

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

XGEVA 120 mg injekční roztok

XGEVA 120 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 120 mg denosumabu v 1,7 ml roztoku (70 mg/ml).

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 120 mg denosumabu v 1,0 ml roztoku (120 mg/ml).

Denosumab je lidská monoklonální protilátka IgG2, produkovaná savčí buněčnou linií (ovariální buňky čínského křečička) pomocí technologie rekombinantní DNA.

### Pomocná látka se známým účinkem

1,7 ml roztoku obsahuje 78 mg sorbitolu (E 420).

1,0 ml roztoku obsahuje 37 mg sorbitolu (E 420) a 6,1 mg fenylalaninu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok, který může obsahovat stopové množství průsvitných až bílých bílkovinných částic.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Prevence kostních příhod (*skeletal related events, SRE*) (patologické fraktury, míšní komprese, stavy vyžadující radiační léčbu kostí či kostní operaci) u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti (viz bod 5.1).

Léčba dospělých a dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, který je neresekabilní nebo kde chirurgická resekce povede pravděpodobně k závažné morbiditě.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Za podání přípravku XGEVA zodpovídá zdravotnický pracovník.

#### Dávkování

Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcemii, mají užívat alespoň 500 mg kalcia a 400 IU vitaminu D denně (viz bod 4.4).

Pacienti léčení přípravkem XGEVA mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

#### *Prevence kostních příhod u dospělých s pokročilými malignitami postihujícími kosti*

Doporučená dávka je 120 mg, podává se jednou za 4 týdny ve formě jednorázové subkutánní injekce do stehna, břicha nebo horní části paže.

### *Velkobuněčný kostní nádor*

Doporučená dávka přípravku XGEVA je 120 mg podávaná formou jednorázové subkutánní injekce jednou za 4 týdny do stehna, břicha nebo horní části paže s další dávkou 120 mg 8. a 15. den léčby v prvním měsíci terapie.

Pacienti ve studii fáze II, kteří podstoupili úplnou resekci velkobuněčného kostního nádoru, byli podle protokolu studie léčeni ještě dalších 6 měsíců po chirurgickém zákroku.

Pacienty s velkobuněčným kostním nádorem je třeba pravidelně vyšetřit, zda je pro ně léčba i dále přínosná. U pacientů, kde je onemocnění kontrolováno přípravkem XGEVA, nebyl hodnocen vliv přerušení nebo ukončení léčby, omezené údaje u těchto pacientů však nenaznačují, že by po ukončení léčby docházelo k rebound efektu.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat (viz bod 4.4 pro doporučení ohledně sledování hladin vápníku, body 4.8 a 5.2).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost denosumabu studována (viz bod 5.2).

### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat (viz bod 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku XGEVA u pediatrických pacientů (do 18 let věku) nebyla dosud stanovena s výjimkou dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let) s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem.

Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat pediatrickým pacientům (do 18 let věku) s výjimkou dospívajících pacientů (ve věku 12–17 let) s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem (viz bod 4.4).

Léčba dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem, který je neresekabilní nebo kde chirurgická resekce pravděpodobně povede k závažné morbiditě: dávkování je stejné jako u dospělých.

Inhibice RANK/RANK ligandu (RANKL) ve studiích na zvířatech je spojována s inhibicí růstu kostí a nedostatečným prořezáváním zubů. Tyto změny byly po ukončení inhibice RANKL částečně reverzibilní (viz bod 5.3).

### Způsob podání

Subkutánní podání.

*XGEVA 120 mg/1,7 ml injekční roztok v injekční lahvičce k jednorázovému použití:*

Injekční lahvičku o koncentraci 120 mg/1,7 ml má aplikovat pouze zdravotnický pracovník.

*XGEVA 120 mg/1,0 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce:*

Předplněnou injekční stříkačku o koncentraci 120 mg/1,0 ml může aplikovat sám pacient nebo pečovatel, který byl zdravotnickým pracovníkem poučen ohledně správné techniky aplikace injekcí. První samostatná aplikace předplněné injekční stříkačky s přípravkem XGEVA má proběhnout pod dohledem zdravotnického pracovníka.

Pro návod k použití, zacházení a likvidaci viz bod 6.6.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Závažná, neléčená hypokalcemie (viz bod 4.4).

Nezhojené léze po stomatochirurgickém výkonu nebo chirurgickém výkonu v dutině ústní.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Příjem vápníku a vitamínu D

Všichni pacienti, kteří nemají hyperkalcemii, mají užívat kalcium a vitamin D (viz bod 4.2).

#### Hypokalcemie

Před zahájením léčby přípravkem XGEVA je třeba upravit preexistující hypokalcemii. Hypokalcemie se může objevit kdykoliv během léčby přípravkem XGEVA. Hladina vápníku se má monitorovat (i) před úvodní dávkou přípravku XGEVA, (ii) do dvou týdnů po úvodní dávce, (iii) při výskytu suspektních příznaků hypokalcemie (příznaky viz bod 4.8). Další sledování hladiny vápníku má být zvaženo v průběhu léčby u pacientů s rizikovými faktory pro hypokalcemii nebo pokud je indikováno na základě klinického stavu pacienta.

Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie. Pokud dojde při léčbě přípravkem XGEVA k hypokalcemii, může být nezbytná další suplementace vápníkem a další monitorování.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (včetně fatálních případů) (viz bod 4.8), většina případů se vyskytla během prvních týdnů po zahájení léčby, může se však vyskytnout i později.

#### Porucha funkce ledvin

Pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. Riziko vzniku hypokalcemie a průvodního vzestupu hladin paratyroidního hormonu se zvyšuje se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. U těchto pacientů je obzvláště důležité pravidelné sledování hladiny vápníku.

#### Osteonekróza čelisti (ONJ)

ONJ byla hlášena často u pacientů dostávajících přípravky XGEVA (viz bod 4.8).

Zahájení léčby/nové léčebné kúry musí být odloženo u pacientů s nezhojenými lézemi měkké tkáně v ústech. Před léčbou denosumabem se pacientům doporučuje podstoupit preventivní zubní prohlídku s individuálním posouzením přínosu a rizika léčby.

Při posouzení rizika vzniku ONJ u pacienta je třeba zvážit následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, s jakou inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných látek), cesta podání (vyšší riziko u parenterálního podávání) a kumulativní dávka léčby kostní resorpce.
- nádorové onemocnění, přidružená onemocnění (např. anemie, koagulopatie, infekce), kouření.

- konkomitantní léčba: kortikoidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- špatná hygiena dutiny ústní, periodontální onemocnění, špatně zapadající zubní protéza, dentální onemocnění v anamnéze, invazivní zákroky v dutině ústní (např. extrakce zubů).

Všem pacientům je třeba doporučit, aby dbali na správnou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby denosumabem ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy či sekrece. Invazivní zákroky v dutině ústní mají být během léčby prováděny pouze po pečlivém posouzení a nemají se provádět v době blízké podání přípravku XGEVA.

Má se vytvořit plán léčby pacientů, u kterých se vyvine ONJ, za úzké spolupráce ošetřujícího lékaře a stomatologa nebo stomatochirurga se zkušenostmi s ONJ. Pokud je to možné, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby přípravkem XGEVA až do ústupu onemocnění a zmírnění přispívajících rizikových faktorů.

#### Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou denosumabem byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

#### Atypické zlomeniny femuru

U pacientů léčených denosumabem byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru (viz bod 4.8). Atypické zlomeniny femuru spojené s malým traumatem nebo bez traumatu se mohou vyskytnout v subtrochanterické a diafyzální oblasti femuru a jsou charakteristické specifickými radiografickými nálezy. Atypické zlomeniny femuru byly zaznamenány také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitamínu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a spojeny s užíváním některých léků (např. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy). K těmto příhodám došlo i bez antiresorpční léčby. Podobné zlomeniny zaznamenané v souvislosti s léčbou bisfosfonáty jsou často bilaterální; proto je třeba u pacientů se zlomeninou diafýzy femuru léčených denosumabem vyšetřit kontralaterální femur. Vysazení léčby přípravkem XGEVA má být u pacientů s podezřením na atypickou zlomeninu femuru zváženo při současném posouzení stavu pacienta na základě individuálního hodnocení přínosu a rizika léčby. Během léčby denosumabem se pacientům doporučuje, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. Pacienti s těmito příznaky mají být vyšetřeni s ohledem na možnost neúplné zlomeniny femuru.

#### Hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem a u pacientů s rostoucím skeletem

Klinicky významná hyperkalcemie vyžadující hospitalizaci a komplikovaná akutním poškozením ledvin byla hlášena u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem léčených přípravkem XGEVA za několik týdnů až měsíců po přerušení léčby.

Po přerušení léčby je třeba u pacientů sledovat známky a příznaky hyperkalcemie, zvážit pravidelné stanovení vápníku v séru a přehodnotit požadavky pacienta na suplementaci vápníku a vitamínu D (viz bod 4.8).

Přípravek XGEVA není doporučen pro pacienty s rostoucím skeletem (viz bod 4.2). V této skupině pacientů byla také hlášena klinicky významná hyperkalcemie týdnů až měsíce po ukončení léčby.

## Jiné

Pacienti léčení přípravkem XGEVA nemají být současně léčení jinými léčivými přípravky obsahujícími denosumab (k léčbě osteoporózy).

Pacienti léčení přípravkem XGEVA nemají být současně léčení bisfosfonáty.

Malignita v případě velkobuněčného kostního nádoru nebo progresse do metastatického onemocnění jsou vzácné a jsou známým rizikem u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem. U pacientů mají být sledovány radiologické příznaky malignity, nová radiolucence nebo osteolýza. Dostupné klinické údaje nenaznačují zvýšené riziko malignity u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem léčených přípravkem XGEVA.

## Upozornění na pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje sorbitol. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce (120 mg), to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## Pacienti s fenylketonurií

Přípravek XGEVA 120 mg/1,7 ml injekční roztok v injekční lahvičce k jednorázovému použití neobsahuje fenylalanin. Pacientům s fenylketonurií se má přípravek XGEVA podávat ve formě injekční lahvičky k jednorázovému použití obsahující 120 mg léčivé látky v 1,7 ml roztoku.

Jedna jednodávková předplněná injekční stříkačka přípravku XGEVA 120 mg/1,0 ml injekční roztok obsahuje 6,1 mg fenylalaninu. Fenylalanin může být škodlivý pro pacienty s fenylketonurií, vzácným genetickým onemocněním, při němž dochází ke kumulaci fenylalaninu, protože organismus ho nedokáže správně odstranit.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Nebyly provedeny žádné studie interakcí.

V klinických studiích byl přípravek XGEVA podáván v kombinaci se standardní protinádorovou léčbou a pacientům užívajícím dříve bisfosfonáty. Při souběžně podávané chemoterapii a/nebo hormonální léčbě nebo po předchozím nitrožilním podávání bisfosfonátů nebyly zjištěny žádné klinicky významné změny sérové koncentrace nebo farmakodynamiky denosumabu (močový N-telopeptid vztažený k hladině kreatininu uNTX/Cr).

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

O podávání denosumabu těhotným ženám nejsou dostupné žádné údaje nebo jsou dostupné omezené údaje. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Přípravek XGEVA se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepční prostředky. Ženám je třeba doporučit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem XGEVA neotěhotněly. Všechny účinky přípravku XGEVA jsou pravděpodobně silnější v průběhu druhého a třetího trimestru gravidity, protože monoklonální protilátky procházejí přes placentu lineárně s vývojem těhotenství, přičemž největší množství prochází během třetího trimestru.

## Kojení

Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Studie provedené u knokautovaných myší naznačují, že absence RANKL v průběhu těhotenství může zasahovat do procesu zrání mléčné žlázy a vést k poruše laktace po porodu (viz bod 5.3). Je třeba se rozhodnout, zda ustoupit od kojení, nebo zda nepodávat přípravek XGEVA, přičemž je nutno brát v úvahu přínos kojení pro novorozence/kojence a přínos léčby pro pacientku.

## Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu denosumabu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek XGEVA nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Celkový bezpečnostní profil je shodný ve všech schválených indikacích pro přípravek XGEVA.

Po podání přípravku XGEVA byla velmi často hlášena hypokalcemie, většinou během prvních 2 týdnů. Hypokalcemie může být závažná a symptomatická (viz bod 4.8 - popis vybraných nežádoucích účinků). Poklesy sérového kalcia byly obvykle náležitě zvládnuty podáváním vápníku a vitamínu D. Nejčastějšími nežádoucími účinky u přípravku XGEVA je muskuloskeletální bolest. U pacientů používajících přípravek XGEVA byly často pozorovány případy osteonekrózy čelisti (viz body 4.4 a 4.8 – popis vybraných nežádoucích účinků).

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Pro klasifikaci nežádoucích účinků, vycházejících z incidence výskytu ve čtyřech klinických studiích fáze III, dvou klinických studiích fáze II a po uvedení přípravku na trh (viz tab. 1), byla použita následující ustálená kritéria: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů a skupině definované frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti, s mnohočetným myelomem nebo s velkobuněčným kostním nádorem**

<b>Třídy orgánových systémů podle MedDRA</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Časté	Nová primární malignita <sup>1</sup>
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita na léčivou látku <sup>1</sup>
	Vzácné	Anafylaktická reakce <sup>1</sup>
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypokalcemie <sup>1, 2</sup>
	Časté	Hypofosfatémie
	Méně časté	Hyperkalcemie po přerušení léčby u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem <sup>3</sup>

Třídy orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi časté	Dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Průjem
	Časté	Extrakce zubu
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté	Hyperhidróza
	Méně časté	Lichenoidní erupce způsobené léky <sup>1</sup>
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté	Muskuloskeletální bolest <sup>1</sup>
	Časté	Osteonekróza čelisti <sup>1</sup>
	Méně časté	Atypická zlomenina femuru <sup>1</sup>
	Není známo	Osteonekróza zevního zvukovodu <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>2</sup> Viz bod Jiné zvláštní skupiny pacientů

<sup>3</sup> Viz bod 4.4

<sup>4</sup> Class effect

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Hypokalcemie*

V klinických studiích zaměřených na prevenci SRE byl pozorován vyšší výskyt hypokalcemie u subjektů léčených denosumabem ve srovnání s kyselinou zoledronovou.

