

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XGEVA 120 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg denosumab σε 1,7 ml διαλύματος (70 mg/ml).

Το denosumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις

Κάθε 1,7 ml διαλύματος περιέχει 78 mg σορβιτόλης (E420).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα που μπορεί να περιέχει ίχνη από ημιδιαφανή έως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων (παθολογικό κάταγμα, ακτινοβολία των οστών, συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή χειρουργική των οστών) σε ενήλικες με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους.

Θεραπεία των ενηλίκων και των σκελετικά ώριμων εφήβων με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών που είναι ανεγχείρητος ή όταν η χειρουργική εκτομή είναι πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το XGEVA θα πρέπει να χορηγείται υπό την ευθύνη ενός επαγγελματία της υγείας.

Δοσολογία

Απαιτείται η συμπληρωματική χορήγηση τουλάχιστον 500 mg ασβεστίου και 400 IU βιταμίνης D ημερησίως σε όλους τους ασθενείς εκτός και αν παρατηρείται υπερασβεστιαμία (βλ. Παράγραφο 4.4).

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με XGEVA θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ενήλικες με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους
Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μια φορά κάθε 4 εβδομάδες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω μέρος του βραχίονα.

Γιγαντοκυτταρικός όγκος των οστών

Η συνιστώμενη δόση του XGEVA είναι 120 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μία φορά κάθε 4 εβδομάδες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω μέρος του βραχίονα με επιπρόσθετες δόσεις των 120 mg τις ημέρες 8 και 15 της χορήγησης του πρώτου μήνα της θεραπείας.

Οι ασθενείς της φάσης II της μελέτης που υποβλήθηκαν σε πλήρη εκτομή του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών έλαβαν επιπλέον 6 μήνες θεραπείας μετά τη χειρουργική επέμβαση, σύμφωνα με το πρωτόκολλο της μελέτης.

Οι ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών πρέπει να αξιολογούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα για να διαπιστώνεται εάν συνεχίζουν να έχουν όφελος από τη θεραπεία. Σε ασθενείς των οποίων η νόσος βρίσκεται υπό έλεγχο με το XGEVA, δεν έχει αξιολογηθεί η επίδραση της διακοπής ή του τερματισμού της θεραπείας, ωστόσο περιορισμένα δεδομένα σε αυτούς τους ασθενείς δεν υποδεικνύουν υποτροπή με τη διακοπή της θεραπείας.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 για συστάσεις σχετικά με την παρακολούθηση του ασβεστίου, 4.8 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του denosumab δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του XGEVA δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών) εκτός των σκελετικά ώριμων εφήβων με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών.

Το XGEVA δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών) εκτός των σκελετικά ώριμων εφήβων με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών (βλ. παράγραφο 4.4).

Θεραπεία των σκελετικά ώριμων εφήβων με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών που είναι ανεγχείρητος ή όταν η χειρουργική εκτομή είναι πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα: η δοσολογία είναι η ίδια όπως για τους ενήλικες.

Η αναστολή του RANK/RANK ligand (RANKL) σε μελέτες με πειραματόζωα συνδέθηκε με την αναστολή της ανάπτυξης του οστού και την έλλειψη έκφυσης δοντιών, αλλά αυτές οι αλλαγές ήταν μερικώς αναστρέψιμες μετά τη διακοπή της αναστολής του RANKL (βλ. παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Οι οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Σοβαρή υπασβεστιαμία για την οποία οι ασθενείς δεν έχουν λάβει θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Μη επουλωμένη βλάβη από οδοντική χειρουργική επέμβαση ή εγχείρηση στόματος.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D

Απαιτείται η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D σε όλους τους ασθενείς εκτός και αν παρατηρείται υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.2).

Υπασβεστιαμία

Η προϋπάρχουσα υπασβεστιαμία πρέπει να διορθώνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με XGEVA. Υπασβεστιαμία μπορεί να συμβεί ανά πάσα στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XGEVA. Η παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου πρέπει να διενεργείται (i) πριν την αρχική δόση του XGEVA, (ii) εντός δύο εβδομάδων μετά την αρχική δόση, (iii) σε περίπτωση εμφάνισης πιθανών συμπτωμάτων υπασβεστιαμίας (βλ. παράγραφο 4.8 για τα συμπτώματα). Πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο επιπρόσθετης παρακολούθησης των επιπέδων ασβεστίου κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπασβεστιαμία, ή εάν ενδείκνυται για άλλους λόγους με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενή. Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν συμπτώματα ενδεικτικά της υπασβεστιαμίας. Αν προκληθεί υπασβεστιαμία κατά τη χορήγηση του XGEVA, πιθανόν να χρειαστεί χορήγηση επιπλέον συμπληρωμάτων ασβεστίου και επιπρόσθετη παρακολούθηση.

Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί σοβαρή συμπτωματική υπασβεστιαμία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) (βλ. παράγραφο 4.8), με τα περισσότερα περιστατικά να εμφανίζονται τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, αλλά μπορεί να εμφανιστούν και αργότερα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπασβεστιαμίας. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπασβεστιαμίας και συνοδών αυξήσεων της παραθορμόνης αυξάνει με την αύξηση του βαθμού της νεφρικής δυσλειτουργίας. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου είναι ιδιαίτερα σημαντική σε αυτούς τους ασθενείς.

Οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ)

Έχει αναφερθεί ΟΝΓ συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν XGEVA (βλ. παράγραφο 4.8).

Η έναρξη θεραπείας/νέου κύκλου θεραπείας θα πρέπει να καθυστερείται σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες μαλακών μορίων στο στόμα. Οδοντιατρικός έλεγχος με προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση και ατομική αξιολόγηση οφέλους έναντι κινδύνων συνιστάται πριν από τη θεραπεία με XGEVA.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται ο κίνδυνος εμφάνισης ΟΝΓ στον ασθενή:

- η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο αναστέλλει την οστική απορρόφηση (υψηλότερος κίνδυνος για τις ουσίες με υψηλή αποτελεσματικότητα), την οδό χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για την παρεντερική χορήγηση) και την αθροιστική δόση της θεραπείας για την οστική απορρόφηση.
- καρκίνος, καταστάσεις συννοσηρότητας (π.χ. αναιμία, διαταραχές πήκτικότητας, λοιμώξεις), κάπνισμα.
- συγχορηγούμενες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου.
- κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσος, κακώς εφαρμοσμένες οδοντοστοιχίες, προϋπάρχουσα οδοντική νόσος, επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις π.χ. εξαγωγή οδόντων.

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους, και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε στοματικά συμπτώματα

όπως οδοντική κινητικότητα, άλγος ή οίδημα, ή μη επούλωση ελκών ή εκκρίσεων κατά τη διάρκεια θεραπείας με το XGEVA. Ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία, οι επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις θα πρέπει να διεξάγονται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση και να αποφεύγονται σε μικρή χρονικά απόσταση από την χορήγηση του XGEVA.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που εμφανίζουν ΟΝΓ πρέπει να καθοριστεί με στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος ιατρού και ενός οδοντιάτρου ή χειρουργού στόματος με εμπειρία σε ΟΝΓ. Πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της προσωρινής διακοπής της θεραπείας με το XGEVA έως ότου η κατάσταση υποχωρήσει και οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου μετριαστούν, όταν αυτό είναι δυνατόν.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση denosumab. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, και/ή τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν denosumab και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν XGEVA (βλ. παράγραφο 4.8). Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού μπορούν να συμβούν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό στην υποτροχαντήρια περιοχή και περιοχές της διάφυσης του μηριαίου. Τα συμβάματα αυτά χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένα ακτινολογικά ευρήματα. Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με συγκεκριμένες παθήσεις συννοσηρότητας (π.χ. ανεπάρκεια βιταμίνης D, ρευματοειδή αρθρίτιδα, υποφωσφοραϊμία) και με τη χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών παραγόντων (διφωσφονικά, γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων). Τα συμβάματα αυτά έχουν επίσης παρατηρηθεί χωρίς αντιποροροφητική θεραπεία. Παρόμοια κατάγματα τα οποία έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με διφωσφονικά είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν denosumab και που έχουν υποστεί κάταγμα της διάφυσης του μηριαίου άξονα. Η διακοπή του XGEVA σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενούς, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του ισοζυγίου κινδύνου οφέλους. Κατά τη διάρκεια θεραπείας με XGEVA οι ασθενείς θα πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν νέο ή μη σύνηθες πόνο στο μηρό, ισχίο ή στη βουβωνική χώρα. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να αξιολογούνται για ατελές μηριαίο κάταγμα.

