

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

XGEVA 120 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Pomocná látka so známymi účinkami

Každých 1,7 ml roztoku obsahuje 78 mg sorbitolu (E420).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

XGEVA sa má podávať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka.

Dávkovanie

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

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

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

Odporúčaná dávka je 120 mg podávaná vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie jedenkrát každé 4 týždne do stehna, brucha alebo nadlaktia.

Obrovskobunkový kostný nádor (giant cell tumour of bone, GCTB)

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

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

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

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

Pediatrická populácia

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

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

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

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

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

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

4.3 Kontraindikácie

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

Závažná, neliečená hypokalciémia (pozri časť 4.4).

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Suplementácia vápnikom a vitamínom D

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

Hypokalciémia

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

Pacientom treba odporučiť, aby hlásili príznaky naznačujúce hypokalciémiu. Ak sa počas liečby XGEVOU vyskytne hypokalciémia, môže byť potrebné ďalšie doplnenie vápnika a ďalšie monitorovanie.

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

Porucha funkcie obličiek

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

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

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

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

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

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

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

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

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

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

Atypické fraktúry femuru

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

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

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

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

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

Iné

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

Pacienti liečení XGEVOU sa nemajú súbežne liečiť bisfosfonátmi.

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

Upozornenia na pomocné látky

Tento liek obsahuje sorbitol. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú používať tento liek.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Po podaní XGEVY bola veľmi často hlásená hypokalcémia, najmä v prvých 2 týždňoch. Hypokalcémia môže byť ťažká a symptomatická (pozri časť 4.8 – Opis vybraných nežiaducich reakcií). Zníženia hodnôt sérového kalcia sa zvyčajne dostatočne zvládli suplementáciou vápnikom

a vitamínom D. Najčastejšou nežiaducou reakciou pri liečbe XGEVOU je muskuloskeletálna bolesť. U pacientov používajúcich XGEVU sa často pozorovali prípady osteonekrózy čeľuste (pozri časť 4.4 a časť 4.8 – Opis vybraných nežiaducich reakcií).

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

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

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

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Trieda frekvencie	Nežiaduce reakcie
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Nová primárna malignita ¹
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé	Precitlivenosť na liečivo ¹
	Zriedkavé	Anafylaktická reakcia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Hypokalcémia ^{1,2}
	Časté	Hypofosfatémia
	Menej časté	Hyperkalcémia po ukončení liečby u pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom ³
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Dyspnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka
	Časté	Extrakcia zuba
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Hyperhidróza
	Menej časté	Lichenoidné liekové erupcie ¹
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť ¹
	Časté	Osteonekróza čeľuste ¹
	Menej časté	Atypické fraktúry femuru ¹
	Neznáme	Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu ^{3,4}

¹ Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií

² Pozri časť Iné osobitné populácie

³ Pozri časť 4.4

⁴ Skupinový účinok

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

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

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

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

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

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

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

Osteonekróza čeľuste (ONJ)

V klinických skúšaniach bol výskyt ONJ vyšší pri dlhšom trvaní expozície; ONJ bola diagnostikovaná aj po ukončení liečby XGEVOU, pričom väčšina prípadov sa vyskytla do 5 mesiacov po podaní poslednej dávky. Pacienti s predchádzajúcou anamnézou ONJ alebo osteomyelitídy čeľuste, s aktívnym ochorením zubov alebo čeľuste vyžadujúcim chirurgický zákrok v ústach, s nezahojeným zubným chirurgickým zákrokom alebo zákrokom v ústach alebo s akýmkoľvek plánovaným invazívnym stomatologickým zákrokom boli vylúčení z klinických skúšaní.

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

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

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

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

Nerandomizovaná, retrospektívna, observačná štúdia s 2 877 pacientmi s rakovinou liečených XGEVOU alebo kyselinou zoledrónovou vo Švédsku, Dánsku a Nórsku ukázala, že 5-ročné miery incidencie lekárske potvrdenej ONJ boli 5,7 % (95 % CI: 4,4; 7,3; medián času sledovania 20 mesiacov [rozsah 0,2 – 60]) v skupine pacientov, ktorí dostávali XGEVU, a 1,4 % (95 % CI: 0,8;

2,3; medián času sledovania 13 mesiacov [rozsah 0,1 – 60]) v samostatnej skupine pacientov, ktorí dostávali kyselinu zoledrónovú. Päťročná miera incidencie ONJ u pacientov, ktorí prešli z kyseliny zoledrónovej na XGEVU, bola 6,6 % (95 % CI: 4,2; 10,0; medián času sledovania 13 mesiacov [rozsah 0,2 – 60]).

