

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (70 mg/ml).

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym z linii komórkowej ssaków (CHO) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
1,7 ml roztworu zawiera 78 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego, który może zawierać śladowe ilości półprzezroczystych do białych cząstek białkowych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu XGEVA wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię.

Wszyscy pacjenci muszą otrzymywać co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Doświadczenie w stosowaniu produktu u pacjentów otrzymujących dializoterapię lub z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) jest ograniczone.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania denosumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65 lat)

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania produktu XGEVA u dzieci (w wieku < 18 lat), ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu XGEVA w tej grupie pacjentów. Zahamowanie

RANK/ligand RANK (RANKL) w badaniach na zwierzętach było związane z zahamowaniem wzrostu kości i brakiem wyrzynania się zębów. Zmiany te były częściowo odwracalne po ustaniu hamowania RANKL (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Do podawania podskórnego.

Podawanie produktu XGEVA powinno być wykonywane pod nadzorem fachowego pracownika ochrony zdrowia.

Instrukcja dotycząca stosowania, postępowania z lekiem i jego usuwania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka, nieleczona hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Suplementacja wapnia i witaminy D

U wszystkich pacjentów konieczna jest suplementacja wapnia i witaminy D, chyba, że występuje hiperkalcemia (patrz punkt 4.2).

Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem XGEVA konieczne jest skorygowanie istniejącej hipokalcemii. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub otrzymujący dializoterapię są narażeni na większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Zaleca się kontrolowanie stężenia wapnia w tej grupie pacjentów. Jeżeli hipokalcemia wystąpi w trakcie leczenia produktem XGEVA, konieczne może być zastosowanie dodatkowej krótkotrwałej suplementacji wapnia.

Martwica kości szczęki

Martwica kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) występowała u pacjentów leczonych denosumabem, zwłaszcza u osób z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, u których w trakcie badań klinicznych rozwinęła się ONJ zazwyczaj występowały znane czynniki ryzyka ONJ obejmujące m.in. inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcja zęba, wszczepianie implantów stomatologicznych, zabiegi chirurgiczne w obrębie jamy ustnej), nieodpowiednią higienę jamy ustnej lub inne występujące wcześniej choroby stomatologiczne, zaawansowany proces nowotworowy, zakażenia lub jednoczesne stosowanie innych terapii (np. chemioterapia, kortykosteroidy, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi). Przed rozpoczęciem leczenia produktem XGEVA należy rozważyć przeprowadzenie badania i zapobiegawczego leczenia stomatologicznego u pacjentów z aktywnymi zmianami w obrębie zębów i szczęki (wymienionych powyżej). Pacjenci będący w trakcie leczenia powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Podczas leczenia produktem XGEVA należy dbać o właściwą higienę jamy ustnej. Pacjenci, u których zachodzi podejrzenie występowania ONJ lub u których w trakcie leczenia produktem XGEVA wystąpiła ONJ powinni mieć zapewnioną opiekę stomatologa lub chirurga szczękowego. W przypadku tych pacjentów, zabiegi chirurgiczne przeprowadzone w celu leczenia ONJ mogą zaostrzyć ten stan.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu XGEVA, należy indywidualnie ocenić stosunek ryzyka do korzyści u każdego pacjenta z czynnikami ryzyka wystąpienia ONJ niemożliwymi do uniknięcia oraz u pacjentów, u których ONJ wystąpiła w trakcie leczenia produktem XGEVA.

Zakażenia skóry prowadzące do hospitalizacji (zwłaszcza zapalenie tkanki łącznej)

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości zgłaszano przypadki wystąpienia zakażenia skóry (głównie zapalenia tkanki łącznej), które wymagały hospitalizacji (patrz punkt 4.8). Należy doradzić pacjentom, by jak najszybciej zgłaszali się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią u nich podmiotowe lub przedmiotowe objawy zapalenia tkanki łącznej.

Inne

Pacjenci leczeni produktem XGEVA nie powinni być równocześnie leczeni innymi produktami leczniczymi zawierającymi denosumab (ze wskazaniami osteoporotycznymi).

Pacjenci leczeni produktem XGEVA nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji fruktozy nie powinni stosować produktu XGEVA.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W badaniach klinicznych produkt XGEVA był podawany równocześnie ze standardowymi terapiami przeciwnowotworowymi oraz pacjentom przyjmującym wcześniej bisfosfoniany. Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w minimalnym stężeniu w surowicy oraz we właściwościach farmakodynamicznych denosumabu (stężenie N-telopeptydu w moczu skorygowane o stężenie kreatyniny, uNTx/Cr) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią i (lub) hormonoterapią lub po wcześniejszej ekspozycji na bisfosfoniany podawane dożylnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu XGEVA u kobiet w ciąży. Badanie na małpach cynomolgus wykazało toksyczny wpływ na reprodukcję po podawaniu przez całą ciążę dawki denosumabu, skutkującej 12 razy większym polem pod krzywą AUC w stosunku do dawki zalecanej u ludzi (patrz punkt 5.3).