Nejvyšší výskyt hypokalcemie byl pozorován ve studii fáze III u pacientů s mnohočetným myelomem. Hypokalcemie byla hlášena u 16,9 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 12,4 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. U 1,4 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 0,6 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou došlo k poklesu hladiny sérového kalcia třetího stupně. U 0,4 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 0,1 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou došlo k poklesu hladiny sérového kalcia čtvrtého stupně.

Ve třech kontrolovaných klinických studiích fáze III s aktivním komparátorem u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti byla hypokalcemie zaznamenána u 9,6 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 5,0 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou.

Snížení hladiny kalcia v séru třetího stupně bylo zjištěno u 2,5 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 1,2 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Pokles hladiny sérového kalcia čtvrtého stupně byl zjištěn u 0,6 % pacientů léčených přípravkem XGEVA a u 0,2 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou (viz bod 4.4).

Ve dvou jednoramenných klinických studiích fáze II u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem byla hypokalcemie hlášena u 5,7 % pacientů. Žádné nežádoucí účinky nebyly považovány za závažné.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (včetně fatálních případů), z toho se většina případů vyskytla během prvních týdnů léčby. Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, křeče a poruchy duševního stavu (včetně kómatu) (viz bod 4.4). Příznaky hypokalcemie v klinických studiích zahrnovaly parestézie nebo svalovou stuhlost, záškuby, spazmy a svalové křeče.

#### *Osteonekróza čelisti (osteonecrosis of the jaw, ONJ)*

Incidence ONJ se v klinických studiích zvyšovala s prodloužující se dobou expozice léku. ONJ byla rovněž diagnostikována po ukončení léčby přípravkem XGEVA, z toho se většina případů vyskytla do 5 měsíců po poslední dávce. Pacienti s předchozí anamnézou ONJ nebo osteomyelitidy čelisti, s aktivním onemocněním zubů nebo čelisti vyžadujícím chirurgický zákrok v ústech, s nezhojeným zubním nebo ústním chirurgickým zákrokem nebo s jakýmkoliv plánovaným invazivním stomatologickým zákrokem byli vyřazeni z klinických studií.



Vyšší výskyt ONJ u subjektů léčených denosumabem v porovnání s kyselinou zoledronovou byl pozorován v klinických studiích zaměřených na prevenci SRE. Nejvyšší výskyt ONJ byl pozorován ve studii fáze III u pacientů s mnohočetným myelomem. Ve dvojité zaslepené léčebné fázi této studie byla ONJ potvrzena u 5,9 % pacientů léčených přípravkem XGEVA (medián expozice 19,4 měsíce; rozmezí 1–52) a u 3,2 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Po ukončení dvojité zaslepené léčebné fáze této studie byla incidence potvrzené ONJ, upravená na pacientoroky, ve skupině s přípravkem XGEVA (medián expozice 19,4 měsíce; rozmezí 1–52) 2,0 na 100 pacientoroků během prvního roku léčby, v druhém roce 5,0 a dále 4,5. Medián doby do výskytu ONJ byl 18,7 měsíce (rozmezí: 1 - 44).

V primárních fázích léčby ve třech kontrolovaných klinických studiích fáze III s aktivním komparátorem u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti byla osteonekróza čelisti potvrzena u 1,8 % pacientů léčených přípravkem XGEVA (medián expozice 12,0 měsíců; rozmezí: 0,1 – 40,5) a u 1,3 % pacientů léčených kyselinou zoledronovou. Klinické příznaky těchto případů byly v obou léčených skupinách podobné. Mezi pacienty s potvrzenou ONJ měla většina (81 % v obou léčených skupinách) pacientů v anamnéze extrakci zubu, špatnou hygienu dutiny ústní, a/nebo používání zubních náhrad. Většina pacientů byla aktuálně nebo předtím léčena chemoterapií.

Klinické studie u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty zahrnovaly rozšíření léčebné fáze přípravku XGEVA (medián celkové expozice 14,9 měsíců; rozmezí: 0,1 – 67,2). ONJ byla potvrzena u 6,9 % pacientů s karcinomem prsu a s karcinomem prostaty během fáze prodloužení léčby.

Celkový výskyt potvrzené ONJ upravený na pacientorok byl po dobu prvního roku léčby 1,1 na 100 pacientoroků, v druhém roce 3,7 a poté 4,6. Medián doby do výskytu ONJ byl 20,6 měsíců (rozmezí: 4 - 53).

Nerandomizovaná retrospektivní observační studie u 2877 pacientů s nádorovým onemocněním léčených přípravkem XGEVA nebo kyselinou zoledronovou ve Švédsku, Dánsku a Norsku ukázala, že 5letá incidence lékařsky potvrzené ONJ byla 5,7 % (95% CI: 4,4, 7,3; medián doby následného sledování 20 měsíců [rozmezí 0,2–60]) v kohortě pacientů, kteří dostávali přípravek XGEVA, a 1,4 % (95% CI: 0,8, 2,3; medián doby následného sledování 13 měsíců [rozmezí 0,1–60]) v samostatné kohortě pacientů, kteří dostávali kyselinu zoledronovou. Pětiletá incidence ONJ u pacientů převáděných z kyseliny zoledronové na přípravek XGEVA byla 6,6 % (95% CI: 4,2, 10,0; medián doby následného sledování 13 měsíců [rozmezí 0,2–60]).

V klinické studii fáze III u pacientů s nemetastázujícím karcinomem prostaty (populace pacientů, u kterých není léčba přípravkem XGEVA indikována), s delší expozicí léku až po dobu 7 let, byla incidence potvrzené ONJ upravená na pacientorok 1,1 na 100 pacientoroků během prvního roku léčby, 3,0 ve druhém roce a poté 7,1.

V dlouhodobé otevřené klinické studii fáze II u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem (studie 6, viz bod 5.1) byla ONJ potvrzena u 6,8 % pacientů, včetně jednoho dospívajícího (medián dávek 34; rozmezí 4 až 116). Po dokončení studie byl medián doby trvání studie včetně fáze následného sledování bezpečnosti 60,9 měsíců (rozmezí: 0 až 112,6). Celkový výskyt potvrzené ONJ upravený na pacientorok byl celkově 1,5 na 100 pacientoroků (po dobu prvního roku léčby 0,2 na 100 pacientoroků, v druhém roce 1,5, ve třetím roce 1,8, ve čtvrtém roce 2,1, v pátém roce 1,4 a poté 2,2). Medián doby do ONJ byl 41 měsíců (rozmezí: 11 až 96).

#### *Hypersenzitivní reakce související s přípravkem*

Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem XGEVA hlášeny případy hypersenzitivity včetně vzácných případů anafylaktických reakcí.

### *Atypické zlomeniny femuru*

V programu klinických studií byly méně často hlášeny atypické zlomeniny femuru u pacientů léčených přípravkem XGEVA a riziko se zvýšilo s delším trváním léčby. U pacientů se vyskytly nežádoucí účinky během léčby a až 9 měsíců po přerušení léčby (viz bod 4.4),

### *Muskuloskeletální bolest*

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů používajících přípravek XGEVA zaznamenána muskuloskeletální bolest včetně závažných případů. V klinických studiích byla muskuloskeletální bolest velmi častá v obou skupinách jak s denosumabem, tak s kyselinou zoledronovou. Muskuloskeletální bolest vedoucí k přerušení léčby ve studii byla méně častá.

