**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

Yaxwer 120 mg roztwór do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w nie mniej niż 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: każde 1,7 ml roztworu zawiera 78 mg sorbitol (E420) i 0,17 mg polisorbatu 20 (E 432).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).
Klarowny roztwór, bezbarwny do lekko żółtego, niezawierający widocznych cząstek.

## 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 Yaxwer powinno być wykonywane pod nadzorem fachowego personelu medycznego.

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 Yaxwer powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę pacjenta.

*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 Yaxwer 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 Yaxwer 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 ≥65 lat)*
Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

*Dzieci i młodzież*
Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu Yaxwer u dzieci (w wieku <18 lat) nie zostały ustalone, z wyjątkiem młodzieży (w wieku 12-17 lat) z dojrzałym układem kostnym, u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości.

Nie zaleca się stosowania produktu Yaxwer u dzieci (w wieku <18 lat), z wyjątkiem młodzieży (w wieku 12-17 lat) 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.

Roztwór Yaxwer 120 mg/1,7 ml w fiolce przeznaczonej do jednorazowego użytku:
Podawanie w fiolce 120 mg/1,7 ml powinno być wykonywane wyłącznie przez pracownika ochrony zdrowia.

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

## 4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

w punkcie 6.1.
- Ciężka, nieleczona hipokalcemia (patrz punkt 4.4).
- Niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej.

## 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

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 Yaxwer konieczne jest skorygowanie istniejącej hipokalcemii. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia produktem Yaxwer. Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić (i) przed podaniem pierwszej dawki produktu Yaxwer, (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 Yaxwer, 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 Yaxwer 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 denosumabu.

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 Yaxwer 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 denosumabem, 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 zakończeniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych denosumabem zgłaszano klinicznie istotną hiperkalcemię wymagającą hospitalizacji i powikłaną ostrym uszkodzeniem nerek.

Po zakończeniu 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 Yaxwer 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 Yaxwer nie powinni być równocześnie leczeni innymi produktami leczniczymi zawierającymi denosumab (z powodu osteoporozy).

Pacjenci leczeni produktem Yaxwer 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 denosumabem.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera 78 mg sorbitolu w każdej dawce (1,7 ml). Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).
Ten lek zawiera 0,17 mg polisorbatu 20 w każdej dawce (1,7 ml). Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub jego dziecka występują znane reakcje alergiczne.
Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (1,7 ml), to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

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

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W badaniach klinicznych denosumab był podawany równocześnie ze standardowymi terapiami przeciwnowotworowymi oraz pacjentom przyjmującym wcześniej bisfosfoniany. Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w 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 Yaxwer 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 Yaxwer oraz w okresie przynajmniej 5 miesięcy od jego zakończenia. Wpływ denosumabu 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 Yaxwer 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 obsługiwania maszyn

Yaxwer nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Po podaniu denosumabu 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 denosumabu są bóle mięśniowo-szkieletowe. U pacjentów otrzymujących denosumab 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 (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona 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[1] |
| Zaburzenia układu immunologicznego | Rzadko<br>Rzadko | Nadwrażliwość na lek[1]<br>Reakcja anafilaktyczna[1] |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | Bardzo często<br>Często | Hipokalcemia[1, 2]<br>Hipofosfatemia |

| | | |
|---|---|---|
| | Niezbyt często | Hiperkalcemia po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości[3] |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Bardzo często | Duszność |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Bardzo często<br>Często | Biegunka<br>Ekstrakcja zęba |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | Często<br>Niezbyt często | Nadmierna potliwość<br>Liszajowate osutki polekowe[1] |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Bardzo często<br>Często<br>Niezbyt często<br>Nieznana | Ból mięśniowo-szkieletowy[1]<br>Martwica kości szczęki[1]<br>Atypowe złamania kości udowej[1]<br>Marwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego[3,4] |

[1] Patrz punkt Omówienie wybranych działań niepożądanych
[2] Patrz punkt Inne szczególne populacje pacjentów
[3] Patrz punkt 4.4
[4] Efekt klasy terapeutycznej

