|  |
| --- |
| Ta dokument vsebuje odobrene informacije o zdravilu Xgeva z označenimi spremembami v primerjavi s prejšnjim postopkom, ki je vplival na informacije o zdravilu (EMEA/H/C/002173/IB/0086/G).  Več informacij je na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xgeva> |

**PRILOGA I**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**1. IME ZDRAVILA**

XGEVA 120 mg raztopina za injiciranje

XGEVA 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (70 mg/ml).

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 120 mg denosumaba v 1,0 ml raztopine (120 mg/ml).

Denosumab je humano monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno v celični liniji sesalcev (celice ovarija kitajskega hrčka) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1,7 ml raztopine vsebuje 78 mg sorbitola (E420).

1,0 ml raztopine vsebuje 37 mg sorbitola (E420) in 6,1 mg L-fenilalanina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

XGEVA 120 mg raztopina za injiciranje

raztopina za injiciranje (injekcija)

XGEVA 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, ki lahko vsebuje sledove prosojnih do belih beljakovinskih delcev.

**4. KLINIČNI PODATKI**

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje skeletnih dogodkov (patoloških zlomov, obsevanja kosti, kompresije hrbtenjače ali operacije kosti) pri odraslih z napredovalimi malignomi, ki zajamejo kosti (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje odraslih bolnikov in skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki ni operabilen, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo obolevnost.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za aplikacijo zdravilo XGEVA je odgovoren zdravstveni delavec.

Odmerjanje

Vsi bolniki morajo prejemati dodatek vsaj 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D dnevno, razen če ima bolnik hiperkalciemijo (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, zdravljeni z zdravilom XGEVA, morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

*Preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih z napredovalimi malignomi, ki zajamejo kosti*

Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket.

*Gigantocelularni kostni tumor*

Priporočeni odmerek zdravila XGEVA je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket ter dodaten odmerek 120 mg 8. in 15. dan zdravljenja v prvem mesecu terapije.

V študiji faze II so v skladu s protokolom študije bolniki z opravljeno popolno resekcijo gigantocelularnega kostnega tumorja po kirurškem posegu prejemali zdravljenje dodatnih 6 mesecev.

Bolnike z gigantocelularnim kostnim tumorjem je treba v rednih presledkih ocenjevati, da bi ugotovili, ali jim zdravljenje še koristi. Pri bolnikih, ki imajo bolezen z zdravilom XGEVA obvladano, niso ocenili učinka prekinitve ali prenehanja zdravljenja, toda omejeni podatki pri teh bolnikih ne kažejo povratnega učinka po prenehanju zdravljenja.

*Okvara ledvic*

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavja 4.4 za priporočila o kontrolah kalcija, 4.8 in 5.2).

*Okvara jeter*

Varnost in učinkovitost denosumaba pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani (glejte poglavje 5.2).

*Starejši bolniki (stari ≥ 65 let)*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

*Pediatrični bolniki*

Varnost in učinkovitost zdravila XGEVA pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let) še nista bili dokazani z izjemo skeletno dozorelih mladostnikov (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem.

Zdravilo XGEVA ni priporočljivo za pediatrične bolnike (stare < 18 let) z izjemo skeletno dozorelih mladostnikov (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje za zdravljenje skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki ni operabilen, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo obolevnost, je enako kot za odrasle.

Zavrtje RANK/RANK‑liganda (RANKL) je bilo v študijah na živalih povezano z zavrtjem rasti kosti in neizraščanjem zob; te spremembe so bile po prenehanju zavrtja RANKL deloma reverzibilne (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Zdravilo XGEVA 120 mg/1,7 ml raztopina v viali za enkratno uporabo:

Apliciranje 120 mg/1,7 ml viale lahko izvede samo zdravstveni delavec.

Zdravilo XGEVA 120 mg/1,0 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi:

Apliciranje 120 mg/1,0 ml napolnjene injekcijske brizge lahko izvede bolnik ali skrbnik, ki ga je zdravstveni delavec poučil o tehnikah injiciranja. Prvo samostojno injiciranje zdravila XGEVA v napolnjeni injekcijski brizgi je treba opraviti pod nadzorom zdravstvenega delavca.

Za navodila glede uporabe, ravnanja z zdravilom in odstranjevanja glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda, nezdravljena hipokalciemija (glejte poglavje 4.4).

Nezaceljene lezije po zobnih ali ustnih kirurških posegih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Dodajanje kalcija in vitamina D

Vsi bolniki morajo prejemati dodatek kalcija in vitamina D, razen če ima bolnik hiperkalciemijo (glejte poglavje 4.2).

Hipokalciemija

Obstoječo hipokalciemijo je treba odpraviti še pred začetkom zdravljenja z zdravilom XGEVA. Hipokalciemija se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z zdravilom XGEVA. Kontrolo koncentracije kalcija je treba izvesti (i) pred prvim odmerkom zdravila XGEVA, (ii) v dveh tednih po prvem odmerku, (iii) če se pojavijo simptomi, sumljivi za hipokalciemijo (za simptome glejte poglavje 4.8). O dodatnih kontrolah koncentracije kalcija med zdravljenjem je treba razmisliti pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za hipokalciemijo, ali če so takšne kontrole sicer umestne glede na bolnikovo klinično stanje.

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hipokalciemijo. Če se med prejemanjem zdravila XGEVA pojavi hipokalciemija, je lahko potrebno dodatno dodajanje kalcija in dodatne kontrole.

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudi simptomatski hipokalciemiji (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.8). Večina primerov se je pojavila v prvih tednih po uvedbi zdravljenja, a hipokalciemija se lahko pojavi tudi pozneje.

Okvara ledvic

Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za pojav hipokalciemije. Tveganje za pojav hipokalciemije in spremljajočega zvišanja paratiroidnega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Pri takšnih bolnikih so redne kontrole koncentracije kalcija posebej pomembne.

Osteonekroza čeljustnice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom XGEVA, so o osteonekrozi čeljustnice poročali pogosto (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo nezaceljene lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja/nov ciklus zdravljenja odložiti. Pred zdravljenjem z denosumabom je priporočljivo opraviti zobozdravstveni pregled in preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja.

Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za pojav osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

* moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pot uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljenega za zdravljenje resorpcije kosti,
* rak, sočasne bolezni (npr. anemijo, koagulopatije, okužbo), kajenje,
* sočasna zdravljenja: kortikosteroide, kemoterapijo, zaviralce angiogeneze, radioterapijo glave in vratu,
* slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilegajoče se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege (npr. ekstrakcije zob).

Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, na primer majanje zob, bolečina, oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje zdravila XGEVA.

Načrt vodenja bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja z zdravilom XGEVA, dokler se to stanje ne razreši in se sovpleteni dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče.

Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

Pri zdravljenju z denosumabom so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejemajo denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipični zlomi stegnenice

Pri bolnikih, ki so prejemali denosumab, so poročali o atipičnih zlomih stegnenice (glejte poglavje 4.8). Atipični zlomi stegnenice se lahko pojavijo že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanternem in diafiznem predelu stegnenice. Za te dogodke so značilni specifični radiografski izvidi. O atipičnih zlomih stegnenice so poročali tudi pri bolnikih z določenimi sočasnimi bolezenskimi stanji (npr. s pomanjkanjem vitamina D, revmatoidnim artritisom, hipofosfatazijo) in med uporabo določenih zdravil (npr. bisfosfonatov, glukokortikoidov, zaviralcev protonske črpalke). Ti dogodki so se pojavili tudi brez antiresorpcijskega zdravljenja. Podobni zlomi, opisani v zvezi z bisfosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom in so imeli zlom srednjega dela stegnenice, opraviti tudi pregled druge stegnenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegnenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila XGEVA ob vrednotenju bolnika glede na individualno oceno koristi in tveganja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom zdravniku poročati o novi ali nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah. Bolnike s takšnimi simptomi je treba preiskati glede nepopolnega zloma stegnenice.

Hiperkalciemija po prenehanju zdravljenja bolnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem in pri bolnikih s še razvijajočim se skeletom

Pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so bili zdravljeni z zdravilom XGEVA, so še tedne do mesece po prenehanju zdravljenja poročali o klinično pomembni hiperkalciemiji, pri kateri je bilo potrebno bolnišnično zdravljenje in se je zapletla z akutno okvaro ledvic.

Po prenehanju zdravljenja spremljajte bolnike glede znakov in simptomov hiperkalciemije, razmislite o rednem preverjanju serumskega kalcija ter ponovno opredelite bolnikove potrebe po dodajanju kalcija in vitamina D (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo XGEVA ni priporočljivo pri bolnikih, ki se jim skelet še razvija (glejte poglavje 4.2). Tudi v tej skupini bolnikov so poročali o klinično pomembni hiperkalciemiji še tedne do mesece po prenehanju zdravljenja.

Drugo

Bolniki, zdravljeni z zdravilom XGEVA, sočasno ne smejo prejemati drugih zdravil, ki vsebujejo denosumab (za indikacije pri osteoporozi).

Bolniki, zdravljeni z zdravilom XGEVA, sočasno ne smejo prejemati bisfosfonatov.

Malignost pri gigantocelularnem kostnem tumorju ali napredovanje do metastatske bolezni je redek dogodek in je znano tveganje pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Bolnike je treba kontrolirati glede radioloških znakov malignosti, nove radiolucentnosti ali osteolize. Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo povečanega tveganja za malignost pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, zdravljenih z zdravilom XGEVA.

Opozorila glede pomožnih snovi

Zdravilo vsebuje sorbitol. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 120-mg odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Bolniki s fenilketonurijo

Zdravilo XGEVA 120 mg/1,7 ml raztopina v viali za enkratno uporabo ne vsebuje fenilalanina. Bolnikom s fenilketonurijo je treba dati zdravilo XGEVA iz viale za enkratno uporabo, ki vsebuje 120 mg v 1,7 ml raztopine.

En odmerek zdravila XGEVA 120 mg/1,0 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo vsebuje 6,1 mg fenilalanina. Fenilalanin lahko škoduje bolnikom s fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

V kliničnih preskušanjih so zdravilo XGEVA dajali v kombinaciji s standardnim zdravljenjem proti raku in bolnikom, ki so predhodno prejemali bisfosfonate. Sočasna kemoterapija in/ali hormonsko zdravljenje ali predhodna intravenska izpostavljenost bisfosfonatom niso klinično pomembno spremenili najmanjše koncentracije denosumaba v serumu in farmakodinamike denosumaba (N‑telopeptid v urinu, prilagojen na kreatinin, uNTX/Cr).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi denosumaba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravila XGEVA ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Ženskam je treba naročiti, da med zdravljenjem z zdravilom XGEVA in vsaj še 5 mesecev po zdravljenju ne smejo zanositi. Za vse učinke zdravila XGEVA je verjetno, da so večji v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, kajti monoklonska protitelesa prehajajo skozi placento linearno, kot napreduje nosečnost, s tem da jih največja količina preide v tretjem trimesečju.

Dojenje

Ni znano, ali se denosumab izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Študije na knockout miših kažejo, da lahko odsotnost RANKL‑a med nosečnostjo prizadene dozorevanje mlečnih žlez in tako poslabša laktacijo po skotitvi (glejte poglavje 5.3). Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom XGEVA, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za novorojenčka/dojenčka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu denosumaba na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo XGEVA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil je skladen med vsemi odobrenimi indikacijami za zdravilo XGEVA.

Zelo pogosto so poročali o hipokalciemiji po aplikaciji zdravila XGEVA, predvsem v prvih 2 tednih po aplikaciji. Hipokalciemija je lahko huda in simptomatska (glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov). Znižanje kalcija v serumu so na splošno ustrezno odpravili z dodatki kalcija in vitamina D. Najbolj pogosti neželeni učinki zdravila XGEVA so mišično‑skeletne bolečine. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo XGEVA, so pogosto opazili primere osteonekroze čeljustnice (glejte poglavji 4.4 in 4.8 – Opis izbranih neželenih učinkov).