### *Nová primární malignita*

V primárních dvojitě zaslepených fázích léčby ve čtyřech kontrolovaných klinických studiích fáze III s aktivním komparátorem u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti byla nová primární malignita hlášena u 54/3691 (1,5 %) pacientů léčených přípravkem XGEVA (medián expozice 13,8 měsíců; rozmezí: 1,0–51,7) a u 33/3688 (0,9 %) pacientů léčených kyselinou zoledronovou (medián expozice 12,9 měsíců, rozmezí: 1,0–50,8).

Kumulativní incidence v jednom roce činila 1,1 % pro denosumab a 0,6 % pro kyselinu zoledronovou.

U jednotlivých maligních nádorů nebo skupin maligních nádorů nebyl zaznamenán žádný vzorec souvislosti s léčbou.

### *Lichenoidní erupce způsobené léky*

Lichenoidní erupce způsobené léky (např. reakce podobné projevům lichen planus) byly hlášeny u pacientů po uvedení přípravku na trh.

### Pediatrická populace

Přípravek XGEVA byl hodnocen v nezaslepené studii, do které bylo zařazeno 28 dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem. Na základě těchto omezených údajů se zdá, že profil nežádoucích účinků je podobný jako u dospělých.

Po uvedení přípravku na trh byla u pediatrických pacientů po vysazení léčby zaznamenána klinicky významná hyperkalcemie (viz bod 4.4).

### Jiné zvláštní skupiny pacientů

#### *Porucha funkce ledvin*

V klinické studii u pacientů bez pokročilého karcinomu se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo u dialyzovaných pacientů existuje vyšší riziko vzniku hypokalcemie při chybějící suplementaci vápníkem. Riziko vzniku hypokalcemie během léčby přípravkem XGEVA je vyšší se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. V klinické studii u pacientů bez pokročilého karcinomu se u 19 % pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) a u 63 % pacientů na dialýze vyvinula hypokalcemie i přes suplementaci vápníkem. Celková incidence klinicky významné hypokalcemie byla 9 %.

U pacientů léčených přípravkem XGEVA se závažnou poruchou funkce ledvin nebo na dialýze bylo rovněž pozorováno průvodní zvýšení hladin paratyroidního hormonu. U pacientů s poruchou funkce ledvin je obzvlášť důležité monitorování hladin vápníku a adekvátní přísun vápníku a vitamínu D (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Neexistují zkušenosti s předávkováním v klinických studiích. Přípravek XGEVA byl podáván v rámci klinických studií v dávkách až 180 mg každé 4 týdny a 120 mg týdně po dobu 3 týdnů.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí – jiná léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kosti, ATC kód: M05BX04

#### Mechanismus účinku

RANKL existuje ve formě transmembránového nebo solubilního proteinu. RANKL je nepostradatelný pro tvorbu, funkci a životnost osteoklastů, jediného typu buněk zodpovědného za resorpci kostní tkáň. Zvýšená aktivita osteoklastů, kterou stimuluje RANKL, je klíčovým prostředkem destrukce kosti při jejím metastatickém postižení a u mnohočetného myelomu. Denosumab je humánní monoklonální protilátka (IgG2), která se s vysokou afinitou i specificitou zaměřuje a váže na RANKL. Zabránění interakce RANKL/RANK vede ke snížení počtu osteoklastů a jejich funkce, čímž snižuje resorpci kosti a brání destrukci kosti způsobené nádorovým bujením.

Velkobuněčné kostní nádory jsou charakteristické neoplastickými stromálními buňkami, které exprimují RANK ligand a obrovskými osteoklastům podobnými buňkami, které exprimují RANK. U pacientů s velkobuněčným kostním nádorem se denosumab váže na RANK ligand, což výrazně snižuje nebo eliminuje obrovské osteoklastům podobné buňky. Důsledkem toho je snížená osteolýza a stroma proliferativního nádoru je nahrazeno neproliferační diferencovanou novou kostí s vysokou hustotou.

#### Farmakodynamické účinky

V klinických studiích fáze II u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti vedlo subkutánní podávání přípravku XGEVA každé 4 týdny (Q4W) nebo každých 12 týdnů k rychlému poklesu hladiny markerů kostní resorpce (uNTX/Cr, sérový CTx), s mediánem poklesu markeru uNTX/Cr přibližně o 80 %, ke kterému došlo během 1 týdne bez závislosti na předchozí léčbě bisfosfonáty nebo na výchozí hladině uNTX/Cr. V klinických studiích fáze III u pacientů s pokročilými malignitami postihujícími kosti přetrvával medián poklesu uNTX/Cr přibližně o 80 % po dobu 49 týdnů léčby přípravkem XGEVA (120 mg každé Q4W).

#### Imunogenita

Při léčbě denosumabem nebyl v klinických studiích pozorován výskyt neutralizujících protilátek u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním nebo u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem. S použitím citlivé imunoanalýzy byly u < 1 % pacientů léčených denosumabem po dobu až 3 let nalezeny non-neutralizující vazebné protilátky, přičemž nebyly pozorovány změny ve farmakokinetice, toxicitě nebo klinické odpovědi.

#### Klinická účinnost a bezpečnost přípravku u pacientů s kostními metastázami solidních nádorů

Účinnost a bezpečnost přípravku XGEVA, podávaného subkutánně v dávce 120 mg každé 4 týdny, nebo kyseliny zoledronové v dávce 4 mg (dávka upravena pro sníženou funkci ledvin), podávané intravenózně každé 4 týdny, byly porovnávány ve třech randomizovaných dvojitě zaslepených kontrolovaných klinických studiích s aktivním komparátorem u pacientů dosud neléčených

intravenózně podávanými bisfosfonáty, trpících pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti: dospělí pacienti s karcinomem prsu (studie 1), pacienti s jinými solidními maligními nádory nebo mnohočetným myelomem (studie 2) a pacienti s kastračně rezistentním karcinomem prostaty (studie 3). V těchto aktivně kontrolovaných klinických studiích byla bezpečnost hodnocena u 5931 pacientů. Pacienti s ONJ nebo osteomyelitidou čelisti v anamnéze, pacienti s aktivním onemocněním chrupu nebo čelisti vyžadujícím chirurgický zákrok, pacienti s nezhojenými ranami po stomatologickém výkonu na chrupu či v dutině ústní nebo pacienti, u nichž byl plánován jakýkoliv invazivní stomatologický zákrok, nebyli způsobilí pro zařazení do těchto studií. Primární a sekundární cíle hodnotily výskyt jedné nebo více kostních příhod (SRE). Ve studiích prokazujících superioritu přípravku XGEVA vůči kyselině zoledronové byla pacientům poskytnuta nezaslepená XGEVA v předem specifikovaném dvouletém prodloužení léčebné fáze. SRE byla definována jako některá z následujících příhod: patologická fraktura (vertebrální nebo nevertebrální), radiační léčba kosti (včetně použití radioizotopů), kostní operace nebo míšní komprese.

Přípravek XGEVA snižoval riziko vzniku SRE a vícečetných SRE (první i následných) u pacientů s metastázami solidních nádorů do kostí (viz tab. 2).

