

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

XGEVA 120 mg roztwór do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

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

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym z linii komórkowej ssaków (komórek jajnika chomika chińskiego) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

1,7 ml roztworu zawiera 78 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

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

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości (patrz punkt 5.1).

Leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

#### Dawkowanie

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

Pacjenci leczeni produktem XGEVA powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

*Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości*

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

*Guz olbrzymiokomórkowy kości*

Zalecana dawka produktu XGEVA wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. W 8. i 15. dniu pierwszego miesiąca leczenia podaje się dodatkowe dawki wynoszące 120 mg.

Pacjenci uczestniczący w II fazie badania klinicznego, po przebytej całkowitej resekcji guza olbrzymiokomórkowego kości, byli leczeni przez dodatkowe 6 miesięcy po operacji, zgodnie z protokołem badania.

Pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości należy regularnie badać, aby upewnić się, że wciąż odnoszą oni korzyści z leczenia. U pacjentów przyjmujących produkt XGEVA nie oceniono skutku przerwania lub zaprzestania leczenia, jednakże ograniczone dane dotyczące tych pacjentów nie wskazują na możliwość wystąpienia efektu z „odbicia” po zakończeniu leczenia.

*Zaburzenia czynności nerek*

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 dotyczący zaleceń kontrolowania stężenia wapnia, 4.8 i 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*

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

*Pacjenci w podeszłym wieku (wiek  $\geq$  65 lat)*

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

*Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu XGEVA u dzieci (w wieku  $<$  18 lat) nie zostały ustalone, z wyjątkiem młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości.

Nie zaleca się stosowania produktu XGEVA u dzieci (w wieku  $<$  18 lat), z wyjątkiem młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości (patrz punkt 4.4).

Leczenie młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u której występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u której zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie: dawkowanie jest takie samo jak dla pacjentów dorosłych.

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

Sposób podawania

Do podawania podskórnego.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Ciężka, nieleczona hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Suplementacja wapnia i witaminy D

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

#### Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem XGEVA konieczne jest skorygowanie istniejącej hipokalcemii. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia produktem XGEVA. Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić (i) przed podaniem pierwszej dawki produktu XGEVA, (ii) w okresie 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki, (iii) jeśli wystąpią objawy wskazujące na hipokalcemię (objawy - patrz punkt 4.8). Dodatkową kontrolę stężenia wapnia należy rozważyć także podczas leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii lub jeżeli wymaga tego stan pacjenta.

Pacjentów należy zachęcać do zgłaszania objawów wskazujących na hipokalcemię. Jeżeli hipokalcemia wystąpi w trakcie leczenia produktem XGEVA, konieczne może być zastosowanie dodatkowej suplementacji wapnia i dodatkowego monitorowania.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem) (patrz punkt 4.8); większość przypadków występowała w okresie pierwszych tygodni leczenia, lecz mogą one wystąpić także w późniejszym czasie.

#### Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub otrzymujący dializoterapię są narażeni na większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii i towarzyszącego jej zwiększenia stężenia hormonu przytarczyc jest tym większe, im wyższy jest stopień nasilenia zaburzeń czynności nerek. Regularne kontrolowanie stężenia wapnia w tej grupie pacjentów jest szczególnie ważne.

#### Martwica kości szczęki (ONJ)

U pacjentów otrzymujących produkt XGEVA odnotowano często przypadki martwicy kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia powinno zostać odroczone u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi uszkodzeniami tkanek miękkich w jamie ustnej. Przed rozpoczęciem leczenia denosumabem zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i przeprowadzenie stomatologicznych zabiegów zapobiegawczych oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Następujące czynniki ryzyka powinny zostać uwzględnione w trakcie oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko w przypadku silniejszych substancji), droga podania (większe ryzyko dla podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej;
- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu;
- terapie towarzyszące: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi;
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, uprzednio występująca choroba zębów, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcje zębów).

Podczas leczenia denosumabem wszyscy pacjenci powinni dbać o właściwą higienę jamy ustnej, mieć zapewnioną rutynową opiekę stomatologa oraz niezwłocznie zgłaszać wszelkie objawy występujące w obrębie jamy ustnej, w tym ruchomość zębów, ból lub obrzęk albo niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne powinny być wykonywane wyłącznie po dokładnym rozważeniu i powinno unikać się ich wykonywania w bliskim okresie do podania produktu XGEVA.

Plan leczenia pacjentów, u których wystąpi ONJ, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym i stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania produktu XGEVA do czasu wyleczenia i, jeśli to możliwe, ograniczenia czynników ryzyka.