Omówienie wybranych działań niepożądanych

*Hipokalcemia*
W badaniach klinicznych, dotyczących profilaktyki powikłań kosntych, odnotowano częstsze występowanie hipokalcemii wśród pacjentów 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 denosumabem i u 12,4% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia wystąpiło u 1,4% pacjentów leczonych denosumabem i u 0,6% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych denosumabem 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 denosumabem i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych denosumabem oraz u 1,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,6% pacjentów leczonych denosumabem 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, drganie, 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 denosumabem 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 ONJ wśród pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy. ONJ występowała najczęściej w badaniu fazy III u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. W fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby w tym badaniu ONJ potwierdzono u 5,9% pacjentów leczonych denosumabem (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 ONJ skorygowana względem pacjento-lat obserwacji w grupie leczonej denosumabem (mediana czasu stosowania 19,4 miesiąca; zakres od 1 do 52) wyniosła 2,0 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 5,0 w drugim roku, a następnie 4,5. 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 denosumabem (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 denosumabem (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 potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 3,7 w drugim roku leczenia, a następnie 4,6. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 20,6 miesiąca (zakres: 4 – 53).

Nierandomizowane, retrospektywne badanie obserwacyjne z udziałem 2877 pacjentów z rakiem leczonym denosumabem lub kwasem zoledronowym, prowadzone na terenie Szwecji, Danii i Norwegii, wykazało, że w ciągu 5 lat odsetek zachorowań na potwierdzoną medycznie ONJ wyniósł 5,7% [95% CI: 4,4; 7,3; mediana okresu obserwacji 20 miesięcy (zakres 0,2-60)] w kohorcie pacjentów otrzymujących denosumab i 1,4% [95% CI: 0,8; 2,3; mediana okresu obserwacji 13 miesięcy (zakres 0,1-60)] w osobnej kohorcie pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy. Odsetek zachorowań na ONJ w ciągu pięciu lat u pacjentów, którzy przeszli z kwasu zoledronowego na denosumab, wyniósł 6,6% [95% CI: 4,2; 10,0; mediana okresu obserwacji 13 miesięcy (zakres 0,2-60)].

W badaniu klinicznym fazy III u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (populacja pacjentów, dla których denosumab nie jest wskazany), przy dłuższej ekspozycji na leczenie trwającej do 7 lat skorygowana o pacjento-lata częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 3,0 w drugim roku leczenia, a w następnych latach 7,1.

W długoterminowym otwartym badaniu klinicznym fazy II u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości (badanie 6, patrz punkt 5.1) ONJ potwierdzono u 6,8% pacjentów, w tym jednego pacjenta należącego do grupy młodzieży (mediana dawek: 34; zakres 4 – 116). Po zakończeniu badania mediana czasu trwania badania, wraz z fazą kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa stosowania, wyniosła 60,9 miesiąca (zakres: 0-112,6). Częstość występowania potwierdzonej ONJ

skorygowana o pacjento-lata wyniosła ogółem 1,5 na 100 pacjento-lat (0,2 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 1,5 w drugim roku leczenia, 1,8 w trzecim roku leczenia, 2,1 w czwartym roku leczenia, 1,4 w piątym roku leczenia, a następnie 2,2). Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 41 miesięcy (zakres: 11-96).
Badanie 7 przeprowadzono w celu kontroli pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości, których leczono w badaniu 6, przez kolejne 5 lat lub dłużej. ONJ zgłoszono u 6 (11,8%) spośród 51 pacjentów poddanych ekspozycji przy medianie łącznie 42 dawek denosumabu. Trzy z tych przypadków ONJ zostały potwierdzone medycznie.

*Reakcje nadwrażliwości związane z lekiem*
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszane były przypadki nadwrażliwości, w tym rzadkie reakcje anafilaktyczne, u pacjentów przyjmujących denosumab.