Produkt XGEVA nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących metod antykoncepcyjnych.

Kobiety, które zajądą w ciążę w trakcie leczenia produktem XGEVA zachęca się do udziału w Programie Obserwacji Ciąży prowadzonym przez firmę Amgen. Dane kontaktowe znajdują się w punkcie 6. Ulotki dołączonej do opakowania.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy denosumab przenika do mleka kobiecego. Badania prowadzone na myszach z usuniętym genem RANKL sugerują, że brak RANKL podczas ciąży może zaburzać dojrzewanie gruczołów sutkowych prowadząc do poporodowych zaburzeń laktacji (patrz punkt 5.3). Decyzję o ewentualnym powstrzymaniu się od karmienia piersią lub leczenia produktem XGEVA należy podjąć na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla noworodka/niemowlęcia oraz korzyści z leczenia produktem XGEVA dla kobiety.

Kobiety, które karmią piersią w trakcie leczenia produktem XGEVA zachęca się do udziału w Programie Obserwacji Laktacji prowadzonym przez firmę Amgen. Dane kontaktowe znajdują się w punkcie 6. Ulotki dołączonej do opakowania.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu denosumabu na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

XGEVA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania produktu XGEVA badano w grupie 5931 pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Informacje na ten temat pochodzą z badań klinicznych z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu XGEVA w porównaniu z kwasem zoledronowym w zapobieganiu występowania powikłań kostnych. Działania niepożądane przedstawiono w tabeli 1.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w trzech badaniach klinicznych III fazy i jednym badaniu klinicznym II fazy klasyfikowano według następującej konwencji (patrz tabela 1): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania i układów narządowych, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w trzech badaniach klinicznych III fazy i jednym badaniu klinicznym II fazy z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie tkanki łącznej ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hipokalcemia ¹
	Często	Hipofosfatemia
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Ekstrakcja zęba
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Martwica kości szczęki ¹

¹ Patrz punkt Omówienie wybranych działań niepożądanych

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Hipokalcemia

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, hipokalcemię zaobserwowano u

9,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych produktem XGEVA oraz u 1,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (patrz punkt 4.4).

Martwica kości szczęki (ONJ)

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, wystąpienie ONJ potwierdzono u 1,8% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była zbliżona dla obu grup badawczych. Wśród pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ, większość (81% w obu grupach pacjentów) przeszła ekstrakcję zęba, nie zachowywała odpowiedniej higieny jamy ustnej i (lub) stosowała aparaty nazębne. Ponadto, większość pacjentów otrzymywała w danym momencie lub wcześniej chemioterapię (patrz punkt 4.4). Pacjenci z pewnymi określonymi czynnikami ryzyka wystąpienia ONJ byli wyłączeni z udziału w kluczowych badaniach (patrz punkt 5.1).

Zakażenia skóry (głównie zapalenie tkanki łącznej) prowadzące do hospitalizacji

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, częściej zgłaszano zakażenia skóry prowadzące do hospitalizacji (zwłaszcza zapalenie tkanki łącznej) w przypadku pacjentów leczonych produktem XGEVA (0,9%) niż kwasem zoledronowym (0,7%).

U kobiet w okresie pomenopauzalnym z osteoporozą, zakażenia skóry prowadzące do hospitalizacji zgłoszono u 0,4% kobiet przyjmujących produkt Prolia (denosumab 60 mg, co 6 miesięcy) oraz u 0,1% kobiet przyjmujących placebo (patrz punkt 4.4).

Inne szczególne populacje pacjentów

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, ale z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub u pacjentów dializowanych występowało większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii w przypadku braku suplementacji wapnia.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem w badaniach klinicznych. Produkt XGEVA podawano w badaniach klinicznych w dawkach do 180 mg co 4 tygodnie i 120 mg na tydzień przez 3 tygodnie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach kości – Inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX04

Mechanizm działania

RANKL występuje w postaci przezbłonowego lub rozpuszczalnego białka. RANKL jest konieczny do tworzenia, funkcjonowania i przeżycia osteoklastów, które są jedynym rodzajem komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości. Nasiloną aktywność osteoklastów, stymulowana przez RANKL, jest głównym mediatorem niszczenia kości w chorobie nowotworowej z przerzutami do kości i w szpiczaku mnogim. Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając interakcji RANKL/RANK. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje

powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz niszczenie kości indukowane przez nowotwór.