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania denosumabu zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie kortykosteroidów oraz chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących denosumab, u których występują objawy ze strony uszu, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

#### Atypowe złamania kości udowej

U pacjentów otrzymujących denosumab zgłaszano atypowe złamania kości udowej (patrz punkt 4.8). Atypowe złamania kości udowej mogą wystąpić w związku z niewielkim urazem okolicy podkrętarzowej i trzonu kości udowej lub bez związku z urazem. Złamania te mają charakterystyczny obraz radiograficzny. Atypowe złamania kości udowej zgłaszano również u pacjentów z niektórymi chorobami współistniejącymi (np. niedobór witaminy D, reumatoidalne zapalenie stawów, hipofosfatazja) i u pacjentów stosujących niektóre produkty lecznicze (np. bisfosfoniany, glikokortykosteroidy, inhibitory pompy protonowej). Takie zdarzenia występowały także bez związku z terapią antyresorpcyjną. Podobne złamania, zgłaszane w związku ze stosowaniem bisfosfonianów są często obustronne; dlatego u pacjentów leczonych denosumabem, którzy doznali złamania trzonu kości udowej, powinna zostać oceniona druga kość udowa. U pacjentów leczonych produktem XGEVA, u których podejrzewa się wystąpienie atypowego złamania kości udowej, należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu określenia stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta. Podczas leczenia denosumabem wskazane jest, aby pacjenci byli poinformowani o potrzebie zgłaszania wystąpienia nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. U pacjentów, u których występują takie objawy, powinno się przeprowadzić badanie w kierunku niekompletnego złamania kości udowej.

### Hiperkalcemia po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości i u pacjentów z układem kostnym w fazie wzrostu

W okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych produktem XGEVA zgłaszano klinicznie istotną hiperkalcemię wymagającą hospitalizacji i powikłaną ostrym uszkodzeniem nerek.

Po przerwaniu terapii należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperkalcemii, rozważyć wykonywanie okresowych badań stężenia wapnia w surowicy oraz ponownie ocenić potrzebę suplementacji wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania produktu XGEVA u pacjentów z układem kostnym w fazie wzrostu (patrz punkt 4.2). W tej grupie pacjentów zgłaszano również klinicznie istotną hiperkalcemię w okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy po przerwaniu terapii.

### Inne

Pacjenci leczeni produktem XGEVA nie powinni być równocześnie leczeni innymi produktami leczniczymi zawierającymi denosumab (z powodu osteoporozy).

Pacjenci leczeni produktem XGEVA nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

Uzłośliwienie guza olbrzymiokomórkowego kości lub progresja do choroby przerzutowej jest zdarzeniem występującym niezbyt często i znanym ryzykiem u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości. Pacjentów należy obserwować w kierunku radiologicznych oznak nowotworu złośliwego oraz nowego ogniska rozrzedzenia struktury kostnej lub osteolizy. Dostępne dane kliniczne nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka złośliwienia u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych produktem XGEVA.

### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadką dziedziczną nietolerancją fruktozy nie powinni otrzymywać tego produktu leczniczego.

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

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania denosumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt XGEVA nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących metod antykoncepcyjnych. Kobietom należy doradzić, aby nie zachodziły w ciążę podczas leczenia produktem XGEVA oraz w okresie przynajmniej 5 miesięcy od jego zakończenia. Wpływ produktu XGEVA będzie większy w drugim i trzecim trymestrze ciąży, ponieważ przeciwciała monoklonalne są transportowane przez łożysko w sposób liniowy w miarę rozwoju ciąży; największa ich ilość jest przenoszona w trzecim trymestrze.

#### Karmienie piersią

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

#### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

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

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa jest spójny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach produktu XGEVA.

Po podaniu produktu XGEVA bardzo często odnotowywano hipokalcemię, przede wszystkim w ciągu pierwszych 2 tygodni. Hipokalcemia może być ciężka i objawowa (patrz punkt 4.8 - omówienie wybranych działań niepożądanych). Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy było na ogół odpowiednio wyrównywane przez suplementację wapnia i witaminy D. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi produktu XGEVA są bóle mięśniowo-szkieletowe. U pacjentów otrzymujących produkt XGEVA odnotowano często przypadki martwicy kości szczęki (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.8 – opis wybranych działań niepożądanych).

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w czterech badaniach klinicznych III fazy, dwóch badaniach klinicznych II fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu klasyfikowano w oparciu o częstość występowania (patrz Tabela 1): bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania i układów narządowych działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, szpiczakiem plazmocytowym lub z guzem olbrzymiokomórkowym kości**

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy)	Często	Nowy nowotwór pierwotny <sup>1</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość na lek <sup>1</sup>
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna <sup>1</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hipokalcemia <sup>1, 2</sup>
	Często	Hipofosfatemia
	Niezbyt często	Hiperkalcemia po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości <sup>3</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Bardzo często	Duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka
	Często	Ekstrakcja zęba
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Nadmierna potliwość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>1</sup>
	Często	Martwica kości szczęki <sup>1</sup>
	Rzadko	Atypowe złamania kości udowej <sup>1</sup>
	Nieznana	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup> Patrz punkt Omówienie wybranych działań niepożądanych

<sup>2</sup> Patrz punkt Inne szczególne populacje pacjentów

<sup>3</sup> Patrz punkt 4.4

<sup>4</sup> Efekt klasy terapeutycznej

#### Omówienie wybranych działań niepożądanych

##### *Hipokalcemia*

W badaniach klinicznych, dotyczących profilaktyki zdarzeń związanych z układem kostnym, odnotowano częstsze występowanie hipokalcemii wśród osób leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy.

