

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

Yaxwer 120 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Pomožna snov z znanim učinkom: 1,7 ml raztopine vsebuje 78 mg sorbitola (E420) in 0,17 mg polisorbata 20 (E 432).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, brez vidnih delcev.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje skeletnih dogodkov (patološki zlom, obsevanje kosti, kompresija hrbtenjače ali operacija kosti) pri odraslih z napredujočimi malignomi, ki zajamejo kosti (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje odraslih bolnikov in skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim tumorjem kosti, ki ga ni mogoče operirati, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo bolewnost.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za aplikacijo zdravila Yaxwer je odgovoren zdravstveni delavec.

Odmerjanje

Vsi bolniki morajo prejemati dodatek vsaj 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D na dan, razen če je prisotna hiperkalcemija (glejte poglavje 4.4).

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

Preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih z napredujočimi malignomi, ki zajamejo kosti
Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket.

Gigantocelularni tumor kosti

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

Bolniki v študiji faze II, pri katerih je bila izvedena popolna resekcija gigantocelularnega tumorja kosti, so v

skladu s protokolom študije, po kirurškem posegu prejemali zdravljenje dodatnih 6 mesecev.

Bolnike z gigantocelularnim tumorjem kosti je treba redno spremljati, da se oceni, ali jim še naprej koristi zdravljenje. Pri bolnikih, ki imajo bolezen z zdravilom Yaxwer obvladano, niso ocenili učinka prekinitve ali prenehanja zdravljenja, vendar pa omejeni podatki pri teh bolnikih ne kažejo na povratni učinek po prenehanju zdravljenja.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 4.4 za priporočila o spremljanju kalcija ter poglavji 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

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

Starejši bolniki (starost ≥ 65 let)

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Yaxwer pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let) še nista bili dokazani, razen pri skeletno dozorelih mladostnikih (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim tumorjem kosti.

Zdravilo Yaxwer ni priporočljivo za pediatrične bolnike (stare < 18 let), razen za skeletno dozorele mladostnike (stare od 12 do 17 let) z gigantocelularnim tumorjem kosti (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje za zdravljenje skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim tumorjem kosti, ki ga ni mogoče kirurško odstraniti ali kjer bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo obolevnost, je enako kot pri odraslih.

Zaviranje RANK/RANK-liganda (RANKL) je bilo v študijah na živalih povezano z zaviranjem rasti kosti in odsotnostjo izraščanja zob, pri čemer so bile te spremembe delno reverzibilne po prenehanju zaviranja RANKL (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Zdravilo Yaxwer 120 mg/1,7 ml raztopina v viali za enkratno uporabo:
Dajanje 120 mg/1,7 ml viala lahko izvede samo zdravstveni delavec.

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).
- 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 hiperkalcemijo (glejte poglavje 4.2).

Hipokalcemija

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

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

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 so redne kontrole koncentracije kalcija posebej pomembne.

Osteonekroza čeljustnice

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yaxwer, 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 mahanje 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 Yaxwer.

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 Yaxwer, 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 zunanjega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejemajo denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi boleznih ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipični zlomi stegenice

Pri bolnikih, ki so prejeli 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 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 stegenice, opraviti tudi pregled druge stegenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe zdravila Yaxwer 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 zdravilom Yaxwer, 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 Yaxwer 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 Yaxwer, sočasno ne smejo prejemati drugih zdravil, ki vsebujejo denosumab (za indikacije pri osteoporozi).

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Yaxwer, 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 radiolucenosti ali osteolize. Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo povečanega tveganja za malignost pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, zdravljenih z zdravilom Yaxwer.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 78 mg sorbitola v enem odmerku raztopine (1,7 ml). Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega dajanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

To zdravilo vsebuje 0,17 mg polisorbata 20 v enem odmerku raztopine (1,7 ml). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite svojega zdravnika, če imate ali ima vaš otrok kakršne koli znane alergije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmere raztopine (1,7 ml), kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

V kliničnih preskušanjih so zdravilo Yaxwer 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 Yaxwer 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 Yaxwer in vsaj še 5 mesecev po zdravljenju ne smejo zanositi. Za vse učinke zdravila Yaxwer 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 Yaxwer, 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 Yaxwer 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 Yaxwer.