Działania farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych II fazy z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, którym podawano produkt XGEVA podskórnie (sc.) co 4 tygodnie lub co 12 tygodni, obserwowano szybkie zmniejszanie się ilości markerów resorpcji kości (uNTx/Cr, CTx w osoczu). Średnie zmniejszenie (mediana) wyniosło około 80% dla uNTx/Cr i wystąpiło w ciągu jednego tygodnia, bez względu na wcześniejsze leczenie bisfosfonianami lub poziom początkowy uNTx/Cr. W badaniach klinicznych III fazy średnie zmniejszenie (mediana) ilości uNTx/Cr o około 80% utrzymywało się przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia u 2075 pacjentów z zaawansowanym nowotworem złośliwym leczonych produktem XGEVA i nieleczonych wcześniej bisfosfonianami podawanymi dożylnie.

Immunogenność

W badaniach klinicznych nie stwierdzono obecności przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko produktowi XGEVA. Po zastosowaniu czułego testu immunologicznego u < 1% pacjentów leczonych denosumabem przez okres do 3 lat stwierdzono dodatni wynik na obecność nieneutralizujących przeciwciał wiążących przy braku dowodów świadczących o zmianach w farmakokinetyce, toksyczności lub odpowiedzi klinicznej.

Skuteczność kliniczna u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 120 mg produktu XGEVA podawanego podskórnie co 4 tygodnie i 4 mg kwasu zoledronowego (dawka dostosowana do zmniejszonej sprawności nerek) podawanego dożylnie co 4 tygodnie porównano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej bisfosfonianami podawanymi dożylnie z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Do badań włączono dorosłych z rakiem piersi (badanie 1.), innymi guzami litymi lub szpiczakiem mnogim (badanie 2.) i opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (badanie 3.). Z badania wykluczono pacjentów, u których w wywiadzie występowały: ONJ lub zapalenie szpiku kości szczęki, stan chorobowy zębów lub szczęki wymagający zabiegu chirurgicznego, niezagojone stany po zabiegach operacyjnych zębów/jamy ustnej lub jakiegokolwiek planowana inwazyjna procedura stomatologiczna. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wystąpienie jednego lub więcej powikłań kostnych (ang. skeletal related event, SRE).

Produkt XGEVA zmniejszał ryzyko wystąpienia SRE i wystąpienia wielu SRE (pierwszego i kolejnych) u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych (patrz tabela 2).

Tabela 2: Wyniki skuteczności działania u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości

	Badanie 1. rak piersi		Badanie 2. inne guzy lite ** lub szpiczak mnogi		Badanie 3. rak gruczołu krokowego		Różne rodzaje raka w zaawansowanym stadium	
	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy
n	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Pierwsze SRE								
Mediana czasu do 1. SRE (miesiące)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Różnica w medianie czasu do 1. SRE (miesiące)	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	
test non-inferiority/superiority wartość p	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	

	Badanie 1. rak piersi		Badanie 2. inne guzy lite ** lub szpiczak mnogi		Badanie 3. rak gruczołu krokowego		Różne rodzaje raka w zaawansowanym stadium	
	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy	XGEVA	kwas zoledronowy
Odsetek pacjentów (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Pierwsze i kolejne SRE*								
Średnia liczba/pacjent	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Współczynnik częstości (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	
test <i>superiority</i> wartość p	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
Pierwsze SRE lub HCM								
Mediana czasu (miesiące)	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	
test <i>superiority</i> wartość p	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Pierwsze napromienianie kości								
Mediana czasu (miesiące)	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	
test <i>superiority</i> wartość p	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

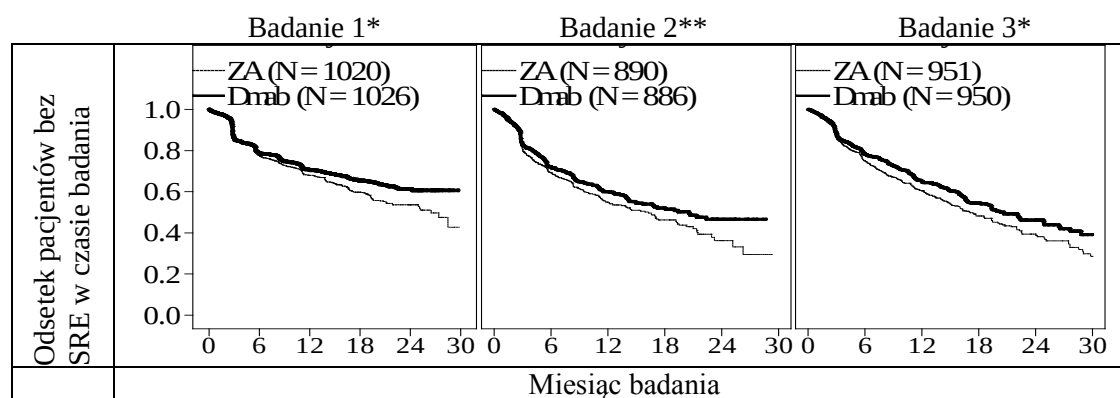
NR = nie osiągnięto; NA = brak danych; HCM = hiperkalcemia w chorobie nowotworowej; SMR = zachorowalność w obrębie układu kostnego; HR = hazard względny; RRR = względne zmniejszenie ryzyka
[†]Skorygowane wartości p są przedstawione dla badania 1., 2. i 3. (punkty końcowe pierwszego SRE oraz pierwszego i kolejnych SRE); *Odnosi się do wszystkich powikłań kostnych w czasie; tylko zdarzenia występujące ≥ 21 dni od wystąpienia zdarzenia poprzedniego.