Hipokalcemia występowała najczęściej w badaniu fazy III u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Występowanie hipokalcemii zgłoszono u 16,9% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 12,4% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia wystąpiło u 1,4% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,6% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 0,1% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, hipokalcemię zaobserwowano u 9,6% pacjentów leczonych produktem XGEVA i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

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



W dwóch jednoramiennych badaniach fazy II z udziałem pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości hipokalcemia wystąpiła u 5,7% pacjentów. Żadne z działań niepożądanych nie zostało uznane za ciężkie.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem); większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Do klinicznych objawów ciężkiej objawowej hipokalcemii należą: wydłużenie odcinka QT, tężyczka, drgawki i zaburzenia świadomości (w tym śpiączka) (patrz punkt 4.4). Do objawów hipokalcemii obserwowanych podczas badań klinicznych należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenia, kurcze i skurcze mięśni.

#### *Martwica kości szczęki (ONJ)*

W badaniach klinicznych częstość występowania ONJ była wyższa przy dłuższej ekspozycji na produkt; ONJ była również diagnozowana po zakończeniu leczenia produktem XGEVA z większością przypadków występujących w ciągu 5 miesięcy od podania ostatniej dawki. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z ONJ lub zapaleniem kości i szpiku w obrębie szczęki w wywiadzie, aktywną chorobą zębów lub szczęki wymagającą zabiegu chirurgicznego, pacjentów po przebytym zabiegu chirurgicznym zębów lub jamy ustnej, u których nie doszło jeszcze do wygojenia ran i pacjentów, u których planowany jest inwazyjny zabieg stomatologiczny.

W badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki zdarzeń związanych z układem kostnym odnotowano częstsze występowanie martwicy kości szczęki wśród osób leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy. Martwica kości szczęki występowała najczęściej w badaniu fazy III u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. W fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby w tym badaniu martwicę kości szczęki potwierdzono u 5,9% pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu stosowania 19,4 miesiąca; zakres od 1 do 52) i u 3,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. W momencie ukończenia fazy leczenia metodą podwójnie ślepej próby w tym badaniu częstość występowania przypadków potwierdzonej martwicy kości szczęki skorygowana względem pacjento-lat obserwacji (liczba zdarzeń przypadająca na 100 pacjento-lat) w grupie leczonej produktem XGEVA (mediana czasu stosowania 19,4 miesiąca; zakres od 1 do 52) wyniosła 2,0% w pierwszym roku leczenia, 5,0% w drugim roku, a następnie 4,5% rocznie. Mediana czasu do wystąpienia martwicy kości szczęki, wyniosła 18,7 miesiąca (zakres: 1 - 44).

W podstawowym etapie leczenia w trzech badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, wystąpienie ONJ potwierdzono u 1,8% pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu ekspozycji wyniosła 12,0 miesięcy; zakres: 0,1 – 40,5) i u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była zbliżona dla obu grup badanych. Wśród pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ większość (81% w obu grupach pacjentów) przeszła ekstrakcję zęba, nie zachowywała odpowiedniej higieny jamy ustnej i (lub) stosowała aparaty nazębne. Większość pacjentów otrzymywała w danym momencie lub wcześniej chemioterapię.

Badania z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub rakiem gruczołu krokowego obejmowały fazę wydłużenia leczenia produktem XGEVA (mediana całkowitej ekspozycji wyniosła 14,9 miesiąca; zakres: 0,1 – 67,2). Podczas fazy wydłużenia leczenia, ONJ potwierdzono u 6,9% pacjentów z rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego.

Skorygowana o pacjento-lata całkowita częstość występowania (liczba zdarzeń na 100 pacjento-lat) potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1% w pierwszym roku leczenia, 3,7% w drugim roku leczenia, a następnie 4,6% rocznie. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 20,6 miesiąca (zakres: 4 – 53).

W dwóch badaniach klinicznych fazy II prowadzonych bez grupy kontrolnej z udziałem pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości, ONJ wystąpiła u 2,3% (12 z 523) pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana całkowitej ekspozycji wyniosła 20,3 miesiąca; zakres: 0 – 83,4).

Skorygowana o pacjento-lata częstość występowania ONJ wyniosła 0,2% w pierwszym roku leczenia i 1,7% w drugim roku leczenia. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 19,4 miesiąca (zakres: 11 - 40). Biorąc pod uwagę czas trwania ekspozycji, dostępne dane dotyczące pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości są niewystarczające do dokonania oceny ryzyka ONJ w okresie dłuższym niż 2 lata.

W badaniu klinicznym fazy III u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (populacja pacjentów, dla których produkt XGEVA nie jest wskazany), przy dłuższej ekspozycji na leczenie trwającej do 7 lat skorygowana o pacjento-lata częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1% w pierwszym roku leczenia, 3,0% w drugim roku leczenia, a w następnych latach 7,1% w ciągu roku.

#### *Reakcje nadwrażliwości związane z lekiem*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszane były przypadki nadwrażliwości, w tym rzadkie reakcje anafilaktyczne, u pacjentów przyjmujących produkt XGEVA.