*Atypowe złamania kości udowej*
W ogólnym programie badań klinicznych, u pacjentów leczonych denosumabem niezbyt często zgłaszano atypowe złamania kości udowej, a ryzyko zwiększało się wraz ze wzrostem czasu trwania leczenia. Zdarzenia występowały w czasie leczenia i do 9 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).
W programie badań klinicznych dotyczącym guza olbrzymiokomórkowego kości, u pacjentów leczonych denosumabem często zgłaszano atypowe złamania kości udowej. W badaniu 6 częstość występowania potwierdzonych atypowych złamań kości udowej u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości wyniosła 0,95% (5/526). W kontrolnym badaniu 7 częstość występowania potwierdzonych atypowych złamań kości udowej u pacjentów poddanych ekspozycji na denosumab wyniosła 3,9% (2/51).

*Ból mięśniowo-szkieletowy*
W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów przyjmujących denosumab 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 3 691 (1,5%) pacjentów leczonych denosumabem (mediana czasu ekspozycji — 13,8 miesiąca; zakres: 1,0-51,7) i 33 z 3 688 (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.
U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości częstość występowania nowego nowotworu, w tym nowotworów kości i nowotworów nieobejmujących kości, w badaniu 6 wyniosła 3,8% (20/526). W kontrolnym badaniu 7 częstość występowania nowotworów u pacjentów poddanych ekspozycji na denosumab wyniosła 11,8% (6/51).

*Liszajowate osutki polekowe*
Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie liszajowatych osutek polekowych (np. reakcje przypominające liszaj płaski).

<u>Dzieci i młodzież</u>

Denosumab badano w otwartym badaniu z udziałem 28 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 Yaxwer 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 denosumab 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

### 4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem w badaniach klinicznych. Denosumab 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

Yaxwer to biopodobny produkt leczniczy. Szczegółowe informacje dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków – http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

RANKL występuje w postaci przezbłonowego lub rozpuszczalnego białka. RANKL jest konieczny do tworzenia, funkcjonowania i przeżycia osteoklastów, które są jedynym rodzajem komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości. Nasilona 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 denosumab podskórnie (sc.) co 4 tygodnie (Q4W) 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 1 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 denosumabem (120 mg co 4 tygodnie).

Immunogenność

Podczas leczenia denosumabem mogą powstawać przeciwciała przeciwko denosumabowi. Nie zaobserwowano wyraźnej korelacji między wytworzeniem przeciwciał z profilem farmakokinetycznym, odpowiedzią kliniczną lub działaniami niepożądanymi.

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

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 120 mg denosumabu podawanego podskórnie co 4 tygodnie i 4 mg kwasu zoledronowego (dawka dostosowana do zmniejszonej sprawności nerek) podawanego dożylnie co 4 tygodnie porównano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej bisfosfonianami podawanymi dożylnie z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Do badań włączono dorosłych z rakiem piersi (badanie 1), innymi guzami litymi lub szpiczakiem 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) denosumabu nad kwasem zoledronowym, zaproponowano leczenie denosumabem w otwartym, wcześniej określonym, 2-letnim przedłużeniu badania. Powikłania kostne 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.