Zelo pogosto so poročali o hipokalcemiji po aplikaciji zdravila Yaxwer, 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 zdravila Yaxwer so mišično-skeletne bolečine. Pri bolnikih, ki prejema zdravilo Yaxwer, so pogosto opazili primere osteonekroze čeljustnice (glejte poglavji 4.4 in 4.8 – Opis izbranih neželenih učinkov).

Seznam neželenih učinkov

Podatki v spodnji preglednici 1 navajajo neželene učinke glede na incidenco, poročane v štirih študijah III. faze, dveh študijah II. faze in izkušnjah po uvedbi zdravila na trg. Za razvrstitev neželenih učinkov (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 (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti in vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni v padajočem zaporedju resnosti pojava.

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

MedDRA system organ class	Frequency category	Adverse reactions
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	Pogosti	Novonastali primarni malignom ¹
Bolezni imunskega sistema	Redki Redki	Preobčutljivost na zdravilo ¹ Anafilaktična reakcija ¹
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti Pogosti Občasni	Hipokalcemija ^{1, 2} Hipofosfatemija Hiperkalcemija po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantoceličnim tumorjem kosti ³
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Zelo pogosti	Dispneja
Bolezni prebavil	Zelo pogosti Pogosti	Driska Ekstrakcija zob
Bolezni kože in podkožja	Pogosti Zelo redki	Hiperhidroza Z zdravilom povezane lihenoidne erupcije ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti Pogosti Redki Pogostost neznana	Mišično-skeletna bolečina ¹ Osteonekroza čeljustnice ¹ Atipični zlomi stegenice ¹ Osteonekroza zunanjega slušnega kanala ^{3,4}

¹ Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov

² Glejte poglavje Druge posebne populacije

³ Glejte poglavje 4.4

⁴ Učinek razreda

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

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

Največjo pojavnost hipokalcemije so opazili v preskušanju faze III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. O hipokalcemiji so poročali pri 16,9 % bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yaxwer, 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 Yaxwer, 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 Yaxwer, in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino.

V treh kliničnih preskušanjih faze III, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napreduječimi malignomi, ki so zajeli kosti, so poročali o hipokalcemiji pri 9,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Yaxwer, 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 zdravilom Yaxwer, 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 Yaxwer, 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 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 preskušanjih je bila incidenca osteonekroze čeljustnice večja med daljšo izpostavljenostjo. Osteonekrozo čeljustnice so ugotavljali tudi po prenehanju zdravljenja z zdravilom Yaxwer, 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 Yaxwer (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 Yaxwer (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 Yaxwer (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 higijene in/ali uporabe zobne proteze. Večina bolnikov je trenutno ali pred tem prejela kemoterapijo.

Preskušanja pri bolnicah z rakom dojke ali bolnikih z rakom prostate so obsegala podaljšano fazo zdravljenja z zdravilom Yaxwer (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 Yaxwer 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 zdravilo Yaxwer, 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 zdravilom Yaxwer, 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 Yaxwer 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 Yaxwer, poročali o primerih preobčutljivosti, vključno z redkimi primeri anafilaktičnih reakcij.

Atipični zlomi stegenice

V celotnem programu kliničnih preskušanj so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Yaxwer, 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 zdravilom Yaxwer, 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 zdravilo Yaxwer, 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 preskušane zdravila, je bila občasna.

Nova primarna malignost

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

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 Yaxwer 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 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 napredovalega 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 zdravilom Yaxwer večje z napredujočo stopnjo okvare ledvic. V klinični študiji pri bolnikih brez napredovalega 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 zdravilo Yaxwer in so imeli hudo okvaro ledvic ali so bili na dializi, so opazili 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](#).