Seznam neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov, ki temeljijo na stopnjah incidence v štirih kliničnih študijah faze III, dveh kliničnih študijah faze II in iz izkušenj v obdobju trženja zdravila (glejte preglednico 1), je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in pogostnost neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti in vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

**Preglednica 1. Neželeni učinki, poročani pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, diseminiranim plazmocitomom ali z gigantocelularnim kostnim tumorjem**

| **Organski sistem po MedDRA** | **Kategorija pogostnosti** | **Neželeni učinki** |
| --- | --- | --- |
| Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi) | pogosti | novonastali primarni malignom1 |
| Bolezni imunskega sistema | redki | preobčutljivost na zdravilo1 |
| redki | anafilaktična reakcija1 |
| Presnovne in prehranske motnje | zelo pogosti | hipokalciemija1, 2 |
| pogosti | hipofosfatemija |
| občasni | hiperkalciemija po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem3 |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | zelo pogosti | dispneja |
| Bolezni prebavil | zelo pogosti | driska |
| pogosti | ekstrakcija zoba |
| Bolezni kože in podkožja | pogosti | hiperhidroza |
| občasni | z zdravilom povezane lihenoidne erupcije1 |
| Bolezni mišično‑skeletnega sistema in vezivnega tkiva | zelo pogosti | mišično‑skeletna bolečina1 |
| pogosti | osteonekroza čeljustnice1 |
| občasni | atipični zlom stegnenice1 |
| pogostnost neznana | osteonekroza zunanjega slušnega kanala3, 4 |

1 Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

2 Glejte poglavje Druge posebne skupine bolnikov.

3 Glejte poglavje 4.4.

4 Učinek skupine.

Opis izbranih neželenih učinkov

*Hipokalciemija*

V kliničnih preskušanjih preprečevanja skeletnih dogodkov so opažali večjo pojavnost hipokalciemije med bolniki, zdravljenimi z denosumabom, kot med bolniki, zdravljenimi z zoledronsko kislino.

Največjo pojavnost hipokalciemije so opažali v preskušanju faze III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. O hipokalciemiji so poročali pri 16,9 % bolnikih, zdravljenih z zdravilom XGEVA, in pri 12,4 % bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino. Znižanje koncentracije kalcija v serumu 3. stopnje se je pojavilo pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom XGEVA, in pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino. Znižanje koncentracije kalcija v serumu 4. stopnje se je pojavilo pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom XGEVA, in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino.

V treh kliničnih preskušanjih faze III, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, so poročali o hipokalciemiji pri 9,6 % bolnikov, ki so prejemali zdravilo XGEVA, in pri 5,0 % bolnikov, ki so prejemali zoledronsko kislino.

Znižanje koncentracije kalcija v serumu 3. stopnje se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom XGEVA, in pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino. Znižanje koncentracije kalcija v serumu 4. stopnje se je pojavilo pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom XGEVA, in pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino (glejte poglavje 4.4).

V dveh kliničnih preskušanjih faze II z eno samo skupino pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem so poročali o hipokalciemiji pri 5,7 % bolnikov. Noben od teh neželenih dogodkov ni bil ocenjen za resnega.

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudi simptomatski hipokalciemiji (vključno s smrtnimi primeri), večina primerov se je pojavila v prvih tednih po uvedbi zdravljenja. Med kliničnimi manifestacijami hude simptomatske hipokalciemije so bili podaljšanje intervala QT, tetanija, konvulzije in spremenjeno duševno stanje (vključno s komo) (glejte poglavje 4.4). Simptomi hipokalciemije v kliničnih študijah so vključevali parestezije ali otrdelost mišic, trzanje, spazme in mišične krče.

*Osteonekroza čeljustnice*

V kliničnih preskušanjih je bila incidenca osteonekroze čeljustnice večja med daljšo izpostavljenostjo. Osteonekrozo čeljustnice so ugotavljali tudi po prenehanju zdravljenja z zdravilom XGEVA, in sicer se je večina teh primerov pojavila v 5 mesecih po zadnjem odmerku. Bolniki z anamnezo osteonekroze čeljustnice ali osteomielitisa čeljustnice, aktivno zobno ali čeljustno boleznijo, ki zahteva kirurški poseg v ustih, nezaceljenim stanjem po zobnem/ustnem kirurškem posegu ali katerim koli načrtovanim invazivnim zobozdravstvenim posegom niso bili vključeni v klinična preskušanja.

V kliničnih preskušanjih preprečevanja skeletnih dogodkov so opažali večjo pojavnost osteonekroze čeljustnice med bolniki, zdravljenimi z denosumabom, kot med bolniki, zdravljenimi z zoledronsko kislino. Največjo pojavnost osteonekroze čeljustnice so opažali v preskušanju faze III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. V dvojno slepi fazi zdravljenja v tem preskušanju je bila osteonekroza čeljustnice potrjena pri 5,9 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom XGEVA (mediana izpostavljenost 19,4 meseca; razpon od 1 do 52), in pri 3,2 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino. Ob dokončanju dvojno slepe faze zdravljenja v tem preskušanju je bila na bolnik‑leto preračunana pojavnost potrjene osteonekroze čeljustnice v skupini z zdravilom XGEVA (mediana izpostavljenost 19,4 meseca, razpon od 1 do 52) 2,0 na 100 bolnik‑let v prvem letu zdravljenja, 5,0 v drugem letu in 4,5 pozneje. Mediani čas do osteonekroze čeljustnice je bil 18,7 meseca (razpon: od 1 do 44).

V fazi primarnega zdravljenja v treh kliničnih preskušanjih faze III, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, so osteonekrozo čeljustnice potrdili pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom XGEVA (mediana izpostavljenost 12,0 mesecev; razpon: 0,1 – 40,5), in pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino. Klinične značilnosti teh primerov so bile med zdravljenimi skupinami podobne. Med bolniki s potrjeno osteonekrozo čeljustnice je imela večina (81 % v obeh terapevtskih skupinah) anamnezo ekstrakcije zoba, slabe ustne higiene in/ali uporabe zobne proteze. Večina bolnikov je trenutno ali pred tem prejemala kemoterapijo.

Preskušanja pri bolnicah z rakom dojke ali bolnikih z rakom prostate so obsegala podaljšano fazo zdravljenja z zdravilom XGEVA (mediana celotna izpostavljenost 14,9 meseca; razpon: 0,1 – 67,2). Osteonekroza čeljustnice je bila med podaljšano fazo zdravljenja potrjena pri 6,9 % bolnic z rakom dojke in bolnikov z rakom prostate.

Celotna, za bolnik‑leta korigirana incidenca potrjene osteonekroze čeljustnice je bila 1,1 na 100 bolnik‑let v prvem letu zdravljenja, 3,7 v drugem letu in 4,6 pozneje.Mediana čas do osteonekroze čeljustnice je bil 20,6 meseca (razpon: 4 – 53).

Nerandomizirana, retrospektivna, opazovalna študija, ki je vključevala 2877 bolnikov z rakom, zdravljenih z zdravilom XGEVA ali zoledronsko kislino, na Švedskem, Danskem in Norveškem je pokazala, da sta bila deleža 5‑letne incidence medicinsko potrjene osteonekroze čeljustnice 5,7 % (95 % IZ: 4,4, 7,3; mediani čas spremljanja je bil 20 mesecev [razpon od 0,2 do 60]) v kohorti bolnikov, ki so prejemali zdravilo XGEVA, in 1,4 % (95 % IZ: 0,8, 2,3; mediani čas spremljanja je bil 13 mesecev [razpon od 0,1 do 60]) v ločeni kohorti bolnikov, ki so prejemali zoledronsko kislino. Delež 5‑letne incidence osteonekroze čeljustnice pri bolnikih, pri katerih so zdravljenje z zoledronsko kislino zamenjali z zdravljenjem z zdravilom XGEVA, je bil 6,6 % (95 % IZ: 4,2, 10,0; mediani čas spremljanja je bil 13 mesecev [razpon od 0,2 do 60]).

V preskušanju faze III pri bolnikih z nemetastatskim rakom prostate (populacija bolnikov za katere zdravilo XGEVA ni indicirano) med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo zdravilu do 7 let je bila za bolnik‑leto korigirana incidenca potrjene osteonekroze čeljustnice 1,1 na 100 bolnik‑let prvo leto zdravljenja, 3,0 drugo leto zdravljenja in zatem 7,1.

V dolgoročnem odprtem kliničnem preskušanju faze II pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem (študija 6, glejte poglavje 5.1) so osteonekrozo čeljustnice potrdili pri 6,8 % bolnikov, vključno z enim mladostnikom (mediano število 34 odmerkov; razpon od 4 do 116). Po končanem preskušanju je bil mediani čas vključenosti v preskušanje, vključno s fazo spremljanja, 60,9 meseca (razpon: 0–112,6). Pojavnost potrjene osteonekroze čeljustnice, preračunana na bolnik‑leta, je bila skupno 1,5 na 100 bolnik‑let (0,2 na 100 bolnik‑let v prvem letu zdravljenja, 1,5 v drugem letu, 1,8 v tretjem letu, 2,1 v četrtem letu, 1,4 v petem letu in 2,2 pozneje). Mediani čas do osteonekroze čeljustnice je bil 41 mesecev (razpon: 11–96).

Študija 7 je bila izvedena za nadaljnje spremljanje preiskovancev z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so bili zdravljeni v študiji 6, še dodatnih 5 let ali več. O osteonekrozi čeljustnice so poročali pri 6 bolnikih (11,8 %) od 51 izpostavljenih bolnikov z mediano 42 skupno prejetih odmerkov denosumaba. Trije od teh primerov osteonekroze čeljustnice so bili medicinsko potrjeni.

*Z zdravilom povezane preobčutljivostne reakcije*

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo XGEVA, poročali o primerih preobčutljivosti, vključno z redkimi primeri anafilaktičnih reakcij.

*Atipični zlomi stegnenice*

V celotnem programu kliničnih preskušanj so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom XGEVA, občasno poročali o atipičnih zlomih stegnenice, tveganje pa se je povečalo z daljšim časom trajanja zdravljenja. Dogodki so se pojavili med zdravljenjem in do 9 mesecev po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V programu kliničnih preskušanj za gigantocelularni kostni tumor so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom XGEVA, pogosto poročali o atipičnih zlomih stegnenice. V študiji 6 je incidenca potrjenih atipičnih zlomov stegnenice pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem znašala 0,95 % (5/526). V spremljevalni študiji 7 je incidenca potrjenih atipičnih zlomov stegnenice pri bolnikih, izpostavljenih denosumabu, znašala 3,9 % (2/51).

*Mišično‑skeletna bolečina*

Med obdobjem trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo XGEVA, poročali o mišično‑skeletni bolečini, vključno s hudimi primeri. V kliničnih preskušanjih je bila mišično‑skeletna bolečina zelo pogosta tako v skupini z denosumabom kot v skupini z zoledronsko kislino. Mišično‑skeletna bolečina, ki bi povzročila prenehanje uporabe preskušanega zdravila, je bila občasna.

*Novonastali primarni malignomi*

V fazah dvojno slepega primarnega zdravljenja v štirih kliničnih preskušanjih faze III, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, so novonastale primarne malignome potrdili pri 54/3691 (1,5 %) bolnikov, zdravljenih z zdravilom XGEVA (mediana izpostavljenost 13,8 meseca; razpon: 1,0 – 51,7) in 33/3688 (0,9 %) bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino (mediana izpostavljenost 12,9 meseca; razpon: 1,0 – 50,8).

Kumulativna incidenca je pri enem letu znašala 1,1 % za denosumab in 0,6 % za zoledronsko kislino.

Pri posameznih rakih ali skupinah rakov ni bilo mogoče razbrati nobenega vzorca, povezanega z zdravljenjem.

Pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem je incidenca novonastalih malignomov, vključno z malignomi znotraj in zunaj kosti, v študiji 6 znašala 3,8 % (20/526). V spremljevalni študiji 7 je incidenca bolnikov, izpostavljenih denosumabu, znašala 11,8 % (6/51).

Z zdravilom povezane lihenoidne erupcije

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih poročali o z zdravilom povezanih lihenoidnih erupcijah (npr. reakcije, podobne lichen planusu).

Pediatrična populacija

Zdravilo XGEVA so raziskali v odprtem preskušanju, ki je zajelo 28 skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Na podlagi teh omejenih podatkov se zdijo značilnosti neželenih dogodkov podobne kot pri odraslih.

O klinično pomembni hiperkalciemiji po prenehanju zdravljenja so v obdobju trženja poročali pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Druge posebne skupine bolnikov

*Okvara ledvic*

V klinični študiji pri bolnikih brez napredovalega raka in s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolnikih na dializi, je bilo tveganje za pojav hipokalciemije večje v odsotnosti dodatkov kalcija.Tveganje za pojav hipokalciemije je med zdravljenjem z zdravilom XGEVA večje z napredujočo stopnjo okvare ledvic. V klinični študiji pri bolnikih brez napredovalega raka se je hipokalciemija kljub dodajanju kalcija pojavila pri 19 % bolnikov s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) in pri 63 % bolnikov na dializi. Celotna incidenca klinično pomembne hipokalciemije je bila 9 %.