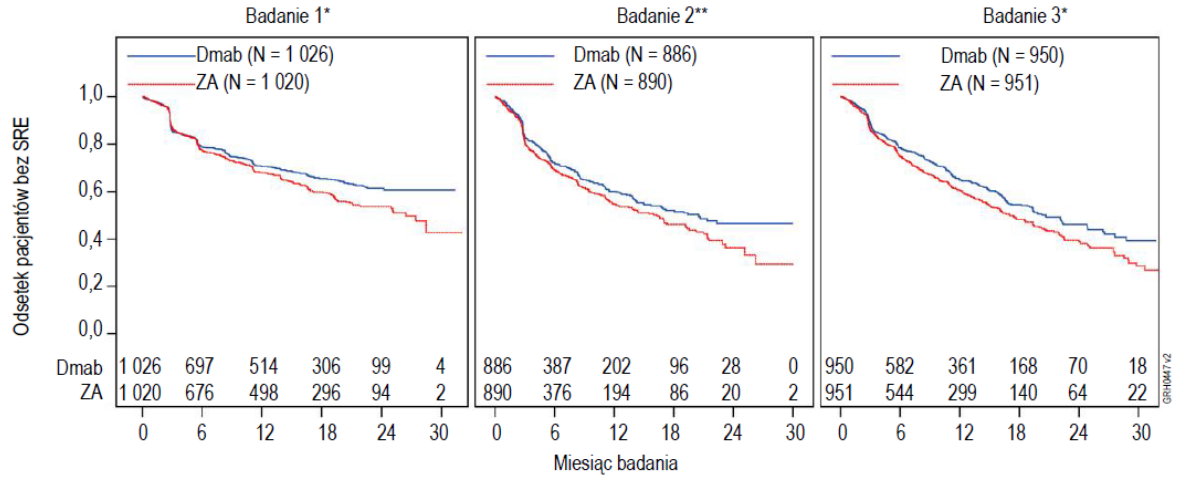
Denosumab zmniejszał ryzyko wystąpienia SRE i wystąpienia wielu SRE (pierwszego i kolejnych) u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych (patrz Tabela 2).

**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** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | denosumab | kwas zolendronowy | denosumab | kwas zolendronowy | denosumab | kwas zolendronowy | denosumab | kwas zolendronowy |
| n | 1026 | 1020 | 886 | 890 | 950 | 951 | 2862 | 2861 |
| **Pierwsza SRE** | | | | | | | | |
| 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† / 0,0101† | | 0,0007† / 0,0619† | | 0,0002† / 0,0085† | | <0,0001 / <0,0001 | |
| Odsetek pacjentów (%) | 30,7 | 36,5 | 31,4 | 36,3 | 35,9 | 40,6 | 32,6 | 37,8 |
| **Pierwsze i kolejne SRE*** | | | | | | | | |
| Średnia liczba/pacjent | 0,46 | 0,60 | 0,44 | 0,49 | 0,52 | 0,61 | 0,48 | 0,57 |
| Współczynnik częstości (95% CI) / RRR (%) | 0,77 (0,66; 0,89) / 23 | | 0,90 (0,77, 1,04) / 10 | | 0,82 (0,71, 0,94) / 18 | | 0,82 (0,75; 0,89) / 18 | |
| test superiority wartość p | 0,0012† | | 0,1447† | | 0,0085† | | <0,0001 | |
| SMR na rok | 0,45 | 0,58 | 0,86 | 1,04 | 0,79 | 0,83 | 0,69 | 0,81 |
| **Pierwsze SRE lub HCM** | | | | | | | | |
| Mediana czasu (miesiące) | NR | 25,2 | 19,0 | 14,4 | 20,3 | 17,1 | 26,6 | 19,4 |
| HR (95% CI) / RRR (%) | 0,82 (0,70; 0,95) / 18 | | 0,83 (0,71; 0,97) / 17 | | 0,83 (0,72; 0,96) / 17 | | 0,83 (0,76; 0,90) / 17 | |
| test superiority wartość p | 0,0074 | | 0,0215 | | 0,0134 | | <0,0001 | |
| **Pierwsze napromienianie kości** | | | | | | | | |
| Mediana czasu (miesiące) | NR | NR | NR | NR | NR | 28.6 | NR | 33.2 |
| HR (95% CI) / RRR (%) | 0,74 (0,59; 0,94) / 26 | | 0,78 (0,63; 0,97) / 22 | | 0,78 (0,66; 0,94) / 22 | | 0,77 (0,69; 0,87) / 23 | |
| test 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
†Skorygowane wartości p są przedstawione dla badania 1, 2 i 3 (punkty końcowe pierwszego SRE oraz pierwszego i kolejnych SRE); *Odnosi się do wszystkich powikłań kostnych w czasie; tylko zdarzenia występujące ≥21 dni od wystąpienia zdarzenia poprzedniego 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 denosumabu 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 denosumabem 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 plazmocytowyi inne). Całkowity czas przeżycia był dłuższy w przypadku przyjmowania denosumabu 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 plazmocytowego [hazard względny (przedział ufności 95%) 2,26 (1,13; 4,50); n = 180] oraz zbliżony dla denosumabu 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 denosumabu 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 ≥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 denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym (198 i 143 dni) (p = 0,0002).