Ασθενείς με σκελετό σε ανάπτυξη

Το XGEVA δεν συνιστάται σε ασθενείς με σκελετό σε ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 4.2). Έχει αναφερθεί κλινικά σημαντική υπερασβεστιαϊμία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με XGEVA με σκελετό σε ανάπτυξη εβδομάδες έως και μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Άλλα

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με XGEVA δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν denosumab (για ενδείξεις οστεοπόρωσης).

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με XGEVA δεν πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονα διφωσφονικά.

Η κακοήθεια στο γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών ή η εξέλιξη σε μεταστατική νόσο είναι ένα ασύνηθες συμβάν και ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ακτινολογικά σημεία κακοήθειας, νέας ακτινοδιαύγειας ή οστεόλυσης. Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών που λαμβάνουν θεραπεία με XGEVA.

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα

Το XGEVA περιέχει σορβιτόλη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν το XGEVA.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 120 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Σε κλινικές δοκιμές, το XGEVA χορηγήθηκε σε συνδυασμό με κλασική αντικαρκινική θεραπεία και σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει διφωσφονικά. Δε σημειώθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοδυναμική και στη χαμηλότερη συγκέντρωση του denosumab στον ορό (creatinine adjusted urinary N-telopeptide, uNTx/Cr) από τη συγχωρηγούμενη χημειοθεραπεία και/ή ορμονοθεραπεία ή από την προηγούμενη έκθεση σε ενδοφλέβια διφωσφονικά.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση του XGEVA σε έγκυες γυναίκες. Σε μια μελέτη σε πιθήκους cynomolgus, στους οποίους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χορηγήθηκε denosumab σε δόσεις με 12 φορές μεγαλύτερη AUC έκθεση από την ανθρώπινη δόση (βλ. παράγραφο 5.3) εμφανίστηκε τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Το XGEVA δεν συνιστάται για χρήση σε έγκυες γυναίκες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη υψηλής αποτελεσματικότητας. Οι γυναίκες πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μη μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά τη θεραπεία με το XGEVA. Οι όποιες επιδράσεις του XGEVA είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα μεταφέρονται μέσω του πλακούντα με γραμμικό τρόπο καθώς εξελίσσεται η εγκυμοσύνη, με τη μεγαλύτερη ποσότητα να μεταφέρεται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το denosumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ποντίκια knockout έδειξαν ότι η απουσία του RANKL κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση του μαζικού αδένου οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής γάλακτος μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με XGEVA, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το νεογέννητο/βρέφος και το όφελος της θεραπείας με XGEVA για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση του denosumab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το XGEVA δεν έχει καμιά ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το συνολικό προφίλ ασφαλείας είναι συνεπές σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις.

Έχει αναφερθεί συχνά υπασβεστιαμία έπειτα από τη χορήγηση XGEVA, κυρίως εντός των 2 πρώτων εβδομάδων. Η υπασβεστιαμία μπορεί να είναι σοβαρή και συμπτωματική (βλ. παράγραφο 4.8 – περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών). Οι μειώσεις στο ασβέστιο ορού γενικά αντιμετωπίστηκαν κατάλληλα με συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με το XGEVA είναι οι μυοσκελετικοί πόνοι.

Η ασφάλεια του XGEVA εκτιμήθηκε σε:

- 5.931 ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά σε ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές για την εξέταση της αποτελεσματικότητας και της ασφαλείας του XGEVA έναντι του ζολεδρονικού οξέος στην πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων.
- 523 ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών σε κλινικές δοκιμές ενός σκέλους για την εξέταση της αποτελεσματικότητας και της ασφαλείας του XGEVA.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που καταγράφηκαν σε αυτές τις κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε τρεις κλινικές μελέτες φάσης III και δύο κλινικές μελέτες φάσης II χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη κατάταξη (βλ. πίνακα 1) με βάση τα ποσοστά επίπτωσης: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$) και πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας και κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά ή με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Υπερευαισθησία σε φάρμακο ¹
	Σπάνιες	Αναφυλακτική αντίδραση ¹
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπασβεστιαμία ^{1,2}
	Συχνές	Υποφωσφαταιμία
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Πολύ συχνές	Διάρροια
	Συχνές	Εξαγωγή οδόντων
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυοσκελετικό άλγος ¹
	Συχνές	Οστεονέκρωση της γνάθου ¹
	Σπάνιες Μη γνωστές	Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού ¹ Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου ^{3,4}

¹ Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

² Βλ. παράγραφο άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

³ Βλ. παράγραφο 4.4

⁴ Επίδραση κατηγορίας

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπασβεστιαμία

Σε τρεις ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, αναφέρθηκε υπασβεστιαμία στο 9,6% των ασθενών που έλαβαν XGEVA και στο 5,0% των ασθενών που έλαβαν ζολεδρονικό οξύ.

Προκλήθηκε μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού βαθμού 3 στο 2,5% των ασθενών που έλαβαν XGEVA και στο 1,2% των ασθενών που έλαβαν ζολεδρονικό οξύ. Επίσης, προκλήθηκε μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού βαθμού 4 στο 0,6% των ασθενών που έλαβαν XGEVA και στο 0,2% των ασθενών που έλαβαν ζολεδρονικό οξύ (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε δύο κλινικές δοκιμές φάσης II ενός σκέλους σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, αναφέρθηκε υπασβεστιαμία στο 5,7% των ασθενών. Καμία από τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν θεωρήθηκε σοβαρή.

Στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί σοβαρή συμπτωματική υπασβεστιαμία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών), με τα περισσότερα περιστατικά να εμφανίζονται τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Παραδείγματα κλινικών εκδηλώσεων της σοβαρής συμπτωματικής υπασβεστιαμίας έχουν συμπεριλάβει παράταση του διαστήματος QT, τετανία, σπασμούς και μεταβληθείσα νοητική κατάσταση (συμπεριλαμβανομένου του κόματος) (βλ. παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα της υπασβεστιαμίας στις κλινικές δοκιμές περιλάμβαναν παραισθησίες ή μυϊκή δυσκαμψία, δεσμιδώσεις, σπασμούς και μυϊκές κράμπες.

Οστεονέκρωση της γνάθου (ONΓ)

Σε κλινικές μελέτες, η επίπτωση της ONΓ ήταν υψηλότερη σε μεγαλύτερη διάρκεια έκθεσης, η ONΓ έχει επίσης διαγνωστεί μετά τη διακοπή θεραπείας με XGEVA εμφανιζόμενη στην πλειονότητα των περιστατικών έπειτα από 5 μήνες μετά την τελευταία χορήγηση. Οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό οστεονέκρωσης της γνάθου ή οστεομυελίτιδας της γνάθου, ενεργό πρόβλημα των οδόντων ή της γνάθου που απαιτούσε εγχείρηση στόματος, χειρουργική επέμβαση στους οδόντες/τη γνάθο που δεν είχε επουλωθεί, ή με οποιαδήποτε προγραμματισμένη επεμβατική οδοντιατρική παρέμβαση εξαιρέθηκαν από τις κλινικές δοκιμές.

Στις αρχικές φάσεις θεραπείας σε τρεις ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, επιβεβαιώθηκε η εμφάνιση οστεονέκρωσης της γνάθου στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν XGEVA (διάμεση έκθεση 12,0 μήνες, εύρος 0,1 - 40,5) και στο 1,3% των ασθενών που έλαβαν ζολεδρονικό οξύ. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτών των περιστατικών ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Μεταξύ των ασθενών με επιβεβαιωμένη οστεονέκρωση της γνάθου, οι περισσότεροι (81% και στις δύο ομάδες θεραπείας) είχαν ιστορικό εξαγωγής οδόντων, κακής στοματικής υγιεινής και/ή χρήσης οδοντιατρικής συσκευής. Οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν ή είχαν λάβει χημειοθεραπεία.

Οι δοκιμές σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή καρκίνο του προστάτη περιλάμβαναν μία παράταση φάσης θεραπείας XGEVA (διάμεση συνολική έκθεση 14,9 μήνες, εύρος 0,1 – 67,2). Η οστεονέκρωση της γνάθου επιβεβαιώθηκε στο 6,9% των ασθενών με καρκίνο του μαστού και καρκίνο του προστάτη κατά τη διάρκεια της φάσης επέκτασης της θεραπείας.