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo XGEVA in so imeli hudo okvaro ledvic ali so bili na dializi, so opažali tudi spremljajoče zvišanje paratiroidnega hormona. Kontrole koncentracije kalcija in ustrezen vnos kalcija in vitamina D so posebej pomembni za bolnike z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem iz kliničnih študij ni. Zdravilo XGEVA so v kliničnih študijah uporabljali v odmerkih do 180 mg na 4 tedne in 120 mg na teden 3 tedne.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti – druga zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, oznaka ATC: M05BX04

Mehanizem delovanja

RANKL obstaja kot transmembranska ali topna beljakovina. RANKL je nujen za nastajanje, delovanje in preživetje osteoklastov, edine vrste celic, odgovorne za resorpcijo kosti. Povečana aktivnost osteoklastov, ki jo spodbuja RANKL, je ključni posrednik razgradnje kosti pri metastatski bolezni kosti in diseminiranem plazmocitomu. Denosumab je humano monoklonsko protitelo (IgG2). Usmerjeno je na RANKL, na katerega se veže z veliko afiniteto ter zelo specifično. Tako prepreči pojav interakcije RANKL/RANK ter zmanjša število in delovanje osteoklastov, s čimer zmanjša resorpcijo kosti in z rakom povzročeno razgradnjo kosti.

Za gigantocelularne kostne tumorje so značilne neoplastične celice strome z izraženim RANK‑ligandom in osteoklastom podobne gigantske celice z izraženim RANK. Pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem se denosumab veže na RANK‑ligand in znatno zmanjša ali odstrani osteoklastom podobne gigantske celice. Posledično se osteoliza zmanjša in proliferacijsko tumorsko stromo nadomesti neproliferacijsko, diferencirano, gosto novo kostno tkivo.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah faze II pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, je subkutana (s.c.) uporaba zdravila XGEVA, aplicirana bodisi na 4 tedne bodisi na 12 tednov, povzročila hitro znižanje označevalcev resorpcije kosti (uNTX/kreatinin, serumski CTx). Približno 80‑odstotno mediano znižanje razmerja uNTX/kreatinin se je pojavilo v 1 tednu, ne glede na predhodno zdravljenje z bisfosfonati ali izhodiščno raven uNTX/kreatinin. V kliničnih preskušanjih faze III bolnikov z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, se je približno 80‑odstotno mediano znižanje uNTX/Cr ohranilo do 49. tedna zdravljenja z zdravilom XGEVA (120 mg na vsake 4 tedne).

Imunogenost

V kliničnih študijah pri bolnikih z napredovalim rakom ali gigantocelularnim kostnim tumorjem niso ugotovili nevtralizirajočih protiteles proti denosumabu. Uporaba občutljivega imunskega testa je pokazala pozitiven izvid za nenevtralizirajoča vezavna protitelesa pri < 1 % bolnikov, ki so se zdravili z denosumabom v obdobju do 3 let, pri tem pa ni bilo nobenih znakov sprememb farmakokinetike, toksičnosti ali kliničnega odziva.

Klinična učinkovitost in varnost pri bolnikih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev

Učinkovitost in varnost 120 mg zdravila XGEVA s.c. na 4 tedne ali 4 mg zoledronske kisline (odmerek prilagojen na zmanjšano delovanje ledvic) i.v. na 4 tedne so primerjali v treh randomiziranih, dvojno slepih, z učinkovino kontroliranih študijah bolnikov, ki še niso dobivali intravenskega bisfosfonata in so imeli napredovale malignome, ki so zajeli kosti: odrasle z rakom dojke (študija 1), drugimi solidnimi tumorji ali diseminiranim plazmocitomom (študija 2) in proti kastraciji odpornim rakom prostate (študija 3). V okviru teh kliničnih študij, kontroliranih z učinkovino, so varnost ocenjevali pri 5931 bolnikih. Za vključitev v te študije niso bili primerni bolniki s predhodno anamnezo osteonekroze čeljustnice ali osteomielitisa čeljustnice, aktivno zobno ali čeljustno boleznijo, ki je zahtevala kirurški poseg v ustih, nezaceljenim stanjem po zobnem/ustnem kirurškem posegu ali katerim koli načrtovanim invazivnim zobozdravstvenim posegom. Primarni in sekundarni opazovani dogodek sta ocenjevala pojav enega ali več skeletnih dogodkov (SRE – Skeletal Related Events). V študijah, ki so pokazale superiornost zdravila XGEVA pred zoledronsko kislino, so bolnikom ponudili odprto uporabo zdravila XGEVA v vnaprej opredeljeni fazi 2‑letnega podaljšanega zdravljenja. Skeletni dogodek je bil opredeljen kot kar koli od naslednjega: patološki zlom (vretenčni ali nevretenčni), obsevalno zdravljenja kosti (vključno z uporabo radioizotopa), operacija kosti ali kompresija hrbtnega mozga.

Zdravilo XGEVA je bolnikom s kostnimi metastazami solidnih tumorjev zmanjšalo tveganje za pojav SRE in pojav (prvih ali nadaljnjih) multiplih SRE (glejte preglednico 2).

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti

|  | **Študija 1: rak dojke** | | **Študija 2: drugi solidni tumorji\*\* ali diseminirani plazmocitom** | | **Študija 3: rak prostate** | | **Kombinirano  napredovali rak** | |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | zdravilo XGEVA | zole­dronska kislina | zdravilo XGEVA | zole­dronska kislina | zdravilo XGEVA | zole­dronska kislina | zdravilo XGEVA | zole­dronska kislina |
| n | 1026 | 1020 | 886 | 890 | 950 | 951 | 2862 | 2861 |
| **Prvi SRE** | | | | | | | | |
| Mediana čas (meseci) | ND | 26,4 | 20,6 | 16,3 | 20,7 | 17,1 | 27,6 | 19,4 |
| Razlika v mediana času (meseci) | NP | | 4,2 | | 3,5 | | 8,2 | |
| HR (95 % IZ) / 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 | |
| Vrednosti p za neinferiornost / superiornost | < 0,0001† / 0,0101† | | 0,0007† / 0,0619† | | 0,0002† / 0,0085† | | < 0,0001 / < 0,0001 | |
| Delež bolnikov (%) | 30,7 | 36,5 | 31,4 | 36,3 | 35,9 | 40,6 | 32,6 | 37,8 |
| **Prvi in nadaljnji SRE\*** | | | | | | | | |
| Povprečno število/bolnika | 0,46 | 0,60 | 0,44 | 0,49 | 0,52 | 0,61 | 0,48 | 0,57 |
| Razmerje deležev (95 % IZ) / 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 | |
| Vrednosti p za superiornost | 0,0012† | | 0,1447† | | 0,0085† | | < 0,0001 | |
| DSO na leto | 0,45 | 0,58 | 0,86 | 1,04 | 0,79 | 0,83 | 0,69 | 0,81 |
| **Prvi SRE ali HKM** | | | | | | | | |
| Mediana čas (meseci) | ND | 25,2 | 19,0 | 14,4 | 20,3 | 17,1 | 26,6 | 19,4 |
| HR (95 % IZ) / 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 | |
| Vrednosti p za superiornost | 0,0074 | | 0,0215 | | 0,0134 | | < 0,0001 | |
| **Prvo obsevanje kosti** | | | | | | | | |
| Mediana čas (meseci) | ND | ND | ND | ND | ND | 28,6 | ND | 33,2 |
| HR (95 % IZ) / 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 | |
| Vrednosti p za superiornost | 0,0121 | | 0,0256 | | 0,0071 | | < 0,0001 | |

ND = ni doseženo, NP = ni podatka, HKM = hiperkalciemija zaradi malignoma, DSO = stopnja skeletne obolevnosti, HR = razmerje ogroženosti (HR – Hazard Ratio), RRR = zmanjšanje relativnega tveganja (RRR ‑ Relative Risk Reduction). † Korigirane vrednosti p so prikazane za študijo 1, 2 in 3 (opazovani dogodek prvega SRE ter prvega in nadaljnjih SRE). \* Zajema vse skeletne dogodke skozi čas; upoštevani so le dogodki, ki so se pojavili ≥ 21 dni po prejšnjem dogodku.

\*\* Vključno z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, rakom ledvičnih celic, kolorektalnim rakom, drobnoceličnim pljučnim rakom, rakom mehurja, rakom glave in vratu, rakom gastrointestinalnega/genitourinarnega sistema in drugimi, izključujoč raka dojke in raka prostate.

Slika 1. Kaplan‑Meierjevi prikazi časa do prvega SRE med študijo

Dmab = Denosumab 120 mg na 4 tedne

ZA = Zoledronska kislina 4 mg na 4 tedne

N = Število randomiziranih preiskovancev

\* = Statistično značilno za superiornost; \*\* = Statistično značilno za neinferiornost

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |

Mesec študije

|  |
| --- |
| 1,0 |
| 0,8 |
| 0,6 |
| 0,4 |
| 0,2 |
| 0,0 |
| Dmab ZA |

Delež preiskovancev brez skeletnih dogodkov

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Študija 1\* | Študija 2\*\* | Študija 3\* |

Dmab (N = 1026)

ZA (N = 1020)

Dmab (N = 886)

ZA (N = 890)

Dmab (N = 950)

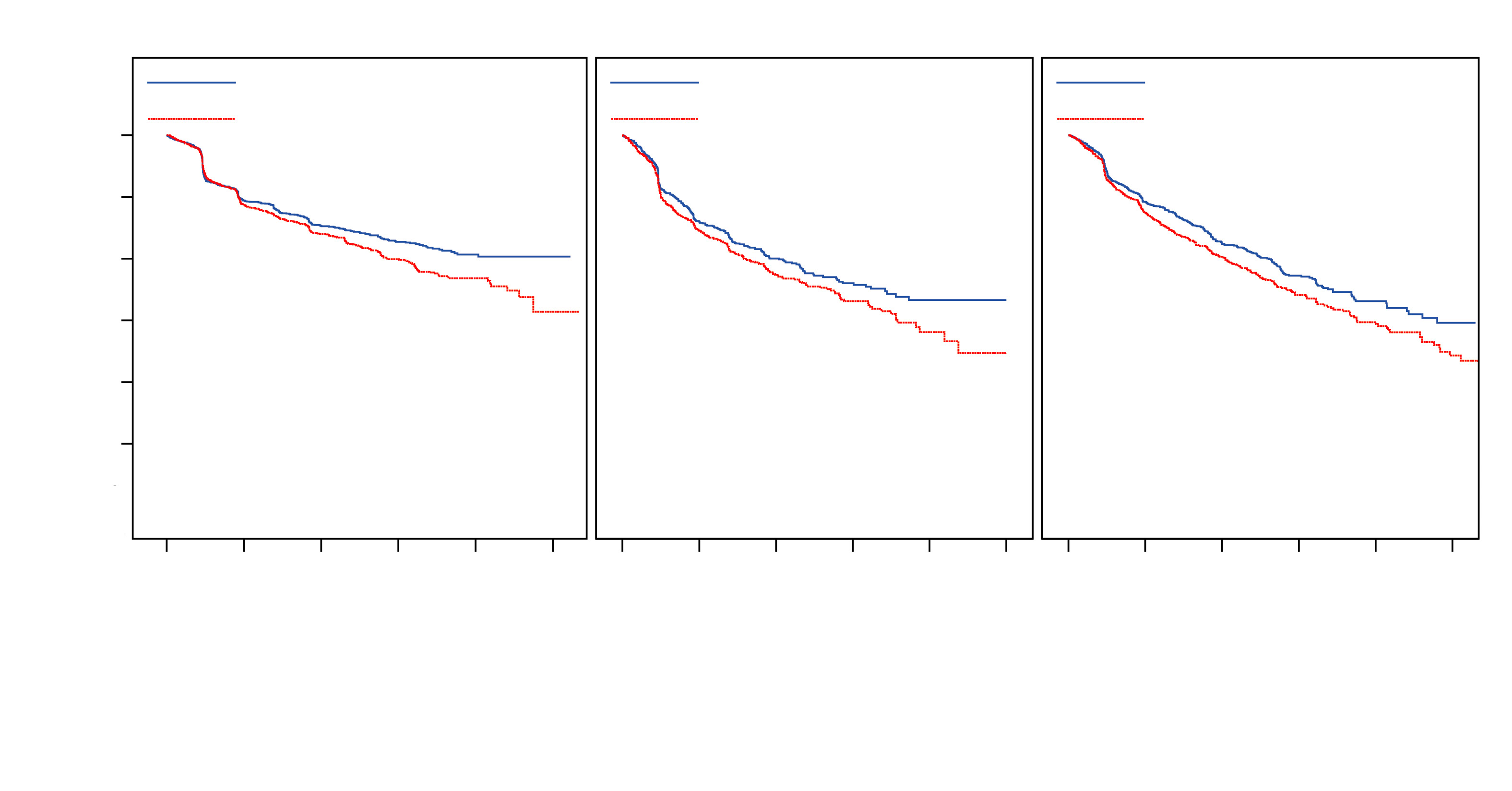
ZA (N = 951)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 1026 | 697 | 514 | 306 | 99 | 4 |
| 1020 | 676 | 498 | 296 | 94 | 2 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 886 | 387 | 202 | 96 | 28 | 0 |
| 890 | 376 | 194 | 86 | 20 | 2 |

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 950 | 582 | 361 | 168 | 70 | 18 |
| 951 | 544 | 299 | 140 | 64 | 22 |

GRH0447 v2



Napredovanje bolezni in celokupno preživetje pri bolnikih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev

Napredovanje bolezni je bilo podobno pri zdravilu XGEVA in zoledronski kislini v vseh treh študijah in v vnaprej opredeljeni analizi vseh treh študij skupaj.