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 tedensko 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

Yaxwer je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://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 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 denosumaba, 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 denosumabom (120 mg na vsake 4 tedne).

Imunogenost

Med zdravljenjem z denosumabom se lahko razvijejo protitelesa proti denosumabu. Ni bilo opažene jasne povezave med razvojem protiteles in farmakokinetiko, kliničnim odzivom ali pojavom neželenih učinkov.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah po menopavzi z osteoporozo

Učinkovitost in varnost 120 mg denosumaba 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 denosumaba pred zoledronsko kislino, so bolnikom ponudili odprto uporabo zdravila Yaxwer 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), operacija kosti ali kompresija hrbtne mozga.

Denosumab 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

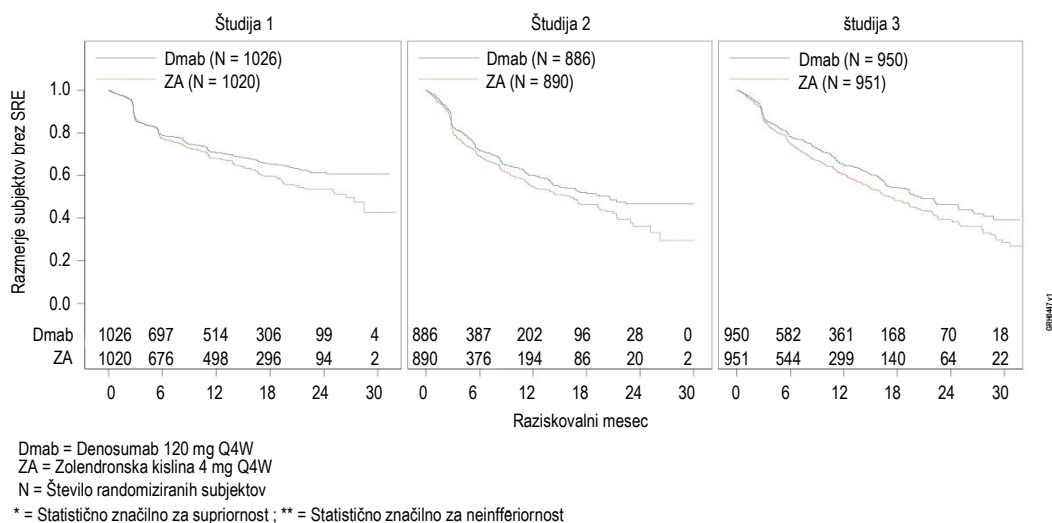
	Študija 1 rak dojke		Študija 2 drugi trdni tumorji** multipli mielom		Študija 3 rak prostate		Kombinirani napredovali rak	
	denosumab	zoledronska kislina	denosumab	zoledronska kislina	denosumab	zoledronska kislina	denosumab	zoledronska kislina
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Prvi SRE								
Mediana časa (meseči)	ND	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Razlika v mediani časa (meseči)	NV		4,2		3,5		8,2	
HR (95 % CI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Neinferiornost / Superiornost p-vrednost	< 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,.	35,9	40,6	32,6	37,8
Prvi in nadaljni SRE*								
Povprečno število/bolnik	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Povprečno število (95 % CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
Superiornost p-vrednost	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	

	Študija 1 rak dojke		Študija 2 drugi trdni tumorji** multipli mielom		Študija 3 rak prostate		Kombinirani napredujevali rak	
	denosumab	zoledronska kislina	denosumab	zoledronska kislina	denosumab	zoledronska kislina	denosumab	zoledronska kislina
SMR na leto	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Prvi SRE ali HCM								
Mediana časa (mesece)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95 % CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) /18		0,83 (0,71; 0,97) /17		0,83 (0,72; 0,96) /17		0,83 (0,76; 0,90) /17	
Superiornost p-vrednost	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Prva radioterapija kosti								
Mediana časa (mesece)	ND	ND	ND	ND	ND	28.6	ND	33.2
HR (95 % CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 6		0,78 (0,63; 0,97) /22		0,78 (0,66; 0,94) /22		0,77 (0,69; 0,87) /23	
Superiornost p-vrednost	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