Skuteczność kliniczna u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Działanie denosumabu oceniano w międzynarodowym, randomizowanym (1:1) badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną leczoną aktywnie, w którym denosumab porównywano z kwasem

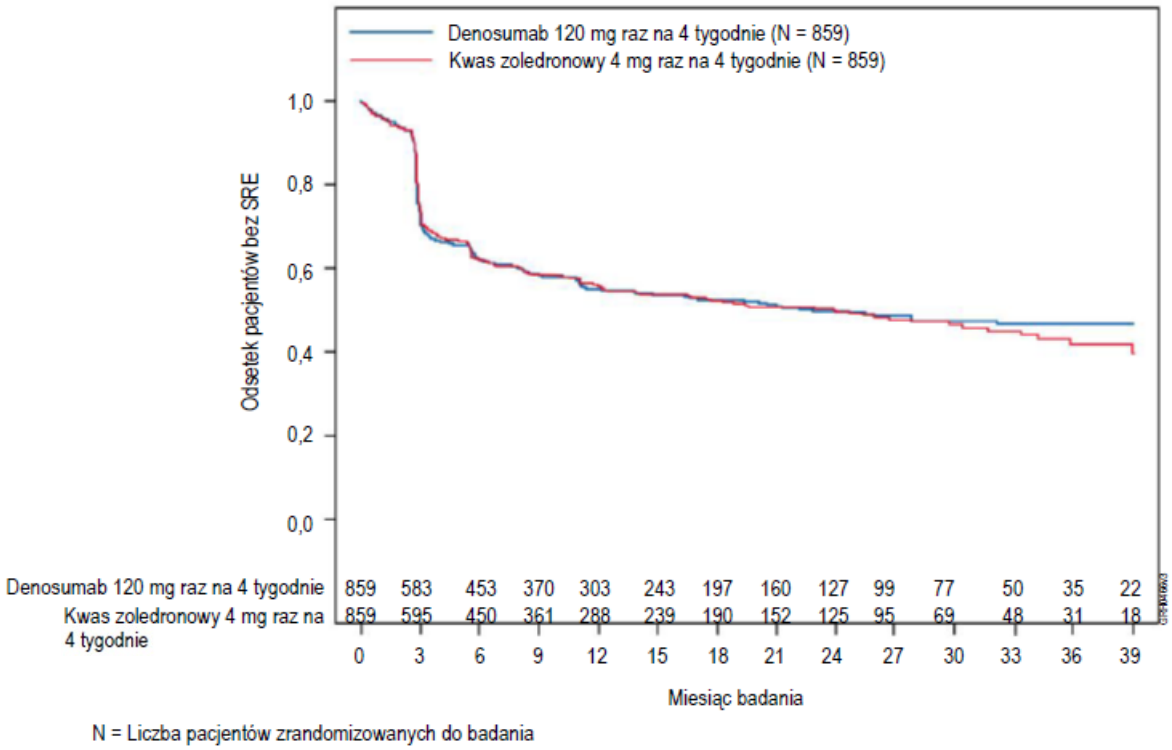
zoledronowym u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (badanie 4).

