať až 1 z 200 osôb, ak boli liečené 10 rokov). ONJ 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 ONJ, dodržiajte nasledujúce opatrenia:

Pred začatím liečby povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte nejaký problém s ústnou dutinou alebo zubami, ako je nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie ďasien alebo plánované vytrhnutie zuba.
- nedostávajú bežnú stomatologickú starostlivosť alebo ste dlho nepodstúpili stomatologické vyšetrenie.

- ste fajčiar (pretože to môže zvýšiť riziko vzniku problémov so zubami).
- ste sa v minulosti liečili bisfosfonátom (používaným na liečbu alebo prevenciu chorôb kostí).
- užívate lieky nazývané kortikosteroidy (ako je prednizolón alebo dexametazón).
- máte nádorové ochorenie.

Váš lekár vás pred začiatkom liečby liekom Evfraxy môže požiadať, aby ste podstúpili stomatologické vyšetrenie.

Počas liečby musíte dodržiavať správnu ústnu hygienu a pravidelne absolvovať prehliadky zubov. Aknosíte zubné náhrady, zabezpečte, aby boli správne nasadené. Ak podstupujete stomatologickú liečbu alebo podstúpíte stomatologický chirurgický zákrok (napr. vytrhnutie zuba), informujte svojho lekára

o stomatologickej liečbe a svojmu zubárovi oznámte, že ste liečený liekom Evfraxy.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek problém v ústnej dutine alebo so zubami, ako je kývanie zubov, bolesť alebo opuch, prípadne nehojace sa bolestivé rany či výtok z úst, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo zubára, pretože môže ísť o prejavy ONJ.

Nezvyčajné zlomeniny stehennej kosti

U niektorých osôb môžu počas liečby liekom Evfraxy vzniknúť nezvyčajné zlomeniny stehennej kosti. Ak sa u vás vyskytne nová alebo nezvyčajná bolesť v bedre, slabinách alebo stehne, kontaktujte svojho lekára.

Deti a dospelávajúci

Evfraxy sa nemá používať u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Evfraxy

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je mimoriadne dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak sa liečite iným liekom obsahujúcim denosumab.

Nepoužívajte Evfraxy spolu s iným liekom obsahujúcim denosumab.

Tehotenstvo a dojčenie

Liek Evfraxy sa neskúšal u tehotných žien. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, ak ste tehotná, ak si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť. Evfraxy sa neodporúča používať, ak ste tehotná. Ženy v reprodukčnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby a minimálne počas 5 mesiacov po skončení liečby liekom Evfraxy.

Ak otehotníte počas liečby liekom Evfraxy alebo v priebehu menej ako 5 mesiacov od ukončenia liečby, informujte 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 Evfraxy, pričom vezme do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos lieku Evfraxy pre matku.

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

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Evfraxy obsahuje sorbitol

Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu v každom ml roztoku.

Evfraxy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 60 mg, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Evfraxy obsahuje polysorbát 20

Tento liek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20 v každej 60 mg/ml naplnenej injekčnej striekačke, čo zodpovedá 0,1 mg/ml. Polysorbáty môžu spôsobovať alergické reakcie. Informujte svojho lekára, ak máte akékoľvek známe alergie.

3. Ako používať Evfraxy

Odporúčaná dávka je jedna naplnená injekčná striekačka 60 mg podaná jedenkrát každých 6 mesiacov vo forme jednorazovej injekcie pod kožu (subkutánne – s.c.). Najvhodnejšie miesta na podanie sú vrchná časť stehien a brucho. Váš opatrovateľ môže použiť aj vonkajšiu časť vášho nadlaktia. Obráťte sa na svojho lekára a dohodnite si termín možného podania ďalšej injekcie. Každé balenie Evfraxy obsahuje záznamovú kartu, ktorú môžete vybrať z obalu a zaznamenať si do nej dátum podania ďalšej injekcie.

Počas liečby liekom Evfraxy je potrebné, aby ste užívali aj doplnky vápnika a vitamínu D. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že bude najlepšie, ak si Evfraxy podáte sami alebo ak vám ho podá opatrovateľ. Váš lekár alebo zdravotnícky pracovník vám alebo vášmu opatrovateľovi ukáže, ako používať Evfraxy. Pokyny, ako podávať Evfraxy, si prečítajte, prosím, v časti na konci tejto písomnej informácie.

Nepretrepávajte.

Ak zabudnete použiť Evfraxy

Ak vynecháte dávku Evfraxy, injekcia sa má podať čo najskôr. Ďalšie injekcie sa potom majú naplánovať každých 6 mesiacov od dátumu poslednej injekcie.

