

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Wyost 120 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Pomožna snov z znanim učinkom

1,7 ml raztopine vsebuje 78,9 mg sorbitola (E420).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta ali rahlo rjavkasta raztopina z vrednostjo pH med 4,9 in 5,5 ter osmolarnostjo 245–345 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje skeletnih dogodkov (patoloških zlomov, obsevanja kosti, kompresije hrbtenjače ali kirurškega posega kosti) pri odraslih z napredovanimi 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

Zdravilo Wyost mora aplicirati zdravstveni delavec.

Odmerjanje

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

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

Preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih z napredovanimi 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 Wyost 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 zdravljenja.

V študiji faze II so v skladu s protokolom študije bolniki z opravljeno popolno resekcijo gigantocelularnega kostnega tumorja po kirurškem posegu prejeli 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 Wyost 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 poglavje 4.4 za priporočila o spremljanju 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).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Wyost 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 Wyost 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 obolenost, je enako kot za odrasle.

Zavrtje aktivatorja receptorja za ligand jedrnega faktorja κB (angl. receptor activator of nuclear factor- κB ligand, 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.

Za navodila glede uporabe, rokovanja 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 hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

Nezaceleljene 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 hiperkalcemijo (glejte poglavje 4.2).

Hipokalcemija

Obstoječo hipokalcemijo je treba odpraviti še pred začetkom zdravljenja z zdravilom Wyost. Hipokalcemija se lahko pojavi kadarkoli med zdravljenjem z zdravilom Wyost. Spremljanje koncentracije kalcija je treba izvesti (i) pred prvim odmerkom zdravila Wyost, (ii) v dveh tednih po prvem odmerku, (iii) če se pojavijo simptomi, sumljivi za hipokalcemijo (za simptome glejte poglavje 4.8). O dodatnem spremljanju koncentracije kalcija med zdravljenjem je treba razmisliti pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za hipokalcemijo, ali če je drugače indicirano glede na bolnikovo klinično stanje.

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hipokalcemijo. Če se med prejetjem zdravila Wyost pojavi hipokalcemija, je lahko potrebno dodatno dodajanje kalcija in dodatno spremljanje.

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudi simptomatski hipokalcemiji (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.8). Večina primerov se je pojavila v prvih tednih po uvedbi zdravljenja, a hipokalcemija 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 hipokalcemije. Tveganje za pojav hipokalcemije in spremljajočega zvišanja paratiroidnega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Pri takšnih bolnikih je redno spremljanje koncentracije kalcija posebej pomembno.

Osteonekroza čeljustnice

Pri bolnikih, zdravljenih z denosumabom, 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 Wyost.

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 Wyost, dokler se to stanje ne razreši in se sovpleteni dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče.

Osteonekroza zunanega slušnega kanala

Pri zdravljenju z denosumabom so poročali o osteonekrozi zunanega slušnega kanala. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanega 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 stegenice

Pri bolnikih, ki so prejemali denosumab, so poročali o atipičnih zlomih stegenice (glejte poglavje 4.8). Atipični zlomi stegenice se lahko pojavijo že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanternem in diafiznem predelu stegenice. Za te dogodke so značilni specifični radiografski izvidi. O atipičnih zlomih stegenice 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 protonске 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 stegenice, opraviti tudi pregled druge stegenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila Wyost 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 stegenice.

Hiperkalcemija 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 denosumabom, so še tedne do mesece po prenehanju zdravljenja poročali o klinično pomembni hiperkalcemiji, pri kateri je bilo potrebno bolnišnično zdravljenje in se je zapletla z akutno okvaro ledvic.

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

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

Drugo

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

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Wyost, 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 spremljati glede radioloških znakov malignosti, nove radiolucenosti ali osteolize. Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo povečanega tveganja za malignost pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, zdravljenih z denosumabom.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 78,9 ml sorbitola v eni viali. 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'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

V kliničnih študijah so denosumab dajali v kombinaciji s standardnim zdravljenjem proti raku in bolnikom, ki so predhodno prejeli 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 Wyost ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Ženskam je treba naročiti, da med zdravljenjem z zdravilom Wyost in vsaj še 5 mesecev po zdravljenju ne smejo zanositi. Za vse učinke zdravila Wyost 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/dojenčka 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 Wyost, 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 Wyost 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 Wyost.