V študijah 1, 2 in 3 je bilo celokupno preživetje pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, med uporabo zdravila XGEVA in zoledronske kisline uravnoteženo: bolnice z rakom dojke (razmerje ogroženosti in 95 % IZ 0,95 [0,81, 1,11]), bolniki z rakom prostate (razmerje ogroženosti in 95 % IZ 1,03 [0,91, 1,17]) in bolniki z drugimi solidnimi tumorji ali diseminiranim plazmocitomom (razmerje ogroženosti in 95 % IZ 0,95 [0,83, 1,08]). Post hoc analiza v študiji 2 (bolniki z drugimi solidnimi tumorji ali diseminiranim plazmocitomom) je raziskala celokupno preživetje pri 3 vrstah tumorjev, uporabljenih za stratifikacijo (nedrobnocelični pljučni rak, diseminirani plazmocitom in drugi). Celokupno preživetje je bilo z zdravilom XGEVA daljše pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (razmerje ogroženosti [95 % IZ] 0,79 [0,65, 0,95], n = 702), z zoledronsko kislino daljše pri diseminiranem plazmocitomu (razmerje ogroženosti [95 % IZ] 2,26 [1,13, 4,50], n = 180) in podobno z zdravilom XGEVA in zoledronsko kislino pri drugih vrstah tumorjev (razmerje ogroženosti [95 % IZ] 1,08 [0,90, 1,30], n = 894). V študiji ni bilo prilagoditve („kontrole“) za prognostične dejavnike in antineoplastična zdravljenja. V kombinirani, vnaprej opredeljeni analizi študij 1, 2 in 3 je bilo celokupno preživetje med uporabo zdravila XGEVA in zoledronske kisline podobno (razmerje ogroženosti in 95 % IZ 0,99 [0,91, 1,07]).

Vpliv na bolečine

Čas do zmanjšanja bolečine (tj. zmanjšanje za ≥ 2 točki v primerjavi z izhodiščem po BPI‑SF skali najslabše ocene bolečin) je bil z denosumabom in zoledronsko kislino podoben v vsaki študiji zase in v skupnih analizah. V post hoc analizi kombiniranega nabora podatkov je bil mediana čas do poslabšanja bolečin (> 4‑točkovna najslabša ocena bolečin) pri bolnikih, ki izhodiščno niso imeli bolečin ali so imeli blage, z zdravilom XGEVA daljši kot z zoledronsko kislino (198 dni v primerjavi s 143 dnevi, p = 0,0002).

Klinična učinkovitost pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom

Zdravilo XGEVA so ocenili v mednarodni, randomizirani (1:1), dvojno slepi, z učinkovino kontrolirani študiji, ki je primerjala zdravilo XGEVA z zoledronsko kislino pri bolnikih z novodiagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, študija 4.

V tej študiji so 1718 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom z vsaj eno kostno lezijo randomizirali na prejemanje 120 mg zdravila XGEVA subkutano na 4 tedne ali 4 mg zoledronske kisline intravensko (i.v.) na 4 tedne (s prilagoditvijo odmerka glede na delovanje ledvic). Primarno merilo izida je bil dokaz neinferiornosti časa do prvega skeletnega dogodka med študijo v primerjavi z zoledronsko kislino. Med sekundarnimi merili izida so bili superiornost časa do prvega skeletnega dogodka, superiornost časa do prvega in nadaljnjih skeletnih dogodkih in celokupno preživetje. Skeletni dogodek je bil opredeljen kot kar koli od naslednjega: patološki zlom (vretenčni ali nevretenčni), obsevalno zdravljenja kosti (vključno z uporabo radioizotopa), operacija kosti ali kompresija hrbtnega mozga.

V obeh skupinah študije je imelo 54,5 % bolnikov predvideno avtologno presaditev matičnih celic periferne krvi, 95,8 % bolnikov je uporabljalo/načrtovalo uporabo inovativnega antimielomskega zdravila (inovativna zdravila obsegajo bortezomib, lenalidomid ali talidomid) v zdravljenju prve linije in 60,7 % bolnikov je predhodno imelo skeletni dogodek. V obeh študijskih skupinah je bil delež bolnikov, ki so imeli ob diagnozi stadij I po ISS 32,4 %, stadij II 38,2 % in stadij III 29,3 %.

Mediano število uporabljenih odmerkov zdravila XGEVA je bilo 16 in zoledronske kisline 15.

Rezultati učinkovitosti iz študije 4 so prikazani na sliki 2 in preglednici 3.

**Slika 2. Kaplan‑Meierjevi prikaz časa do prvega skeletnega dogodka med študijo pri bolnikih z novodiagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom**

GRH0466v3

Denosumab 120 mg na 4 tedne (N = 859)

Zoledronska kislina 4 mg na 4 tedne (N = 859)

|  |
| --- |
| 1,0 |
| 0,8 |
| 0,6 |
| 0,4 |
| 0,2 |
| 0,0 |

Delež preiskovancev brez skeletnih dogodkov

Denosumab 120 mg na 4 tedne

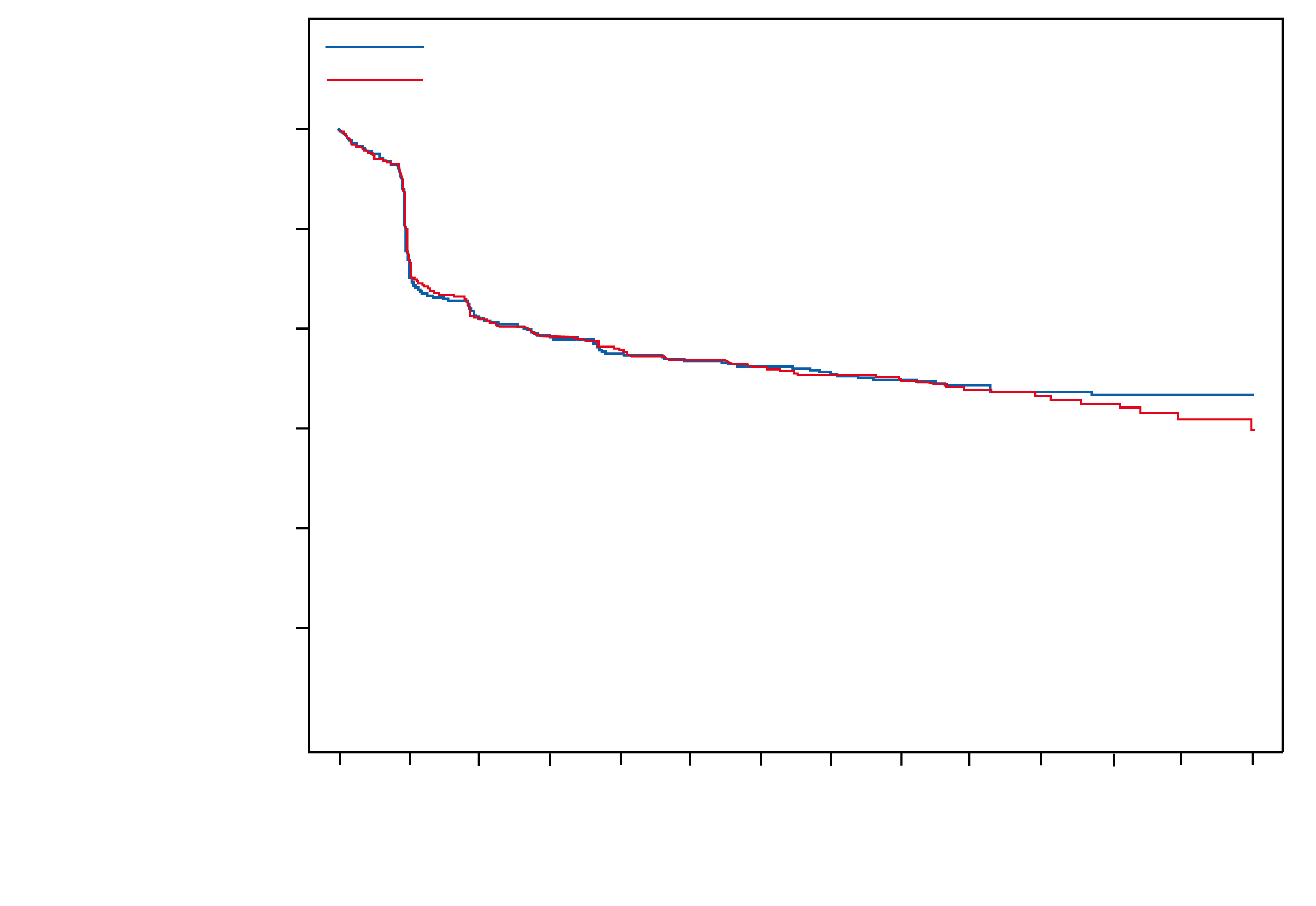
Zoledronska kislina 4 mg na 4 tedne

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 0 | 3 | 6 | 9 | 12 | 15 | 18 | 21 | 24 | 27 | 30 | 33 | 36 | 39 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 859 | 583 | 453 | 370 | 303 | 243 | 197 | 160 | 127 | 99 | 77 | 50 | 35 | 22 |
| 859 | 595 | 450 | 361 | 288 | 239 | 190 | 152 | 125 | 95 | 69 | 48 | 31 | 18 |

Mesec študije

N = Število randomiziranih preiskovancev



**Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti zdravila XGEVA v primerjavi z zoledronsko kislino pri bolnikih z novodiagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom**

|  | **XGEVA**  **(N = 859)** | **Zoledronska kislina**  **(N = 859)** |
| --- | --- | --- |
| **Prvi skeletni dogodek** | | |
| Število bolnikov, ki so imeli skeletni dogodek (%) | 376 (43,8) | 383 (44,6) |
| Mediani čas do skeletnega dogodka (meseci) | 22,8 (14,7, NO) | 23,98 (16,56, 33,31) |
| Razmerje ogroženosti (95 % IZ) | 0,98 (0,85, 1,14) | |
|  | | |
| **Prvi in nadaljnji skeletni dogodki** | | |
| Povprečno število dogodkov/bolnika | 0,66 | 0,66 |
| Razmerje deležev (95 % IZ) | 1,01 (0,89, 1,15) | |
| Deleže skeletne obolevnosti na leto | 0,61 | 0,62 |
|  | | |
| **Prvi skeletni dogodek ali HCM** | | |
| Mediani čas (meseci) | 22,14 (14,26, NO) | 21,32 (13,86, 29,7) |
| Razmerje ogroženosti (95 % IZ) | 0,98 (0,85, 1,12) | |
|  | | |
| **Prvo obsevanje kosti** | | |
| Razmerje ogroženosti (95 % IZ) | 0,78 (0,53, 1,14) | |
|  | | |
| **Celokupno preživetje** | | |
| Razmerje ogroženosti (95 % IZ) | 0,90 (0,70, 1,16) | |

NO = ni ocenljivo

HCM (hypercalcaemia of malignancy) = hiperkalciemija zaradi malignoma

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih in skeletno dozorelih mladostnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem

Varnost in učinkovitost zdravila XGEVA so raziskali v dveh odprtih preskušanjih faze II z eno samo skupino (študiji 5 in 6), ki sta zajeli 554 bolnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki je bil inoperabilen, ali je bil takšen, da bi kirurški poseg spremljala huda obolevnost, in v prospektivni, multicentrični, odprti študiji faze IV (študija 7), ki je zagotovila dolgoročno spremljanje varnosti za bolnike, ki so dokončali študijo 6. Bolniki so subkutano dobivali 120 mg zdravila XGEVA na 4 tedne in polnilni odmerek 120 mg 8. in 15. dan. Bolniki, ki so prenehali prejemati zdravilo XGEVA, so nato za najmanj 60 mesecev vstopili v fazo spremljanja varnosti. Ponovno zdravljenje z zdravilom XGEVA v fazi spremljanja varnosti je bilo nato dovoljeno za bolnike, ki so se sprva odzvali na zdravilo XGEVA (npr. pri recidivni bolezni).