** Z uwzględnieniem niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki, raka okrężnicy, drobnokomórkowego raka płuca, raka pęcherza moczowego, raka głowy i szyi, raka żołądka i jelit/raka układu moczowopłciowego i innych, poza rakiem piersi i gruczołu krokowego

Rysunek 1. Krzywe Kaplana-Meiera zależności czasu do pierwszego SRE obserwowanego w badaniu

ZA – Kwas zoledronowy 4 mg raz na 4 tygodnie

Dmab – Denosumab 120 mg raz na 4 tygodnie



N = Liczba pacjentów zrandomizowanych do badania

*= Znamienność statystyczna dla *superiority*; **= Znamienność statystyczna dla *non-inferority*

Progresja choroby i całkowity czas przeżycia

Progresja choroby była zbliżona dla produktu XGEVA i kwasu zoledronowego we wszystkich trzech badaniach oraz we wstępnie określonej łącznej analizie danych ze wszystkich trzech badań.

We wszystkich trzech badaniach całkowity czas przeżycia był zrównoważony pomiędzy produktem XGEVA i kwasem zoledronowym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości: pacjenci z rakiem piersi [hazard względny dla 95% przedziału ufności wyniósł 0,95 (0,81; 1,11)], pacjenci z rakiem gruczołu krokowego [hazard względny dla 95% przedziału ufności wyniósł 1,03 (0,91; 1,17)] i pacjenci z innymi guzami litymi lub szpiczakiem mnogim [hazard względny dla 95% przedziału ufności wyniósł 0,95 (0,83; 1,08)]. W analizie *post-hoc* badania 2. (pacjenci z innymi guzami litymi lub szpiczakiem mnogim) oceniono całkowity czas przeżycia dla 3 rodzajów guza stosowanych do stratyfikacji (niedrobnokomórkowy rak płuca, szpiczak mnogi i inne). Całkowity czas przeżycia był dłuższy w przypadku przyjmowania produktu XGEVA w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [hazard względny (przedział ufności 95%) 0,79 (0,65; 0,95); n = 702] oraz w przypadku przyjmowania kwasu zoledronowego w leczeniu szpiczaka mnogiego [hazard względny (przedział ufności 95%) 2,26 (1,13; 4,50); n = 180] oraz zbliżony dla produktu XGEVA i kwasu zoledronowego w leczeniu guzów innego rodzaju [hazard względny (przedział ufności 95%) 1,08 (0,90; 1,30); n = 894]. W badaniu tym nie sprawdzano czynników prognostycznych ani leczenia przeciwnowotworowego. W połączonej, wstępnie określonej analizie badania 1., 2. i 3., całkowity czas przeżycia był zbliżony dla produktu XGEVA i kwasu zoledronowego [hazard względny dla przedziału ufności 95% wyniósł 0,99 (0,91; 1,07)] (patrz punkt 4.4).

Wpływ na ból

Okres czasu do złagodzenia bólu (tj. zmniejszenie o ≥ 2 punkty od wartości początkowej wyniku najgorszego odczuwanego bólu w skali BPI-SF) był zbliżony dla denosumabu i kwasu zoledronowego w każdym badaniu i w analizach zintegrowanych. W analizie *post-hoc* połączonych danych, średni czas do nasilenia się bólu (zwiększenie nasilenia bólu o > 4 punkty) u pacjentów początkowo odczuwających ból łagodny lub nieodczuwających bólu był opóźniony dla produktu XGEVA w porównaniu z kwasem zoledronowym (198 i 143 dni) ($p = 0,0002$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków odroczyła konieczność przedstawienia wyników badań stosowania produktu XGEVA w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci z przerzutami do kości (patrz punkt 4.2 – informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu podskórnym, biodostępność wyniosła 62%.