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης προσαρμοσμένη στα έτη - ασθενών της επιβεβαιωμένης οστεονέκρωσης της γνάθου ήταν 1,1% κατά το πρώτο έτος θεραπείας, 3,7% κατά το δεύτερο έτος και 4,6% ανά έτος στη συνέχεια. Ο μέσος χρόνος οστεονέκρωσης της γνάθου ήταν 20,6 μήνες (εύρος 4 - 53).

Σε δύο κλινικές δοκιμές φάσης II ενός σκέλους σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, η οστεονέκρωση της γνάθου εμφανίστηκε στο 2,3% (12 από 523) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με το XGEVA (διάμεση συνολική έκθεση 20,3 μηνών, εύρος: 0 - 83,4). Η συχνότητα εμφάνισης προσαρμοσμένη στα έτη - ασθενών της οστεονέκρωσης της γνάθου ήταν 0,2% κατά το πρώτο έτος θεραπείας και 1,7% κατά το δεύτερο έτος. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την οστεονέκρωση της γνάθου

ήταν 19,4 μήνες (εύρος: 11 - 40). Με βάση τη διάρκεια της έκθεσης, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τους ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών ώστε να αξιολογηθεί ο κίνδυνος για οστεονέκρωση της γνάθου πέραν των 2 ετών.

Σε κλινική δοκιμή φάσης III σε ασθενείς με μη-μεταστατικό καρκίνο του προστάτη (ένα πληθυσμό ασθενών για τον οποίο το XGEVA δεν ενδείκνυται), με μεγαλύτερη έκθεση στη θεραπεία έως 7 έτη, η διορθωμένη επίπτωση επιβεβαιωμένης ΟΝΓ σε έτη ασθενούς ήταν 1,1% κατά τον πρώτο χρόνο θεραπείας, 3,0% στον δεύτερο χρόνο και 7,1% ανά έτος στη συνέχεια.

Σχετιζόμενες με το φάρμακο αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, περιπτώσεις σχετιζόμενης με το φάρμακο υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των σπάνιων συμβαματάτων αναφυλακτικών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν το XGEVA.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Στο κλινικό πρόγραμμα, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το denosumab (βλ. παράγραφο 4.4).

Μυοσκελετικό άλγος

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, έχει αναφερθεί μυοσκελετικό άλγος, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών, σε ασθενείς που λάμβαναν XGEVA. Σε κλινικές δοκιμές, το μυοσκελετικό άλγος ήταν πολύ συχνό τόσο στην ομάδα θεραπείας με το denosumab όσο και στην ομάδα θεραπείας με το ζολενδρονικό οξύ. Μυοσκελετικό άλγος που να οδηγεί σε διακοπή της υπό μελέτης θεραπεία ήταν όχι συχνό.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το XGEVA μελετήθηκε σε μία δοκιμή ανοικτής επισήμανσης που συμπεριέλαβε 18 ώριμους σκελετικά εφήβους με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών. Με βάση αυτά τα περιορισμένα δεδομένα, το προφίλ των ανεπιθύμητων συμβάντων φάνηκε να είναι παρόμοιο με εκείνο των ενηλίκων.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς χωρίς προχωρημένο καρκίνο με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, υπήρχε μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης υπασβεστιαμίας απουσία συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου. Ο κίνδυνος εμφάνισης υπασβεστιαμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το XGEVA είναι μεγαλύτερος όσο αυξάνεται ο βαθμός της νεφρικής ανεπάρκειας. Σε μία κλινική δοκιμή σε ασθενείς χωρίς προχωρημένο καρκίνο, το 19% των ασθενών με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) και το 63% των ασθενών που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση εμφάνισαν υπασβεστιαμία παρά τη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου. Η συνολική επίπτωση της κλινικά σημαντικής υπασβεστιαμίας ήταν 9%.

Συνοδές αυξήσεις της παραθορμόνης παρατηρήθηκαν επίσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση και λάμβαναν το XGEVA. Η παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου και της επαρκούς πρόσληψης ασβεστίου και βιταμίνης D είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες. Το XGEVA έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας δόσεις έως 180 mg κάθε 4 εβδομάδες και 120 mg κάθε εβδομάδα για 3 εβδομάδες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία παθήσεων των οστών - άλλα φάρμακα δρώντα στην οστική δομή και στην επιμετάλλωση, κωδικός ATC: M05BX04

Μηχανισμός δράσης

Το RANKL υπάρχει ως διαμεμβρανική ή διαλυτή πρωτεΐνη και είναι απαραίτητο για το σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, του μόνου τύπου κυττάρων που ευθύνονται για την οστική αποδόμηση. Η αυξημένη οστεοκλαστική δραστηριότητα, που διεγείρεται από το RANKL, αποτελεί βασικό διαμεσολαβητή της καταστροφής των οστών στη μεταστατική οστική νόσο και το πολλαπλό μυέλωμα. Το denosumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) που στοχεύει και συνδέεται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με το RANKL, προλαμβάνοντας την αλληλεπίδραση RANKL/RANK με αποτέλεσμα τη μείωση του αριθμού και της λειτουργίας των οστεοκλαστών, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την οστική αποδόμηση και τη σχετιζόμενη με τον καρκίνο οστική καταστροφή.

Οι γιγαντοκυτταρικοί όγκοι των οστών χαρακτηρίζονται από νεοπλασματικά στρωματοειδή κύτταρα που εκφράζουν συνδέτες του RANK και γιγαντοκύτταρα που προσομοιάζουν με οστεοκλάστες και εκφράζουν το RANK. Σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, το denosumab προσδέεται στο συνδέτη του RANK, μειώνοντας σημαντικά ή εξαφανίζοντας τα γιγαντοκύτταρα που προσομοιάζουν με οστεοκλάστες. Συνεπώς, μειώνεται η οστεόλυση και το στρώμα πολλαπλασιασμού του όγκου αντικαθίσταται από μη πολλαπλασιαζόμενο, διαφοροποιημένο, πυκνά δομημένο νέο οστό.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Σε κλινικές μελέτες φάσης II σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, η υποδόρια χορήγηση XGEVA είτε κάθε 4 εβδομάδες, είτε κάθε 12 εβδομάδες οδήγησε σε ταχεία μείωση των δεικτών οστικής αποδόμησης (uNTx/Cr, CTx ορού), με διάμεση μείωση των επιπέδων uNTx/Cr κατά περίπου 80% εντός 1 εβδομάδας, ανεξαρτήτως της προηγούμενης θεραπείας με διφωσφονικά ή των επιπέδων uNTx/Cr κατά την έναρξη. Στις κλινικές δοκιμές φάσης III, διατηρήθηκε η διάμεση μείωση των επιπέδων uNTx/Cr κατά 80% περίπου μετά από 3 μήνες θεραπείας σε 2.075 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο που έλαβαν XGEVA και οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει ενδοφλέβια διφωσφονικά.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες δεν έχουν παρατηρηθεί εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του XGEVA. Χρησιμοποιώντας μια ευαίσθητη ανοσολογική ανάλυση, ποσοστό < 1% των ασθενών που έλαβαν denosumab για διάστημα έως 3 έτη βρέθηκαν θετικοί σε μη εξουδετερωτικά δεσμευτικά αντισώματα χωρίς ενδείξεις μεταβολής της φαρμακοκινητικής, της τοξικότητας ή της κλινικής ανταπόκρισης.

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους

Συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια 120 mg XGEVA χορηγούμενου υποδόρια κάθε 4 εβδομάδες ή 4 mg ζολεδρονικού οξέος (προσαρμογή της δόσης για μειωμένη νεφρική λειτουργία) χορηγούμενου ενδοφλέβια κάθε 4 εβδομάδες σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με ενεργό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά, οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει ενδοφλέβια διφωσφονικά: ενήλικες με καρκίνο του μαστού (μελέτη 1), άλλους συμπαγείς όγκους ή πολλαπλό μυέλωμα (μελέτη 2) και καρκίνο του προστάτη ανθεκτικό στον ευνουχισμό (μελέτη 3). Οι ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό οστεονέκρωσης της γνάθου ή οστεομυελίτιδας της γνάθου, ενεργά προβλήματα των δοντιών και της γνάθου που έρχονταν

χειρουργικής επέμβασης στο στόμα, πληγές που δεν είχαν ακόμη επουλωθεί μετά από χειρουργική επέμβαση στα δόντια/στο στόμα ή οποιαδήποτε προγραμματισμένη επεμβατική οδοντιατρική παρέμβαση, δεν ήταν επιλέξιμοι για ένταξη σε αυτές τις μελέτες. Μέσα από τα κύρια και δευτερεύοντα τελικά σημεία εκτιμήθηκε η εμφάνιση ενός ή περισσότερων σκελετικών συμβαμάτων (SREs). Σε μελέτες που αποδεικνύουν την υπεροχή του XGEVA έναντι του ζολεδρονικού οξέος, προσφέρθηκε στους ασθενείς XGEVA ανοικτής επισήμανσης σε μία προκαθορισμένη επέκταση φάσης θεραπείας 2 ετών.