Zelo pogosto so poročali o hipokalcemiji po aplikaciji denosumaba, predvsem v prvih 2 tednih po aplikaciji. Hipokalcemija 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 denosumaba so mišično-skeletne bolečine. Pri bolnikih, ki prejemajo denosumab, so pogosto opazili primere osteonekroze čeljustnice (glejte poglavje 4.4 in poglavje 4.8 – Opis izbranih neželenih učinkov).

Seznam neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov, ki temeljijo na stopnjah incidence v štirih kliničnih študijah III. faze, dveh kliničnih študijah II. faze in iz izkušenj v obdobju trženja zdravila (glejte preglednico 1), je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (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 napredovanimi malignomi, ki so zajeli kosti, diseminiranim plazmocitomom ali z gigantomcelularnim kostnim tumorjem

Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogosti	novonastali primarni malignom ¹
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost na zdravilo ¹
	redki	anafilaktična reakcija ¹
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hipokalcemija ^{1,2}
	pogosti	hipofosfatemija
	občasni	hiperkalcemija po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantomcelularnim kostnim tumorjem ³
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	lihenoidne erupcije zdravila ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina ¹
	pogosti	osteonekroza čeljustnice ¹
	občasni	atipični zlom stegenice ¹
	neznana pogostnost	osteonekroza zunanega slušnega kanala ^{3,4}

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

Hipokalcemija

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

Največjo pojavnost hipokalcemije so opažali v študiji III. faze pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. O hipokalcemiji so poročali pri 16,9 % bolnikih, zdravljenih z denosumabom, 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 denosumabom, 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 denosumabom, in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino.

V treh kliničnih študijah III. faze, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napredovanimi malignomi, ki so zajeli kosti, so poročali o hipokalcemiji pri 9,6 % bolnikov, ki so prejeli denosumab, in pri 5,0 % bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino.

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

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

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

Osteonekroza čeljustnice

V kliničnih študijah je bila incidenca osteonekroze čeljustnice večja med daljšo izpostavljenostjo. Osteonekrozo čeljustnice so ugotavljali tudi po prenehanju zdravljenja z denosumabom, 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 klinične študije.

V kliničnih študijah 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 študiji III. faze pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. V dvojno slepi fazi zdravljenja v tej študiji je bila osteonekroza čeljustnice potrjena pri 5,9 % bolnikov, zdravljenih z denosumabom (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 tej študiji je bila na bolnik-leto preračunana pojavnost potrjene osteonekroze čeljustnice v skupini z denosumabom (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 študijah III. faze, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napredovanimi malignomi, ki so zajeli kosti, so osteonekrozo čeljustnice potrdili pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z denosumabom (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 zdravljenih skupinah) anamnezo ekstrakcije zoba, slabe ustne higiene in/ali uporabe zobne proteze. Večina bolnikov je trenutno ali pred tem prejela kemoterapijo.

Študije pri bolnicah z rakom dojke ali bolnikih z rakom prostate so obsegale podaljšano fazo zdravljenja z denosumabom (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 denosumabom 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 prejeli denosumab, 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 prejeli zoledronsko kislino. Delež 5-letne incidence osteonekroze čeljustnice pri bolnikih, pri katerih so zdravljenje z zoledronsko kislino zamenjali z zdravljenjem z denosumabom, je bil 6,6 % (95 % IZ: 4,2, 10,0; mediani čas spremljanja je bil 13 mesecev [razpon od 0,2 do 60]).

V študiji III. faze pri bolnikih z nemetastatskim rakom prostate (populacija bolnikov za katere denosumab ni indiciran) med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo zdravlilu do 7 let je bila za bolnik-let korigirana incidenca potrjene osteonekroze čeljustnice 1,1 na 100 bolnik-let prvo leto zdravljenja, 3,0 drugo leto zdravljenja in zatem 7,1.

V dolgoročni odprti klinični študiji II. faze 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 končani študiji je bil mediani čas vključenosti v študijo, 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 zdravlilom povezane preobčutljivostne reakcije

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

Atipični zlomi stegenice

V celotnem programu kliničnih študij so pri bolnikih, zdravljenih z denosumabom, občasno poročali o atipičnih zlomih stegenice, 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 denosumabom, pogosto poročali o atipičnih zlomih stegenice. V študiji 6 je incidenca potrjenih

atipičnih zlomov stegenice pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem znašala 0,95 % (5/526). V spremljevalni študiji 7 je incidenca potrjenih atipičnih zlomov stegenice pri bolnikih, izpostavljenih denosumabu, znašala 3,9 % (2/51).