#### *Atypowe złamania kości udowej*

W programie badań klinicznych, u pacjentów leczonych denosumabem rzadko zgłaszano atypowe złamania kości udowej (patrz punkt 4.4).

#### *Ból mięśniowo-szkieletowy*

W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących produkt XGEVA obserwowano występowanie bólu mięśniowo-szkieletowego, w tym przypadków bólu o bardzo dużym nasileniu. W badaniach klinicznych ból mięśniowo-szkieletowy obserwowano bardzo często zarówno w grupie przyjmującej denosumab, jak i w grupie leczonej kwasem zoledronowym. Ból mięśniowo-szkieletowy prowadzący do przerwania terapii badanym lekiem występował niezbyt często.

#### *Nowe pierwotne nowotwory złośliwe*

W fazach leczenia pierwotnego w warunkach podwójnie ślepej próby, w ramach czterech badań klinicznych III fazy z grupami kontrolnymi otrzymującymi substancję czynną, prowadzonych z udziałem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi kości, nowe pierwotne nowotwory złośliwe stwierdzono u 54 z 3691 (1,5%) pacjentów leczonych produktem XGEVA (mediana czasu ekspozycji — 13,8 miesiąca; zakres — 1,0–51,7) i 33 z 3688 (0,9%) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (mediana czasu ekspozycji — 12,9 miesiąca; zakres — 1,0–50,8).

Częstość skumulowana na koniec pierwszego roku leczenia wyniosła 1,1% w przypadku denosumabu i 0,6% w przypadku kwasu zoledronowego.

Nie stwierdzono żadnej szczególnej prawidłowości w zakresie poszczególnych nowotworów czy grup nowotworów, która byłaby zależna od stosowanej substancji czynnej.

#### Dzieci i młodzież

Produkt XGEVA badano w otwartym badaniu z udziałem 18 pacjentów z dojrzałym układem kostnym, u których występował guz olbrzymiokomórkowy kości. Na podstawie dostępnych ograniczonych danych można stwierdzić, że profil działań niepożądanych jest zbliżony do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie istotnej klinicznie hiperkalcemii po przerwaniu terapii u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

## Inne szczególne populacje pacjentów

### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, ale z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub u pacjentów dializowanych występowało większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii w przypadku braku suplementacji wapnia. Ryzyko rozwoju hipokalcemii podczas leczenia produktem XGEVA jest tym większe, im wyższy jest stopień zaburzeń czynności nerek. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, u 19% pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz u 63% pacjentów dializowanych wystąpiła hipokalcemia pomimo suplementacji wapnia. Całkowita częstość występowania klinicznie istotnej hipokalcemii wyniosła 9%.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych przyjmujących produkt XGEVA obserwowano również zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek szczególnie ważne jest kontrolowanie stężenia wapnia i zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

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

Guzy olbrzymiokomórkowe kości charakteryzują się obecnością nowotworowych komórek zrębowych wykazujących ekspresję ligandu RANK oraz podobnych do osteoklastów komórek olbrzymich wykazujących ekspresję RANK. U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości denosumab wiąże się z ligandem RANK, w wyniku czego dochodzi do istotnej redukcji lub eliminacji komórek olbrzymich podobnych do osteoklastów. W konsekwencji ograniczona zostaje osteoliza, a proliferacyjne podścielisko guza zastępowane jest nieproliferacyjną, zróżnicowaną, gęsto utkaną nową tkanką kostną.

### Działania farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych II fazy z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, którym podawano produkt XGEVA podskórnice (sc.) co 4 tygodnie (4QW) lub co 12 tygodni, obserwowano szybkie zmniejszanie się ilości markerów resorpcji kości (uNTx/Cr, CTx w osoczu). Średnie zmniejszenie (mediana) wyniosło około 80% dla uNTx/Cr i wystąpiło w ciągu jednego tygodnia, bez względu na wcześniejsze leczenie bisfosfonianami lub poziom początkowy uNTx/Cr. W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości średnie zmniejszenie (mediana) stężenia uNTx/Cr o około 80% utrzymywało się przez 49 tygodni leczenia produktem XGEVA (120 mg co 4 tygodnie).

### Immunogenność

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

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 120 mg produktu XGEVA podawanego podskórnice co 4 tygodnie i 4 mg kwasu zoledronowego (dawka dostosowana do zmniejszonej sprawności nerek) podawanego dożylnie co 4 tygodnie porównano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej bisfosfonianami podawanymi dożylnie z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Do badań włączono dorosłych z rakiem piersi (badanie 1.), innymi guzami litymi lub szpiczakiem plazmocytowym (badanie 2.) i opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (badanie 3.). Bezpieczeństwo stosowania produktu zostało ocenione u 5931 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych kontrolowanych aktywnym leczeniem. Do badań nie włączono pacjentów, u których występowały: ONJ lub zapalenie kości i szpiku w obrębie szczęki w wywiadzie, stan chorobowy zębów lub szczęki wymagający zabiegu chirurgicznego, niezagojone stany po zabiegach operacyjnych zębów/jamy ustnej lub jakakolwiek planowana inwazyjna procedura stomatologiczna. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wystąpienie jednego lub więcej powikłań kostnych (ang. skeletal related event, SRE). Pacjentom biorącym udział w badaniach, w których wykazano przewagę (superiority) produktu XGEVA nad kwasem zoledronowym, zaproponowano leczenie produktem XGEVA w otwartym, wcześniej określonym, 2-letnim przedłużeniu badania. Zdarzenie związane z układem kostnym zdefiniowano jako wystąpienie którejkolwiek z następujących sytuacji: stwierdzenie patologicznego złamania kości (kręgosłupa lub innych kości), radioterapia układu kostnego (także z zastosowaniem radioizotopów), zabieg operacyjny w obrębie układu kostnego lub ucisk rdzenia kręgowego.