Študija 5 je zajela 37 odraslih bolnikov s histološko potrjenim inoperabilnim ali recidivnim gigantocelularnim kostnim tumorjem. Glavno merilo izida preskušanja je bil delež odziva, opredeljen bodisi kot najmanj 90 % odprava celic velikank glede na izhodišče (ali popolna odprava celic velikank v primerih, ko celice velikanke predstavljajo < 5 % tumorskih celic) bodisi kot odsotnost napredovanja ciljne lezije po radiografskih meritvah v primerih, ko histopatološki izvid ni bil na voljo. Od 35 bolnikov, vključenih v analizo učinkovitosti, se jih je 85,7 % (95 % IZ: 69,7, 95,2) odzvalo na zdravljenje z zdravilom XGEVA. Merila odziva je izpolnjevalo vseh 20 bolnikov (100 %), ki so imeli opravljeno histološko oceno. Pri preostalih 15 bolnikih 10 (67 %) radiografskih meritev ni pokazalo napredovanja ciljne lezije.

Študija 6 je zajela 535 odraslih ali skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Od teh bolnikov jih je bilo 28 starih od 12 do 17 let. Bolnike so dodelili v eno od treh kohort: 1. kohorta je vključevala bolnike s kirurško nerešljivo boleznijo (npr. sakralna, spinalna ali multiple lezije, vključno z metastazami na pljučih); 2. kohorta je vključevala bolnike s kirurško rešljivo boleznijo, pri katerih je bil načrtovani kirurški poseg povezan s hudo obolevnostjo (npr. resekcija sklepov, amputacija udov ali hemipelvektomija); 3. kohorta je vključevala bolnike, ki so bili pred tem vključeni v študijo 5 in so jih prestavili v to študijo. Primarni cilj je bil ocena varnostnega profila denosumaba pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Sekundarna merila izida študije so vključevala čas do napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca) pri 1. kohorti in delež bolnikov brez operacije v 6. mesecu pri 2. kohorti.

V 1. kohorti je ob končni analizi bolezen napredovala pri 28 od 260 zdravljenih bolnikov (10,8 %). V 2. kohorti do 6. meseca ni bilo operiranih 219 od 238 (92,0 %: 95 % IZ: 87,8 %, 95,1 %) ocenljivih bolnikov, zdravljenih z zdravilom XGEVA. Od 239 bolnikov v 2. kohorti z mestom ciljne lezije ob izhodišču ali med študijo, ki ni bilo v pljučih ali mehkih tkivih, se je lahko operaciji med študijo izognilo 82 preiskovancev (34,3 %). Skupno so bili rezultati učinkovitosti pri skeletno dozorelih mladostnikih podobni rezultatom, zabeleženim pri odraslih.

Študija 7 je zajela 85 odraslih bolnikov, ki so bili pred tem zajeti v študijo 6 in so jo dokončali. Bolniki so lahko prejemali zdravljenje z denosumabom za gigantocelularni kostni tumor in vsi bolniki so bili spremljani 5 let. Primarni cilj je bil ocena dolgoročnega varnostnega profila denosumaba pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem.

Vpliv na bolečino

V končni analizi združenih kohort 1 in 2 so o klinično pomembnem zmanjšanju najhujše bolečine (tj. ≥ 2 točki manjše od izhodišča) poročali pri 30,8 % bolnikov s tveganjem (tj. tistih, ki so imeli izhodiščno oceno najhujše bolečine ≥ 2) v 1. tednu zdravljenja in ≥ 50 % v 5. tednu. To izboljšanje bolečine se je ohranilo pri vseh nadaljnjih ocenah.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom XGEVA za vse podskupine pediatrične populacije za preprečevanje skeletnih dogodkov pri bolnikih s kostnimi metastazami in za skupine pediatrične populacije, mlajše od 12 let, za zdravljenje gigantocelularnega kostnega tumorja (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V študiji 6 so zdravilo XGEVA ocenjevali v podskupini 28 mladostnikov (starih 13 ‑ 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so že dosegli kostno zrelost, opredeljeno kot vsaj 1 zrela dolga kost (npr. zaprta epifizna rastna ploščica nadlahtnice) in so imeli telesno maso ≥ 45 kg. Bolezen se je med začetnim zdravljenjem ponovila pri enem v študijo vključenem mladostniku s kirurško nerešljivo boleznijo (N = 14). Do 6. meseca ni bilo operiranih 13 od 14 bolnikov s kirurško rešljivo boleznijo, pri katerih je bila načrtovana operacija povezana s hudo obolevnostjo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutani uporabi je bila biološka uporabnost 62 %.

Biotransformacija

Denosumab je kot naraven imunoglobulin sestavljen zgolj iz aminokislin in ogljikovih hidratov. Odstranjevanje z jetrnimi presnovnimi mehanizmi zato ni verjetno. Pričakovati je, da njegova presnova in izločanje potekata po poteh očistka imunoglobulinov, ki vodijo v razgradnjo do majhnih peptidov in posameznih aminokislin.

Izločanje

Pri bolnikih z napredovalim rakom, ki so dobili večkratne odmerke 120 mg na 4 tedne, so ugotovili približno 2‑kratno kopičenje koncentracije denosumaba v serumu; stanje dinamičnega ravnovesja je bilo doseženo do 6 meseca, kar se sklada s farmakokinetiko, neodvisno od časa. Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejemali 120 mg na 4 tedne, se je mediana najnižja koncentracija od 6. do 12. meseca razlikovala za manj kot 8 %. Pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so dobivali 120 mg na 4 tedne in polnilni odmerek 8. in 15. dan, je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v prvem mesecu zdravljenja. Med 9. in 49. tednom je mediana najnižja koncentracija variirala za manj kot 9 %. Pri bolnikih, ki so prenehali prejemati 120 mg na 4 tedne, je bil povprečni razpolovni čas 28 dni (razpon: od 14 do 55 dni).

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih sprememb sistemske izpostavljenosti denosumabu v stanju dinamičnega ravnovesja glede na starost (od 18 do 87 let), raso/etnično pripadnost (raziskani črnci, hispani, azijci in belci), spol ali vrsto solidnega tumorja ali bolnikov z diseminiranim plazmocitomom. Povečevanje telesne mase je bilo povezano z zmanjšanjem sistemske izpostavljenosti in obratno. Teh sprememb niso ocenili za klinično pomembne, ker so bili farmakodinamski učinki, ocenjeni z označevalci presnove kostnega tkiva, podobni pri zelo različnih telesnih masah.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika denosumaba je bila v širokem razponu odmerkov nelinearna, a povečanja izpostavljenosti so bila približno odmerku sorazmerna za odmerke 60 mg (ali 1 mg/kg) in večje. Nelinearnost je verjetno posledica saturabilne, s ciljem posredovane poti odstranjevanja, ki je pomembna pri nizkih koncentracijah.

Okvara ledvic

V študijah z denosumabom (60 mg, n = 55, in 120 mg, n = 32) pri bolnikih brez napredovalega raka, a z različno stopnjo delovanja ledvic, vključno z bolniki na dializi, stopnja okvare ledvic ni vplivala na farmakokinetiko denosumaba, zato bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Med odmerjanjem zdravila XGEVA kontroliranje ledvic ni potrebno.

Okvara jeter

Specifičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter ni bilo. Na splošno se monoklonska protitelesa ne odstranijo z jetrnimi presnovnimi mehanizmi. Ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko denosumaba.

Starejši

V celoti niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med geriatričnimi bolniki in mlajšimi. Kontrolirane klinične študije zdravila XGEVA pri bolnikih nad 65. letom starosti z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, so pri starejših in mlajših bolnikih pokazale podobno učinkovitost in varnost. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Pri skeletno dozorelih mladostnikih (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so dobivali 120 mg na 4 tedne in polnilni odmerek 8. in 15. dan, je bila farmakokinetika denosumaba podobna, kot je bila zabeležena pri odraslih bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker je biološka aktivnost denosumaba pri živalih specifična za ne‑humane primate, so za oceno farmakodinamičnih lastnosti denosumaba pri glodalcih uporabili genetsko spremenjene („knockout“) miši ali druge biološke zaviralce poti RANK/RANKL poti, npr. OPG‑Fc in RANK‑Fc.

V mišjih modelih kostnih metastaz pri človeškem raku dojke, pozitivnem in negativnem za estrogenske receptorje, raku prostate in nedrobnoceličnem pljučnem raku je OPG‑Fc zmanjšal osteolitične, osteoblastne in osteolitične/osteoblastne lezije, upočasnil nastajanje kostnih metastaz *de novo* in zmanjšal rast skeletnih tumorjev. Če je bil OPG‑Fc v teh modelih kombiniran s hormonskim zdravljenjem (tamoksifen) ali kemoterapijo (docetaksel), so ugotovili dodatno zavrtje skeletne tumorske rasti pri raku dojke, prostate in pljuč. V mišjem modelu indukcije mamarnih tumorjev je RANK‑Fc zmanjšal hormonsko izzvano proliferacijo mamarnega epitelija in je zakasnil nastanek tumorjev.

Standardni testi za preučevanje genotoksičnega potenciala denosumaba niso bili opravljeni, ker takšni testi za to molekulo niso pomembni. Vendar glede na značilnosti denosumaba ni verjetno, da bi bil genotoksičen.

Kancerogenega potenciala denosumaba v dolgoročnih študijah na živalih niso ocenili.

Odmerki denosumaba, ki so povzročili od 2,7‑ do 15‑krat večjo sistemsko izpostavljenost od priporočenega odmerka za človeka, v študijah toksičnosti enkratnega in ponavljajočih se odmerkov pri opicah cynomolgus niso vplivali na kardiovaskularno fiziologijo ali na reprodukcijsko sposobnost samcev in samic; prav tako niso povzročili specifičnih toksičnih učinkov na ciljnih organih.

V študiji na opicah cynomolgus, ki so prejemale denosumab med obdobjem, ki ustreza prvemu trimesečju nosečnosti, odmerki denosumaba, ki so povzročili 9‑krat večjo sistemsko izpostavljenost kot priporočeni odmerek za človeka, niso povzročili maternalne toksičnosti ali škode za plod med obdobjem, ustreznim prvemu trimesečju, vendar pa niso raziskali bezgavk plodov.

V drugi študiji na opicah cynomolgus, ki so med nosečnostjo prejemale toliko denosumaba, da je bila sistemska izpostavljenost 12‑krat višja kot z odmerkom za človeka, so ugotovili več mrtvorojenosti in večjo poporodno umrljivost, nenormalno rast kosti, ki je povzročila manjšo moč kosti, zmanjšano hematopoezo in neuravnanost zob, odsotnost perifernih bezgavk in upočasnjeno neonatalno rast. Ravni odmerka brez ugotovljenih neželenih učinkov niso ugotovili. Med 6‑mesečnim obdobjem po rojstvu so se kostne spremembe popravile in vpliva na izraščanje zob ni bilo. Toda vpliv na bezgavke in neuravnanost zob je ostal, pri eni živali pa so ugotovili minimalno do zmerno mineralizacijo v več tkivih (povezanost z zdravljenjem je negotova). Znakov škodljivosti za samice‑matere pred porodom ni bilo; neželeni učinki za samice‑matere so se v redkih primerih pojavili med porodom. Razvoj mlečnih žlez pri samicah‑materah je bil normalen.

V predkliničnih študijah kakovosti kosti pri opicah, ki so dolgoročno dobivale denosumab, je bilo zmanjšanje kostne prenove povezano z večjo čvrstostjo kosti in njihovo normalno histologijo.

Pri mišjih samcih z genskoinženirsko doseženim izraženjem huRANKL (t. i. knock‑in miši), ki so jim povzročili transkortikalni zlom, je denosumab v primerjavi s primerjalnimi živalmi zakasnil odstranjevanje hrustanca in preoblikovanje kalusa zloma, biomehanična čvrstost pa ni bila prizadeta.