Metabolizm

Denosumab składa się wyłącznie z aminokwasów i węglowodanów podobnie jak immunoglobulina naturalna i jest mało prawdopodobne, aby był usuwany z ustroju na drodze wątrobowych przemian metabolicznych. Należy spodziewać się, że metabolizm i wydalanie denosumabu będą przebiegać zgodnie z klirensiem immunoglobulin, powodując jego rozpad do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

Eliminacja

Po wielokrotnym podaniu dawek 120 mg co 4 tygodnie obserwowano około dwukrotne zwiększenie stężenia denosumabu w osoczu. Stan równowagi osiągnęto po 6 miesiącach, zgodnie z farmakokinetyką niezależną od czasu. U pacjentów, którym zaprzestano podawania 120 mg co 4 tygodnie średni okres półtrwania wyniósł 28 dni (zakres od 14 do 55 dni).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna nie wykazała istotnych klinicznie zmian w ekspozycji ogólnoustrojowej na denosumab w stanie równowagi w zależności od wieku (18 do 87 lat), rasy/pochodzenia etnicznego (badano przedstawicieli rasy czarnej, żółtej, kaukaskiej i osoby

pochodzenia latynoamerykańskiego), płci lub rodzaju guza łagodnego. Zwiększenie masy ciała wiązało się ze zmniejszeniem ekspozycji ogólnoustrojowej i odwrotnie. Zmiany nie zostały uznane za istotne klinicznie, ponieważ właściwości farmakodynamiczne ocenione na podstawie markerów obrotu kostnego były spójne w szerokim zakresie masy ciała.

Liniowość lub nieliniowość

Denosumab wykazuje nieliniową farmakokinetykę w szerokim zakresie dawek, ale dla dawki 60 mg (lub 1 mg/kg mc.) i dawek wyższych wzrost ekspozycji jest prawie proporcjonalny. Nieliniowość wynika prawdopodobnie z nasycenia elementów docelowych dla szlaku wydalania, które zaznacza się przy niskich stężeniach.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z udziałem 55 pacjentów bez zaawansowanego raka, ale z różnym stopniem funkcjonowania nerek, w tym pacjentów dializowanych, stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denosumabu. Nie ma potrzeby monitorowania czynności nerek w czasie leczenia produktem XGEVA.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnego badania z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przeciwciała monoklonalne nie są na ogół metabolizowane w wątrobie. Nie należy oczekiwać wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę denosumabu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku oraz pacjentami młodszymi. Kontrolowane badania kliniczne produktu XGEVA z udziałem pacjentów powyżej 65 lat z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości wykazały podobną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyki w populacji dzieci i młodzieży nie był badany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W związku z tym, że biologiczna aktywność denosumabu jest specyficzna dla naczelników, do oceny właściwości farmakokinetycznych denosumabu w modelach gryzoni wykorzystano badania na genetycznie zmodyfikowanych myszach z usuniętym genem (ang. „knockout mouse”) lub użyciem innych biologicznych inhibitorów szlaku RANK/RANKL, takich jak OPG-Fc i RANK-Fc.

W mysich modelach przerzutów do kości ludzkiego raka piersi estrogeno-dodatniego lub estrogeno-ujemnego, raka gruczołu krokowego i niedrobnokomórkowego raka płuca, OPG-Fc zmniejszał osteolityczne, osteoblastyczne i osteolityczne/osteoblastyczne zmiany, opóźniał powstawanie nowych przerzutów do kości oraz hamował wzrost guza w układzie kostnym. W przypadku, gdy OPG-Fc kojarzony był z hormonoterapią (tamoksyfen) lub chemioterapią (docetaksel) we wspomnianych modelach, obserwowano skumulowane działanie hamujące wzrost guza w układzie kostnym w przypadku odpowiednio raka piersi, gruczołu krokowego i płuca. W mysim modelu indukcji guza sutka, RANK-Fc zmniejszał indukowaną przez hormony proliferację nabłonka sutka i opóźniał powstawanie guza.

Nie przeprowadzono standardowych badań oceniających potencjalne działanie genotoksyczne denosumabu, ponieważ badania te nie mają odniesienia do tej substancji. Jednak ze względu na jej właściwości jest mało prawdopodobne, aby denosumab miał jakiegokolwiek działanie genotoksyczne.

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego denosumabu w długotrwałych badaniach na zwierzętach.

W badaniach toksyczności na małpach cynomolgus z zastosowaniem dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych, dawki denosumabu skutkujące 2,7 - 15 razy większą ekspozycją ogólnoustrojową niż dawka zalecana u ludzi nie miały wpływu na fizjologię układu sercowo-naczyniowego, płodność samców i samic oraz nie powodowały działań toksycznych w wybranych narządach docelowych.

W badaniu na małpach cynomolgus, którym podawano denosumab w okresie odpowiadającym pierwszemu trymestrowi ciąży, w dawkach prowadzących do 9 razy większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż zalecana dla ludzi, nie powodował on toksycznego wpływu na samicę lub płód w okresie odpowiadającym pierwszemu trymestrowi, chociaż nie badano węzłów chłonnych płodu.