W tym badaniu 1718 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jedną zmianą w kościach randomizowano do grupy leczonej denosumabem, podawanym podskórnie w dawce 120 mg raz na 4 tygodnie (Q4W) lub kwasem zoledronowym, podawanym dożylnie w dawce 4 mg raz na 4 tygodnie (dawkę korygowano w zależności od funkcji nerek). Pierwszorzędowym parametrem oceny było wykazanie równoważności w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego powikłania kostnego (SRE) w trakcie trwania badania, w porównaniu z kwasem zoledronowym. Do drugorzędowych parametrów oceny należały: przewaga w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego SRE, czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych SRE oraz całkowity czas przeżycia. SRE 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% SRE 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 (ang. *International Staging System*, ISS), wyniosła odpowiednio 32,4%, 38,2% i 29,3%.

Mediana liczby podanych dawek wyniosła 16 w przypadku denosumabu 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 rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym**




N = Liczba pacjentów zrandomizowanych do badania

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

| | Denosumab (N = 859) | Kwas zolendronowy (N = 859) |
|---|---|---|
| **Pierwsze SRE** | | |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiły SRE (%) | 376 (43,8) | 383 (44,6) |
| Mediana czasu do wystąpienia SRE (miesiące) | 22,8 (14,7; NE) | 23,98 (16,56; 33,31) |
| Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI) | 0,98 (0,85; 1,14) | |
| | | |
| **Pierwsze i kolejne SRE** | | |
| 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 |
| | | |
| **Pierwsze SRE lub pierwszy HCM** | | |
| 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) | |
| | | |
| **Pierwsza radioterapia układu kostnego** | | |
| Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI) | 0,78 (0,53; 1,14) | |
| | | |
| **Całkowity czas przeżycia** | | |
| 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 denosumabu badano w dwóch otwartych, jednoramiennych badaniach fazy II (badania 5 i 6) z udziałem 554 pacjentów, u których występował nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub u których zabieg chirurgiczny mógł być związany z okaleczeniem, oraz w prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy IV (badanie 7), które zapewniało długoterminową kontrolę bezpieczeństwa pacjentów, którzy ukończyli badanie 6. Pacjenci otrzymywali 120 mg denosumabu podskórnie co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą 120 mg w dniu 8. i 15. Pacjenci, którzy przerwali stosowanie denosumabu, rozpoczęli fazę kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa stosowania trwającą co najmniej 60 miesięcy.
Ponowne leczenie denosumabem w fazie kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa stosowania było dopuszczalne u pacjentów, u których początkowo wystąpiła odpowiedź na leczenie denosumabem (np. w przypadku choroby nawrotowej).

Do badania 5 włączono 37 dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym lub nawrotowym guzem olbrzymiokomórkowym kości. Pierwszorzędowym parametrem oceny był wskaźnik odpowiedzi, zdefiniowany jako eliminacja co najmniej 90% komórek olbrzymich w stosunku do wartości początkowej (lub całkowita eliminacja komórek olbrzymich w przypadkach, gdy komórki olbrzymie stanowią <5% komórek guza) albo brak progresji badanej zmiany na podstawie ocen radiograficznych w przypadkach, gdy ocena histopatologiczna nie była dostępna. Odpowiedź na leczenie denosumabem wystąpiła u 85,7% z 35 pacjentów objętych analizą skuteczności (95% CI: 69,7; 95,2). Kryteria odpowiedzi zostały spełnione 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 535 pacjentów dorosłych lub młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występowały guz olbrzymiokomórkowy kości. Wśród tych pacjentów 28 osób było w wieku 12-17 lat. Pacjentów przydzielono do jednej z trzech kohort: kohorta 1 obejmowała pacjentów z nieoperacyjną postacią choroby (np. zmiany w okolicy krzyżowej, w kręgosłupie lub zmiany mnogie, w tym przerzuty do płuc); kohorta 2 obejmowała pacjentów z operacyjną postacią choroby, u których planowany zabieg chirurgiczny wiązał się z okaleczeniem (np. resekcja stawu, amputacja kończyny lub hemipelwektomia); kohorta 3 obejmowała pacjentów wcześniej biorących udział w badaniu 5, których włączono do tego badania. Głównym celem była ocena profilu bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości. Drugorzędowym parametrem oceny był czas do progresji choroby (na podstawie oceny badacza) dla kohorty 1 i odsetek pacjentów, którzy nie zostali poddani żadnemu zabiegowi chirurgicznemu do miesiąca 6., dla kohorty 2.