V predkliničnih študijah knockout miši brez RANK ali RANKL niso imele laktacije zaradi zavrtja dozorevanja mlečnih žlez (razvoj lobulo‑alveolarnih žlez med brejostjo) in so imele okvarjeno nastajanje bezgavk. Novoskotene RANK/RANKL knockout miši so imele manjšo telesno maso, upočasnjeno rast kosti, spremenjene rastne ploščice in niso jim izrasli zobje. V študijah novorojenih podgan, ki so prejemale zaviralce RANKL, so ugotovili tudi zmanjšano kostno rast, spremenjene rastne ploščice in pomanjkanje izraščanja zob; te spremembe so bile delno reverzibilne, ko se je prekinila uporaba zaviralca RANKL. Pri adolescentnih primatih, ki so dobivali denosumab v odmerkih 2,7‑ in 15‑kratne (odmerek 10 in 50 mg/kg) klinične izpostavljenosti, so ugotovili nenormalne rastne ploščice. Zdravljenje z denosumabom torej lahko prizadene rast kosti pri otrocih z odprtimi rastnimi ploščicami in lahko zavre izraščanje zob.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viala

ledocet\*

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)\*

sorbitol (E420)

polisorbat 20

voda za injekcije

\* acetatni pufer nastane z mešanjem ocetne kisline z natrijevim hidroksidom

Napolnjena injekcijska brizga

ledocet\*

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)\*

sorbitol (E420)

L-fenilalaninǂ

polisorbat 20

voda za injekcije

\* acetatni pufer nastane z mešanjem ocetne kisline z natrijevim hidroksidom

ǂ samo v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, ki vsebuje 120 mg denosumaba v 1,0 ml raztopine

**6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

**6.3 Rok uporabnosti**

Viala

4 leta

Napolnjena injekcijska brizga

3 leta

Ko vzamete zdravilo XGEVA iz hladilnika, ga lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 30 dni v originalnem vsebniku; zdravila ne dajajte nazaj v hladilnik. Uporabiti ga morate v 30 dneh.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C ‑ 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo ali napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala

1,7 ml raztopine v viali (iz stekla tipa I) za enkratno uporabo z zamaškom (elastomeren, prekrit s fluoropolimerom) in tesnilom (aluminij) s snemno zaporko.

Velikost pakiranj po ena, tri ali štiri viale.

Napolnjena injekcijska brizga

1 ml raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, izdelani iz stekla tipa I, z batnim zamaškom (bromobutilni elastomer) in iglo številka 27 iz nerjavečega jekla z avtomatskim ščitnikom igle.

Velikost pakiranj z eno, tremi ali štirimi napolnjenimi injekcijski brizgami s ščitnikom igle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

* + - * V škatli je navodilo za uporabo s celotnimi navodili za uporabo in rokovanje z zdravilom.
* Raztopino zdravila XGEVA je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopina lahko vsebuje sledove prosojnih do belih beljakovinskih delcev. Raztopine ne smete injicirati, če je motna, obarvana ali če vsebuje veliko delcev ali tujkov.
* Ne stresajte.
* Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da viala ali napolnjena injekcijska brizga pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25 °C), zdravilo pa je treba injicirati počasi.
* Injicirajte celotno vsebino viale ali napolnjene injekcijske brizge.
* Če uporabljate vialo, je za injiciranje denosumaba priporočljivo uporabiti iglo številka 27.
* V vialo se ne sme poseči več kot enkrat.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/11/703/001

EU/1/11/703/002

EU/1/11/703/003

EU/1/11/703/004

EU/1/11/703/005

EU/1/11/703/006

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 13. julij 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 4. april 2016

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>.

**PRILOGA II**

**A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Amgen Singapore Manufacturing

1 Tuas View Drive

Singapur 637026

Immunex Rhode Island Corporation

40 Technology Way

West Greenwich

Rhode Island, 02817

ZDA

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irska

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

* **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

* **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

* na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
* ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
* **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti uvedbo opozorilne kartice za bolnika v zvezi z osteonekrozo čeljustnice.

PRILOGA III

OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA VIALO**

**1. IME ZDRAVILA**

XGEVA 120 mg raztopina za injiciranje

denosumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (70 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Ledocet, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 20, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje.

1 viala za enkratno uporabo

3 viale za enkratno uporabo

4 viale za enkratno uporabo

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za subkutano uporabo

Ne stresajte.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/11/703/001 – 1 viala za enkratno uporabo

EU/1/11/703/002 – 4 viale za enkratno uporabo

EU/1/11/703/003 – 3 viale za enkratno uporabo

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

XGEVA 120 mg injekcija

denosumab

s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

1,7 ml

**6. DRUGI PODATKI**

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

XGEVA 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

denosumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 120 mg denosumaba (120 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ledocet, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), L-fenilalanin, polisorbat 20, voda za injekcije. Vsebuje fenilalanin, za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo z avtomatskim ščitnikom igle

3 napolnjene injekcijske brizge za enkratno uporabo z avtomatskim ščitnikom igle

4 napolnjene injekcijske brizge za enkratno uporabo z avtomatskim ščitnikom igle

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Za subkutano uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/703/004 1 napolnjena injekcijska brizga za enkratno uporabo z avtomatskim ščitnikom igle

EU/1/11/703/005 3 napolnjene injekcijske brizge za enkratno uporabo z avtomatskim ščitnikom igle

EU/1/11/703/006 4 napolnjene injekcijske brizge za enkratno uporabo z avtomatskim ščitnikom igle

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

XGEVA

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

XGEVA 120 mg injekcija

denosumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

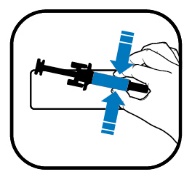
EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

s.c.



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENI INJEKCIJSKI BRIZGI S ŠČITNIKOM IGLE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

XGEVA 120 mg injekcija

denosumab

s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

**Navodilo za uporabo**

XGEVA 120 mg raztopina za injiciranje

denosumab

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

1. Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
2. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
3. Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
4. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
5. Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom XGEVA.

**Kaj vsebuje navodilo:**

1. Kaj je zdravilo XGEVA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo XGEVA
3. Kako uporabljati zdravilo XGEVA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila XGEVA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**1. Kaj je zdravilo XGEVA in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo XGEVA vsebuje denosumab. Denosumab je beljakovina (monoklonsko protitelo), ki deluje tako, da upočasni razgradnjo kosti, nastalo zaradi širjenja raka v kost (kostne metastaze) ali zaradi gigantocelularnega kostnega tumorja.

Zdravilo XGEVA se uporablja pri odraslih bolnikih z napredovalim rakom za preprečitev resnih zapletov, ki jih povzročijo kostne metastaze (npr. zlomov, pritiska na hrbtenjačo ali potrebe po obsevanju ali operaciji).

Pri odraslih in pri mladostnikih, pri katerih se je kostna rast končala, se zdravilo XGEVA uporablja tudi za zdravljenje gigantocelularnega kostnega tumorja, ki ga ni mogoče zdraviti z operacijo, ali če operacija ni najboljša možnost.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo XGEVA**

**Ne uporabljajte zdravila XGEVA**

* če ste alergični na denosumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Zdravnik vam zdravila XGEVA ne bo injiciral, če imate zelo nizko koncentracijo kalcija v krvi in to stanje ni bilo zdravljeno.

Zdravnik vam zdravila XGEVA ne bo injiciral, če imate nezaceljene rane po zobnih ali ustnih kirurških posegih.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

**Pred začetkom uporabe zdravila XGEVA se posvetujte z zdravnikom.**

Dodajanje kalcija in vitamina D

Med zdravljenjem z zdravilom XGEVA morate prejemati dodatke kalcija in vitamina D, razen če imate visoko koncentracijo kalcija v krvi. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami. Če imate nizko koncentracijo kalcija v krvi, se zdravnik lahko odloči za dajanje dodatkov kalcija še pred začetkom zdravljenja z zdravilom XGEVA.

Nizka koncentracija kalcija v krvi

Zdravniku morate takoj povedati, če imate med zdravljenjem z zdravilom XGEVA spazme, trzanje ali krče v mišicah in/ali omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust in/ali napade krčev, zmedenost ali izgubite zavest. Morda imate nizko koncentracijo kalcija v krvi.

Okvara ledvic

Zdravniku morate tudi povedati, če imate ali ste kdaj imeli hude težave z ledvicami, ledvično odpoved ali ste potrebovali dializo; vse to lahko poveča vaše tveganje za pojav nizke koncentracije kalcija v krvi, še posebej, če ne jemljete dodatkov kalcija.

Težave z usti, zobmi ali čeljustjo

Pri bolnikih, ki so dobivali injekcije zdravila XGEVA zaradi bolezni, povezanih z rakom, so pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnice (odmiranje kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnice se lahko pojavi tudi po končanju zdravljenja.

Pomembno si je prizadevati, da bi preprečili nastanek osteonekroze čeljustnice, ker gre za stanje, ki lahko boli in ga je težko zdraviti. Da boste zmanjšali tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

* Preden dobite zdravilo, morate zdravniku ali medicinski sestri (zdravstvenemu delavcu) povedati, če imate kakšne težave v ustih ali z zobmi. Zdravnik bo zakasnil začetek zdravljenja, če imate v ustih nezaceljene rane po zobnih posegih ali ustnih kirurških posegih. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom XGEVA opravite zobozdravniški pregled.
* Med zdravljenjem morate vzdrževati dobro ustno higieno in opravljati redne zobozdravniške preglede. Če imate zobno protezo, morate preveriti, da se dobro prilega.
* Če se trenutno zdravite pri zobozdravniku ali imate predviden kirurški poseg v ustni votlini (npr. izdrtje zob), obvestite zdravnika o zobnem zdravljenju, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom XGEVA.
* Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če se vam med zdravljenjem ali potem, ko je zdravnik končal vaše zdravljenje, pojavijo težave z usti ali zobmi, kot so majanje zob, bolečina ali oteklina, razjede, ki se ne celijo, ali izcedek, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnice.

Bolniki, ki prejemajo kemoterapijo in/ali radioterapijo, jemljejo steroide ali antiangiogena zdravila (uporabljajo se za zdravljenje raka), imajo zobozdravstven kirurški poseg, niso deležni redne zobozdravstvene oskrbe, imajo bolezen dlesni ali so kadilci, imajo lahko večje tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice.

Neobičajni zlomi stegnenice

Pri nekaterih ljudeh so se med zdravljenjem z zdravilom XGEVA pojavili neobičajni zlomi stegnenice. Če se vam pojavi nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu, se posvetujte z zdravnikom.

Visoka raven kalcija v krvi po prenehanju zdravljenja z zdravilom XGEVA

Pri nekaterih bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem so se visoke ravni kalcija v krvi pojavljale še tedne do mesece po prenehanju zdravljenja. Ko boste zdravilo XGEVA prenehali jemati, vas bo vaš zdravnik spremljal glede pojava znakov in simptomov visokih ravni kalcija.

**Otroci in mladostniki**

Uporaba zdravila XGEVA ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, razen pri mladostnikih, ki imajo gigantocelularni kostni tumor in so jim kosti že nehale rasti. Uporaba zdravila XGEVA ni raziskana pri otrocih in mladostnikih z drugimi vrstami raka, ki so se razširili v kosti.

**Druga zdravila in zdravilo XGEVA**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki ste jih dobili brez recepta. Posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če se zdravite:

* s kakšnim drugim zdravilom, ki vsebuje denosumab,
* z bisfosfonatom.

Zdravila XGEVA ne smete jemati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab, ali z bisfosfonati.

**Nosečnost in dojenje**

Zdravilo XGEVA ni preizkušeno pri nosečnicah. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Če ste noseči, uporaba zdravila XGEVA ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom XGEVA in vsaj še 5 mesecev po koncu zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom XGEVA ali manj kot 5 mesecev po koncu zdravljenja z zdravilom XGEVA, o tem obvestite zdravnika.

Ni znano, ali se zdravilo XGEVA izloča v materino mleko. Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojiti. Na podlagi upoštevanja koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom XGEVA za mater vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi, ali prenehati z dojenjem ali prenehati z jemanjem zdravila XGEVA.

Če med zdravljenjem z zdravilom XGEVA dojite, o tem obvestite zdravnika.

Preden vzamete katero koli zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo XGEVA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

**Zdravilo XGEVA vsebuje sorbitol**

To zdravilo vsebuje 78 mg sorbitola v eni viali.

**Zdravilo XGEVA vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 120-mg odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

**3. Kako uporabljati zdravilo XGEVA**

Zdravilo XGEVA mora injicirati zdravstveni delavec.

Priporočeni odmerek zdravila XGEVA je 120 mg, ki ga prejmete enkrat na 4 tedne v obliki enkratne injekcije pod kožo (subkutano). Zdravilo XGEVA vam bodo injicirali v stegno, trebuh ali nadlaket. Če se zdravite zaradi gigantocelularnega kostnega tumorja, boste dobili dodaten odmerek 1 teden in 2 tedna po prvem odmerku.

Ne stresajte.

Med zdravljenjem z zdravilom XGEVA morate jemati dodatke kalcija in vitamina D, razen če imate preveč kalcija v krvi. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zdravniku morate takoj povedati**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom XGEVA pojavi kateri od naslednjih simptomov (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

* spazmi, trzanje, krči v mišicah, omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust in/ali napadi krčev, zmedenost ali izguba zavesti. To so lahko znaki, da imate nizko koncentracijo kalcija v krvi. Nizek kalcij v krvi lahko povzroči spremembo srčnega ritma, imenovano podaljšanje QT, ki je vidna na elektrokardiogramu (EKG).