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

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

Hypersenzitívne reakcie súvisiace s liekom

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

Atypické fraktúry femuru

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

Muskuloskeletálna bolesť

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

Nová primárna malignita

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

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

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

Lichenoidné liekové erupcie

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

Pediatrická populácia

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

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

Iné osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

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

a stróma proliferačného nádoru je nahradená neproliferačnou, diferencovanou novou kosťou s veľkou hustotou.

Farmakodynamické účinky

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

Imunogenicita

V klinických štúdiách sa nepozorovali neutralizujúce protilátky proti denosumabu u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením alebo obrovskobunkovým kostným nádorom. Pomocou senzitívneho imunologického hodnotenia sa u < 1 % pacientov liečených denosumabom po dobu až 3 rokov zistili pozitívne neneutralizujúce viažuce protilátky bez dôkazu zmenenej farmakokinetiky, toxicity alebo klinickej odpovede.

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

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

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

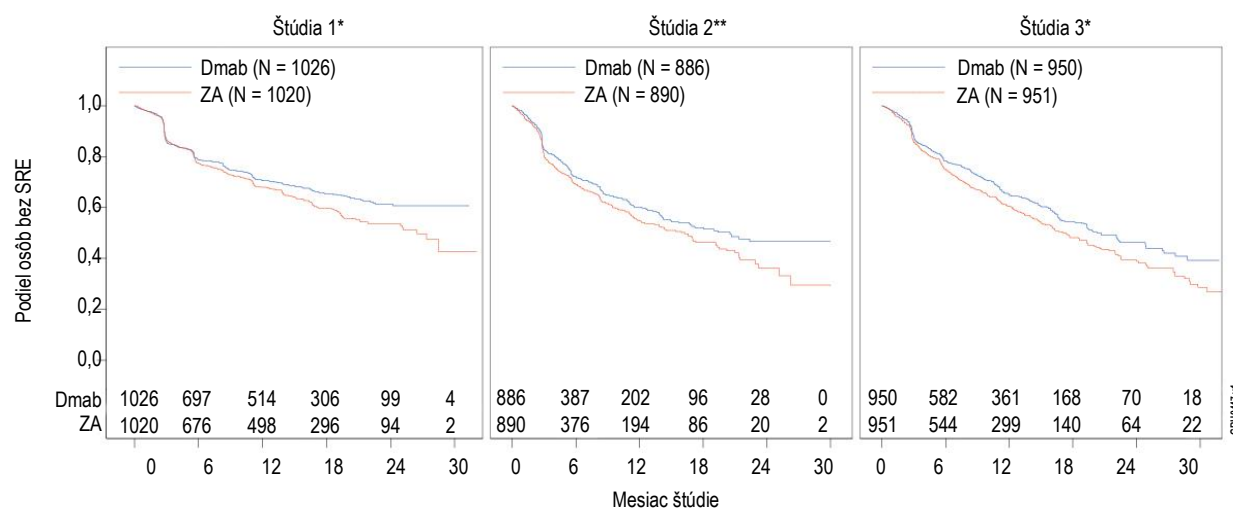
Tabuľka 2. Výsledky účinnosti u pacientov s pokročilým nádorovým ochorením postihujúcim kosti

	Štúdia 1 karcinóm prsníka		Štúdia 2 iné solídne tumory** alebo mnohopočetný myelóm		Štúdia 3 karcinóm prostaty		Kombinovaná analýza pri pokročilých nádoroch	
	XGEVA	kyselina zoledrónová	XGEVA	kyselina zoledrónová	XGEVA	kyselina zoledrónová	XGEVA	kyselina zoledrónová
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Prvá SRE								
Medián času (mesiace)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Rozdiel v mediáne času (mesiace)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95 % CI)/RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95)/18		0,84 (0,71; 0,98)/16		0,82 (0,71; 0,95)/18		0,83 (0,76; 0,90)/17	
Non-inferiorita/Superiorita p-hodnoty	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001/< 0,0001	
Podiel osôb (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Prvá a následná SRE*								
Priemerný počet/pacient	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Pomer výskytu (95 % CI)/RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89)/23		0,90 (0,77; 1,04)/10		0,82 (0,71; 0,94)/18		0,82 (0,75; 0,89)/18	
Superiorita p-hodnota	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR na rok	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Prvá SRE alebo HCM								
Medián času (mesiace)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95 % CI)/RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95)/18		0,83 (0,71; 0,97)/17		0,83 (0,72; 0,96)/17		0,83 (0,76; 0,90)/17	
Superiorita p-hodnota	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Prvé ožarovanie kosti								
Medián času (mesiace)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95 % CI)/RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94)/26		0,78 (0,63; 0,97)/22		0,78 (0,66; 0,94)/22		0,77 (0,69; 0,87)/23	
Superiorita p-hodnota	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

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

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

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



Dmab = denosumab 120 mg Q4W

ZA = kyselina zoledrónová 4 mg Q4W

N = počet randomizovaných osôb

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

Progressia ochorenia a celkové prežívanie s kostnými metastázami zo solídnych tumorov

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

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

Vplyv na bolesť

Čas do zlepšenia bolesti (t. j. pokles o ≥ 2 body z východiskového BPI-SF skóre najhoršej bolesti) bol podobný pre denosumab a kyselinu zoledrónovú v každej štúdií a integrovaných analýzách.