Ak prestanete používať Evfraxy

Na dosiahnutie najlepšieho prínosu liečby na zníženie rizika zlomenín je dôležité používať Evfraxy tak dlho, ako vám to predpíše váš lekár. Svoju liečbu neukončujte bez predchádzajúcej porady so svojím lekárom.

4. Možné vedľajšie účinky

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

Menej často sa u pacientov liečených liekom Evfraxy objavili kožné infekcie (predovšetkým celulitída). **Okamžite oznámte svojmu lekárovi**, ak sa u vás počas liečby liekom Evfraxy objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov: opuchnutá, sčervenená oblasť kože, najčastejšie v dolnej časti

nohy, ktorá je rozpalená a citlivá a prípadne s príznakmi horúčky.

U pacientov používajúcich Evfraxy sa môže zriedkavo vyvinúť bolesť v ústach a/alebo na čeľusti, výtok z úst, opuch alebo nehojace sa rany v ústach alebo čeľusti, necitlivosť alebo pocit ťažoby v čeľusti alebo vypadávanie zubov. Môžu to byť prejavy poškodenia kosti čeľuste (osteonekróza). Ak sa u vás počas liečby denosumabom alebo po jej ukončení vyskytnú takéto príznaky, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zubárovi.**

Pacienti používajúci Evfraxy môžu mať zriedkavo nízke hladiny vápnika v krvi (hypokalcémiu); závažné nízke hladiny vápnika v krvi môžu viesť k hospitalizácii a môžu byť až život ohrozujúce. Medzi príznaky patria kŕče alebo záškľby v svaloch a/alebo znecitlivenie alebo mravčenie v prstoch na rukách, nohách alebo okolo úst a/alebo záchvaty, zmätenosť alebo strata vedomia. Ak sa u vás niektoré z uvedeného týka, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi.** Nízka hladina vápnika v krvi môže viesť k zmene srdcového rytmu nazývanej predĺženie QT intervalu, ktoré možno pozorovať na elektrokardiograme (EKG).

U pacientov používajúcich Evfraxy sa zriedkavo môžu vyskytnúť nezvyčajné zlomeniny stehennej kosti. Ak sa u vás vyskytne nová alebo nezvyčajná bolesť v bedre, slabínach alebo stehne, **kontaktujte svojho lekára**, pretože môže ísť o prvý náznak možnej zlomeniny stehennej kosti.

U pacientov používajúcich Evfraxy sa môžu zriedkavo vyvinúť alergické reakcie. Medzi príznaky patrí opuch tváre, pier, jazyka, hrdla alebo iných častí tela; vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, sipot alebo ťažkosti s dýchaním. Ak sa u vás počas liečby liekom Evfraxy vyskytnú tieto príznaky, **oznámte to svojmu lekárovi.**

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

- bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, ktorá je niekedy silná,
- bolesť rúk alebo nôh (bolesť v končatinách).

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

- bolestivé močenie, časté močenie, krv v moči, neschopnosť udržať moč,
- infekcia horných dýchacích ciest,
- bolesť, pálenie alebo znecitlivenie, ktoré smerujú vašou nohou nadol (ischias),
- zápcha,
- nepríjemné pocity v bruchu,
- vyrážka,
- ochorenie kože so svrbením, sčervenaním a/alebo suchosťou (ekzém),
- vypadávanie vlasov (alopécia).

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

- horúčka, vracanie a bolesť brucha alebo pocit nepohodlia v oblasti brucha (divertikulitída),
- infekcia ucha,
- vyrážka, ktorá sa môže objaviť na pokožke, alebo rany v ústach (liekom vyvolané lichenoidné reakcie).

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb):

- alergická reakcia, ktorá môže poškodiť najmä cievy v koži (napr. fialové alebo hnedočervené škvrny, žihľavka alebo vrede na koži) (hypersenzitívna vaskulitída).

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 Evfraxy

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.
Obal uchováajte v škatuľke, aby bol prípravok chránený pred svetlom.

Pred podaním si môžete naplnenú injekčnú striekačku vybrať z chladničky, aby dosiahla izbovú teplotu (do 25 °C). Injekcia bude pre vás príjemnejšia. Ak vaša injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu (do 25 °C), musí sa použiť 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 Evfraxy obsahuje

- Liečivo je denosumab. Každý 1 ml naplnenej injekčnej striekačky obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, trihydrát octanu sodného, hydroxid sodný, sorbitol, polysorbát 20 a voda na injekcie.