ND = ni doseženo; NV = ni na voljo; HCM = hiperkalcemija zaradi malignoma; SMR = stopnja skeletne obolevnosti; HR = razmerje tveganj; RRR = relativno zmanjšanje tveganja † Prilagojene p-vrednosti so predstavljene za študije 1, 2 in 3 (za prvi SRE ter za prvi in nadaljnje SRE izide); * Upošteva vse skeletne dogodke skozi čas; upoštevani so le dogodki, ki se pojavijo ≥ 21 dni po prejšnjem dogodku.

** Vključuje NSCLC (nedrobnocelični pljučni rak), rak ledvičnih celic, kolorektalni rak, drobnocelični pljučni rak, rak mehurja, raka glave in vratu, gastrointestinalne/genitourinarne rake in druge, razen raka dojke in prostate.

Slika 1. Kaplan-Meierjevi prikazi časa do prvega skeletno povezanega dogodka (SRE) med študijo



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

Napredovanje bolezni je bilo podobno med denosumabom in zoledronske kisline v vseh treh študijah ter predhodno določeno analizo vseh treh študij skupaj.

V študijah 1, 2 in 3 je bilo celokupno preživetje pri bolnikih z napredujevalimi 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]).

Učinek na bolečino

Čas do izboljšanja bolečine (tj. ≥ 2 -točkovni upad začetne vrednosti na lestvici najslabše bolečine BPI-SF) je bil podoben za denosumab in zoledronsko kislino v vsaki študiji in integriranih analizah. V post-hoc analizi združenih podatkov je bil mediani čas do poslabšanja bolečine (> 4 -točkovno povečanje najslabše bolečine) pri bolnikih z blagimi ali nobenimi bolečinami ob začetku raziskave zakasnen pri denosumabu v primerjavi z zoledronsko kislino (198 dni proti 143 dnevom) ($p = 0,0002$).

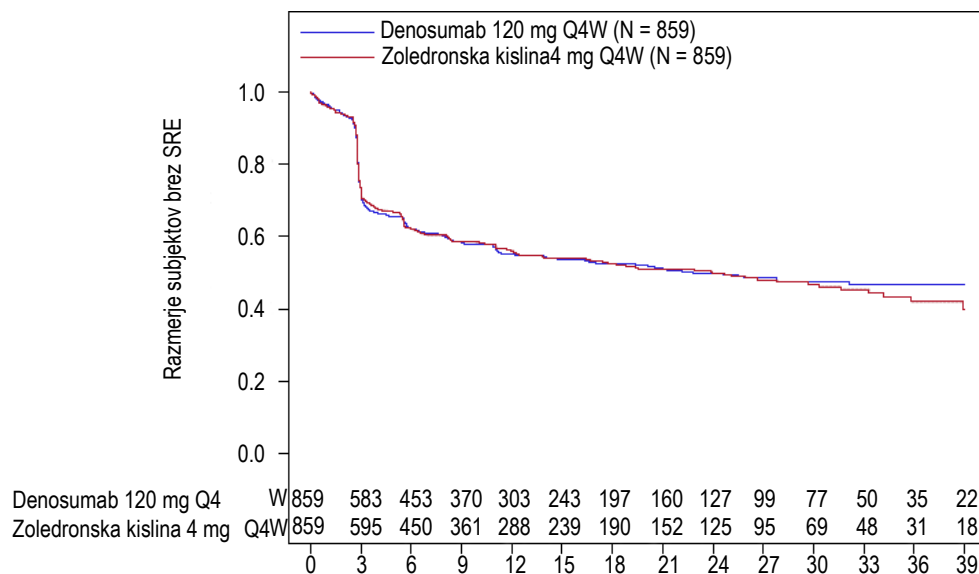
Klinična učinkovitost pri bolnikih z multiplim mielomom

Denosumab je bil ocenjen v mednarodni, randomizirani (1:1), dvojno slepi, aktivno nadzorovani študiji, ki je primerjala denosumab z zoledronsko kislino pri bolnikih z novo diagnosticiranim multiplim mielomom, študija 4.