**Zdravniku in zobozdravniku morate takoj povedati**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom XGEVA ali po končanju vašega zdravljenja, pojavi kateri od naslednjih simptomov (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

* trajna bolečina v ustih in/ali čeljustnici, in/ali oteklost ali neceljenje razjed v ustih ali čeljustnici, izcedek, omrtvičenost ali občutek teže v čeljusti ali majanje zob so lahko znaki okvare kosti v čeljusti (osteonekroze).

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

* bolečina v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki je včasih huda,
* kratka sapa,
* driska.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

* nizka koncentracija fosfata v krvi (hipofosfatemija),
* izdrtje zoba,
* čezmerno znojenje,
* pri bolnikih z napredovalim rakom: razvoj druge oblike raka.

**Občasni neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

* visoka raven kalcija v krvi (hiperkalciemija) po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem,
* nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu (to je lahko zgoden znak možnega zloma stegnenice),
* izpuščaj na koži ali razjede v ustih (z zdravilom povezane lihenoidne erupcije).

**Redki neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

* alergijske reakcije (npr. piskajoče dihanje ali oteženo dihanje; oteklost obraza, ustnic, jezika, grla ali drugih delov telesa; izpuščaj, srbenje ali koprivnica na koži). V redkih primerih so alergijske reakcije lahko hude.

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

* V primeru pojava bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila XGEVA**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred injiciranjem lahko vialo pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko ste vialo pustili, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C), je ne dajajte nazaj v hladilnik in jo morate uporabiti v 30 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo XGEVA**

* Učinkovina je denosumab. Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (kar ustreza 70 mg/ml).
* Druge sestavine zdravila so ledocet, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 20 in voda za injekcije.

**Izgled zdravila XGEVA in vsebina pakiranja**

Zdravilo XGEVA je raztopina za injiciranje (injekcija).

Zdravilo XGEVA je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Vsebuje lahko sledove prosojnih do belih beljakovinskih delcev.

Eno pakiranje vsebuje eno, tri ali štiri viale za enkratno uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdraviolom in proizvajalec**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

**Proizvajalec**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irska

**Proizvajalec**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  s.a. Amgen n.v.  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 | **Lietuva**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +370 5 219 7474 |
| **България**  **Амджен България ЕООД**  Тел.: +359 (0)2 424 7440 | **Luxembourg/Luxemburg**  s.a. Amgen  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 |
| **Česká republika**  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | **Magyarország**  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| **Danmark**  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | **Malta**  Amgen S.r.l.  Italy  Tel: +39 02 6241121 |
| **Deutschland**  Amgen GmbH  Tel.: +49 89 1490960 | **Nederland**  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| **Eesti**  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | **Norge**  Amgen AB  Tlf: +47 23308000 |
| **Ελλάδα**  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  Τηλ: +30 210 3447000 | **Österreich**  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| **España**  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | **Polska**  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| **France**  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | **Portugal**  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| **Hrvatska**  Amgen d.o.o.  Tel: + 385 (0)1 562 57 20 | **România**  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| **Ireland**  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | **Slovenija**  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| **Ísland**  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | **Slovenská republika**  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| **Italia**  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | **Suomi/Finland**  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| **Kύπρος**  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741 741 | **Sverige**  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| **Latvija**  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [http://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu).

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:**

* Pred uporabo je treba raztopino zdravila XGEVA vizualno pregledati. Raztopina lahko vsebuje sledove prosojnih do belih beljakovinskih delcev. Raztopine ne smete dajati, če je motna, obarvana ali če vsebuje veliko delcev ali tujkov.
* Ne stresajte.
* Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da viala pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25 °C), zdravilo pa je treba injicirati počasi.
* Injicirajte celotno vsebino viale.
* Za dajanje denosumaba je priporočljivo uporabiti iglo številka 27.
* V vialo se ne sme poseči več kot enkrat.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za uporabo

XGEVA 120 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

denosumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

1. Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
2. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
3. Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
4. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
5. Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom XGEVA.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo XGEVA in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo XGEVA
3. Kako uporabljati zdravilo XGEVA
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila XGEVA
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo XGEVA in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo XGEVA vsebuje denosumab. Denosumab je beljakovina (monoklonsko protitelo), ki deluje tako, da upočasni razgradnjo kosti, nastalo zaradi širjenja raka v kost (kostne metastaze) ali zaradi gigantocelularnega kostnega tumorja.

Zdravilo XGEVA se uporablja pri odraslih bolnikih z napredovalim rakom za preprečitev resnih zapletov, ki jih povzročijo kostne metastaze (npr. zlomov, pritiska na hrbtenjačo ali potrebe po obsevanju ali operaciji).

Pri odraslih in pri mladostnikih, pri katerih se je kostna rast končala, se zdravilo XGEVA uporablja tudi za zdravljenje gigantocelularnega kostnega tumorja, ki ga ni mogoče zdraviti z operacijo, ali če operacija ni najboljša možnost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo XGEVA

Ne uporabljajte zdravila XGEVA

* če ste alergični na denosumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Zdravnik vam zdravila XGEVA ne bo injiciral, če imate zelo nizko koncentracijo kalcija v krvi in to stanje ni bilo zdravljeno.

Zdravnik vam zdravila XGEVA ne bo injiciral, če imate nezaceljene rane po zobnih ali ustnih kirurških posegih.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila XGEVA se posvetujte z zdravnikom.

Dodajanje kalcija in vitamina D

Med zdravljenjem z zdravilom XGEVA morate prejemati dodatke kalcija in vitamina D, razen če imate visoko koncentracijo kalcija v krvi. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami. Če imate nizko koncentracijo kalcija v krvi, se zdravnik lahko odloči za dajanje dodatkov kalcija še pred začetkom zdravljenja z zdravilom XGEVA.

Nizka koncentracija kalcija v krvi

Zdravniku morate takoj povedati, če imate med zdravljenjem z zdravilom XGEVA spazme, trzanje ali krče v mišicah in/ali omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust in/ali napade krčev, zmedenost ali izgubite zavest. Morda imate nizko koncentracijo kalcija v krvi.

Okvara ledvic

Zdravniku morate tudi povedati, če imate ali ste kdaj imeli hude težave z ledvicami, ledvično odpoved ali ste potrebovali dializo; vse to lahko poveča vaše tveganje za pojav nizke koncentracije kalcija v krvi, še posebej, če ne jemljete dodatkov kalcija.

Težave z usti, zobmi ali čeljustjo

Pri bolnikih, ki so dobivali injekcije zdravila XGEVA zaradi bolezni, povezanih z rakom, so pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnice (odmiranje kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnice se lahko pojavi tudi po končanju zdravljenja.

Pomembno si je prizadevati, da bi preprečili nastanek osteonekroze čeljustnice, ker gre za stanje, ki lahko boli in ga je težko zdraviti. Da boste zmanjšali tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

* Preden dobite zdravilo, morate zdravniku ali medicinski sestri (zdravstvenemu delavcu) povedati, če imate kakšne težave v ustih ali z zobmi. Zdravnik bo zakasnil začetek zdravljenja, če imate v ustih nezaceljene rane po zobnih posegih ali ustnih kirurških posegih. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom XGEVA opravite zobozdravniški pregled.
* Med zdravljenjem morate vzdrževati dobro ustno higieno in opravljati redne zobozdravniške preglede. Če imate zobno protezo, morate preveriti, da se dobro prilega.
* Če se trenutno zdravite pri zobozdravniku ali imate predviden kirurški poseg v ustni votlini (npr. izdrtje zob), obvestite zdravnika o zobnem zdravljenju, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom XGEVA.
* Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če se vam med zdravljenjem ali potem, ko je zdravnik končal vaše zdravljenje, pojavijo težave z usti ali zobmi, kot so majanje zob, bolečina ali oteklina, razjede, ki se ne celijo, ali izcedek, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnice.

Bolniki, ki prejemajo kemoterapijo in/ali radioterapijo, jemljejo steroide ali antiangiogena zdravila (uporabljajo se za zdravljenje raka), imajo zobozdravstven kirurški poseg, niso deležni redne zobozdravstvene oskrbe, imajo bolezen dlesni ali so kadilci, imajo lahko večje tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice.

Neobičajni zlomi stegnenice

Pri nekaterih ljudeh so se med zdravljenjem z zdravilom XGEVA pojavili neobičajni zlomi stegnenice. Če se vam pojavi nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu, se posvetujte z zdravnikom.

Visoka raven kalcija v krvi po prenehanju zdravljenja z zdravilom XGEVA

Pri nekaterih bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem so se visoke ravni kalcija v krvi pojavljale še tedne do mesece po prenehanju zdravljenja. Ko boste zdravilo XGEVA prenehali jemati, vas bo vaš zdravnik spremljal glede pojava znakov in simptomov visokih ravni kalcija.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila XGEVA ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, razen pri mladostnikih, ki imajo gigantocelularni kostni tumor in so jim kosti že nehale rasti. Uporaba zdravila XGEVA ni raziskana pri otrocih in mladostnikih z drugimi vrstami raka, ki so se razširili v kosti.

Druga zdravila in zdravilo XGEVA

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki ste jih dobili brez recepta. Posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če se zdravite:

* s kakšnim drugim zdravilom, ki vsebuje denosumab,
* z bisfosfonatom.

Zdravila XGEVA ne smete jemati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab, ali z bisfosfonati.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo XGEVA ni preizkušeno pri nosečnicah. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Če ste noseči, uporaba zdravila XGEVA ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom XGEVA in vsaj še 5 mesecev po koncu zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom XGEVA ali manj kot 5 mesecev po koncu zdravljenja z zdravilom XGEVA, o tem obvestite zdravnika.

Ni znano, ali se zdravilo XGEVA izloča v materino mleko. Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojiti. Na podlagi upoštevanja koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom XGEVA za mater vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi, ali prenehati z dojenjem ali prenehati z jemanjem zdravila XGEVA.

Če med zdravljenjem z zdravilom XGEVA dojite, o tem obvestite zdravnika.

Preden vzamete katero koli zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo XGEVA nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo XGEVA vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 37 mg sorbitola v eni napolnjeni injekcijski brizgi.

Zdravilo XGEVA vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 120-mg odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Zdravilo XGEVA v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje fenilalanin

To zdravilo vsebuje 6,1 mg fenilalanina v eni napolnjeni injekcijski brizgi.

Fenilalanin vam lahko škoduje, če imate fenilketonurijo, redko genetsko bolezen pri kateri pride do kopičenja fenilalanina, ker se ne more ustrezno odstranjevati iz telesa.

3. Kako uporabljati zdravilo XGEVA

Za navodila glede injiciranja zdravila XGEVA preberite poglavje na koncu tega navodila.

Priporočeni odmerek zdravila XGEVA je 120 mg, ki ga prejmete enkrat na 4 tedne v obliki enkratne injekcije pod kožo (subkutano). Zdravilo XGEVA v napolnjeni injekcijski brizgi lahko injicirate v stegno ali trebuh (razen v predelu 5 cm okoli popka). Prvo samostojno injiciranje zdravila XGEVA v napolnjeni injekcijski brizgi je treba opraviti pod nadzorom zdravstvenega delavca. Če vam injekcijo zdravila XGEVA da kdo drug, ga lahko injicira v stegno, trebuh ali zunanji del nadlakti. Vas ali vašega skrbnika mora zdravstveni delavec poučiti o tehnikah injiciranja. Če se zdravite zaradi gigantocelularnega kostnega tumorja, boste dobili dodaten odmerek 1 teden in 2 tedna po prvem odmerku.

Ne stresajte.

Med zdravljenjem z zdravilom XGEVA morate jemati dodatke kalcija in vitamina D, razen če imate preveč kalcija v krvi. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

**Zdravniku morate takoj povedati**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom XGEVA pojavi kateri od naslednjih simptomov (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

* spazmi, trzanje, krči v mišicah, omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust in/ali napadi krčev, zmedenost ali izguba zavesti. To so lahko znaki, da imate nizko koncentracijo kalcija v krvi. Nizek kalcij v krvi lahko povzroči spremembo srčnega ritma, imenovano podaljšanje QT, ki je vidna na elektrokardiogramu (EKG).

**Zdravniku in zobozdravniku morate takoj povedati**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom XGEVA ali po končanju vašega zdravljenja, pojavi kateri od naslednjih simptomov (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

* trajna bolečina v ustih in/ali čeljustnici, in/ali oteklost ali neceljenje razjed v ustih ali čeljustnici, izcedek, omrtvičenost ali občutek teže v čeljusti ali majanje zob so lahko znaki okvare kosti v čeljusti (osteonekroze).