Mišično-skeletna bolečina

Med obdobjem trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali denosumab, poročali o mišično-skeletni bolečini, vključno s hudimi primeri. V kliničnih študijah 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 preskušane zdravila, je bila občasna.

Novonastali primarni malignomi

V fazah dvojno slepega primarnega zdravljenja v štirih kliničnih študijah III. faze, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napredovanimi malignomi, ki so zajeli kosti, so novonastale primarne malignome potrdili pri 54/3691 (1,5 %) bolnikov, zdravljenih z denosumabom (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).

Lihenoidne erupcije zdravila

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

Pediatrična populacija

Denosumab so raziskali v odprti študiji, ki je zajela 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 hiperkalcemiji 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 napredovanega raka in s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolnikih na dializi, je bilo tveganje za pojav hipokalcemije večje v odsotnosti dodatkov kalcija. Tveganje za pojav hipokalcemije je med zdravljenjem z denosumabom večje z napredujočo stopnjo okvare ledvic. V klinični študiji pri bolnikih brez napredovelega raka se je hipokalcemija 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 hipokalcemije je bila 9 %.

Pri bolnikih, ki so dobivali denosumab in so imeli hudo okvaro ledvic ali so bili na dializi, so opažali tudi spremljajoče zvišanje paratiroidnega hormona. Spremljanje 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](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem iz kliničnih študij ni. Denosumab 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 bolezni kosti – druga zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, oznaka ATC: M05BX04

Zdravilo Wyost je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

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 gigantomcelularne kostne tumorje so značilne neoplastične celice strome z izraženim RANK-ligandom in osteoklastom podobne gigantske celice z izraženim RANK. Pri bolnikih z gigantomcelularnim 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 II. faze pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, je subkutana (s.c.) uporaba denosumaba, aplicirana bodisi na 4 tedne bodisi na 12 tednov, povzročila hitro znižanje označevalcev resorpcije kosti (uNTx/kreatinin, serumski CTx [navzkrižno povezani C-telopeptidi kolagena tipa I, angl. cross-linked C-telopeptide of type I collagen]). Mediana približno 80 % znižanje razmerja uNTx/kreatinin se je pojavilo v 1 tednu, ne glede na predhodno zdravljenje z bisfosfonati ali izhodiščno raven uNTx/kreatinin. V kliničnih študijah III. faze bolnikov z napredovanimi malignomi, ki so zajele kosti, se je mediana znižanja uNTx/Cr približno 80 % ohranilo v 49 tednih zdravljenja z denosumabom (120 mg na vsake 4 tedne).

Imunogenost

Med zdravljenjem z denosumabom se lahko razvijejo protitelesa proti denosumabu. Med razvojem protiteles ter farmakokinetiko, kliničnim odzivom in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Klinična učinkovitost in varnost pri bolnikih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev

Učinkovitost in varnost 120 mg denosumaba s.c. na 4 tedne ali 4 mg zoledronske kisline (odmerek prilagojen na zmanjšano delovanje ledvic) i.v. (intravensko) na 4 tedne so primerjali v treh randomiziranih, dvojno slepih, z učinkovino kontroliranih študijah bolnikov, ki še niso dobivali intravenskega bisfosfonata in so imeli napredovane 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 denosumaba pred zoledronsko kislino, so bolnikom ponudili odprto uporabo denosumaba v vnaprej opredeljeni fazi 2-letnega podaljšanega zdravljenja. Skeletni dogodek je bil opredeljen kot kar koli od naslednjega: patološki zlom (vretenčni ali nevretenčni), obsevalno zdravljenje kosti (vključno z uporabo radioizotopa), kirurški poseg kosti ali kompresija hrbtne mozga.