V tej študiji je bilo 1.718 bolnikov z multiplim mielomom, ki so imeli vsaj eno kostno lezijo, randomiziranih, da so prejeli 120 mg denosumaba subkutano vsake 4 tedne (Q4W) ali 4 mg zoledronske kisline intravenozno (IV) vsake 4 tedne (odmerjeno glede na ledvično funkcijo). Primarni izid je bil dokazovanje neinferiornosti časa do prvega skeletno povezanega dogodka (SRE) v primerjavi z zoledronsko kislino. Sekundarni izidi so vključevali superiornost časa do prvega SRE, superiornost časa do prvega in nadaljnjih SRE ter skupno preživetje. SRE je bil opredeljen kot kateri koli od naslednjih dogodkov: patološki zlom (vretenčni ali nevretenčni), radioterapija kosti (vključno z uporabo radioizotopov), operacija kosti ali kompresija hrbtenjače. V obeh vejah študije je 54,5 % bolnikov načrtovalo avtologno PBSC presaditev, 95,8 % bolnikov je uporabilo/namenilo uporabiti nov zdravilni agens proti mielomu (novi terapiji vključujejo bortezomib, lenalidomid ali talidomid) v prvi terapiji, in 60,7 % bolnikov je imelo prejšnji SRE. Število bolnikov v obeh vejah študije z ISS stopnjo I, stopnjo II in stopnjo III ob diagnozi je bilo 32,4 %, 38,2 % in 29,3 %, oziroma.

Mediano število odmerkov, ki so jih prejeli bolniki, je bilo 16 za denosumab in 15 za zoledronsko kislino. Rezultati učinkovitosti iz študije 4 so prikazani na sliki 2 in v preglednici 3.

Slika 2. Kaplan-Meierjeva krivulja časa do prvega skeletno povezanega dogodka (SRE) med študijo pri bolnikih z na novo diagnosticiranim multiplim mielomom



Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti denosumaba v primerjavi z zoledrionsko kislino pri bolnikih z na novo diagnosticiranim multiplim mielomom

	Denosumab (N = 859)	Zoledronska kislina (N = 859)
First SRE		
Število bolnikov, ki so imeli SREs (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediana časa SRE (meseci)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Razmerje tveganja (95 % CI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Prvi in naslednji SRE		
Povprečno število dogodkov na bolnika	0,66	0,66
Razmerje stopenj (95 % CI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Stopnja skeletnih morbidnosti na leto	0,61	0,62
Prvi SRE ali HCM		
Mediana časa (meseci)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Razmerje tveganja (95 % CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Prva radioterapija kosti		
Razmerje tveganja (95 % CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Skupno preživetje		
Razmerje tveganja (95 % CI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = ni mogoče oceniti

HCM = hiperkalcemija zaradi maligne bolezni

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih in skeletno zrelih mladostnikih z gigantocelularnim tumorjem kosti

Varnost in učinkovitost denosumaba sta bila preučevana v dveh fazah II odprtih, enoročnih študijah (študiji 5 in 6), v katerih je bilo vključenih 554 bolnikov z gigantocelularnim tumorjem kosti, ki je bil bodisi neoperabilen

bodisi je bila operacija povezana z resnimi zapleti, ter v prospektivni, multicentrični, odprti študiji faze IV (študija 7), ki je zagotavljala dolgoročno spremljanje varnosti za bolnike, ki so zaključili študijo 6. Bolniki so prejeli 120 mg denosumaba subkutano vsake 4 tedne z začetnim odmerkom 120 mg na 8. in 15. dan. Bolniki, ki so prenehali z zdravljenjem z denosumabom, so nato prešli v fazo spremljanja varnosti za najmanj 60 mesecev. Ponovno zdravljenje z denosumabom med fazo spremljanja varnosti je bilo dovoljeno za bolnike, ki so sprva pokazali odgovor na denosumab (npr. v primeru ponovitve bolezni).