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

* bolečina v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki je včasih huda,
* kratka sapa,
* driska.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

* nizka koncentracija fosfata v krvi (hipofosfatemija),
* izdrtje zoba,
* čezmerno znojenje,
* pri bolnikih z napredovalim rakom: razvoj druge oblike raka.

**Občasni neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

* visoka raven kalcija v krvi (hiperkalciemija) po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem,
* nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu (to je lahko zgoden znak možnega zloma stegnenice),
* izpuščaj na koži ali razjede v ustih (z zdravilom povezane lihenoidne erupcije).

**Redki neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

* alergijske reakcije (npr. piskajoče dihanje ali oteženo dihanje; oteklost obraza, ustnic, jezika, grla ali drugih delov telesa; izpuščaj, srbenje ali koprivnica na koži). V redkih primerih so alergijske reakcije lahko hude.

**Neznana pogostnost** (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

* V primeru pojava bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila XGEVA

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred injiciranjem lahko napolnjeno injekcijsko brizgo pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko napolnjeno injekcijsko brizgo pustite, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C), je ne dajajte nazaj v hladilnik in jo morate uporabiti v 30 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo XGEVA

* Učinkovina je denosumab. Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 120 mg denosumaba v 1 ml raztopine (kar ustreza 120 mg/ml).
* Druge sestavine zdravila so ledocet, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), L‑fenilalanin, polisorbat 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila XGEVA in vsebina pakiranja

Zdravilo XGEVA je raztopina za injiciranje (injekcija).

Zdravilo XGEVA je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina. Vsebuje lahko sledove prosojnih do belih beljakovinskih delcev.

Eno pakiranje vsebuje eno, tri ali štiri napolnjene injekcijske brizge s ščitnikom igle.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

Proizvajalec

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irska

Proizvajalec

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

|  |  |
| --- | --- |
| België/Belgique/Belgien  s.a. Amgen n.v.  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 | Lietuva  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +370 5 219 7474 |
| България  Амджен България ЕООД  Тел.: +359 (0)2 424 7440 | Luxembourg/Luxemburg  s.a. Amgen  Belgique/Belgien  Tél/Tel: +32 (0)2 7752711 |
| Česká republika  Amgen s.r.o.  Tel: +420 221 773 500 | Magyarország  Amgen Kft.  Tel.: +36 1 35 44 700 |
| Danmark  Amgen, filial af Amgen AB, Sverige  Tlf: +45 39617500 | Malta  Amgen S.r.l.  Italy  Tel: +39 02 6241121 |
| Deutschland  Amgen GmbH  Tel.: +49 89 1490960 | Nederland  Amgen B.V.  Tel: +31 (0)76 5732500 |
| Eesti  Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  Tel: +372 586 09553 | Norge  Amgen AB  Tlf: +47 23308000 |
| Ελλάδα  Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.  Τηλ: +30 210 3447000 | Österreich  Amgen GmbH  Tel: +43 (0)1 50 217 |
| España  Amgen S.A.  Tel: +34 93 600 18 60 | Polska  Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.  Tel.: +48 22 581 3000 |
| France  Amgen S.A.S.  Tél: +33 (0)9 69 363 363 | Portugal  Amgen Biofarmacêutica, Lda.  Tel: +351 21 4220606 |
| Hrvatska  Amgen d.o.o.  Tel: + 385 (0)1 562 57 20 | România  Amgen România SRL  Tel: +4021 527 3000 |
| Ireland  Amgen Ireland Limited  Tel: +353 1 8527400 | Slovenija  AMGEN zdravila d.o.o.  Tel: +386 (0)1 585 1767 |
| Ísland  Vistor hf.  Sími: +354 535 7000 | Slovenská republika  Amgen Slovakia s.r.o.  Tel: +421 2 321 114 49 |
| Italia  Amgen S.r.l.  Tel: +39 02 6241121 | Suomi/Finland  Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland  Puh/Tel: +358 (0)9 54900500 |
| Kύπρος  C.A. Papaellinas Ltd  Τηλ: +357 22741 741 | Sverige  Amgen AB  Tel: +46 (0)8 6951100 |
| Latvija  Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  Tel: +371 257 25888 |  |

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [http://www.ema.europa.eu/](http://www.ema.europa.eu).

---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

|  |
| --- |
| Navodila za uporabo |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Predstavitev napolnjene injekcijske brizge z avtomatskim ščitnikom igle | | |
| |  | | --- | |  | | Glava  bata | | Sponki  ščitnika igle | | Oprijemalo  za prste | | Valj  brizge | | Pokrovček igle  (znotraj je igla) | |  | |  | | --- | |  | | Nosilec bata | | Bat | | Nalepka | | Kontrolno okence | |

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem zdravila XGEVA | |
| Uporaba zdravila XGEVA v napolnjeni injekcijski brizgi: | |
|  | Pomembno je, da si injekcij ne poskušate dati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali zdravstveni delavec. |
|  | Zdravilo XGEVA se daje kot injekcija v tkivo tik pod kožo (subkutano injiciranje). |
|  | **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je škatla poškodovana ali je pečat pretrgan. |
|  | **Ne** stresajte napolnjene injekcijske brizge. |
|  | **Ne** odstranite pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni na injiciranje. |
|  | **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je ta pred tem padla na trdo površino. V takšnem primeru je lahko del napolnjene injekcijske brizge počen, čeprav ne vidite razpoke. Če je na voljo, uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo in se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem. |
|  | |
| **Pomembno:** Napolnjeno injekcijsko brizgo in vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljivo otrokom. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 2. Priprava na injiciranje zdravila XGEVA | |
| 2a | Napolnjeno injekcijsko brizgo primite za valj in jo vzemite s podloge. |
|  | |
|  | **Ne** primite za nosilec bata, oprijemalo za prste ali pokrovček igle. |
|  | **Ne** primite za sponki ščitnika igle. |
|  | Morebitne neuporabljene napolnjene injekcijske brizge znova shranite v hladilnik. |

|  |  |
| --- | --- |
| 2b | Počakajte 30 minut, da napolnjena injekcijska brizga doseže sobno temperaturo. |
| POČAKAJTE 30 minut | |
|  | Pustite, da se napolnjena injekcijska brizga naravno segreje. |
|  | Brizge **ne** segrevajte z vročo vodo, v mikrovalovni pečici ali na neposredni sončni svetlobi. |
|  | Napolnjene injekcijske brizge nikoli **ne** stresajte. |
|  | Uporaba napolnjene injekcijske brizge pri sobni temperaturi omogoča manj neprijetno injiciranje. |
|  | Ko ste napolnjeno injekcijsko brizgo pustili, da doseže sobno temperaturo, je ne dajajte nazaj v hladilnik in jo porabite v 30 dneh. |

|  |  |
| --- | --- |
| 2c | Pripravite opremo za injiciranje in jo namestite na čisto, dobro osvetljeno površino. |
| |  |  |  | | --- | --- | --- | |  |  | alkoholni zloženec | |  | obliž | | vsebnik za ostre odpadke | kosem vate ali zloženec iz gaze | |  |  | | |
|  | zdravilo XGEVA v napolnjeni injekcijski brizgi (sobne temperature) |
|  | vsebnik za ostre odpadke |
|  | alkoholni zloženec |
|  | obliž |
|  | kosem vate ali zloženec iz gaze |

|  |  |
| --- | --- |
| 3. Priprava na injiciranje | |
| 3a | Preglejte zdravilo. |
| |  |  | | --- | --- | |  | Zdravilo | |  | | |
|  | Mora biti bistro, brezbarvno do rahlo rumeno. |
|  | Vsebuje lahko sledove prosojnih do belih beljakovinskih delcev. |
|  | Nič ni narobe, če v napolnjeni injekcijski brizgi vidite zračne mehurčke. |
|  | Zdravila **ne** uporabite, če je motno ali obarvano ali če vsebuje veliko delcev ali tujkov. |
|  | |
| **Pomembno:** Če je zdravilo motno ali obarvano ali vsebuje veliko delcev ali tujkov, se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 3b | Preverite datum izteka roka uporabnosti (EXP) in preglejte napolnjeno injekcijsko brizgo. |
| |  |  | | --- | --- | |  | Datum izteka roka uporabnosti | |  | | |
|  | **Ne** uporabite, če je datum izteka roka uporabnosti že potekel. |
|  | **Ne** uporabite napolnjene injekcijske brizge, če: |
| * pokrovček igle manjka ali če je ta zrahljan; | |
| * ima razpoke ali zlomljene dele; | |
| * je padla na trdo površino. | |
|  | |
| **Pomembno:** V vseh primerih se posvetujte z zdravnikom ali zdravstvenim delavcem. | |

|  |  |
| --- | --- |
| 3c | Injicirajte v enega izmed prikazanih predelov. |
|  | |
|  | Injicirajte v stegno ali trebuh (razen v predelu 5 cm okoli popka). |
|  | Druga oseba vam lahko injicira zdravilo v stegno, trebuh ali zunanji del nadlakta. |
|  | Roke si temeljito operite z milom in vodo. |
|  | Očistite mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. |
|  | Pustite, da se koža osuši sama. |
|  | Pred injiciranjem se **ne** dotikajte znova tega predela. |
|  | |
| **Pomembno:** Izogibajte se predelom z brazgotinami, strijami, ali mestom z občutljivo kožo, podplutbami, pordelo ali trdo kožo. | |

|  |
| --- |
| 4. Injiciranje zdravila XGEVA |
|  |
| **Pomembno:** Pokrovček igle odstranite šele, ko lahko zdravilo takoj injicirate (v 5 minutah), saj se zdravilo lahko izsuši. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4a | Pokrovček igle povlecite naravnost z brizge, pri tem pa držite za valj napolnjene injekcijske brizge. |
|  | |
|  | **Ne** sučite ali upogibajte pokrovčka igle. |
|  | Pokrovčka igle **nikoli** ne nameščajte nazaj na iglo. S tem lahko poškodujete iglo. |
|  | Ko odstranite pokrovček igle, se z iglo **ne** dotikajte ničesar več. |
|  | Ko ste odstranili pokrovček igle, napolnjene injekcijske brizge brez pokrovčka **ne** odlagajte na nobeno površino. |
|  | **Ne** poskušajte iztisniti zračnih mehurčkov iz napolnjene injekcijske brizge. Nič ni narobe, če vidite zračne mehurčke. |
|  | Normalno je, če vidite kapljico zdravila. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4b | Pred injiciranjem na mestu injiciranja naredite kožno gubo. |
| NAREDITE KOŽNO GUBO | |
|  | |
|  | Stisnite kožo s palcem in kazalcem, da naredite kožno gubo, v katero boste injicirali zdravilo. |
|  | Po možnosti naj bo guba široka približno 5 cm. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4c | Zabodite iglo v kožno gubo. |
| ZABODITE | |
|  | |
|  | Zabodite iglo v kožno gubo, bodisi naravnost ali pod kotom 45 stopinj. |
|  | Med vbodom igle **ne** položite prsta na nosilec bata, saj lahko s tem izgubite zdravilo. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4d | Glavo bata počasi potiskajte navzdol, dokler ni v celoti med sponkama ščitnika igle. Lahko zaslišite ali začutite „klik“. |
| INJICIRAJTE | |
|  | |
|  | Nikoli **ne** izvlecite nosilca bata. |
|  | Igle **ne** izvlecite, dokler ne injicirate vsega zdravila. |

|  |  |
| --- | --- |
| 4e | Pritiskajte na glavo bata in iglo izvlecite iz kože. |
| DVIGNITE | |
|  | |
|  | Pritiskajte na glavo bata in iglo izvlecite iz kože. |
|  | Ko iglo odstranite, spustite kožo. |
|  | Počasi odstranite palec z glave bata. Tako se bo prazna brizga pomaknila navzgor, dokler ne bo celotna igla pokrita s ščitnikom igle. |
|  | **Ne** drgnite mesta injiciranja. |
|  | Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosmom vate ali zložencem iz gaze. Če je potrebno, nalepite obliž. |

|  |
| --- |
| 5. Zaključek in odstranjevanje zdravila XGEVA |
|  |
| **Pomembno:** Pokrovčka igle nikoli ne nameščajte nazaj na iglo. |

|  |  |
| --- | --- |
| 5a | Zavrzite uporabljeno injekcijsko brizgo in pokrovček igle v vsebnik za ostre odpadke. |
|  | |
|  | Zdravilo zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje. |
|  | |
| Injekcijske brizge **ne** smete reciklirati ali jih zavreči med gospodinjske odpadke. | |
|  | Injekcijske brizge **ne** smete uporabiti znova. |