Ako vyzerá Evfraxy a obsah balenia

Evfraxy je číry až mierne opalescentný, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok dodávaný v naplnenej injekčnej striekačke pripravenej na použitie.

Každé balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku s ochranným krytom ihly. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade
Baldoyle Industrial Estate
Dublin 13
Dublin, D13 R20R, Írsko

Výrobca
Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building
Santry, Demesne
Dublin, D09 C6X, Írsko

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

België/Belgique/Belgien

Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg

Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ísland

Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Κύπρος

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

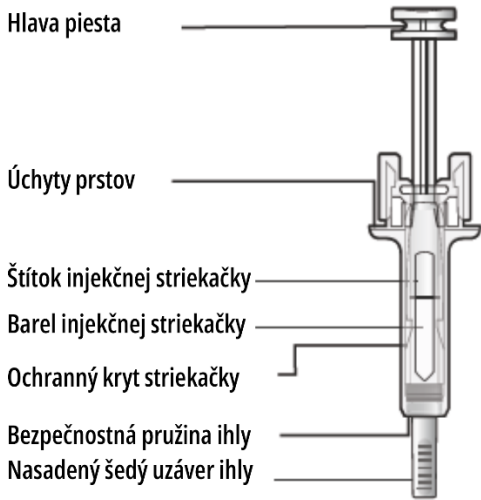
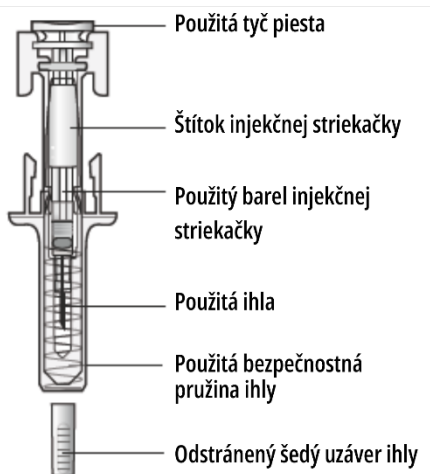
Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Ďalšie zdroje informácií

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

Návod na použitie:	
Opis jednotlivých častí	
Pred použitím	Po použití
	
Dôležité informácie	
Pred použitím tohto návodu na použitie si prečítajte informácie pre pacienta, kde nájdete dôležité informácie o Evfraxy, ktoré potrebujete vedieť Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky Evfraxy s automatickým ochranným krytom ihly si prečítajte tieto dôležité informácie: • Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sami, pokiaľ ste neboli zaškolení od svojho lekára alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti. • Naplnená injekčná striekačka má ochranný kryt ihly, ktorý sa aktivuje, aby zakryl ihlu po podaní injekcie. Ochranný kryt ihly pomôže predchádzať poraneniám ihlou každému, kto manipuluje s naplnenou injekčnou striekačkou po podaní injekcie. • Uistite sa, že názov Evfraxy je uvedený na škatuli a na štítku naplnenej injekčnej striekačky. • Evfraxy sa podáva ako injekcia do tkaniva tesne pod kožu (subkutánna injekcia). x Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku, ak je škatuľa otvorená alebo poškodená. x Neodstraňujte šedý kryt ihly z naplnenej injekčnej striekačky, kým nie ste pripravený na podanie injekcie. x Nepoužite naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch. Použite novú naplnenú injekčnú striekačku a zavolajte svojho lekára alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti x Nepokúšajte sa aktivovať naplnenú injekčnú striekačku pred injekciou x Nepokúšajte sa odstrániť priehľadný ochranný kryt naplnenej injekčnej striekačky z naplnenej injekčnej striekačky x Nepoužite naplnenú injekčnú striekačku, ak je zlomená, predaktivovaná alebo odmontovaná z ochranného krytu ihly Ak máte nejaké otázky, zavolajte svojmu lekárovi alebo poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti.	

Uchovávanie naplnenej injekčnej striekačky Evfraxy

- Uchovávajúte Evfraxy v chladničke, v pôvodnom obale, pri teplote 2 °C až 8 °C .
- **Nezmrazujte.** Pred podaním sa môže Evfraxy nechať v pôvodnom obale, aby dosiahol izbovú teplotu (do 25 °C).
- Po vybratí z chladničky, Evfraxy nesmie byť vystavený teplotám nad 25 °C a musí sa použiť do 30 dní. Ak sa nepoužije do 30 dní, Evfraxy sa má zlikvidovať. Pozrite si **Krok 4: Likvidácia použitých naplnených injekčných striekačiek**