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

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

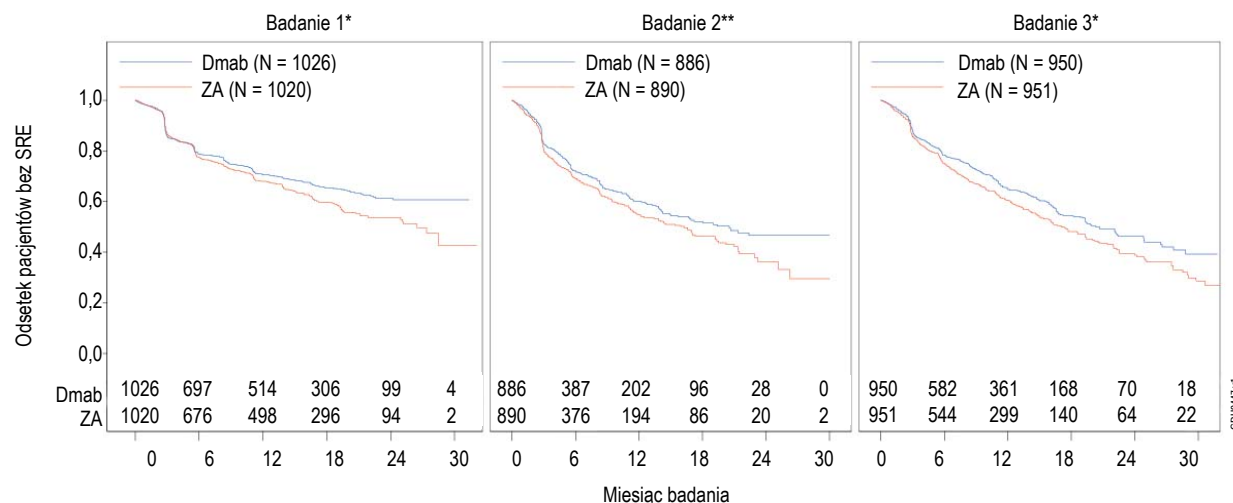
	Badanie 1. rak piersi		Badanie 2. inne guzy lite ** lub szpiczak plazmocytowy		Badanie 3. rak gruczołu krokowego		Analiza łączna - różne rodzaje raka w zaawansowanym stadium	
	XGEVA	kwask zoledronowy	XGEVA	kwask zoledronowy	XGEVA	kwask zoledronowy	XGEVA	kwask zoledronowy
n	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
<b>Pierwsze SRE</b>								
Mediana czasu (miesiące)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Różnica w medianie czasu (miesiące)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
test non-inferiority/superiority wartość p	< 0,0001 <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	
Odsetek pacjentów (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
<b>Pierwsze i kolejne SRE*</b>								
Średnia liczba/pacjent	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Współczynnik częstości (95% CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
test superiority wartość p	0,0012 <sup>†</sup>		0,1447 <sup>†</sup>		0,0085 <sup>†</sup>		< 0,0001	
SMR na rok	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
<b>Pierwsze SRE lub HCM</b>								
Mediana czasu (miesiące)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
test superiority wartość p	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
<b>Pierwsze napromienianie kości</b>								
Mediana czasu (miesiące)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95% CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	
test superiority wartość p	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = nie osiągnięto; NA = brak danych; HCM = hiperkalcemia w chorobie nowotworowej;

SMR = zachorowalność w obrębie układu kostnego; HR = hazard względny; RRR = względne zmniejszenie ryzyka <sup>†</sup>Skorygowane wartości p są przedstawione dla badania 1., 2. i 3. (punkty końcowe pierwszego SRE oraz pierwszego i kolejnych SRE); \*Odnosi się do wszystkich powikłań kostnych w czasie; tylko zdarzenia występujące  $\geq 21$  dni od wystąpienia zdarzenia poprzedniego są uwzględnione

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

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



Dmab = Denosumab 120 mg raz na 4 tygodnie

ZA = Kwas zoledronowy 4 mg raz na 4 tygodnie

N = Liczba pacjentów zrandomizowanych do badania

\* = Znamienność statystyczna dla przewagi (superiority); \*\* = Znamienność statystyczna dla równoważności (non-inferiority)

### Progresja choroby i całkowity czas przeżycia z przerzutami do kości z guzów litych

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

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

### Wpływ na ból

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

## Skuteczność kliniczna u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Działanie produktu XGEVA oceniano w międzynarodowym, randomizowanym (1:1) badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną leczoną aktywnie, w którym produkt XGEVA porównywano z kwasem zoledronowym u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym (badanie 4).