W kohorcie 1 końcowa analiza wykazała, że u 28 spośród 260 leczonych pacjentów (10,8%) wystąpiła progresja choroby. W kohorcie 2 219 spośród 238 (92,0%; 95% CI: 87,8%, 95,1%) kwalifikujących się do oceny pacjentów leczonych denosumabem nie zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu do miesiąca 6. Spośród 239 pacjentów w kohorcie 2 z początkową lokalizacją badanej zmiany lub lokalizacją w czasie trwania badania inną niż płuca lub tkanka miękka 82 pacjentów (34,3%) było w stanie uniknąć zabiegu chirurgicznego w czasie trwania badania. Podsumowując, wyniki skuteczności u młodzieży z dojrzałym układem kostnym były podobne do wyników zaobserwowanych u dorosłych.

Do badania 7 włączono 85 dorosłych pacjentów, których wcześniej włączono do badania 6 i ukończyli w nim udział. Pacjenci mogli przyjmować denosumab w ramach leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości i wszyscy byli kontrolowani przez 5 lat. Głównym celem była ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości.

Wpływ na ból

Końcowa analiza połączonych kohort 1 i 2 wykazała klinicznie istotne złagodzenie najsilniejszego bólu (tj. zmniejszenie o ≥2 punkty od wartości początkowej) u 30,8% pacjentów z grupy ryzyka (tj. tych, u których początkowa ocena najgorszego odczuwanego bólu wynosiła ≥2 punkty) w okresie 1. tygodnia leczenia oraz u ≥ 50% po upływie 5. tygodnia. Ta poprawa utrzymywała się we wszystkich kolejnych ocenach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego denosumab 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. denosumab oceniano w podgrupie 28 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 ≥45 kg. U jednego pacjenta należącego do grupy młodzieży z nieoperacyjną postacią choroby (N = 14) wystąpił nawrót choroby podczas leczenia początkowego. Trzynastu spośród 14 pacjentów z operacyjną postacią choroby, u których planowany zabieg chirurgiczny wiązał się z okaleczeniem, nie zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu do miesiąca 6.

## 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 osiągano 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 denosumabu.

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 denosumabu 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

W przypadku pacjentów z grupy młodzieży z dojrzałym układem kostnym (w wieku 12-17 lat) z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy otrzymywali 120 mg co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą w dniu 8. i 15., farmakokinetyka denosumabu była podobna do farmakokinetyki obserwowanej u dorosłych pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości.

## 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 jakiekolwiek 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 adeverse 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 opóźniał usunięcie chrząstki i przebudowę kostniny w porównaniu z grupą kontrolną, nie obserwowano jednak niekorzystnego wpływu na siłę biomechaniczną.

W badaniach przedklinicznych u myszy pozbawionych RANK lub RANKL zaobserwowano brak laktacji spowodowany zahamowaniem dojrzewania gruczołów sutkowych (rozwój w okresie ciąży struktury pęcherzykowo-płatowej gruczołu) oraz upośledzenie tworzenia się węzłów chłonnych. U nowonarodzonych myszy pozbawionych RANK lub RANKL obserwowano zmniejszoną masę ciała, mniejszy wzrost kości, nieprawidłowe 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 naczelnych 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*
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)*
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20 (E432)
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 Yaxwer może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni w oryginalnym pojemniku i opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. 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 znajduje się w przezroczystej szklanej fiolce do wstrzykiwań (szkło Ph. Eur. typu I) zamkniętej korkiem z gumy bromobutylowej pokrytym fluorowaną powłoką i plastikowym wieczkiem typu flip-cap z aluminiowym uszczelnieniem.