Študija 5 je vključevala 37 odraslih bolnikov z histološko potrjenim neoperabilnim ali ponovnim gigantocelularnim tumorjem kosti. Glavni izid študije je bila stopnja odziva, opredeljena kot vsaj 90-odstotna eliminacija gigantnih celic v primerjavi z začetnim stanjem (ali popolna eliminacija gigantnih celic v primerih, kjer so te celice predstavljale < 5 % tumorskih celic) ali pomanjkanje napredovanja tarčne lezije na osnovi radiografskih meritev, v primerih, kjer histopatologija ni bila na voljo. Od 35 bolnikov, vključenih v analizo učinkovitosti, je 85,7 % (95 % CI: 69,7, 95,2) imelo odgovor na zdravljenje z denosumabom. Vseh 20 bolnikov (100 %) z ocenami histologije je izpolnilo merila za odgovor. Pri preostalih 15 bolnikih je pri 10 (67 %) radiografske meritve pokazale, da ni prišlo do napredovanja tarčne lezije.

Študija 6 je vključevala 535 odraslih bolnikov ali skeletno zrelih mladostnikov z gigantocelularnim tumorjem kosti. Od teh je bilo 28 bolnikov starih 12-17 let. Bolniki so bili dodeljeni v eno od treh kohort: kohorta 1 je vključevala bolnike z neoperabilno boleznijo (npr. sakralne, hrbtenične ali več lezij, vključno s pljučnimi metastazami); kohorta 2 je vključevala bolnike z operabilno boleznijo, pri katerih je bila načrtovana operacija povezana z resnimi zapleti (npr. resekcija sklepa, amputacija okončine ali hemipelvektomija); kohorta 3 je vključevala bolnike, ki so že sodelovali v študiji 5 in prešli v to študijo. Glavni cilj je bil oceniti varnostni profil denosumaba pri bolnikih z gigantocelularnim tumorjem kosti. Sekundarni izidi študije so vključevali čas do napredovanja bolezni (na osnovi ocene raziskovalca) za kohorto 1 in delež bolnikov brez operacije pri mesecu 6 za kohorto 2.

V kohorti 1 je pri zadnji analizi 28 od 260 zdravljenih bolnikov (10,8 %) imelo napredovanje bolezni. V kohorti 2 je 219 od 238 (92,0 %; 95 % CI: 87,8 %, 95,1 %) ocenjenih bolnikov, zdravljenih z denosumabom, do meseca 6 ostalo brez operacije. Med 239 bolniki v kohorti 2 z začetno lokacijo tarčne lezije ali na študiji lociranimi lezijami, ki niso bile v pljučih ali mehkih tkivih, je 82 bolnikov (34,3 %) uspelo preprečiti operacijo med študijo. Splošni rezultati učinkovitosti pri skeletno zrelih mladostnikih so bili podobni tistim, ki so jih opazili pri odraslih.

Študija 7 je vključevala 85 odraslih bolnikov, ki so bili prej vključeni in so zaključili študijo 6. Bolnikom je bilo dovoljeno prejemati zdravljenje z denosumabom za GCTB, vsi bolniki pa so bili spremljani 5 let. Glavni cilj je bil oceniti dolgoročni varnostni profil denosumaba pri bolnikih z gigantocelularnim tumorjem kosti.