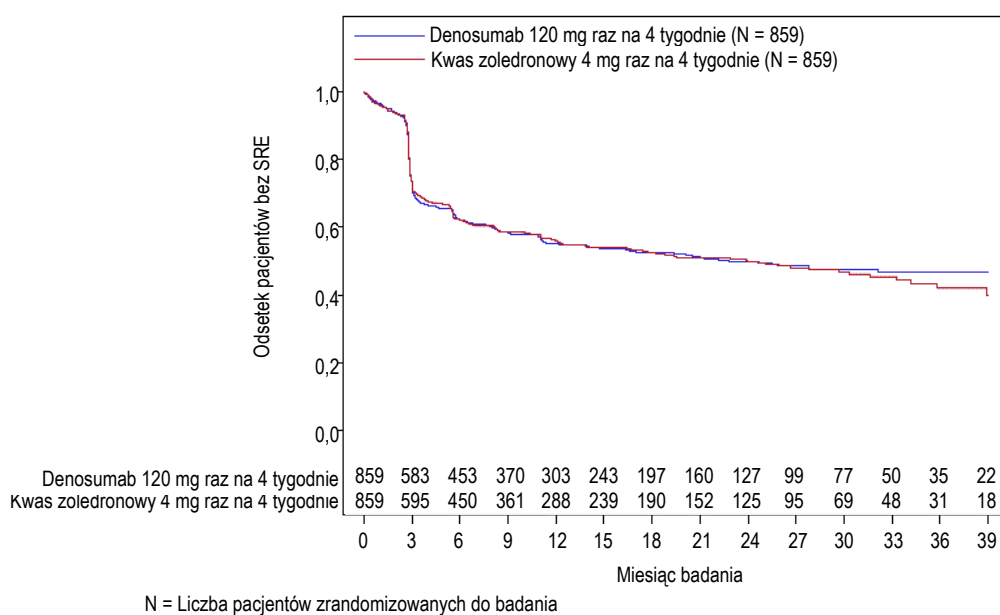
W tym badaniu 1718 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jedną zmianą w kościach randomizowano do grupy leczonej produktem XGEVA, podawanym podskórnie w dawce 120 mg raz na 4 tygodnie (1x4tyg.) lub kwasem zoledronowym, podawanym dożylnie w dawce 4 mg raz na 4 tygodnie (dawkę korygowano w zależności od funkcji nerek). Pierwszorzędnym parametrem oceny było wykazanie równoważności w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym w trakcie trwania badania, w porównaniu z kwasem zoledronowym. Do drugorzędowych parametrów oceny należały: przewaga w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz całkowity czas przeżycia. Zdarzenie związane z układem kostnym zdefiniowano jako wystąpienie którejkolwiek z następujących sytuacji: stwierdzenie patologicznego złamania kości (kręgosłupa lub innych kości), radioterapia układu kostnego (także z zastosowaniem radioizotopów), zabieg operacyjny w obrębie układu kostnego lub ucisk rdzenia kręgowego.

W obydwu grupach leczenia u 54,5% pacjentów zaplanowano autologiczny przeszczep komórek macierzystych, u 95,8% zastosowano lub zamierzano zastosować nowy lek przeciwszpiczakowy (taki jak bortezomib, lenalidomid lub talidomid) w leczeniu pierwszej linii, a u 60,7% zdarzenie związane z układem kostnym wystąpiło już wcześniej. Liczba pacjentów w obydwu grupach leczenia, u których w momencie rozpoznania szpiczaka wykazano I, II i III stopień zaawansowania choroby według Międzynarodowej Klasyfikacji Stopnia Zaawansowania (International Staging System, ISS), wyniosła odpowiednio 32,4%, 38,2% i 29,3%.

Mediana liczby podanych dawek wyniosła 16 w przypadku produktu XGEVA i 15 w przypadku kwasu zoledronowego.

Wyniki oceny skuteczności z badania 4 przedstawiono na rycinie 2 i w tabeli 3.

### Rysunek 2 Krzywa Kaplana-Meiera czasu do pierwszego SRE obserwowanego w badaniu u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym



**Tabela 3 Wyniki skuteczności produktu XGEVA w porównaniu z kwasem zoledronowym u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym**

	<b>XGEVA (N = 859)</b>	<b>Kwas zoledronowy (N = 859)</b>
<b>Pierwsze zdarzenie związane z układem kostnym</b>		
Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z układem kostnym (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym (miesiące)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)	0,98 (0,85, 1,14)	
<b>Pierwsze i kolejne zdarzenie związane z układem kostnym</b>		
Średnia liczba zdarzeń/przypadających na pacjenta	0,66	0,66
Współczynnik częstości (Rate ratio) (95% CI)	1,01 (0,89, 1,15)	
Roczny współczynnik zachorowalności na choroby układu kostnego	0,61	0,62
<b>Pierwsze zdarzenie związane z układem kostnym lub pierwszy incydent hiperkalcemii nowotworowej</b>		
Mediana czasu (miesiące)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)	0,98 (0,85, 1,12)	
<b>Pierwsza radioterapia układu kostnego</b>		
Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)	0,78 (0,53, 1,14)	
<b>Całkowity czas przeżycia</b>		
Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)	0,90 (0,70, 1,16)	