**Tabulka 2. Výsledky účinnosti u pacientů s pokročilým maligním onemocněním postihujícím kosti**

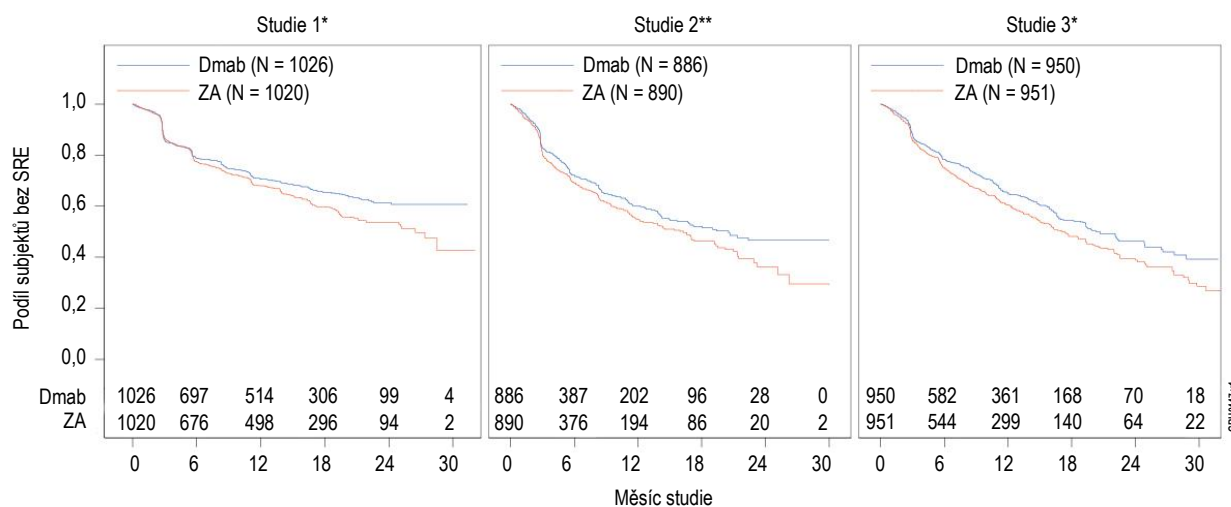
	Studie 1 Karcinom prsu		Studie 2 Jiné solidní nádory** nebo mnohočetný myelom		Studie 3 Karcinom prostaty		Kombinovaná analýza studií s pokročilým maligním nádorovým onemocněním	
	XGEVA	Kyselina zoledro- nová	XGEVA	Kyselina zoledro- nová	XGEVA	Kyselina zoledro- nová	XGEVA	Kyselina zoledro- nová
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
<b>První SRE</b>								
Medián (měsíce)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Rozdíl mediánů (měsíce)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Non-inferiorita / Superiorita p-hodnota	< 0,0001 <sup>†</sup> / 0,0101 <sup>†</sup>		0,0007 <sup>†</sup> / 0,0619 <sup>†</sup>		0,0002 <sup>†</sup> / 0,0085 <sup>†</sup>		< 0,0001 / < 0,0001	
Zastoupení subjektů (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
<b>První a následné SRE*</b>								
Průměrný počet/pac.	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Rate ratio (95% CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
Superiorita p-hodnota	0,0012 <sup>†</sup>		0,1447 <sup>†</sup>		0,0085 <sup>†</sup>		< 0,0001	
SMR za rok	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
<b>První SRE nebo HCM</b>								
Medián (měsíce)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Superiorita p-hodnota	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	

	Studie 1 Karcinom prsu		Studie 2 Jiné solidní nádory** nebo mnohočetný myelom		Studie 3 Karcinom prostaty		Kombinovaná analýza studií s pokročilým maligním nádorovým onemocněním	
	XGEVA	Kyselina zoledronová	XGEVA	Kyselina zoledronová	XGEVA	Kyselina zoledronová	XGEVA	Kyselina zoledronová
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
<b>První radioterapie kostí</b>								
Medián (měsíce)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95% CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	
Superiorita p-hodnota	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR (*not reached*) = nedosaženo; NA (*not available*) = není k dispozici; HCM (*hypercalcaemia of malignancy*) = hyperkalcemie při maligním onemocnění; SMR (*skeletal morbidity rate*) = výskyt skeletálních komplikací; HR (*hazard ratio*) = poměr rizik; RRR (*relative risk reduction*) = snížení relativního rizika; † Adjustované p-hodnoty jsou uvedeny pro studie 1, 2 a 3 (první SRE a první a následné SRE coby cíle – *endpoints*); \*Evidenze všech kostních příhod v čase; započítávají se pouze případy vyskytující se ≥ 21 dní po předchozí příhodě.

\*\* Včetně nemalobuněčného karcinomu plic, karcinomu ledvin, kolorektálního karcinomu, malobuněčného karcinomu plic, karcinomu močového měchýře, karcinomu oblasti hlavy a krku, karcinomu GI/urogenitální oblasti a jiných, kromě karcinomu prsu a prostaty.

**Obrázek 1. Kaplan-Meierovy křivky doby do výskytu první SRE během studie (*first on-study SRE*)**



Dmab = Denosumab 120 mg Q4W

ZA = kyselina zoledronová 4 mg Q4W

N = počet randomizovaných pacientů

\* = statisticky významná superiorita; \*\* = statisticky významná non-inferiorita

### Progrese onemocnění a celková doba přežití s metastázami solidních nádorů do kostí

Progrese onemocnění při léčbě přípravkem XGEVA a kyselinou zoledronovou byla obdobná ve všech třech studiích a v prespecifikované kombinované analýze všech tří studií.

Ve studiích 1, 2 a 3 bylo celkové přežití vyrovnané mezi přípravkem XGEVA a kyselinou zoledronovou u pacientů s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti: pacienti s karcinomem prsu (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 0,95 [0,81; 1,11]), pacienti s karcinomem prostaty (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 1,03 [0,91; 1,17]), a pacienti s jinými solidními nádory nebo mnohočetným myelomem (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 0,95 [0,83; 1,08]). Post-hoc analýza ve studii 2 (pacienti s jinými solidními nádory nebo mnohočetným myelomem)

zkoumala celkovou dobu přežití u 3 typů nádorů, použitých ke stratifikaci (nemalobuněčný plicní karcinom, mnohočetný myelom a ostatní). Celková doba přežití byla při léčbě přípravkem XGEVA delší u nemalobuněčného karcinomu plic (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702), při léčbě kyselinou zoledronovou delší u mnohočetného myelomu (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) a obdobná pro přípravek XGEVA i kyselinu zoledronovou u ostatních typů nádorů (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 1,08 (0,90; 1,30); n = 894). Tato studie nesledovala prognostické faktory ani protinádorovou léčbu. V kombinované prespecifikované analýze studií 1, 2 a 3 byla celková doba přežití u přípravku XGEVA a kyseliny zoledronové obdobná (poměr rizik [HR] při 95% CI byl 0,99 [0,91; 1,07]).

### Účinek na bolest

Doba do ústupu bolesti (tj. pokles o  $\geq 2$  body z výchozí úrovně na škále bolesti BPI-SF) byla při léčbě denosumabem i kyselinou zoledronovou v každé studii a integrovaných analýzách obdobná.

V post-hoc analýze kombinovaných souborů dat byl medián doby do zhoršení bolesti ( $> 4$  body na škále bolesti) u pacientů s výchozí mírnou bolestí nebo bez bolesti delší u přípravku XGEVA než u kyseliny zoledronové (198 versus 143 dní) ( $p = 0,0002$ ).