Učinek na bolečino

V končni analizi, ko sta bili kohorti 1 in 2 združeni, je bila klinično pomembna zmanjšanje najhujše bolečine (tj. zmanjšanje za več kot 2 točki v primerjavi z izhodiščem) opažena pri 30,8 % bolnikov, ki so bili izpostavljeni tveganju (tj. tistih, ki so imeli začetno najhujšo bolečino ≥ 2), že v enem tednu zdravljenja, in pri več kot 50 % bolnikov pri 5. tednu. Ta izboljšanja bolečine so bila ohranjena pri vseh nadaljnjih ocenah.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje denosumab, 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 je bil denosumab ocenjen 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 subkutanem dajanju 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/ne-linearnost

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, vendar z različno stopnjo delovanja ledvic, vključno z bolniki na dializi, stopnja okvare ledvic ni vplivala na farmakokinetiko denosumaba. Zato prilagoditev odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic ni potrebna. Prav tako pri odmerjanju denosumaba ni potrebe po spremljanju stopnje delovanja ledvic.

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 Yaxwer 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 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 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 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 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 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. Novoskote 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

ocetna kislina, koncentrirana*

natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)*

sorbitol (E420)

polisorbat 20 (E432)

voda za injekcije

*Acetatni pufer nastane z mešanjem očetne kisline z natrijevim hidroksidom

6.2 Inkopatibilnost

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

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Ko vzamete zdravilo Yaxwer 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 shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,7 ml raztopine v stekleni injekcijski viali iz prozornega stekla (Ph. Eur. steklo tipa I), zaprtim z bromobutilnim gumijastim zamaškom s fluorirano prevleko in plastično zaporko s kovinskim tesnjenjem iz aluminija.

Na voljo so pakiranja z eno, tremi ali štirimi enotami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnoasti ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

- Raztopino zdravila Yaxwer je treba pred injiciranjem vizualno pregledati. Raztopine ne smete injicirati, če vsebuje delce, če je motna ali obarvana.
- 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 napolnjene injekcijske brizge.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Madžarska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/25/1934/001

EU/1/25/1934/002

EU/1/25/1934/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency
<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

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Madžarska

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Madžarska

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Madžarska

V natisnjem 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 na recept (glej 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

OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Yaxwer 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

Koncentrirana očetna kislina, natrijev hidroksid (za prilagoditev pH), sorbitol (E420), polisorbit 20, 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.

Vključiti je treba kodo QR.

www.yaxwerinfo.com

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Samo za enkratno uporabo.

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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Madžarska

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

EU/1/25/1934/001 1 viala za enkratno uporabo

EU/1/25/1934/002 3 viala za enkratno uporabo

EU/1/25/1934/003 4 viala za enkratno uporabo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Yaxwer

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 ZA VIALO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Yaxwer 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

Yaxwer 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 ali farmacevtom.
- 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 ali farmacevtom. 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 Yaxwer.

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Yaxwer in za kaj ga uporabljamo

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

Zdravilo Yaxwer se uporablja pri odraslih z napredovalim rakom za preprečevanje resnih zapletov, ki jih povzročajo kostne metastaze (npr. zlomi, pritisk na hrbtenjačo ali potreba po obsevanju ali operaciji).

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

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Yaxwer

Ne uporabljajte zdravila Yaxwer

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

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

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Yaxwer se posvetujte z zdravnikom.

Dodatek kalcija in vitamina D

Med zdravljenjem z zdravilom Yaxwer morate jemati dodatke kalcija in vitamina D, razen če imate visoko koncentracijo kalcija v krvi. O tem se boste pogovorili z zdravnikom. Če imate nizko koncentracijo kalcija v krvi, se zdravnik lahko odloči za dajanje dodatkov kalcija še pred začetkom zdravljenja z zdravilom Yaxwer.