NE (not estimable) = nie do oszacowania;

HCM (hypercalcaemia of malignancy) = hiperkalcemia nowotworowa

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości

Bezpieczeństwo i skuteczność produktu XGEVA badano w dwóch jednoramiennych, otwartych badaniach fazy II (badania 5 i 6) z udziałem 529 pacjentów, u których występował nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny mógł być związany z okaleczeniem.

Do badania 5 włączono 37 dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym lub nawrotowym guzem olbrzymiokomórkowym kości. Do kryteriów odpowiedzi na leczenie należała eliminacja komórek olbrzymich w ocenie histopatologicznej lub brak progresji choroby w ocenie radiologicznej.

Odpowiedź na leczenie produktem XGEVA wystąpiła u 85,7% z 35 pacjentów objętych analizą skuteczności (95% CI: 69,7; 95,2). Odpowiedź na leczenie wystąpiła u każdego z 20 pacjentów (100%), u których wykonano ocenę histologiczną. U pozostałych 15 pacjentów, 10 (67%) ocen radiologicznych nie wykazało progresji badanej zmiany.



Do badania 6 włączono 507 pacjentów dorosłych lub młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występowały guz olbrzymiokomórkowy kości i potwierdzona mierzalna aktywność choroby.

W kohorcie 1 (pacjenci z guzem nieoperacyjnym) nie osiągnięto mediany czasu do progresji; progresja choroby wystąpiła u 21 z 258 leczonych pacjentów. W kohorcie 2 (pacjenci z guzem operacyjnym, u których planowana operacja wiązała się z okaleczeniem), 209 z 228 kwalifikujących się do oceny pacjentów przyjmujących produkt XGEVA nie zostało poddanych operacji przed upływem 6. miesiąca. Ogółem, u 109 z 225 pacjentów, u których planowano chirurgiczne usunięcie guzów olbrzymiokomórkowych kości (z wyłączeniem przerzutów do płuc) nie wykonano zaplanowanej operacji, a 84 poddano procedurze wiążącej się z mniejszym okaleczeniem niż początkowo planowane. Mediana czasu do operacji wynosiła 261 dni.

Po włączeniu 305 pacjentów do badań 5 i 6 przeprowadzono retrospektywny niezależny przegląd danych pochodzących z radiologicznych badań obrazowych. U 190 pacjentów stwierdzono przynajmniej 1 odpowiedź kwalifikującą się do oceny; zostali oni objęci analizą (Tabela 4). Ogółem, produkt XGEVA wywołał obiektywną odpowiedź guza u 71,6% (95% CI: 64,6; 77,9) pacjentów (Tabela 4) ocenioną za pomocą jednej z metod, przy czym większość odpowiedzi zdefiniowano jako zmniejszenie aktywności fluorodeoksyglukozy w PET lub zwiększenie gęstości mierzonej w TK/HU. Odpowiedź wg kryteriów RECIST wystąpiła tylko u 25,1% pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 3,1 miesiąca (95% CI: 2,89; 3,65). Mediana czasu trwania odpowiedzi była niemożliwa do oszacowania (u 4 pacjentów po uzyskaniu obiektywnej odpowiedzi wystąpiła progresja choroby). Spośród 190 pacjentów kwalifikujących się do oceny obiektywnej odpowiedzi guza, 55 osób zostało poddanych operacji usunięcia guza olbrzymiokomórkowego kości, z czego u 40 osób przeprowadzono całkowitą resekcję guza.

**Tabela 4 Obiektywna odpowiedź na leczenie u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości**

	<b>Liczba pacjentów kwalifikujących się do oceny odpowiedzi</b>	<b>Liczba pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź</b>	<b>Odsetek (%) (95% CI)<sup>1</sup></b>
Wg najlepszej odpowiedzi	190	136	71,6 (64,6; 77,9)
RECIST 1.1 <sup>2</sup>	187	47	25,1 (19,1; 32,0)
EORTC <sup>3</sup>	26	25	96,2 (80,4; 99,9)
Gęstość/Wielkość <sup>4</sup>	176	134	76,1 (69,1; 82,2)

<sup>1</sup> CI = przedział ufności

<sup>2</sup> RECIST 1.1 – zmodyfikowane kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych stosowane w celu dokonania oceny wielkości guza na podstawie badania tomografii komputerowej/ rezonansu magnetycznego (TK/RM)

<sup>3</sup> EORTC – zmodyfikowane kryteria Europejskiej Organizacji Badania i Leczenia Nowotworów stosowane w celu dokonania oceny odpowiedzi metabolicznej za pomocą pozytronowej tomografii emisyjnej z fludeoksyglukozą (FDG-PET)