Krok 1: Zhromažďte materiály

- Nájdite si čistý, dobre osvetlený a rovný pracovný povrch.
- Vyberte škatuľku s naplnenou injekčnou striekačkou z chladničky a položte ju na čistý pracovný povrch. Nechajte, na 30 minút pred podaním injekcie, aby dosiahla izbovú teplotu.
- Vyberte naplnenú injekčnú striekačku zo škatule.
- Dôkladne si umyte ruky mydlom a vodou.
- Pripravte si pomôcky, ktoré sú potrebné na podanie injekcie, (nie sú súčasťou balenia

Obrázok B:

- alkoholové tampóny
- vatový tampón alebo gázový tampón
- náplast'
- nádoba na likvidáciu ostrých predmetov

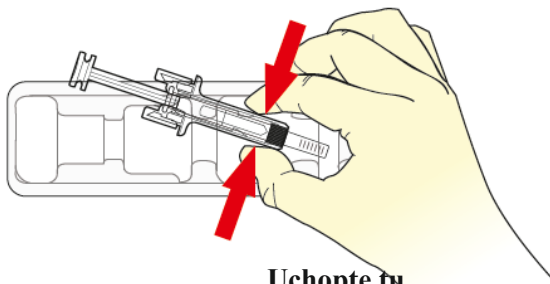
- x Nepokúšajte** sa injekčnú striekačku zohriať pomocou zdroja tepla, ako je horúca voda alebo mikrovlnná rúra.
- x Nenechávajte** naplnenú injekčnú striekačku vystavenú priamemu slnečnému žiareniu.
- x Netraste** naplnenú injekčnú striekačku.
- **Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.**



Obrázok B

Krok 2: Príprava na injekciu

- Otvorte zásobník odlúpnutím krytu. Uchopte ochranný kryt naplnenej injekčnej striekačky a vyberte naplnenú injekčnú striekačku z podnosu (**Obrázok C**).

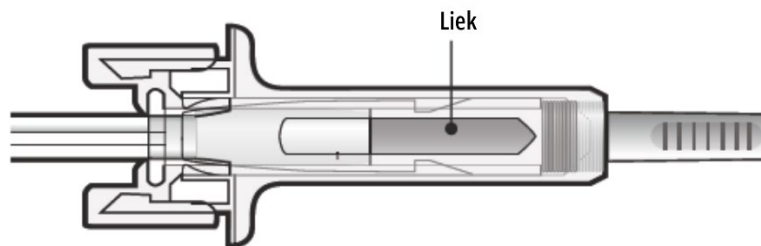


**Uchopte tu
Obrázok C**

Z bezpečnostných dôvodov:

- x Nechytajte** piest.
- x Nechytajte** šedý kryt ihly.

- Skontrolujte liek a naplnenú injekčnú striekačku (**Obrázok D**).



Obrázok D

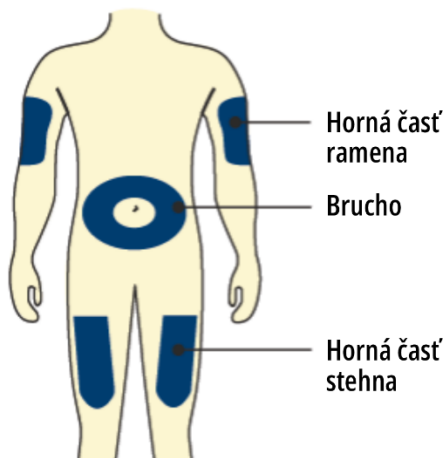
- x** Naplnenú injekčnú striekačku **nepoužite**, ak:
- Je liek je zakalený alebo sú v ňom častice. Musí to byť číry až mierne opalescentný, bezfarebný až svetložltý roztok.
 - Akákoľvek časť sa zdá byť prasknutá alebo zlomená.
 - Šedý kryt ihly chýba alebo nie je bezpečne pripevnený.
 - Dátum expirácie vytlačený na štítku uplynul do posledného dňa uvedeného

Vo všetkých prípadoch použite novú naplnenú injekčnú striekačku a zavolajte svojho lekára alebo poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

- Dôkladne si umyte ruky. Pripravte si a vyčistite miesto vpichu.

Môžete použiť (Obrázok E):

- Hornú časť stehna.
- Brucho, okrem oblasti 5 cm okolo pupka.
- Vonkajšiu oblasť hornej časti ramena, (iba ak vám injekciu podáva niekto iný).