V post-hoc analýze kombinovaného súboru dát sa medián času do zhoršenia bolesti (> 4 -bodové skóre najhoršej bolesti) u pacientov s miernou alebo žiadnou bolesťou oneskoril pre XGEVOU v porovnaní s kyselinou zoledrónovou (198 dní oproti 143 dňom) ($p = 0,0002$).

Klinická účinnosť u pacientov s mnohopočetným myelómom

XGEVA bola hodnotená v medzinárodnej, randomizovanej (1 : 1), dvojito zaslepenej, aktívne kontrolovanej štúdií porovnávajúcej XGEVOU s kyselinou zoledrónovou u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom, štúdiá 4.

V tejto štúdií bolo randomizovaných 1 718 pacientov s mnohopočetným myelómom s aspoň jednou kostnou léziou, ktorí dostávali 120 mg XGEVY subkutánne každé 4 týždne (Q4W) alebo 4 mg

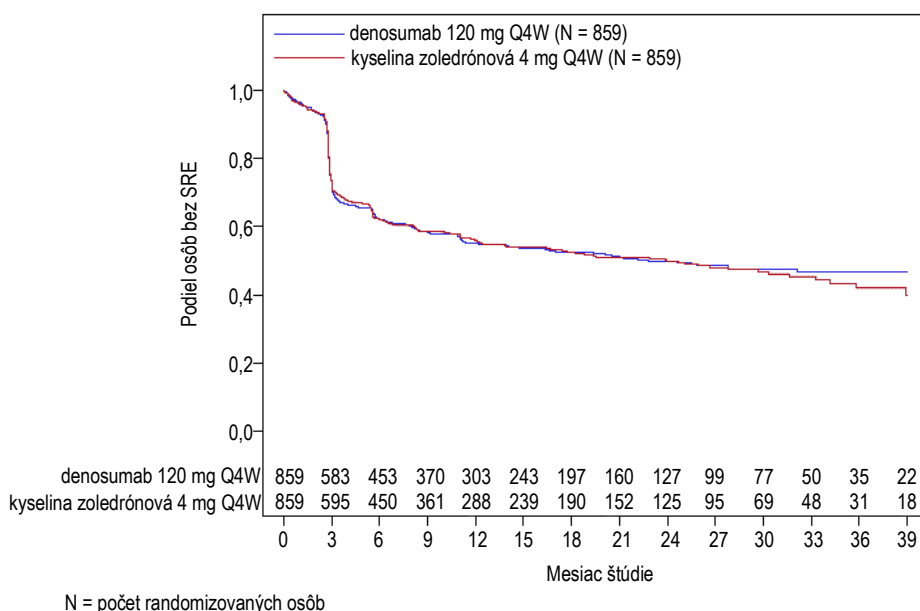
kyseliny zoledrónovej intravenózne (i.v.) každé 4 týždne (dávka upravená pre funkciu obličiek). Primárnym meradlom výsledku bolo preukázanie non-inferiority času do prvej príhody súvisiacej so skeletom (SRE) počas štúdie v porovnaní s kyselinou zoledrónovou. Sekundárne meradlá výsledku zahŕňali superioritu času do prvej SRE, superioritu času do prvej a následnej SRE a celkové prežívanie. SRE bola definovaná ako niektorá z nasledujúcich príhod: patologická fraktúra (vertebrálna alebo nevertebrálna), ožarovanie kosti (vrátane použitia rádioizotopov), chirurgický zákrok na kosti alebo kompresia miechy.