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

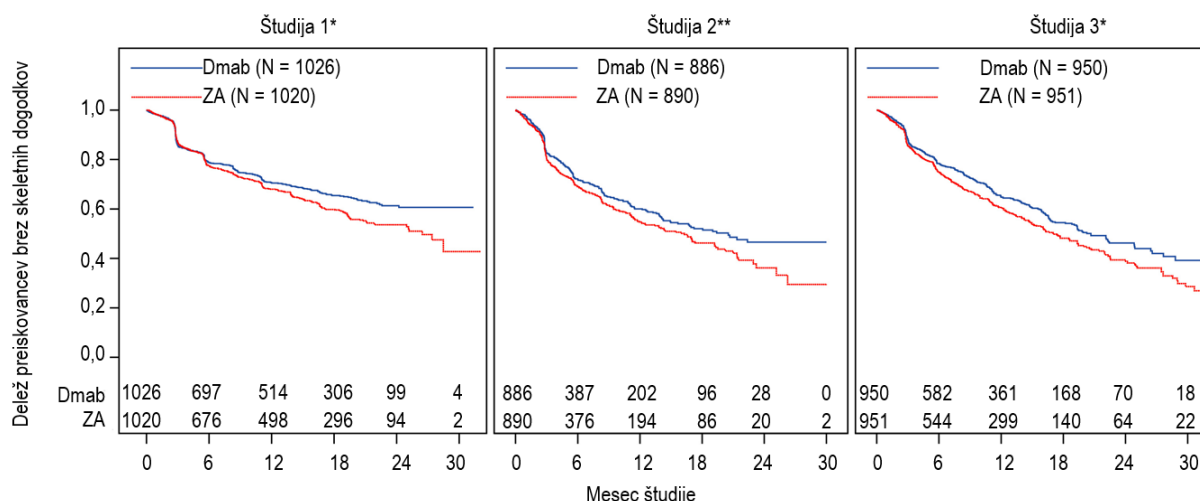
Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z napredovanimi malignomi, ki so zajeli kosti

	Študija 1: rak dojke		Študija 2: drugi solidni tumorji** ali diseminirani plazmocitom		Študija 3: rak prostate		Kombinirano napredovani rak	
	denosumab	zole- dronska kislina	denosumab	zole- dronska kislina	denosumab	zole- dronska kislina	denosumab	zole- dronska kislina
n	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Prvi SRE								
Mediana čas (mesece)	ND	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Razlika v mediana času (mesece)	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 (mesece)	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 (mesece)	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 (NSCLC), 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

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

Napredovanje bolezni je bilo podobno pri denosumabu 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 napredovanimi malignomi, ki so zajeli kosti, med uporabo denosumaba 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 denosumabom 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 denosumabom in zoledronsko kislino pri drugih vrstah tumorjev (razmerje ogroženosti [95 % IZ] 1,08 [0,90, 1,30], n = 894). V študiji ni bilo prilagoditve ("kontrolne") za prognostične dejavnike in antineoplastična zdravljenja. V kombinirani, vnaprej opredeljeni analizi študij 1, 2 in 3 je bilo celokupno preživetje med uporabo denosumaba 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 pri najslabši oceni bolečin po poenostavljenem obrazcu s kratko lestvico za oceno bolečine; angl. Brief Pain Inventory-Short Form [BPI-SF]) 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 denosumabom daljši kot z zoledronsko kislino (198 dni v primerjavi s 143 dnevi, p = 0,0002).

Klinična učinkovitost pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom

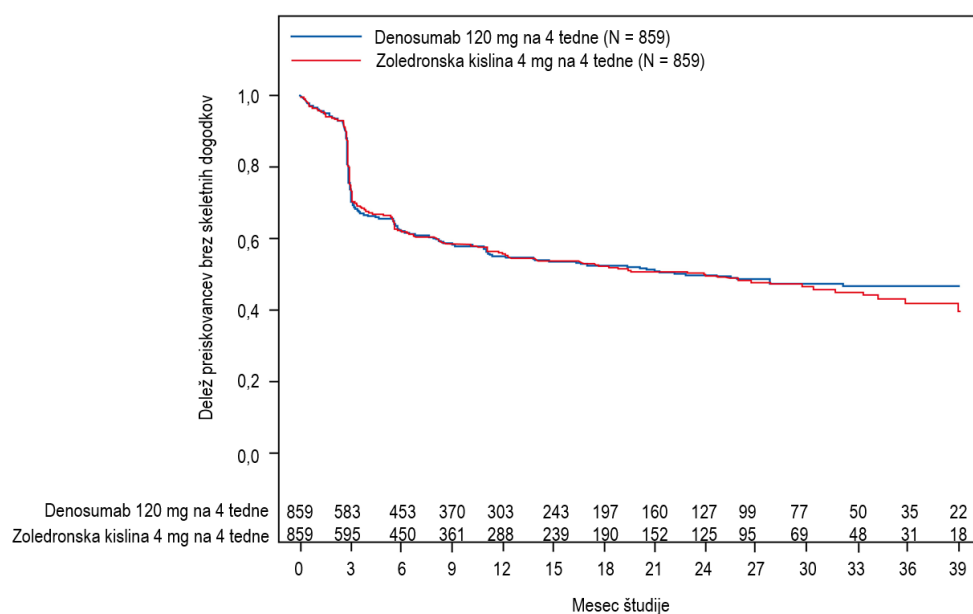
Denosumab so ocenili v mednarodni, randomizirani (1:1), dvojno slepi, z učinkovino kontrolirani študiji, ki je primerjala denosumab z zoledronske kisline pri bolnikih z novodiagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, študiji 4.