W innym badaniu na małpach cynomolgus, którym podawano przez całą ciążę denosumab w dawkach prowadzących do 12-krotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż dawka zalecana u ludzi obserwowano zwiększoną częstość martwych urodzeń i śmiertelności poporodowej; nieprawidłowy wzrost kości, powodujący mniejszą ich wytrzymałość, zmniejszoną hematopoezę i nieprawidłowe ustawienie zębów; brak obwodowych węzłów chłonnych i spowolniony wzrost w okresie noworodkowym. Nie została ustalona wartość NOAEL (ang. no observed adverse events level) w odniesieniu do wpływu na reprodukcję. Po 6 miesiącach po narodzinach obserwowano cofanie się zmian kostnych i nie stwierdzono wpływu leczenia na wyrzynanie się zębów. Utrzymał się jednak efekt działania na węzły chłonne oraz nieprawidłowe ustawienie zębów, a u jednego osobnika stwierdzono mineralizację licznych tkanek w stopniu minimalnym do umiarkowanego (związek z leczeniem niepewny). Brak dowodów na szkodliwy wpływ na samicę przed porodem, niezbyt często występowały zdarzenia niepożądane u samicy podczas porodu. Rozwój gruczołu sutkowego u samicy przebiegał w sposób prawidłowy.

W przedklinicznych badaniach jakościowych kości prowadzonych na małpach poddanych długotrwałemu leczeniu denosumabem przypadki zmniejszenia obrotu kostnego były związane z poprawą siły kości i ich prawidłowym obrazem histologicznym.

U genetycznie zmodyfikowanych samców myszy z ekspresją huRANKL (ang. „knock-in mice”), poddanych złamaniu kości korowej, denosumab opóźniał usunięcie chrząstki i przebudowę kostniny w porównaniu z grupą kontrolną, nie obserwowano jednak niekorzystnego wpływu na siłę biomechaniczną.

W badaniach przedklinicznych, u myszy pozbawionych RANK lub RANKL zaobserwowano brak laktacji spowodowany zahamowaniem dojrzewania gruczołów sutkowych (rozwój w okresie ciąży struktury pęcherzykowo-płatowej gruczołu) oraz upośledzenie tworzenia się węzłów chłonnych. U nowonarodzonych myszy pozbawionych RANK lub RANKL obserwowano zmniejszoną masę ciała, mniejszy wzrost kości, nieprawidłowe płytki wzrostu oraz brak wyrzynania się zębów. U nowonarodzonych szczurów podanie inhibitora RANKL powodowało zahamowanie wzrostu kości, płytek wzrostu i wyrzynania się zębów. Zmiany te były częściowo odwracalne po zaprzestaniu podawania inhibitorów RANKL. U dorastających naczelnych otrzymujących denosumab w dawkach powodujących 2,7 i 15 razy większą ekspozycję (10 i 50 mg/kg) od ekspozycji klinicznej obserwowano nieprawidłowe płytki wzrostu. Tym samym, leczenie denosumabem może zaburzać wzrost kości u dzieci z otwartymi płytkami wzrostu oraz może hamować wyrzynanie się zębów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty*

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)*

Sorbitol (E420)

Woda do wstrzykiwań

* Bufor octanowy tworzony przez wymieszanie kwasu octowego z wodorotlenkiem sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

W związku z brakiem badań zgodności farmaceutycznej nie należy mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt XGEVA może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) do 30 dni w oryginalnym opakowaniu. Po wyjęciu z lodówki, produkt XGEVA musi zostać zużyty w tym 30-dniowym okresie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1,7 ml roztworu w jednorazowej fiolce (wykonanej ze szkła typu I) z zatyczką (elastometryczna z powłoką fluoropolimerową) i kapsłem (aluminium) z zabezpieczeniem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania: jedna, trzy lub cztery fiolki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem produktu XGEVA roztwór należy uważnie obejrzeć. Roztwór może zawierać śladowe ilości cząstek białkowych w kolorze półprzezroczystym do białego. Nie należy wstrzykiwać roztworu mętnego lub przebarwionego. Nie wstrząsać nadmiernie. Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia należy przed wstrzyknięciem odczekać, aż zawartość fiolki osiągnie temperaturę pokojową (do 25°C), a roztwór wstrzykiwać powoli. Należy wstrzyknąć całą zawartość fiolki. Do podawania denosumabu zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 27 G. Nie należy ponownie wprowadzać igły do fiolki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Niemcy

Amgen Inc. (ACO)
(Longmont Facility)
4000 Nelson Road, Longmont, CO 80503
USA

Amgen Inc. (ACO)
(LakeCentre Facility)
5550 Airport Boulevard, Boulder, CO 80301
USA

Amgen Inc. (ATO)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320
USA

Amgen Manufacturing Limited (AML)
State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Portoryko 00777

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmuje działania wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych, zgodnie z wersją RMP (ang. Risk Management Plan), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (ang. Periodic Safety Update Report, PSUR).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać według standardowych wymagań, o ile nie zostanie uzgodnione inaczej z CHMP.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań
Denosumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (70 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, wodorotlenek sodu, sorbitol (E420) i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.
1 fiolka przeznaczona do jednorazowego użytku.
3 fiolki przeznaczone do jednorazowego użytku.
4 fiolki przeznaczone do jednorazowego użytku.