Το XGEVA μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης ενός σκελετικού συμβάματος και πολλαπλών σκελετικών συμβαμάτων (πρώτο και επόμενα) σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2: Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά

	Μελέτη 1 καρκίνος του μαστού		Μελέτη 2 άλλοι συμπαγείς όγκοι** ή πολλαπλό μυέλωμα		Μελέτη 3 καρκίνος του προστάτη		Συνδυασμός μελετών προχωρημένος καρκίνος	
	XGEVA	ζολεδρονικό οξύ	XGEVA	ζολεδρονικό οξύ	XGEVA	ζολεδρονικό οξύ	XGEVA	ζολεδρονικό οξύ
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Πρώτο σκελετικό σύμβαμα (SRE)								
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Διαφορά διάμεσου χρόνου (μήνες)	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	
Τιμές p μη κατωτερότητας /υπεροχής	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Ποσοστό ασθενών (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Πρώτο και επόμενα σκελετικά συμβάματα (SRE)*								
Μέσος αριθμός /ασθενή	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Αναλογία ποσοστού (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	
Τιμή p υπεροχής	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR ανά έτος	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Πρώτο SRE ή HCM								
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	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	
Τιμή p υπεροχής	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	

	Μελέτη 1 καρκίνος του μαστού		Μελέτη 2 άλλοι συμπαγείς όγκοι** ή πολλαπλό μυέλωμα		Μελέτη 3 καρκίνος του προστάτη		Συνδυασμός μελετών προχωρημένος καρκίνος	
Πρώτη ακτινοβολία των οστών								
Διάμεσος χρόνος (μήνες)	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	
Τιμή p υπεροχής	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

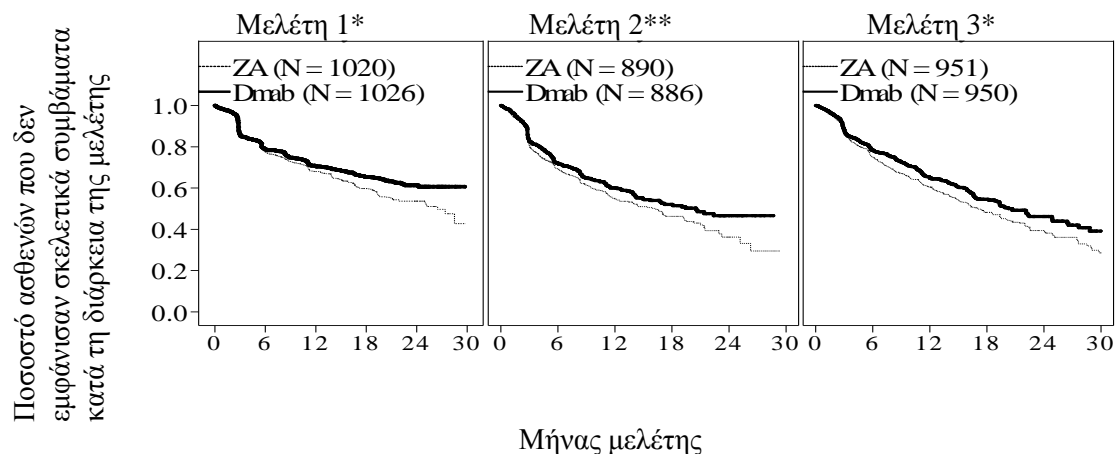
NR = δεν επετεύχθη, NA = δεν διατίθεται, HCM = υπερασβεστιαμία κακοήθους νόσου, SMR = ποσοστό σκελετικής νοσηρότητας, HR = αναλογία κινδύνου, RRR = μείωση του σχετικού κινδύνου. †Παρουσιάζονται οι προσαρμοσμένες τιμές p για τις Μελέτες 1, 2 και 3 (τελικά σημεία που αφορούν το πρώτο σκελετικό σύμβαμα, καθώς επίσης το πρώτο και τα επόμενα σκελετικά συμβάματα), *Αφορά όλα τα σκελετικά συμβάματα στο πέρασμα του χρόνου, αλλά μετρώνται μόνο τα συμβάματα που εμφανίστηκαν ≥ 21 ημέρες μετά το προηγούμενο σύμβαμα.

** Μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται ο ΜΜΚΠ, το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ο ορθοκολικός καρκίνος, ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης, ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, ο καρκίνος του γαστρεντερικού/ουρογεννητικού συστήματος και άλλοι καρκίνοι, εξαιρουμένου του καρκίνου του μαστού και του προστάτη.

Διάγραμμα 1. Γραφήματα Kaplan-Meier που δείχνουν το χρόνο εμφάνισης του πρώτου σκελετικού συμβάματος κατά τη διάρκεια της μελέτης

ZA – Ζολεδρονικό οξύ 4 mg κάθε 4 εβδομάδες

Dmab – Denosumab 120 mg κάθε 4 εβδομάδες



N = Αριθμός ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν

* = Στατιστικά σημαντική για ανωτερότητα, ** = Στατιστικά σημαντική για μη κατωτερότητα

Εξέλιξη της νόσου και συνολική επιβίωση

Η εξέλιξη της νόσου ήταν παρόμοια μεταξύ του XGEVA και του ζολεδρονικού οξέος και στις τρεις μελέτες, καθώς επίσης στην προκαθορισμένη ανάλυση και των τριών μελετών σε συνδυασμό.

Και στις τρεις μελέτες, η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια μεταξύ του XGEVA και του ζολεδρονικού οξέος σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά: ασθενείς με καρκίνο του μαστού (η αναλογία κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 95% ήταν 0,95 [0,81, 1,11]), ασθενείς με καρκίνο του προστάτη (η αναλογία κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% ήταν 1,03 [0,91, 1,17]) και ασθενείς με άλλους συμπαγείς όγκους ή πολλαπλό μυέλωμα (η αναλογία κινδύνου και το διάστημα εμπιστοσύνης 95% ήταν 0,95 [0,83, 1,08]). Σε μία post-hoc ανάλυση στη μελέτη 2 (ασθενείς με άλλους συμπαγείς όγκους ή πολλαπλό μυέλωμα)

εξετάστηκε η συνολική επιβίωση για τους τρεις τύπους καρκίνου που χρησιμοποιήθηκαν για τη στρωματοποίηση (μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα, πολλαπλό μυέλωμα και άλλο). Η συνολική επιβίωση ήταν μεγαλύτερη για το XGEVA στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (αναλογία κινδύνου [95% CI] 0,79 [0,65, 0,95], n = 702) και μεγαλύτερη για το ζολεδρονικό οξύ στο πολλαπλό μυέλωμα (αναλογία κινδύνου [95% CI] 2,26 [1,13, 4,50], n = 180) και παρόμοια μεταξύ του XGEVA και του ζολεδρονικού οξέος σε άλλους τύπους καρκίνου (αναλογία κινδύνου [95% CI] 1,08 (0,90, 1,30), n = 894). Σε αυτήν τη μελέτη δεν έγινε έλεγχος για προγνωστικούς παράγοντες και αντινεοπλασματικές θεραπείες. Σε μια συνδυασμένη προκαθορισμένη ανάλυση των μελετών 1, 2 και 3, η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια μεταξύ του XGEVA και του ζολεδρονικού οξέος (αναλογία κινδύνου και 95% CI 0,99 [0,91, 1,07]).

Επίδραση στον πόνο

Ο χρόνος βελτίωσης του πόνου (δηλ., μείωση ≥ 2 βαθμούς από την έναρξη στη βαθμολογία χειρότερου πόνου στη Σύνομη Μορφή του Συνοπτικού Καταλόγου Πόνου (BPI-SF)) ήταν παρόμοιος για το denosumab και το ζολεδρονικό οξύ σε κάθε μελέτη και στις ενοποιημένες αναλύσεις. Σε μια post-hoc ανάλυση του συνδυασμένου συνόλου δεδομένων, ο διάμεσος χρόνος επιδείνωσης του πόνου (βαθμολογία χειρότερου πόνου > 4 βαθμούς) σε ασθενείς με ήπιο ή καθόλου πόνο κατά την έναρξη καθυστέρησε κατά τη χορήγηση XGEVA έναντι ζολεδρονικού οξέος (198 έναντι 143 ημέρες) ($p = 0,0002$).