### Klinická účinnost u pacientů s mnohočetným myelomem

XGEVA byla hodnocena v mezinárodní randomizované (1:1) dvojitě zaslepené aktivně kontrolované studii srovnávající přípravek XGEVA s kyselinou zoledronovou u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem, studie 4.

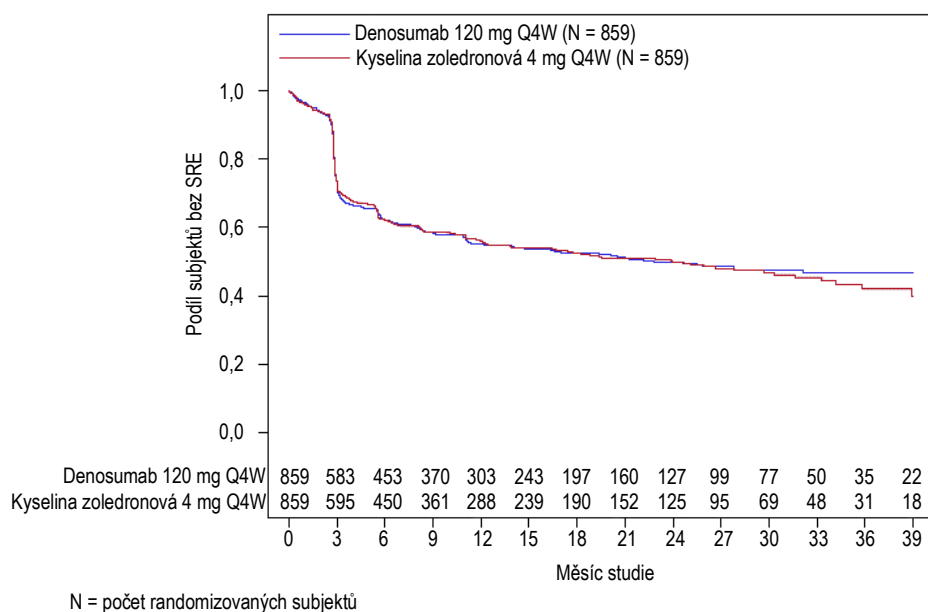
V této studii bylo randomizováno 1718 pacientů s mnohočetným myelomem s alespoň jednou kostní lézí, kteří dostávali 120 mg přípravku XGEVA subkutánně každé 4 týdny (Q4W) nebo 4 mg kyseliny zoledronové intravenózně (i.v.) každé 4 týdny (dávka byla upravena pro funkci ledvin). Primárním výsledným ukazatelem bylo prokázání non-inferiority doby do první kostní příhody (SRE) během studie v porovnání s kyselinou zoledronovou. Sekundární výsledné ukazatele zahrnovaly superioritu doby do výskytu první SRE, superioritu doby do výskytu první a následující SRE a celkové přežití. SRE byla definována jako některá z následujících příhod: patologická fraktura (vertebrální nebo nevertebrální), radiační léčba kostí (včetně použití radioizotopů), kostní operace nebo míšní komprese.

V obou studijních ramenech 54,5 % pacientů plánovalo podstoupit autologní transplantaci PBSC, 95,8 % pacientů použilo/plánovalo použít novou antimyelomovou látku (nové terapie zahrnují bortezomib, lenalidomid nebo thalidomid) v první linii léčby a 60,7 % pacientů mělo předchozí SRE. Počet pacientů v obou studijních ramenech se stádiem I, II a III podle ISS v době stanovení diagnózy byl 32,4 %; 38,2 % a 29,3 % v příslušném pořadí.

Medián počtu podaných dávek byl 16 pro přípravek XGEVA a 15 pro kyselinu zoledronovou.

Výsledky účinnosti ze studie 4 jsou uvedeny na obrázku 2 a v tabulce 3.

**Obrázek 2. Kaplan-Meierova křivka pro dobu do výskytu první SRE během studie u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem**



**Tabulka 3. Výsledky účinnosti pro přípravek XGEVA v porovnání s kyselinou zoledronovou u pacientů s nově diagnostikovaným mnohočetným myelomem**

	<b>XGEVA (n = 859)</b>	<b>Kyselina zoledronová (n = 859)</b>
<b>První SRE</b>		
Počet pacientů, kteří měli SRE (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Medián doby do výskytu SRE (měsíce)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Poměr rizik (95% CI)	0,98 (0,85; 1,14)	
<b>První a následující SRE</b>		
Průměrný počet příhod na pacienta	0,66	0,66
Poměr rizik (95% CI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Míra skeletální morbidity za rok	0,61	0,62
<b>První SRE nebo HCM</b>		
Medián doby (měsíce)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Poměr rizik (95% CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
<b>První radioterapie kosti</b>		
Poměr rizik (95% CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
<b>Celkové přežití</b>		
Poměr rizik (95% CI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = nelze odhadnout

HCM = hyperkalcemie při maligním onemocnění

**Klinická účinnost a bezpečnost u dospělých a dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem**

Bezpečnost a účinnost přípravku XGEVA byla zkoumána ve dvou nezaslepených jednoramenných klinických studiích fáze II (studie 5 a 6), které zahrnovaly 554 pacientů s velkobuněčným kostním

nádorem, který byl buď neresekabilní, nebo u kterého by byla chirurgická resekce spojena se závažnou morbiditou. Pacienti dostávali 120 mg přípravku XGEVA subkutánně každé 4 týdny s nárazovou dávkou 120 mg 8. a 15. den. Pacienti, kteří ukončili léčbu přípravkem XGEVA, poté vstoupili do fáze následného sledování bezpečnosti na dobu minimálně 60 měsíců. U pacientů, kteří zpočátku vykazovali odpověď na přípravek XGEVA (např. v případě recidivujícího onemocnění), byla povolena opakovaná léčba přípravkem XGEVA během následného sledování bezpečnosti.

Do studie 5 bylo zařazeno 37 dospělých pacientů s histologicky potvrzeným neresekabilním nebo rekurentním velkobuněčným kostním nádorem. Hlavním výsledným ukazatelem hodnocení byla míra odezvy, která byla definována buď jako alespoň 90% eliminace obrovských buněk vzhledem k výchozímu stavu (nebo úplná eliminace obrovských buněk v případech, kdy obrovské buňky představovaly <5 % nádorových buněk), nebo žádná progresivní léze na základě radiografických měření v případech, kdy histopatologie nebyla k dispozici. Z 35 pacientů zahrnutých do analýzy účinnosti zaznamenalo 85,7 % (95% CI: 69,7; 95,2) odpověď na léčbu přípravkem XGEVA. Všechny 20 pacientů (100 %) s histologickým vyšetřením splnilo kritéria pro odpověď. Ze zbývajících 15 pacientů nebyla u 10 (67 %) radiografickými měřeními zjištěna progresivní léze.