V tej študiji so 1718 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom z vsaj eno kostno lezijo randomizirali na prejemanje 120 mg denosumaba 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 zoledronske kisline. Med sekundarnimi merili izida so bili superiornost časa do prvega skeletnega dogodka, superiornost časa do prvega in nadaljnjih skeletnih dogodkov in celokupno preživetje. Skeletni dogodek je bil opredeljen kot kar koli od naslednjega: patološki zlom (vretenčni ali nevretenčni), obsevalno zdravljenje kosti (vključno z uporabo radioizotopa), kirurški poseg kosti ali kompresija hrbtne 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 denosumaba 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



N = Število randomiziranih preiskovancev

Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti denosumaba v primerjavi z zoledronske kisline pri bolnikih z novodiagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom

	Denosumab (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 (mesece)	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 (mesece)	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 denosumaba so raziskali v dveh odprtih študijah II. faze 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 denosumaba na 4 tedne in polnilni odmerek 120 mg 8. in 15. dan. Bolniki, ki so prenehali prejemati denosumab, so nato za najmanj 60 mesecev vstopili v fazo spremljanja varnosti. Ponovno zdravljenje z denosumabom v fazi spremljanja varnosti je bilo nato dovoljeno za bolnike, ki so se sprva odzvali na denosumab (npr. pri recidivni bolezni).

Študija 5 je zajela 37 odraslih bolnikov s histološko potrjenim inoperabilnim ali recidivnim gigantocelularnim kostnim tumorjem. Glavno merilo izida študije 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 ciljnih lezij 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 denosumabom. 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 ciljnih lezij.

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 predstavili 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 kirurškega posega 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 imelo kirurškega posega 219 od 238 (92,0 %: 95 % IZ: 87,8 %, 95,1 %) ocenljivih bolnikov, zdravljenih z denosumabom. Od 239 bolnikov v 2. kohorti z izhodiščnim mestom ciljne lezije ali študijskim mestom, ki ni bilo v pljučih ali mehkih tkivih, se je lahko kirurškemu posegu 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 začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje denosumab, za eno ali več podskupin pediatrične populacije za preprečevanje skeletnih dogodkov pri bolnikih s kostnimi metastazami in za podskupine 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 denosumab 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 imelo kirurškega posega 13 od 14 bolnikov s kirurško rešljivo boleznijo, pri katerih je bil načrtovan kirurški poseg povezan 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 prejeli 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, azijski 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 denosumaba spremljanje 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 denosumaba pri bolnikih nad 65. letom starosti z napredovanimi 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 dozorlih 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 primare, so za oceno farmakodinamičnih lastnosti denosumaba pri glodalcih uporabili genetsko spremenjene (»knockout«) miši ali druge biološke zaviralce poti RANK/RANKL poti, npr. OPG-Fc (osteoprotegerin-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 epitelijskega tkiva 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 sistemsko 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 izražanje 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 preнове povezano z večjo čvrstostjo kosti in njihovo normalno histologijo.

Pri mišjih samcih z genskoinženirsko doseženim izražanjem 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 izražanja 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 rastle 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

ledocet*

sorbitol (E420)

polisorbat 20

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)*

klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

voda za injekcije

* acetatni pufer nastane z mešanjem očetne kisline z natrijevim hidroksidom

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Ko vzamete zdravilo Wyost iz hladilnika, ga lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 30 dni v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Uporabiti ga morate v 30 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

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.