Κλινική αποτελεσματικότητα σε ενήλικες και σκελετικά ώριμους εφήβους με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του XGEVA μελετήθηκαν σε δύο δοκιμές Φάσης II ανοικτής επισήμανσης ενός σκέλους (μελέτες 4 και 5) που συμπεριέλαβαν 529 ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο οστών που είτε ήταν ανεγχείρητος είτε για τον οποίο η χειρουργική επέμβαση θα συνδεόταν με σοβαρή νοσηρότητα.

Στη μελέτη 4 εντάχθηκαν 37 ενήλικοι ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο ανεγχείρητο ή υποτροπιάζοντα γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών. Τα κριτήρια ανταπόκρισης περιλάμβαναν την ιστοπαθολογικά επιβεβαιωμένη εξαφάνιση των γιγαντοκυττάρων ή την ακτινολογικά επιβεβαιωμένη έλλειψη εξέλιξης.

Από τους 35 ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση της αποτελεσματικότητας, το 85,7% (95% CI: 69,7, 95,2) είχαν ανταπόκριση στη θεραπεία με το XGEVA. Και οι 20 ασθενείς (100%) με ιστολογική αξιολόγηση είχαν ανταπόκριση. Από τους εναπομείναντες 15 ασθενείς, στους 10 (67%) οι ακτινολογικές μετρήσεις δεν έδειξαν εξέλιξη της βλάβης στόχου.

Στη μελέτη 5 εντάχθηκαν 507 ενήλικες ή σκελετικά ώριμοι έφηβοι με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών και ένδειξη μετρήσιμης ενεργής νόσου.

Στην Κοορτή 1 (ασθενείς με χειρουργικά μη διασώσιμη νόσο), ο διάμεσος χρόνος ως την εξέλιξη της νόσου δεν επετεύχθη, 21 από τους 258 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία είχαν εξέλιξη της νόσου. Στην Κοορτή 2 (ασθενείς με χειρουργικά διασώσιμη νόσο των οποίων η προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση συνδεόταν με σοβαρή νοσηρότητα), 209 από τους 228 αξιολογήσιμους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με το XGEVA δεν είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση μέχρι το μήνα 6. Συνολικά από τους 225 ασθενείς για τους οποίους ήταν προγραμματισμένη χειρουργική επέμβαση για γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών (εξαιρουμένων μόνο των πνευμονικών μεταστάσεων), οι 109 δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση και οι 84 υποβλήθηκαν σε διαδικασία με μικρότερη νοσηρότητα από αυτή που είχε προγραμματιστεί κατά την ένταξη. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι τη χειρουργική επέμβαση ήταν 261 ημέρες.

Με την ένταξη των 305 ασθενών στις μελέτες 4 και 5 διενεργήθηκε μία αναδρομική ανεξάρτητη ανασκόπηση των ακτινολογικών δεδομένων. Εκατόν ενενήντα ασθενείς είχαν τουλάχιστον 1 αξιολογήσιμη χρονική στιγμή ανταπόκρισης και συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση (πίνακας 3). Συνολικά, το XGEVA πέτυχε αντικειμενικές ανταποκρίσεις των όγκων στο 71,6% (95% CI 64,6, 77,9) των ασθενών (πίνακας 3) όπως αξιολογήθηκαν με οποιοδήποτε μέσο, με την πλειοψηφία των ανταποκρίσεων να ορίζονται από μείωση στη δραστηριότητα της φθοριοδοξυγλυκόζης στην PET ή

αύξηση στην πυκνότητα που μετρήθηκε σε CT/HU, μόνο 25,1 % των ασθενών είχαν ανταπόκριση με βάση το RECIST. Ο διάμεσος χρόνος μέχρι την ανταπόκριση ήταν 3,1 μήνες (95% CI 2,89, 3,65). Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης δεν μπορούσε να εκτιμηθεί (τέσσερις ασθενείς είχαν εξέλιξη της νόσου μετά από αντικειμενική ανταπόκριση). Από τα 190 άτομα που ήταν αξιολογήσιμα για αντικειμενική ανταπόκριση του όγκου, τα 55 άτομα υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση για γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, εκ των οποίων τα 40 άτομα υποβλήθηκαν σε ολική εκτομή.

Πίνακας 3: Αντικειμενική ανταπόκριση στη θεραπεία σε ασθενείς με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών

	Αριθμός ασθενών υπό αξιολόγηση για την ανταπόκριση	Αριθμός ασθενών με αντικειμενική ανταπόκριση	Ποσοστό (%) (95% CI) ¹
Με βάση τη βέλτιστη ανταπόκριση	190	136	71,6 (64,6, 77,9)
RECIST 1.1 ²	187	47	25,1 (19,1, 32,0)
EORTC ³	26	25	96,2 (80,4, 99,9)
Πυκνότητα/Μέγεθος ⁴	176	134	76,1 (69,1, 82,2)

¹ CI = Ακριβές διάστημα εμπιστοσύνης

² RECIST 1.1: Τροποποιημένα κριτήρια αξιολόγησης ανταπόκρισης σε συμπαγείς όγκους για την αξιολόγηση του φορτίου του όγκου με βάση αξονική τομογραφία (CT)/μαγνητική τομογραφία (MRI)

³ EORTC: Τροποποιημένα κριτήρια του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου για την αξιολόγηση της μεταβολικής ανταπόκρισης με τη χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων με χρήση φθοριοδεοξυγλυκόζης (FDG-PET)

⁴ Πυκνότητα/Μέγεθος: Τροποποιημένα αντίστροφα κριτήρια Choi για την αξιολόγηση του μεγέθους και της πυκνότητας του όγκου με τη χρήση των μονάδων Hounsfield με βάση αξονική τομογραφία (CT)/μαγνητική τομογραφία (MRI)

Επίδραση στο άλγος

Με την ένταξη των 282 ασθενών, συνδυαστικά στις κοορτές 1 και 2 της Μελέτης 5, αναφέρθηκε μία κλινικά σημαντική μείωση του χειρότερου άλγους (δηλ., ≥ 2 βαθμούς μείωση από την αρχική τιμή) για το 31,4% των ασθενών σε κίνδυνο (δηλ., εκείνων που είχαν βαθμολογία ≥ 2 για το χειρότερο άλγος κατά την έναρξη) εντός 1 εβδομάδας θεραπείας, και $\geq 50\%$ την εβδομάδα 5. Αυτές οι βελτιώσεις στο άλγος διατηρήθηκαν σε όλες τις επακόλουθες αξιολογήσεις. Η χρήση αρχικής αναλγητικής προθεραπείας στην κοορτή 1 και την κοορτή 2 βαθμολογήθηκε σε κλίμακα επτά σημείων, όπου το 74,8% των ασθενών ανέφεραν καθόλου ή ήπια χρήση αναλγητικών (δηλ. βαθμός αναλγησίας ≤ 2) και το 25,2 % των ασθενών χρησιμοποίησαν ισχυρά οπιοειδή (δηλ. βαθμός αναλγησίας 3 έως 7).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το XGEVA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην πρόληψη σχετικών σκελετικών συμβάντων σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις και σε υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας κάτω των 12 ετών στη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού όγκου των οστών (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Στη μελέτη 5, το XGEVA αξιολογήθηκε σε ένα υποσύνολο 18 εφήβων ασθενών (ηλικίας 13-17 ετών) με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών οι οποίοι είχαν φθάσει σε σκελετική ωριμότητα οριζόμενη από 1 τουλάχιστον ώριμο μακρύ οστό (π.χ. κλειστή βραχιόνια επιφυσιακή πλάκα αύξησης) και σωματικό βάρος ≥ 45 kg. Παρατηρήθηκε αντικειμενική ανταπόκριση για τους τέσσερις από τους έξι αξιολογήσιμους εφήβους ασθενείς σε μία ενδιάμεση ανάλυση της Μελέτης 5. Η αξιολόγηση ενός ερευνητή ανέφερε ότι και οι 18 έφηβοι ασθενείς είχαν ως βέλτιστη ανταπόκριση τη σταθεροποίηση της νόσου ή τη βελτίωσή της (πλήρης ανταπόκριση σε 2 ασθενείς, μερική ανταπόκριση σε 8 ασθενείς, και σταθεροποίηση της νόσου σε 8 ασθενείς). Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των τελικών αποτελεσμάτων της μελέτης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση, η βιοδιαθεσιμότητα ήταν 62%.