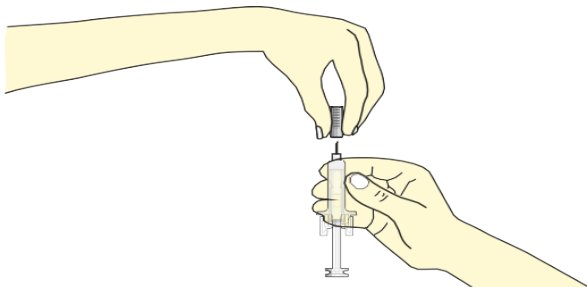


Obrázok E

Očistite miesto vpichu alkoholovým tampónom. Nechajte pokožku vyschnúť.

- x** **Nedotýkajte sa** miesta vpichu pred podaním injekcie.
- x** **Nepodávajte** injekciu do oblastí, kde je koža citlivá, pomliaždená, červená alebo tvrdá.
- Vyhňte sa podávaniu injekcií do oblastí s jazvami alebo striami.

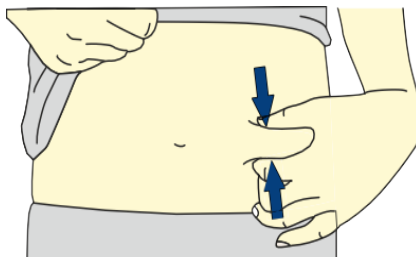
- Držte naplnenú injekčnú striekačku za ochranný kryt ihly. Keď budete pripravený, opatrne stiahnite šedý kryt ihly rovno a preč z tela (**Obrázok F**).



Obrázok F

- x** Nekrúťte ani neohýbajte šedý kryt ihly.
- x** Nedržte naplnenú injekčnú striekačku za tyč piesta
- Odhod'te šedý kryt ihly do odpadovej nádoby

- Stlačte miesto vpichu, aby ste vytvorili pevný povrch (**Obrázok G**).

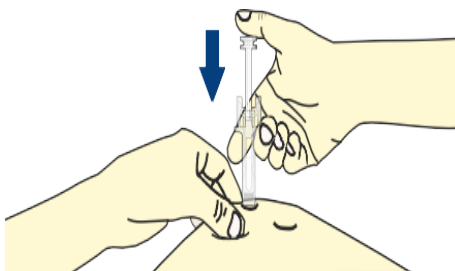


Obrázok G

! Pri podávaní injekcie je dôležité držať kožu stlačenú

Krok 3: Podanie injekcie

- Držte kožu zotvretú. ZAVEĎTE ihlu do kože (**Obrázok H**).



Obrázok H

- x** Nedotýkajte sa vyčistenej oblasti

- **ZATLAČTE** na piest pomalým a stálym tlakom, kým nepocítite alebo nepočujete „cvaknutie“. Zatlačte piest úplne nadol (**Obrázok I**).



Obrázok I

- ! Je dôležité zatlačiť cez „cvaknutie“, aby ste si podali celú dávku.
- Po podaní celej dávky sa spustí ochranný kryt ihly. Môžete vykonať niektorú z nasledujúcich vecí: (Pozrite si **Obrázok J**).
 - Uvoľnite piest, kým nebude zakrytá celá ihla a potom odstráňte ihlu z miesta vpichu.
- Alebo
- Opatrne vyberte ihlu z miesta vpichu a uvoľnite piest, kým nebude celá ihla zakrytá ochranným krytom ihly.



Obrázok J

Po uvoľnení piestu ochranný kryt naplnenej injekčnej striekačky bezpečne zakryje injekčnú ihlu.

- Ak ochranný kryt ihly nie je aktivovaný alebo je aktivovaný iba čiastočne, produkt zlikvidujte (bez výmeny krytu ihly). Pozrite si “**Krok 4: Likvidácia použitých naplnených injekčných striekačiek**”.

x Nenasadzujte šedý kryt ihly späť na použité naplnené injekčné striekačky.

- Skontrolujte miesto vpichu.

Ak je tam krv, pritlačte vatový tampón alebo gázový tampón na miesto vpichu. **Nešúchajte** miesto vpichu. V prípade potreby dajte náplast.

Krok 4: Likvidácia použitých naplnených injekčných striekačiek

- Zlikvidujte použitú naplnenú injekčnú striekačku a ostatné pomôcky do nádoby na ostré predmety (**Obrázok K**).



Obrázok K

Lieky sa majú zlikvidovať v súlade s miestnymi požiadavkami. Spýtajte sa svojho lekárnika, ako zlikvidovať lieky, ktoré už nepotrebuje. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Použitú injekčnú striekačku a nádobu na ostré predmety uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

- x Nepoužívajte** znova naplnenú injekčnú striekačku.
- x Nerecyklujte** naplnené injekčné striekačky ani ich nevyhadzujte do domového odpadu.