Pakiranje po 1, 3 ali 4 viale. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in roko vanje z zdravilom

- Raztopino zdravila Wyost je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopine ne smete injicirati, če je motna ali vsebuje vidne delce.
- 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 vial.
- Za injiciranje denosumaba je priporočljivo uporabiti iglo številka 27.
- V vialo se ne sme poseči več kot enkrat.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz GmbH
Biochemistr. 10
6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/24/1812/001
EU/1/24/1812/002
EU/1/24/1812/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. maj 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN 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. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Slovenija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept 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****1. IME ZDRAVILA**

Wyost 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

Pomožne snovi: ledocet, sorbitol (E420), polisorbit 20, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala za enkratno uporabo
3 viala za enkratno uporabo
4 viala 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 OPOZORILO, 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.

Viale 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**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

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

EU/1/24/1812/001 1 viala za enkratno uporabo

EU/1/24/1812/002 3 viala za enkratno uporabo

EU/1/24/1812/003 4 viala za enkratno uporabo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Wyost

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

Wyost 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

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Wyost 120 mg raztopina za injiciranje denosumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

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

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- 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.
- Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Wyost.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Wyost in za kaj ga uporabljamo

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

Pri odraslih in pri mladostnikih, pri katerih se je kostna rast končala, se zdravilo Wyost uporablja tudi za zdravljenje gigantocelularnega kostnega tumorja, ki ga ni mogoče zdraviti s kirurškim posegom, ali če kirurški poseg ni najboljša možnost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Wyost

Ne uporabljajte zdravila Wyost

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

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

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Wyost se posvetujte z zdravnikom.

Dodajanje kalcija in vitamina D

Med zdravljenjem z zdravilom Wyost 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 Wyost.

Nizka koncentracija kalcija v krvi

Takoj obvestite zdravnika, če imate med zdravljenjem z zdravilom Wyost 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

Obvestite zdravnika, 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 denosumaba zaradi bolezni, povezanih z rakom, so pogosto (pojavi se pri največ 1 od 10 oseb) poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnice (okvara 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 Wyost 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 svojega zdravnika o zobnem zdravljenju, svojemu zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Wyost.
- 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 stegenice

Pri nekaterih ljudeh so se med zdravljenjem z denosumabom pojavili neobičajni zlomi stegenice. 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 Wyost

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 Wyost prenehali jemati, vas bo vaš zdravnik spremljal glede pojava znakov in simptomov visokih ravni kalcija.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Wyost 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 denosumaba ni raziskana pri otrocih in mladostnikih z drugimi vrstami raka, ki so se razširili v kosti.

Druga zdravila in zdravilo Wyost

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 obvestite zdravnika, če se zdravite:

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

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

Nosečnost in dojenje

Denosumab ni preizkušen pri nosečnicah. Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Če ste noseči, uporaba zdravila Wyost ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Wyost in vsaj še 5 mesecev po koncu zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

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

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

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

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Wyost vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 78,9 mg sorbitola v vsaki viali.

Zdravilo Wyost 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 Wyost

Zdravilo Wyost mora injicirati zdravstveni delavec.

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

Ne stresajte.

Med zdravljenjem z zdravilom Wyost 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.

Takoj obvestite zdravnika, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Wyost pojavi kateri od naslednjih simptomov (lahko se pojavijo 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).

Takoj obvestite zdravnika in zobozdravnika, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Wyost ali po končanju vašega zdravljenja, pojavi kateri od naslednjih simptomov (lahko se pojavijo 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 (lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov):

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

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

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

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

- visoka raven kalcija v krvi (hiperkalcemija) 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 stegenice),
- izpuščaj na koži ali razjede v ustih (lihenoidne erupcije zdravila).

Redki neželeni učinki (lahko se pojavijo 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 ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- 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**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Wyost

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 viala enkrat doseže sobno temperaturo (do 25 °C), 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 Wyost

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

Izgled zdravila Wyost in vsebina pakiranja

Zdravilo Wyost je raztopina za injiciranje (injekcija).

Zdravilo Wyost je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta ali rahlo rjavkasta raztopina.

Eno pakiranje vsebuje 1, 3 ali 4 viala za enkratno uporabo. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Avstrija

Proizvajalec

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1526 Ljubljana
Slovenija

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH (Austria)
Tel: +43 5338 2000

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Pred uporabo je treba raztopino zdravila Wyost vizualno pregledati. Raztopine ne smete dajati, če je motna ali vsebuje vidne delce.
- 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 viala.
- 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.