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

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

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

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



Tabuľka 3. Výsledky účinnosti pre XGEVU v porovnaní s kyselinou zoledrónovou u pacientov s novo diagnostikovaným mnohopočetným myelómom

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

NE = nemožno odhadnúť

HCM = hyperkalciémia nádorového ochorenia

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

Bezpečnosť a účinnosť XGEVY sa skúmali v dvoch nezaslepených klinických skúšaní fázy II s jednou liečebnou skupinou (štúdie 5 a 6) zahŕňajúcich 554 pacientov s obrovskobunkovým kostným nádorom, ktorý bol buď neresekovateľný, alebo u ktorého by chirurgická resekcia bola spojená so závažnou morbiditou. Pacienti dostávali 120 mg XGEVY subkutánne každé 4 týždne s nárazovou dávkou 120 mg v 8. a 15. dni. Pacienti, u ktorých bolo podávanie XGEVY ukončené, boli na minimálne 60 mesiacov zaradení do bezpečnostnej kontrolnej fázy. Opätovná liečba XGEVOU počas bezpečnostnej kontroly bola povolená u osôb, u ktorých sa pôvodne prejavovala odpoveď na XGEVU (napr. v prípade rekurentného ochorenia).

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

Do štúdie 6 bolo zaradených 535 dospelých alebo dospievajúcich s vyvinutým skeletom s obrovskobunkovým kostným nádorom. Z týchto pacientov bolo 28 vo veku 12 – 17 rokov. Pacienti boli zaradení do jednej z troch skupín: skupina 1 zahŕňala pacientov s chirurgicky neliečiteľným ochorením (napr. lézie v sakrálnej či spinálnej oblasti alebo viacnásobné lézie vrátane metastáz v

pľúcach); skupina 2 zahŕňala pacientov s chirurgicky liečiteľným ochorením, ktorých plánovaný chirurgický zákrok bol spojený so závažnou morbiditou (napr. resekcia kľbu, amputácia končatiny alebo hemipelvektómia); skupina 3 zahŕňala pacientov, ktorí sa predtým zúčastnili štúdie 5 a boli preregistrovaní do tejto štúdie. Primárnym cieľom bolo vyhodnotiť bezpečnostný profil denosumabu u osôb s obrovskobunkovým kostným nádorom. Sekundárne meradlá výsledku štúdie zahŕňali čas do progresie ochorenia (na základe zistení skúšajúceho) pre skupinu 1 a pomer pacientov bez akéhokoľvek chirurgického zákroku v 6. mesiaci pre skupinu 2.

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

Vplyv na bolesť

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

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s XGEVOU vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v prevencii príhod súvisiacich so skeletom u pacientov s kostnými metastázami a v podskupinách pediatrickej populácie vo veku do 12 rokov v liečbe obrovskobunkového kostného nádoru (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní bola biologická dostupnosť 62 %.

Biotransformácia

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

Eliminácia

U osôb s pokročilým nádorovým ochorením, ktoré dostávali mnohonásobné dávky 120 mg každé 4 týždne, sa pozorovala približne dvojnásobná kumulácia v sérových koncentráciách denosumabu a rovnovážny stav sa dosiahol do 6 mesiacov, čo je v súlade s farmakokinetikou nezávislou od času. U osôb s mnohopočetným myelómom, ktoré dostávali 120 mg každé štyri týždne, sa medián najnižších

hladín medzi 6. a 12. mesiacom líšil menej ako o 8 %. U osôb s obrovskobunkovým kostným nádorom, ktoré dostávali 120 mg každé 4 týždne s nárazovou dávkou 8. a 15. deň, sa rovnovážne hladiny dosiahli v priebehu prvého mesiaca liečby. Medzi 9. a 49. týždňom sa medián najnižších hladín líšil o menej ako 9 %. U osôb, ktoré prerušili liečbu 120 mg každé 4 týždne, bol priemerný polčas 28 dní (rozmedzie 14 až 55 dní).

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

Linearita/nelinearita

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

Porucha funkcie obličiek

V štúdiách s denosumabom (60 mg, n = 55 a 120 mg, n = 32) u pacientov bez pokročilého nádorového ochorenia, ale s rôznym stupňom renálnej funkcie vrátane pacientov na dialýze nemal stupeň poruchy funkcie obličiek žiadny vplyv na farmakokinetiku denosumabu; preto úprava dávky z dôvodu poruchy funkcie obličiek nie je potrebná. Pri liečbe XGEVOU nie je potrebné monitorovanie obličiek.

Porucha funkcie pečene

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

Starší pacienti

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

Pediatrická populácia

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

V dlhodobých štúdiách na zvieratách sa nehodnotil karcinogénny potenciál denosumabu.

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľadová kyselina octová*

hydroxid sodný (na úpravu pH)*

sorbitol (E420)

polysorbát 20

voda na injekciu

* acetátový tlmivý roztok je tvorený zmiešaním kyseliny octovej s hydroxidom sodným

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

Balenia po jednom, troch alebo štyroch kusoch.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/11/703/001
EU/1/11/703/002
EU/1/11/703/003

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 13. júla 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. apríla 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

jún 2020

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