Βιομετασχηματισμός

Το denosumab αποτελείται αποκλειστικά από αμινοξέα και υδατάνθρακες ως φυσική ανοσοσφαιρίνη και είναι μικρή η πιθανότητα να αποβληθεί μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός και η απέκκρισή του αναμένεται να ακολουθήσουν τις οδούς κάθαρσης των ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα τη διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

Αποβολή

Σε άτομα με προχωρημένο καρκίνο, τα οποία έλαβαν πολλαπλές δόσεις των 120 mg κάθε 4 εβδομάδες παρατηρήθηκε περίπου διπλάσια συσσώρευση στις συγκεντρώσεις του denosumab στον ορό, ενώ επιτεύχθηκε σταθερή κατάσταση εντός 6 μηνών, γεγονός που παραπέμπει σε φαρμακοκινητική ανεξάρτητη από το χρόνο. Σε άτομα με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών που έλαβαν 120 mg κάθε 4 εβδομάδες με μία συμπληρωματική δόση τις ημέρες 8 και 15, τα επίπεδα σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν εντός του πρώτου μήνα της θεραπείας. Μεταξύ των εβδομάδων 9 και 49, τα διάμεσα χαμηλότερα επίπεδα είχαν διαφοροποίηση μικρότερη του 9%. Στους ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία με 120 mg κάθε 4 εβδομάδες, ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 28 ημέρες (εύρος 14 έως 55 ημερών).

Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού δεν έδειξε κλινικά σημαντικές μεταβολές της συστηματικής έκθεσης στο denosumab σε σταθερή κατάσταση σε σχέση με την ηλικία (18-87 ετών), τη φυλή/εθνικότητα (ερευνήθηκαν άτομα της μαύρης φυλής, Ισπανόφωνοι, Ασιάτες και Καυκάσιοι), το φύλο ή τους τύπους συμπαγών όγκων. Η αύξηση του σωματικού βάρους συσχετίστηκε με μείωση της συστηματικής έκθεσης και το αντίστροφο. Ωστόσο, οι μεταβολές αυτές δεν θεωρήθηκαν κλινικά σημαντικές εφόσον οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις βάσει των δεικτών οστικής εναλλαγής παρέμειναν ίδιες σε μεγάλο εύρος σωματικού βάρους.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Το denosumab επέδειξε μη γραμμική φαρμακοκινητική σε ευρύ φάσμα δόσεων, αλλά σχεδόν ανάλογη με τη δόση αύξηση της έκθεσης για δόσεις 60 mg (ή 1 mg/kg) και άνω. Η μη γραμμικότητα πιθανόν να οφείλεται σε διαμεσολαβούμενη από το φαρμακολογικό στόχο οδό απέκκρισης με σημείο κορεσμού η οποία είναι σημαντική σε χαμηλές συγκεντρώσεις.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μελέτες με το denosumab (60 mg, n = 55 και 120 mg, n = 32) σε ασθενείς χωρίς προχωρημένο καρκίνο αλλά σε διάφορα στάδια νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του denosumab, συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τη νεφρική δυσλειτουργία. Δεν απαιτείται παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας κατά τη χορήγηση του XGEVA.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε γενικές γραμμές, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν απομακρύνονται μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Η φαρμακοκινητική του denosumab δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την ηπατική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές ως προς την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα μεταξύ ηλικιωμένων και νεότερων ασθενών. Ελεγχόμενες κλινικές μελέτες του XGEVA σε ασθενείς άνω των 65 ετών με προχωρημένου σταδίου κακοήθειες που εμπλέκουν τα οστά αποκάλυψαν παρόμοια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ηλικιωμένους και νεότερους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχει αξιολογηθεί το φαρμακοκινητικό προφίλ σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Εφόσον η βιολογική δράση του denosumab σε ζώα είναι ειδική για μη ανθρώπινα πρωτεΐοντα θηλαστικά, αξιολογήθηκαν γενετικά τροποποιημένοι ποντικοί (knockout) ή χρησιμοποιήθηκαν άλλοι βιολογικοί αναστολείς της οδού RANK/RANKL, όπως η συνδεδεμένη στο μόριο Fc οστεοπροτεγερίνη (OPG-Fc) και το συνδεδεμένο στο μόριο Fc RANK (RANK-Fc), για την εκτίμηση των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων του denosumab σε μοντέλα τρωκτικών.

Σε μοντέλα οστικών μεταστάσεων σε ποντικούς με ανθρώπινο καρκίνο του μαστού θετικό ή αρνητικό στους υποδοχείς οιστρογόνων, καρκίνο του προστάτη και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, η OPG-Fc μείωσε τις οστεολυτικές, οστεοβλαστικές και οστεολυτικές/οστεοβλαστικές βλάβες, καθυστέρησε το σχηματισμό *de novo* οστικών μεταστάσεων και μείωσε την ανάπτυξη σκελετικών όγκων. Όταν η OPG-Fc συνδυάστηκε με ορμονική θεραπεία (ταμοξιφαίνη) ή χημειοθεραπεία (ντοσεταξέλη) σε αυτά τα μοντέλα, σημειώθηκε αθροιστική αναστολή της ανάπτυξης σκελετικών όγκων στον καρκίνο του μαστού και του προστάτη ή του πνεύμονα, αντίστοιχα. Σε ένα μοντέλο επαγωγής όγκων του μαστού σε ποντικούς, το RANK-Fc μείωσε τον επαγόμενο από τις ορμόνες πολλαπλασιασμό του επιθηλίου του μαστού και καθυστέρησε το σχηματισμό όγκων.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συνήθεις δοκιμασίες για την αξιολόγηση του δυναμικού γονιδοτοξικότητας του denosumab, εφόσον τέτοιες δοκιμασίες δεν είναι σχετικές με το συγκεκριμένο μόριο. Ωστόσο, λόγω των χαρακτηριστικών του, το denosumab θεωρείται απίθανο να έχει οποιοδήποτε δυναμικό γονιδοτοξικότητας.

Το καρκινογόνο δυναμικό του denosumab δεν έχει εκτιμηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες με ζώα.

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, οι δόσεις denosumab, που οδήγησαν σε 2,7-15 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, δεν είχαν καμία επίπτωση στην καρδιαγγειακή φυσιολογία και την ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα, ούτε προκάλεσαν ειδική τοξικότητα στα όργανα-στόχους.

Σε μία μελέτη σε πιθήκους cynomolgus οι δόσεις denosumab κατά τη διάρκεια περιόδου που ισοδυναμεί με το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, που οδήγησαν σε 9 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, δεν προκάλεσαν μητρική τοξικότητα ή βλάβες στο έμβρυο κατά τη διάρκεια περιόδου που ισοδυναμεί με το πρώτο τρίμηνο της κύησης, παρόλο που δεν εξετάστηκαν οι εμβρυϊκοί λεμφαδένες.

Σε άλλη μελέτη σε πιθήκους cynomolgus, στους οποίους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χορηγήθηκε denosumab σε δόσεις με 12 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από την ανθρώπινη δόση εμφανίστηκαν αυξημένοι τοκετοί νεκρών εμβρύων και μετα-γεννητική θνησιμότητα, μη φυσιολογική ανάπτυξη των οστών με αποτέλεσμα την μειωμένη ανάπτυξη των οστών, μειωμένη αιμοποίηση και λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών, απουσία περιφερικών λεμφαδένων και μειωμένη νεογνική ανάπτυξη. Δεν καθορίστηκε το επίπεδο για μη παρατήρηση ανεπιθύμητων ενεργειών για τις αναπαραγωγικές επιδράσεις. Στη χρονική περίοδο 6 μηνών μετά από την γέννηση, οι αλλαγές που αφορούσαν στα οστά αποκαταστάθηκαν και δεν υπήρξε επίδραση στην έκφυση των δοντιών. Όμως, οι επιδράσεις στους λεμφαδένες και τη λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών παρέμειναν και ελάχιστη ως μέτρια μεταλλοποίηση σε πολλαπλούς ιστούς παρατηρήθηκε σε ένα από τα πειραματόζωα (συσχέτιση με τη θεραπεία είναι ασαφής). Δεν υπήρξαν στοιχεία βλάβης στην μητέρα πριν από τον τοκετό, ανεπιθύμητα μητρικά συμβάματα παρατηρήθηκαν σπάνια κατά τον τοκετό. Η ανάπτυξη των μητρικών μαστικών αδένων ήταν φυσιολογική.

Σε προκλινικές μελέτες της ποιότητας των οστών σε πιθήκους υπό μακροχρόνια θεραπεία με denosumab, παρόμοια μείωση των δεικτών οστικής εναλλαγής συσχετίστηκε με βελτίωση της οστικής αντοχής και φυσιολογική ιστολογία των οστών.