Nizka koncentracija kalcija v krvi

Zdravniku morate takoj povedati, če imate med zdravljenjem z zdravilom Yaxwer 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 Yaxwer 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 Yaxwer 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 Yaxwer.
- 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 zdravilom Yaxwer 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 Yaxwer

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

Otroci in mladostniki

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

Druga zdravila in zdravilo Yaxwer

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:

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

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

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Yaxwer 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 Yaxwer ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Yaxwer in vsaj še 5 mesecev po koncu zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

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

Ni znano, ali se zdravilo Yaxwer 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 Yaxwer za mater vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi, ali prenehati z dojenjem ali prenehati z jemanjem zdravila Yaxwer.

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

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

Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

Zdravilo Yaxwer vsebuje sorbitol, polisorbata 20 in natrij

To zdravilo vsebuje 78 mg sorbitola v vsakem odmerku (1,7 ml).

To zdravilo vsebuje 0,17 mg polisorbata 20 v vsakem odmerku (1,7 ml). Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Obvestite zdravnika, če imate vi ali vaš otrok znane alergije.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek (1,7 ml), kar v bistvu pomeni, da je »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Yaxwer

Zdravilo Yaxwer mora injicirati zdravstveni delavec.

Priporočeni odmerek zdravila Yaxwer je 120 mg, ki ga prejmete enkrat na 4 tedne v obliki enkratne injekcije pod kožo (subkutano). Zdravilo Yaxwer 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 Yaxwer 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 svojega zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Yaxwer razvijete katerega od naslednjih simptomov (lahko prizadenejo več kot 1 od 10 oseb):

- krči, trzanje, mišični krči, otopelost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okoli ust in/ali napadi, zmedenost ali izguba zavesti. To so lahko znaki nizke ravni kalcija v krvi. Nizka raven kalcija lahko vodi tudi do spremembe srčnega ritma, imenovane podaljšanje intervala QT, kar je vidno na elektrokardiogramu (EKG).

Zdravniku morate takoj povedati, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Yaxwer 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).

•

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

- bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so lahko tudi hude,
- kratka sapa,
- driska.

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

- nizke koncentracije fosfata v krvi (hipofosfatemija),
- izdrtje zoba,
- čezmerno znojenje,
- pri bolnikih z napredovalim rakom: pojav druge oblike raka.

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

- visoka raven kalcija v krvi (hiperkalcemija) po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z
- gigantomcelularnim 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 (z zdravilom povezane lihenoidne erupcije).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

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

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

5. Shranjevanje zdravila Yaxwer

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 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 odpadno vodo 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 Yaxwer

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

Izgled zdravila Yaxwer in vsebina pakiranja

Zdravilo Yaxwer je raztopina za injiciranje (injekcija).

Zdravilo Yaxwer je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, brez vidnih delcev.

1,7 ml raztopine je v prozorni stekleni viali za injekcije (steklo tipa I po Ph. Eur.), zaprti z bromobutilnim gumijastim zamaškom s fluoriranim premazom ter plastično zaporko in aluminijemskim

tesnilom.

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Madžarska

Proizvajalec

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.

(Gedeon Richter Plc.)

Richter Gedeon utca 20.

4031 Debrecen

Madžarska

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Madžarska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o tem izdelku so na voljo tudi s skeniranjem spodnje QR kode ali QR kode na zunanji embalaži s pametnim telefonom. Iste informacije so dostopne tudi na naslednjem spletnem naslovu: www.yaxwerinfo.com

Vključiti je treba QR kodo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu> in na spletni strani JAZMP ([JAZMP – Agency for Medicinal Products and Medical Devices of the Republic of Slovenia](#)).

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenim delavcem:

- Pred uporabo je treba raztopino Yaxwer vizualno pregledati. Raztopine ne smete injicirati, če vsebuje vidne delce, je motna ali obarvana.
- Ne stresajte.
- Za zmanjšanje neugodja na mestu injiciranja pustite, da se viala pred uporabo segreje na sobno temperaturo (do 25 °C), in injicirajte počasi.
- Injicirajte celotno vsebino vial.
- Za dajanje denosumaba je priporočljivo uporabiti iglo številka 27.
- V vialo se ne sme poseči več kot enkrat.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.