Do studie 6 bylo zařazeno 535 dospělých nebo dospívajících s vyvinutým skeletem s velkobuněčným kostním nádorem. Z těchto pacientů bylo 28 ve věku 12–17 let. Pacienti byli zařazeni do jedné ze tří kohort: do kohorty 1 byli zařazeni pacienti s chirurgicky neléčitelným onemocněním (např. sakrální, spinální nebo mnohočetné léze, včetně plicních metastáz); v kohortě 2 byli pacienti s chirurgicky léčitelným onemocněním, jejichž plánovaný chirurgický zákrok byl spojen s těžkou morbiditou (např. resekce kloubů, amputace končetin nebo hemipelvektomie); v kohortě 3 byli pacienti, kteří se dříve účastnili studie 5 a poté přešli do této studie. Primárním cílem bylo vyhodnotit bezpečnostní profil denosumabu u pacientů s velkobuněčným kostním nádorem. Sekundární výsledný ukazatel studie zahrnoval dobu do progresivního onemocnění (na základě hodnocení zkoušejícího) v kohortě 1 a podíl pacientů bez chirurgického zákroku v 6. měsíci v kohortě 2.

V kohortě 1 při konečné analýze mělo progresivní onemocnění 28 z 260 léčených pacientů (10,8 %). V kohortě 2 nepodstoupilo 219 z 238 (92,0 %; 95 % IS: 87,8 %, 95,1 %) hodnotitelných pacientů léčených přípravkem XGEVA chirurgický zákrok do 6. měsíce. Z 239 pacientů v kohortě 2 s cílovou lézí, která se ve výchozím hodnocení nebo během studie nenacházela v plicích nebo měkkých tkáních, nemusel být u celkem 82 pacientů (34,3 %) proveden chirurgický zákrok během studie. Celkově byly výsledky účinnosti u dospívajících s vyvinutým skeletem podobné těm, které byly pozorovány u dospělých.

### Účinek na bolest

V závěrečné společné analýze kohorty 1 a 2 byl zaznamenán klinicky významný pokles nejhorší bolesti (tj. pokles o  $\geq 2$  body oproti výchozímu stavu) u 30,8 % rizikových pacientů (tj. u těch, kteří měli na začátku skóre nejhorší bolesti  $\geq 2$ ) v průběhu 1. týdne léčby a  $\geq 50$  % v 5. týdnu. Tato zlepšení bolesti se udržela ve všech následných hodnoceních.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem XGEVA u všech podskupin pediatrické populace v prevenci kostních příhod u pacientů s kostními metastázami a u podskupin pediatrické populace ve věku do 12 let v léčbě velkobuněčného kostního nádoru (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Ve studii 6 byl přípravek XGEVA hodnocen v podskupině 28 dospívajících pacientů (ve věku 13–17 let) s velkobuněčným kostním nádorem, kteří měli vyvinutý skelet definovaný jako minimálně jedna vyvinutá dlouhá kost (např. uzavřená epifyzální růstová ploténka humeru), a tělesnou hmotnost  $\geq 45$  kg. U jednoho dospívajícího pacienta s chirurgicky neléčitelným onemocněním ( $n = 14$ ) došlo k recidivě onemocnění během úvodní léčby. Třináct ze 14 pacientů s chirurgicky léčitelným onemocněním, jejichž plánovaný chirurgický zákrok byl spojen s těžkou morbiditou, nepodstoupilo chirurgický zákrok do 6. měsíce.



## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po subkutánním podání činila biologická dostupnost přípravku 62 %.

### Biotransformace

Denosumab se skládá, stejně jako přirozené imunoglobuliny, pouze z aminokyselin a sacharidů a není proto pravděpodobné, že by byl eliminován metabolickými mechanismy v játrech. Předpokládá se, že jeho metabolismus a eliminace probíhají stejným způsobem a drahami jako clearance imunoglobulinů a výslednými produkty jsou nakonec malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

### Eliminace

U pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním, kteří dostávali opakovaně dávky 120 mg každé 4 týdny, byla pozorována přibližně dvojnásobná kumulace denosumabu v séru a ustáleného stavu (steady-state) bylo dosaženo za 6 měsíců, v souladu s farmakokinetikou nezávislou na čase. U subjektů s mnohočetným myelomem dostávajících 120 mg každé 4 týdny se medián nejnižších hladin v období mezi měsíci 6 a 12 lišil o méně než 8 %. U pacientů s velkobuněčným kostním nádorem, kteří dostávali 120 mg každé 4 týdny s nárazovou dávkou 8. a 15. den, bylo dosaženo rovnovážných hladin v průběhu prvního měsíce léčby. Mezi 9. a 49. týdnem se medián nejnižších hladin lišil o méně než 9 %. U pacientů, kterým byl přípravek podáván každé 4 týdny v dávce 120 mg vysazen, činil průměrný poločas 28 dní (rozmezí od 14 do 55 dní).

Populační farmakokinetická analýza neodhalila žádné klinicky významné změny systémové expozice denosumabu v ustáleném stavu (steady-state) pokud jde o věk (18 až 87 let), rasu/etnický původ (černoši, Hispánci, Asiaté i běloši), pohlaví nebo typ solidního nádoru nebo pacienty s mnohočetným myelomem. Zvyšující se tělesná hmotnost byla spojena se snížením systémové expozice a naopak. Tyto změny nebyly považovány za klinicky relevantní, neboť farmakodynamické účinky posuzované na základě markerů kostního obratu (bone turnover) byly konzistentní napříč širokou škálou tělesné hmotnosti.

### Linearita/nelinearita

Denosumab vykazoval při dávkování v širokém rozmezí dávek nelineární farmakokinetiku, avšak se vzestupy úměrnými dávkou při podávání dávek 60 mg (nebo 1 mg/kg) a vyšších. Tato nelinearita byla zřejmě způsobena saturovatelnou „target-mediated“ cestou eliminace, uplatňující se při nízkých koncentracích.

### Porucha funkce ledvin

Ve studiích s denosumabem (60 mg, n = 55 a 120 mg, n = 32), u pacientů bez pokročilého nádorového onemocnění, ale s různými stupni funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, neměl stupeň poruchy funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku denosumabu; proto kvůli poruše funkce ledvin není potřeba upravovat dávku. Léčba přípravkem XGEVA nevyžaduje monitorování renálních funkcí.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné specifické studie. Monoklonální protilátky nejsou obecně vylučovány prostřednictvím jaterního metabolismu. Nepředpokládá se, že by porucha funkce jater ovlivnila farmakokinetiku denosumabu.

## Starší pacienti

V bezpečnosti a účinnosti přípravku nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly mezi staršími a mladšími pacienty. Kontrolované klinické studie přípravku XGEVA u pacientů nad 65 let s pokročilým maligním nádorovým onemocněním postihujícím kosti prokázaly obdobnou účinnost a bezpečnost u starších i mladších pacientů. U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat.

## Pediatrická populace

U dospívajících (ve věku 12–17 let) s vyvinutým skeletem a s velkobuněčným kostním nádorem, kteří dostávali 120 mg každé 4 týdny s nárazovou dávkou 8. a 15. den, byla farmakokinetika denosumabu podobná jako u dospělých pacientů s GCTB.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Vzhledem k tomu, že biologická aktivita denosumabu u zvířat je charakteristická pro nehumánní primáty, byly k hodnocení farmakodynamických vlastností denosumabu na zvířecím modelu (hlodavci) používány geneticky modifikované (knokautované) myši nebo jiné biologické inhibitory RANK a RANKL, jako jsou OPG-Fc a RANK-Fc.