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie podskórne (sc.).
Nie wstrząsać nadmiernie.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Holandia

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/703/001

EU/1/11/703/002

EU/1/11/703/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

xgeva

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA FIOŁKĘ

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

XGEVA 120 mg wstrzyknięcie
Denosumab

sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,7 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań Denosumab

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet, jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek XGEVA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku XGEVA
3. Jak stosować lek XGEVA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek XGEVA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek XGEVA i w jakim celu się go stosuje

Lek XGEVA zawiera denosumab, białko (przeciwciało monoklonalne), które spowalnia niszczenie kości spowodowane rozprzestrzenianiem się raka do kości (przerzuty do kości).

Lek XGEVA jest stosowany u dorosłych chorych na raka w celu zapobiegania poważnym komplikacjom spowodowanym przez przerzuty do kości (np. złamaniom, uciskowi rdzenia kręgowego, konieczności zastosowania radioterapii lub operacji).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku XGEVA

Kiedy nie stosować leku XGEVA

- Jeśli pacjent ma uczulenie na denosumab lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).

Lekarz nie zaleci stosowania leku XGEVA, jeżeli stężenie wapnia we krwi pacjenta jest bardzo małe i nie zostało skorygowane.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Suplementacja wapnia i witaminy D

W czasie stosowania leku XGEVA należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D, chyba, że stężenie wapnia we krwi jest wysokie. Zagadnienie to zostanie omówione z pacjentem przez lekarza. Jeżeli stężenie wapnia we krwi jest niskie, lekarz może zalecić przyjmowanie suplementów wapnia przed rozpoczęciem stosowania leku XGEVA.

Niskie stężenie wapnia we krwi

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli w trakcie stosowania leku XGEVA wystąpią skurcze, drżenie lub skurcze mięśni i (lub) drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust. Objawy te mogą wskazywać na niskie stężenie wapnia we krwi.

Należy poinformować lekarza o występujących obecnie lub w przeszłości poważnych problemach z nerkami, o niewydolności nerek lub dializoterapii, które mogą zwiększać ryzyko obniżenia stężenia wapnia we krwi, jeżeli pacjent nie przyjmuje suplementów wapnia.

Problemy związane z jamą ustną, zębami lub szczęką

Należy natychmiast poinformować lekarza i dentystę, jeżeli w trakcie leczenia lekiem XGEVA wystąpią problemy związane z jamą ustną lub zębami, takie jak ruszające się zęby, ból lub opuchnięcie. Pacjenci w trakcie chemioterapii, przyjmujący steroidy, w trakcie zabiegów stomatologicznych lub pacjenci, którzy nie są objęci rytunową opieką stomatologiczną lub mają choroby dziąseł, narażeni są na zwiększone ryzyko wystąpienia problemów dotyczących szczęki.

Ważne jest utrzymywanie właściwej higieny jamy ustnej podczas stosowania leku XGEVA.

Lekarz zdecyduje o przeprowadzeniu badania stomatologicznego przed rozpoczęciem leczenia lekiem XGEVA.

Pacjenci będący w trakcie leczenia stomatologicznego lub planujący zabieg stomatologiczny powinni poinformować swojego dentystę o stosowaniu leku XGEVA.

Zakażenia skóry

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli w trakcie stosowania leku XGEVA wystąpi obrzęk i zaczerwienienie skóry, które jest ciepłe i tkliwe uciskowo (zapalenie tkanki łącznej), któremu może towarzyszyć gorączka oraz dreszcze.

Dzieci i młodzież

Lek XGEVA nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie badano stosowania leku XGEVA u dzieci i młodzieży.

Inne leki i XGEVA

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich przyjmowanych aktualnie lub ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu :

- innych leków zawierających denosumab
- bisfosfonianów

Leku XGEVA nie należy przyjmować z innymi lekami zawierającymi denosumab lub z bisfosfonianami.

Ciąża i karmienie piersią

Lek XGEVA nie był badany u kobiet w ciąży. Ważne jest, by pacjentka poinformowała lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje ciążę. Lek XGEVA nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym przyjmujące lek XGEVA powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne.

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku XGEVA zajdzie w ciążę, powinna poinformować lekarza. Pacjentka może być zachęcana do włączenia się do Programu Obserwacji Ciąży prowadzonego przez firmę Amgen. Dane kontaktowe do lokalnego przedstawiciela firmy Amgen znajdują się w punkcie 6 tej ulotki.