Σε αρσενικά ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν το huRANKL (ποντίκια knock-in) στα οποία προκλήθηκε κάταγμα στον φλοιό, το denosumab καθυστέρησε την εξαφάνιση του χόνδρου και την ανακατασκευή του πόρου του κατάγματος σε σύγκριση με το φάρμακο ελέγχου, αλλά η βιομηχανική αντοχή δεν επηρεάστηκε αρνητικά.

Σε προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρατηρήθηκε απουσία παραγωγής γάλακτος λόγω αναστολής της ωρίμανσης του μαζικού αδένου (ανάπτυξη κυψελοειδών και λοβιακών αδένων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης) και διαταραχή του σχηματισμού λεμφαδένων. Νεογέννητα knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρουσίασαν μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη ανάπτυξη των οστών, μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες και μη έκφυση των δοντιών. Μειωμένη ανάπτυξη των οστών, μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες και παθολογική έκφυση των δοντιών παρατηρήθηκε επίσης σε μελέτες με νεογέννητους αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν αναστολείς του RANKL, ενώ αυτές οι αλλαγές ήταν μερικώς αναστρέψιμες όταν διακόπηκε η χορήγηση του αναστολέα του RANKL. Έφηβα πρωτεύοντα θηλαστικά στα οποία χορηγήθηκε denosumab σε δόσεις 2,7 και 15 φορές μεγαλύτερες (10 και 50 mg/kg) από την κλινική έκθεση εμφάνισαν μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες. Επομένως, η θεραπεία με denosumab μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη των οστών στα παιδιά με ανοικτές αυξητικές πλάκες και να αναστείλει την έκφυση των δοντιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ, ψυχρό*

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)*

Σορβιτόλη (E420)

Ύδωρ για ενέσιμα

* Το οξικό ρυθμιστικό διάλυμα σχηματίζεται με την ανάμειξη οξικού οξέος με υδροξείδιο του νατρίου.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Το XGEVA μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) για διάστημα έως 30 ημέρες στον αρχικό περιέκτη. Εφόσον βγει από το ψυγείο, πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός του διαστήματος των 30 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1,7 ml διαλύματος σε φιαλίδιο μιας χρήσης από γυαλί τύπου I με ελαστομερές πώμα επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές και αποσπώμενο καπάκι αλουμινίου.

Συσκευασία του ενός, των τριών ή των τεσσάρων φιαλιδίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του XGEVA πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Το διάλυμα μπορεί να περιέχει ίχνη από ημιδιαφανή ως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν είναι νεφελώδες, ή αποχρωματισμένο. Μην ανακινείτε έντονα. Για να αποφύγετε τη δυσφορία στο σημείο της ένεσης, αφήστε το φιαλίδιο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) πριν από την ένεση και εγχύστε αργά. Εγχύστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Για τη χορήγηση του denosumab συστήνεται βελόνα 27 gauge. Να μην επανεισέρχεται στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ /ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης : 13 Ιουλίου 2011
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 4 Απριλίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΩΓΟΙ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

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

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

Όνομα και διεύθυνση των παραγωγών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
The Netherlands

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ιρλανδία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή. (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

• Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι θα θέσει σε ισχύ κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή σχετικά με την οστεονέκρωση της γνάθου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

XGEVA 120 mg ενέσιμο διάλυμα
denosumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg denosumab σε 1,7 ml διαλύματος (70 mg/ml).

3 ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Οξικό οξύ, ψυχρό, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (E420) και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα.

1 φιαλίδιο μιας χρήσης.

3 φιαλίδια μιας χρήσης.

4 φιαλίδια μιας χρήσης.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση.

Μην ανακινείτε έντονα.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/11/703/001 – μονή συσκευασία

EU/1/11/703/002 – τετραπλή συσκευασία

EU/1/11/703/003 – τριπλή συσκευασία

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

xgeva

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

XGEVA 120 mg ενέσιμο διάλυμα
denosumab

SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1,7 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

XGEVA 120 mg ενέσιμο διάλυμα denosumab

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το XGEVA.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το XGEVA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το XGEVA
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το XGEVA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το XGEVA
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το XGEVA και ποια είναι η χρήση του

Το XGEVA περιέχει denosumab, μια πρωτεΐνη (μονοκλωνικό αντίσωμα) που δρα επιβραδύνοντας την καταστροφή των οστών που προκαλείται από την εξάπλωση του καρκίνου σε αυτά (μετάσταση στα οστά) ή από γιγαντοκυτταρικό καρκίνο των οστών.

Το XGEVA χρησιμοποιείται σε ενήλικες με καρκίνο για την πρόληψη σοβαρών επιπλοκών που οφείλονται στις οστικές μεταστάσεις (π.χ., κάταγμα, πίεση στο νωτιαίο μυελό ή ανάγκη λήψης ακτινοθεραπείας ή διενέργειας χειρουργικής επέμβασης). Το XGEVA χρησιμοποιείται επίσης για τη θεραπεία του γιγαντοκυτταρικού καρκίνου των οστών, ο οποίος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με χειρουργική επέμβαση ή όταν η χειρουργική επέμβαση δεν είναι η καλύτερη επιλογή, σε ενήλικες και εφήβους των οποίων τα οστά έχουν σταματήσει να αναπτύσσονται.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το XGEVA

Μην χρησιμοποιήσετε το XGEVA

- σε περίπτωση αλλεργίας στο denosumab ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Ο γιατρός σας δεν θα σας χορηγήσει XGEVA αν έχετε πολύ χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας και δεν έχετε λάβει θεραπεία για την αντιμετώπισή τους.

Ο επαγγελματίας της υγείας σας δεν θα σας χορηγήσει XGEVA εάν έχετε μη επουλωμένες πληγές από οδοντιατρική θεραπεία ή εγχείρηση στόματος.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D

Θα πρέπει να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε XGEVA εκτός και αν έχετε υψηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με τον γιατρό σας. Αν έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να σας χορηγήσει συμπληρώματα ασβεστίου πριν ξεκινήσετε θεραπεία με XGEVA.

Χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα

Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως εάν έχετε μυϊκούς σπασμούς, μυϊκές συσπάσεις, ή κράμπες και/ή αίσθημα μούδιασματος ή μυρμηκίασης στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών ή γύρω από το στόμα και/ή επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση ή απώλεια των αισθήσεων κατά το διάστημα που λαμβάνετε XGEVA. Ενδέχεται να έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε ποτέ σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς, νεφρική ανεπάρκεια ή αν χρειάστηκε να υποβληθείτε σε εξωνεφρική κάθαρση, γεγονός που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο υπασβεστιαμίας, ειδικά αν δεν παίρνετε συμπληρώματα ασβεστίου.

Προβλήματα στο στόμα, στα δόντια ή στη γνάθο

Μια παρενέργεια που λέγεται οστεονέκρωση της γνάθου (βλάβη του οστού της γνάθου) έχει αναφερθεί συχνά (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν ενέσεις XGEVA για καταστάσεις που σχετίζονται με τον καρκίνο. Η οστεονέκρωση της γνάθου μπορεί επίσης να εμφανιστεί και μετά την διακοπή της θεραπείας.

Είναι σημαντικό να προσπαθήσετε να προλάβετε την εμφάνιση της οστεονέκρωσης της γνάθου καθώς μπορεί να είναι μια επώδυνη κατάσταση και μπορεί να είναι δύσκολη να θεραπευτεί. Για να μειώσετε τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου, υπάρχουν μερικές προφυλάξεις που μπορείτε να πάρετε.

Πριν την έναρξη της θεραπείας, ενημερώστε τον γιατρό/νοσοκόμο σας (επαγγελματία της υγείας) εάν έχετε οποιοδήποτε πρόβλημα με το στόμα ή τα δόντια σας. Ο γιατρός σας μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη της θεραπείας σας εάν έχετε μη επουλωμένες πληγές από οδοντιατρική θεραπεία ή εγχείρηση στόματος. Ο γιατρός σας μπορεί να σας συστήσει μια οδοντιατρική εξέταση πριν από την έναρξη της θεραπείας με XGEVA.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή και να κάνετε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους ρουτίνας. Εάν φοράτε τεχνητή οδοντοστοιχία θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι εφαρμόζει σωστά.

Εάν λαμβάνετε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση (π.χ. εξαγωγή δοντιού), ενημερώστε τον γιατρό σχετικά με την οδοντική θεραπεία σας και ενημερώστε τον οδοντίατρο σας για την θεραπεία με XGEVA που λαμβάνετε.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε οποιοδήποτε πρόβλημα στο στόμα και στα δόντια σας όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, μη επούλωση πληγών ή εκκρίσεων καθώς αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις οστεονέκρωσης της γνάθου.

Ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία και /ή ακτινοθεραπεία, λαμβάνουν στεροειδή ή αντι-αγγειογενετικά φάρμακα (τα οποία χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του καρκίνου), υποβάλλονται σε οδοντιατρική επέμβαση, οι οποίοι δεν λαμβάνουν τακτική οδοντιατρική φροντίδα ή έχουν νόσο των ούλων, είναι καπνιστές μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης της γνάθου.

Μη σύνηθες κάταγμα του μηριαίου οστού

Κάποιοι ασθενείς έχουν εμφανίσει μη σύνηθες κάταγμα του μηριαίου οστού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XGEVA. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν νιώσετε νέο ή μη σύνηθες πόνο στο ισχίο σας, στη βουβωνική χώρα ή στο μηρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το XGEVA δεν συνιστάται για παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών εκτός των εφήβων με γιγαντοκυτταρικό καρκίνο των οστών, των οποίων τα οστά έχουν σταματήσει να αναπτύσσονται. Η χρήση του XGEVA δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και εφήβους με άλλους καρκίνους που έχουν εξαπλωθεί στα οστά.

Άλλα φάρμακα και XGEVA

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που χορηγούνται χωρίς ιατρική συνταγή. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας αν υποβάλλεστε σε θεραπεία με

- κάποιο άλλο φάρμακο που περιέχει denosumab
- διφωσφονικά

Δεν πρέπει να λαμβάνετε XGEVA ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα που περιέχουν denosumab ή διφωσφονικά.

Κύηση και θηλασμός

Το XGEVA δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους. Πρέπει οπωσδήποτε να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Η χρήση του XGEVA δεν συνιστάται αν είστε έγκυος. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά το διάστημα θεραπείας με XGEVA και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το XGEVA.

Αν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XGEVA ή σε διάστημα μικρότερο των 5 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με το XGEVA, παρακαλούμε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν το XGEVA απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε το θηλασμό ή τη θεραπεία με XGEVA λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του XGEVA για τη μητέρα.

Αν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με XGEVA παρακαλούμε να ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το XGEVA δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Το XGEVA περιέχει σορβιτόλη

Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, ενημερώστε τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο, καθώς περιέχει σορβιτόλη (E420).

Το XGEVA περιέχει νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 120 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά “ελεύθερο νατρίου”.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το XGEVA

Η συνιστώμενη δόση είναι 120 mg χορηγούμενη μια φορά στις 4 εβδομάδες, ως εφάπαξ ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια). Το XGEVA ενίεται στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω μέρος του βραχίονα. Εάν λαμβάνετε θεραπεία για γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών, θα λάβετε από μία επιπρόσθετη δόση 1 εβδομάδα και 2 εβδομάδες μετά την πρώτη δόση.

Το XGEVA πρέπει να χορηγείται υπό την ευθύνη ενός επαγγελματία της υγείας.

Μην ανακινείτε έντονα.

Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε XGEVA. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό, ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε σε αγωγή με XGEVA:

- μυϊκούς σπασμούς, μυϊκές συσπάσεις, κράμπες, αίσθημα μούδιασματος ή μυρμηκίασης στα δάχτυλα των χεριών και των ποδιών ή γύρω από το στόμα και/ή επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση ή απώλεια των αισθήσεων. Αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν σημεία χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα. Τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε αλλαγή του καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται παράταση του QT, η οποία διαπιστώνεται με ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

Ενημερώστε τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε σε αγωγή με XGEVA ή μετά τη διακοπή της θεραπείας με το XGEVA:

- πόνο στο στόμα και/ή στη γνάθο, οίδημα ή πληγές στο στόμα ή στη γνάθο που δεν επουλώνονται, εκκρίσεις, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στη γνάθο ή χαλάρωση ενός δοντιού θα μπορούσαν να είναι σημεία βλάβης στο οστό της γνάθου (οστεονέκρωση).

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- πόνος στα οστά, στις αρθρώσεις και/ή τους μύες που μερικές φορές είναι σοβαρός,
- δύσπνοια,
- διάρροια.

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεσταιμία),
- χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα (υποφωσφαταιμία),
- επίμονος πόνος και/ή πληγές στο στόμα ή στη γνάθο που δεν επουλώνονται, (οστεονέκρωση της γνάθου),
- αφαίρεση δοντιού,
- υπερβολική εφίδρωση.

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- αλλεργικές αντιδράσεις (π.χ. συριγμός (σφύριγμα) ή δυσκολία στην αναπνοή, οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας, του λαιμού ή άλλων μερών του σώματος, εξάνθημα, φαγούρα ή κνίδωση στο δέρμα). Σε σπάνιες περιπτώσεις οι αλλεργικές αντιδράσεις ενδέχεται να είναι σοβαρές,
- νέος ή μη συνήθης πόνος στο ισχίο σας, στη βουβωνική χώρα ή στο μηρό σας (καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωμη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού).

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να υπολογισθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, έκκριση από το αυτί, και/ή λοίμωξη στο αυτί. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια οστικής βλάβης στο αυτί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το XGEVA

Το φάρμακο αυτό θα πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά το ΛΗΞΗ/EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μπορείτε να αφήσετε το φιαλίδιό σας εκτός ψυγείου μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) πριν από την ένεση. Έτσι η ένεση θα γίνει πιο άνετα. Εάν αφήσετε το φιαλίδιό σας να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C), θα πρέπει να το χρησιμοποιήσετε μέσα σε 30 ημέρες.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το XGEVA

- Η δραστική ουσία είναι το denosumab. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 120 mg denosumab σε 1,7 ml διαλύματος (που αντιστοιχεί σε 70 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι οξικό οξύ, ψυχρό, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (E420) και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του XGEVA και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το XGEVA είναι ένα ενέσιμο διάλυμα σε φιαλίδιο.

Κάθε συσκευασία περιέχει ένα, τρία ή τέσσερα φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το XGEVA είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Μπορεί να περιέχει λίγα μικρά διαφανή έως λευκά σωματίδια.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορία και παραγωγός

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

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας :

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

Παραγωγός :

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Ιρλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амжен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Nederland

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

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του XGEVA πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Το διάλυμα μπορεί να περιέχει ίχνη από ημιδιαφανή ως λευκά πρωτεϊνικά σωματίδια. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν είναι νεφελώδες, ή αποχρωματισμένο. Μην ανακινείτε έντονα. Για να αποφύγετε τη δυσφορία στο σημείο της ένεσης, αφήστε το φιαλίδιο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) πριν από την ένεση και εγχύστε αργά. Εγχύστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Για τη χορήγηση του denosumab συστήνεται βελόνα 27 gauge. Να μην επανεισέρχεται στο φιαλίδιο.

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ
ΑΔΕΙΩΝ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για το denosumab (ενδείκνυται για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων που σχετίζονται με οστικές μεταστάσεις και με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών), τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Δεν έχουν αναφερθεί περιστατικά οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου (ΟΕΑΚ) με το XGEVA. Έχει αναφερθεί ΟΕΑΚ σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με denosumab (Prolia). Ο υποκείμενος μηχανισμός θεωρείται παρόμοιος με της οστεονέκρωσης της γνάθου. Η ΟΕΑΚ είναι ένας αναγνωρισμένος κίνδυνος για τα διφωσφονικά εδώ και κάποια χρόνια αλλά αρχικά θεωρήθηκε ως πιθανός κίνδυνος για το denosumab με βάση του ότι αναφέρθηκαν μόνο δύο περιστατικά ένα εκ των οποίων ήταν ακτινονέκρωση. Η ΟΕΑΚ συμπεριλαμβάνεται στις ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) των διφωσφονικών ή προτείνεται να συμπεριληφθεί στις ΑΕ για τις ενδείξεις της οστεοπόρωσης και του καρκίνου ως επίδραση κατηγορίας. Για λόγους συνοχής, η ΟΕΑΚ θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθεί στις ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) για το XGEVA και θα πρέπει να εισαχθεί μια σχετική προειδοποίηση, παρόμοια με την προειδοποίηση στις πληροφορίες προϊόντος για τα διφωσφονικά.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για το denosumab (ενδείκνυται για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων που σχετίζονται με οστικές μεταστάσεις και με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών) η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν denosumab (ενδείκνυται για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων που σχετίζονται με οστικές μεταστάσεις και με γιγαντοκυτταρικό όγκο των οστών) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων αδειών κυκλοφορίας.