Na myších modelech kostních metastáz lidského estrogen-receptor pozitivního a negativního karcinomu prsu, karcinomu prostaty a nemalobuněčného karcinomu plic redukoval OPG-Fc osteolytické, osteoblastické a smíšené léze, zpomaloval tvorbu *de novo* vznikajících kostních metastáz a brzdil růst kostních nádorů. Při kombinaci OPG-Fc s hormonální léčbou (tamoxifen) nebo chemoterapií (docetaxel) docházelo u těchto modelů k aditivní inhibici růstu kostních metastáz karcinomu prsu, prostaty nebo plic. Na myším modelu indukce nádoru mléčné žlázy snižoval RANK-Fc hormonálně indukovanou proliferaci epitelu mléčné žlázy a zpomaloval tvorbu nádorů.

Standardní vyšetření genotoxického potenciálu denosumabu nebyla provedena, neboť tato vyšetření nejsou pro tuto molekulu relevantní. Vzhledem k charakteru denosumabu je však nepravděpodobné, že by měl jakýkoliv potenciál genotoxicity.

Kancerogenní potenciál denosumabu nebyl v dlouhodobých studiích na zvířatech hodnocen.

Ve studiích toxicity jednorázových a opakovaných dávek u makaků jávských neměly dávky denosumabu, které vedly k systémové expozici 2,7 až 15krát vyšší, než jaké je dosahováno po podání doporučených dávek u člověka, žádný vliv na fyziologii kardiovaskulární soustavy, mužskou ani ženskou fertilitu a nevyvolaly ani žádnou specifickou toxickou reakci u cílových orgánů.

Ve studii u makaků jávských nevykazoval denosumab v období odpovídajícím prvnímu trimestru těhotenství při systémové expozici 9krát vyšší, než jaké je dosahováno po podání doporučených dávek u člověka, žádné toxické účinky na samici či poškození plodu v období odpovídajícím prvnímu trimestru, ačkoliv u plodu nebyly vyšetřeny lymfatické uzliny.

V další studii byl zjištěn u makaků jávských, kteří dostávali denosumab po dobu březosti při systémové expozici 12krát vyšší, než je dávka u člověka, zvýšený výskyt narozených mrtvých plodů a postnatální mortality; abnormální růst kostí vedoucí k jejich nižší pevnosti, snížená hematopoeza a chybné postavení zubů; chybějící periferní lymfatické uzliny; a pomalejší neonatální růst. Nebyla stanovena hladina, při níž ještě nebyly zjištěny reprodukční nežádoucí účinky. Po 6 měsících po narození se kostní změny upravily a nebyl zjištěn žádný vliv na prořezávání zubů. Účinky na lymfatické uzliny a chybné postavení zubů však přetrvávaly a u jednoho zvířete byla pozorována minimální až střední mineralizace v různých tkáních (souvislost s léčbou není jasná). Nebylo prokázáno poškození matek před porodem; nežádoucí účinky se při porodu vyskytly u matek vzácně. Vývoj mléčné žlázy u matek byl normální.

V preklinických studiích, zabývajících se kvalitou kostí u opic dlouhodobě léčených denosumabem, bylo snížení kostního obratu spojeno se zlepšením pevnosti kosti a normálním histologickým obrazem kosti.

U samců myši geneticky modifikovaných k expresi humánního RANKL (tzv. „knock-in myši“), kteří byli vystaveni transkortikální fraktuře, denosumab zpomalil (oproti kontrole) odbourání chrupavky a remodelaci kostního svalku, biomechanická pevnost však nebyla nepříznivě ovlivněna.

V preklinických studiích na knokautovaných myších postrádajících RANK nebo RANKL byla pozorována absence laktace v důsledku inhibice zrání mléčné žlázy (lobuloalveolární vývoj žlázy v průběhu březosti) a poškození tvorby lymfatických uzlin. Novorozené knokautované myši postrádající RANK nebo RANKL měly nižší tělesnou hmotnost, snížený růst kosti, abnormality růstových plotének a nedostatečné prořezávání zubů. Snížený růst kosti, abnormality růstových plotének a nedostatečné prořezávání zubů byly pozorovány také ve studiích novorozených potkanů, kterým byly podávány inhibitory RANKL. Tyto změny byly po vysazení inhibitoru RANKL částečně reverzibilní. Dospívající primáti, kterým byl podáván denosumab ve 2,7 a 15násobku klinické expozice (dávka 10 a 50 mg/kg), měli abnormality růstových plotének. Léčba denosumabem může tedy narušit růst kostí u dětí s otevřenými růstovými ploténkami a může i bránit prořezávání zubů.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Injekční lahvička

Ledová kyselina octová\*

Hydroxid sodný (k úpravě pH)\*

Sorbitol (E 420)

Polysorbát 20

Voda pro injekci

\* Acetátový (octanový) pufr vznikne smícháním kyseliny octové a hydroxidu sodného

#### Předplněná injekční stříkačka

Ledová kyselina octová\*

Hydroxid sodný (k úpravě pH)\*

Sorbitol (E 420)

Fenylalanin†

Polysorbát 20

Voda pro injekci

\* Acetátový (octanový) pufr vznikne smícháním kyseliny octové a hydroxidu sodného

† Obsažen pouze v jednodávkové předplněné injekční stříkačce, která obsahuje 120 mg denosumabu v 1,0 ml roztoku

### 6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Jakmile je přípravek XGEVA vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původním obalu, nedávejte jej zpět do chladničky. Musí být použit během těchto 30 dní.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Injekční lahvičku nebo předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Injekční lahvička

1,7 ml roztoku v injekční lahvičce k jednorázovému použití vyrobené ze skla třídy I, s elastomerní zátkou potaženou fluoropolymerem, hliníkovým uzávěrem s odtrhovacím víčkem.

Balení obsahuje jednu, tři nebo čtyři injekční lahvičky.

### Předplněná injekční stříkačka

1 ml roztoku v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití vyrobené ze skla třídy I s pístovou zátkou (brombutylová pryž) a jehlou z nerezové oceli velikosti 27 gauge s automatickým chráničem jehly.

Balení s jednou, třemi nebo čtyřmi předplněnými injekčními stříkačkami s chráničem jehly.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Krabička obsahuje pokyny k použití přípravku a zacházení s ním.
- Roztok přípravku XGEVA před podáním pečlivě vizuálně zkontrolujte. Roztok může obsahovat stopové množství průhledných až bílých bílkovinných částic. Roztok nepodávejte, pokud je zakalený, má odlišnou barvu nebo obsahuje velké množství částic či cizorodých pevných částic.
- Přípravkem netřepejte.
- Abyste předešli nepříjemným pocitům v místě vpichu, nechte injekční lahvičku nebo předplněnou injekční stříkačku před podáním přípravku dosáhnout pokojové teploty (do 25 °C) a roztok aplikujte pomalu.
- Má být aplikován celý obsah injekční lahvičky nebo předplněné injekční stříkačky.
- Pokud používáte injekční lahvičku pro podání denosumabu, doporučuje se použít injekční jehlu 27 gauge.
- Injekční lahvička nemá být opakovaně propichována.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/703/001  
EU/1/11/703/002  
EU/1/11/703/003  
EU/1/11/703/004  
EU/1/11/703/005  
EU/1/11/703/006

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 13. července 2011  
Datum posledního prodloužení registrace: 4. dubna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

leden 2024

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.