<sup>4</sup> Gęstość/Wielkość – zmodyfikowane kryteria wg skali Choi stosowane w celu dokonania oceny wielkości i gęstości guza w jednostkach Hounsfielda na podstawie badania (TK/RM)

### Wpływ na ból

Po włączeniu 282 pacjentów, w połączonych kohortach 1 i 2 badania 6., klinicznie istotne złagodzenie najsilniejszego bólu (tj. zmniejszenie o  $\geq 2$  punkty od wartości początkowej) stwierdzono u 31,4% pacjentów z grupy ryzyka (tj. tych, u których początkowa ocena najgorszego odczuwanego bólu wynosiła  $\geq 2$  punkty) w okresie 1. tygodnia leczenia oraz u  $\geq 50\%$  po upływie 5. tygodnia. Ta poprawa utrzymywała się we wszystkich kolejnych ocenach. Początkowe użycie leków przeciwbólowych przed terapią w kohorcie 1 i kohorcie 2 oceniono w 7-punktowej skali, według której 74,8% pacjentów zgłaszało brak lub nieznaczne użycie leków przeciwbólowych (tj. wynik  $\leq 2$ ), a 25,2% pacjentów stosowało silne opioidy (tj. wynik 3 do 7).

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego XGEVA we wszystkich podgrupach populacji dzieci w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości oraz podgrupach dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości (patrz punkt 4.2 – informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

W badaniu 6. produkt XGEVA oceniano w podgrupie 18 pacjentów należących do grupy młodzieży (w wieku 13-17 lat) z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy osiągnęli dojrzałość układu kostnego zdefiniowaną jako przynajmniej 1 dojrzała kość długa (np. zamknięta nasadowa chrząstka wzrostowa kości ramiennej) i masa ciała  $\geq 45$  kg. W analizie pośredniej badania 6. obiektywną odpowiedź zaobserwowano u 4 z 6 kwalifikujących się do oceny pacjentów. Według oceny badacza, u każdego z 18 pacjentów wystąpiła odpowiedź w postaci stabilizacji choroby lub odpowiedź lepsza (całkowita odpowiedź u 2 pacjentów, częściowa odpowiedź u 8 pacjentów oraz stabilizacja choroby u 8 pacjentów). Europejska Agencja Leków odroczyła obowiązek składania ostatecznych wyników tego badania.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Po podaniu podskórnym biodostępność wyniosła 62%.

### Metabolizm

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

### Eliminacja

U pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowanym, którym wielokrotnie podano dawkę 120 mg co 4 tygodnie, obserwowano około dwukrotne zwiększenie stężenia denosumabu w osoczu. Stan równowagi osiągnano po 6 miesiącach, zgodnie z farmakokinetyką niezależną od czasu. U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymywali dawkę 120 mg raz na 4 tygodnie, mediana najniższego stężenia leku wahała się o mniej niż 8% w okresie między 6. a 12. miesiącem. U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy otrzymywali 120 mg denosumabu co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą w dniu 8. i 15., stan stacjonarny osiągnięto w pierwszym miesiącu leczenia. W okresie między tygodniem 9. i 49. mediana stężeń minimalnych różniła się o mniej niż 9%. U pacjentów, którym zaprzestano podawania 120 mg co 4 tygodnie, średni okres półtrwania wyniósł 28 dni (zakres od 14 do 55 dni).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna nie wykazała istotnych klinicznie zmian w ekspozycji ogólnoustrojowej na denosumab w stanie równowagi w zależności od wieku (18 do 87 lat), rasy/pochodzenia etnicznego (badano przedstawicieli rasy czarnej, żółtej, kaukaskiej i osoby pochodzenia latynoamerykańskiego), płci lub rodzaju guza litego lub pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Zwiększenie masy ciała wiązało się ze zmniejszeniem ekspozycji ogólnoustrojowej i odwrotnie. Zmiany nie zostały uznane za istotne klinicznie, ponieważ właściwości farmakodynamiczne ocenione na podstawie markerów obrotu kostnego były spójne w szerokim zakresie masy ciała.

### Liniowość lub nieliniowość

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

### Zaburzenia czynności nerek

W badaniach denosumabu (60 mg, n = 55 i 120 mg, n = 32) z udziałem pacjentów bez zaawansowanego raka, ale z różnym stopniem funkcjonowania nerek, w tym pacjentów dializowanych, stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denosumabu, zatem modyfikacja dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek nie jest wymagana. Nie ma potrzeby monitorowania czynności nerek w czasie podawania produktu XGEVA.

### Zaburzenia czynności wątroby

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

### Pacjenci w podeszłym wieku

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

### Dzieci i młodzież

Profil farmakokinetyki w populacji dzieci i młodzieży nie był badany.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas octowy lodowaty\*

Wodorotlenek sodu (do ustalenia pH)\*

Sorbitol (E420)

Polisorbat 20

Woda do wstrzykiwań

\* Bufor octanowy tworzony przez wymieszanie kwasu octowego z wodorotlenkiem sodu

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

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

Wielkość opakowania: jedna, trzy lub cztery fiolki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 4 kwietnia 2016

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

Czerwiec 2018

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