Nie wiadomo, czy lek XGEVA przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią. Wówczas lekarz prowadzący pomoże zdecydować pacjentce, czy powinna zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać stosowanie leku XGEVA, rozważywszy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z przyjmowania leku XGEVA dla matki.

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku XGEVA karmi piersią, powinna poinformować lekarza. Pacientka może być zachęcana do włączenia się do Programu Obserwacji Laktacji prowadzonego przez firmę Amgen. Dane kontaktowe do lokalnego przedstawiciela firmy Amgen znajdują się w punkcie 6 tej ulotki.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

XGEVA nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn.

XGEVA zawiera sorbitol

Jeśli lekarz poinformował pacjenta, że występuje u niego nietolerancja na niektóre cukry, przed zastosowaniem tego leku należy skontaktować się z lekarzem, ponieważ zawiera on sorbitol (E420).

XGEVA zawiera sód

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 120 mg, tzn. że jest w zasadzie „wolny od zawartości sodu”.

3. Jak stosować lek XGEVA

Zalecana dawka leku XGEVA to 120 mg, podawana co 4 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym. Lek XGEVA jest wstrzykiwany w udo, brzuch lub górną część ramienia.

Lek XGEVA powinien być podawany pod nadzorem fachowego pracownika ochrony zdrowia.

Nie wstrząsać nadmiernie.

W trakcie stosowania leku XGEVA należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D. Lekarz omówi to zagadnienie z pacjentem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli w trakcie stosowania leku XGEVA wystąpi którykolwiek z tych objawów:

- skurcze, drżenie lub skurcze mięśni i (lub) drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust. Objawy te mogą sugerować niskie stężenie wapnia we krwi.
- obrzęk i zaczerwienienie skóry, które jest ciepłe i bolesne uciskowo, i któremu może towarzyszyć gorączka oraz dreszcze.

Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi oraz dentyście, jeśli w trakcie stosowania leku XGEVA wystąpi którykolwiek z tych objawów:

- ból w jamie ustnej lub ból szczęki, opuchlizna lub niegojące się rany w jamie ustnej lub szczęce, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, wypadanie zębów. Objawy te mogą oznaczać uszkodzenie kości szczęki (martwica kości szczęki).

Bardzo częste działania niepożądane (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- duszność
- biegunka

Częste działania niepożądane (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- niskie stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia),
- niskie stężenie fosforu we krwi (hipofosfatemia),
- uporczywy ból i (lub) niegojące się rany w jamie ustnej lub szczęce,
- usunięcie zęba,
- nadmierne pocenie się.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 100 pacjentów):

- obrzęk i zaczerwienienie skóry, które jest ciepłe i tkliwe uciskowo (zapalenie tkanki łącznej), któremu może towarzyszyć gorączka oraz dreszcze,
- świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, opuchnięcie twarzy, warg, języka lub innych części ciała; wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze (objawy reakcji alergicznej).

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie.

5. Jak przechowywać lek XGEVA

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Fiolkę można wyjąć z lodówki w celu uzyskania temperatury pokojowej (do 25°C) przed wstrzyknięciem. Takie postępowanie sprawi, że wstrzyknięcie leku będzie bardziej komfortowe. Po wyjęciu fiolki z lodówki i pozostawieniu jej w temperaturze pokojowej (do 25°C), jej zawartość należy zużyć w ciągu 30 dni.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek XGEVA

- Substancją czynną leku jest denosumab. Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (co odpowiada 70 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: kwas octowy lodowaty, wodorotlenek sodu, sorbitol (E420) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek XGEVA i co zawiera opakowanie

Lek XGEVA jest roztworem do wstrzykiwań w fiolce.

Każde opakowanie zawiera jedną, trzy lub cztery fiolki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Lek XGEVA jest klarownym roztworem w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego. Może zawierać śladowe ilości przezroczystych lub białych cząstek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 805 7020

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 2 21 773 500

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 5125 501

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ.: +30 210 3447000

Polska

Amgen Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 19 00

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)9 69 363 363

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 585 1767

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 682 28282

Data ostatniej aktualizacji ulotki:.

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje są przeznaczone dla osób wykonujących zawód medyczny:

Przed podaniem leku XGEVA roztwór należy uważnie obejrzeć. Roztwór może zawierać śladowe ilości cząstek białka w kolorze półprzezroczystym do białego. Nie należy wstrzykiwać roztworu mętnego lub przebarwionego. Nie wstrząsać nadmiernie. Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia, przed wstrzyknięciem należy odczekać, aż zawartość fiolki osiągnie temperaturę pokojową (do 25°C), a roztwór wstrzykiwać powoli. Należy wstrzyknąć całą zawartość fiolki. Do podawania denosumabu zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 27 G. Nie należy ponownie wprowadzać igły do fiolki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.