Wielkości opakowań: jedna, trzy lub cztery fiolki jednorazowego użytku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

- Przed podaniem roztwór Yaxwer należy uważnie obejrzeć. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli zawiera cząstki, jest mętny lub odbarwiony
- 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 numerze 27
- Nie należy ponownie używać fiolki

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

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

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Węgry

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

EU/1/25/1934/001
EU/1/25/1934/002
EU/1/25/1934/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

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

**ANEKS II**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Węgry

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Węgry

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Węgry

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o których mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że zostanie wprowadzona karta pacjenta dotycząca martwicy kości szczęki.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO TEKTUROWE**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Yaxwer 120 mg roztwór do wstrzykiwań
denosumab

## 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

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

## 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Kwas octowy lodowaty, sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), sorbitol (E420), polisorbat 20, woda do wstrzykiwań

## 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 fiolka jednorazowego użytku
3 fiolki jednorazowego użytku
4 fiolki jednorazowego użytku

## 5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie podskórne.
**Nie wstrząsać.**

Należy dołączyć kod QR
www.yaxwerinfo.com

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

## 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Tylko do jednorazowego użytku.

## 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

## 9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

**Przechowywać w lodówce**.
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

## 10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

## 11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Węgry

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

| | |
|---|---|
| EU/1/25/1934/001 | 1 fiolka jednorazowego użytku |
| EU/1/25/1934/002 | 3 fiolki jednorazowego użytku |
| EU/1/25/1934/003 | 4 fiolki jednorazowego użytku |

## 13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

## 14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

## 15. INSTRUKCJA UŻYCIA

## 16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Yaxwer

## 17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

## 18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOLKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Yaxwer 120 mg płyn do wstrzykiwań
denosumab
sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

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

1,7 ml

**6. INNE**

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Yaxwer 120 mg roztwór do wstrzykiwań**
denosumab

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.
- Lekarz przekaże pacjentowi kartę pacjenta, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien zostać poinformowany przed i w trakcie leczenia lekiem Yaxwer.

**Spis treści ulotki**


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


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

Lek Yaxwer zawiera denosumab, białko (przeciwciało monoklonalne), które spowalnia niszczenie kości spowodowane rozprzestrzenianiem się raka do kości (przerzuty do kości) lub przez guz olbrzymiokomórkowy kości.

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

U dorosłych i młodzieży, u której kości przestały rosnąć, lek Yaxwer jest również stosowany w celu leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości, który nie może być usunięty chirurgicznie lub, gdy leczenie chirurgiczne nie jest najlepszą opcją.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Yaxwer

**Kiedy nie stosować leku Yaxwer**
- jeśli pacjent ma uczulenie na denosumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

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

Lekarz nie zaleci stosowania leku Yaxwer, jeśli pacjent posiada niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej.

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**
Przed rozpoczęciem stosowania leku Yaxwer należy omówić to z lekarzem.

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

Niskie stężenie wapnia we krwi
Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli w trakcie stosowania leku Yaxwer wystąpią skurcze, drgania lub skurcze mięśni i (lub) drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust i (lub) drgawki, splątanie lub utrata świadomości. Objawy te mogą wskazywać na niskie stężenie wapnia we krwi.

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

Problemy związane z jamą ustną, zębami lub szczęką
Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki (uszkodzenie kości szczęki) było zgłaszane często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów) u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących lek Yaxwer w postaci wstrzyknięć. Martwica kości szczęki może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności:

- Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce (pracownikowi ochrony zdrowia), jeśli ma jakiekolwiek problemy z jamą ustną lub zębami. Lekarz powinien odroczyć rozpoczęcie leczenia u pacjentów z niewyleczonymi ranami w jamie ustnej po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych. Lekarz może zalecić przeprowadzenie badania stomatologicznego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Yaxwer
- W trakcie leczenia pacjent powinien utrzymywać prawidłową higienę jamy ustnej i rutynowo poddawać się przeglądom stomatologicznym. Jeśli używa protez dentystycznych, należy upewnić się, że są one właściwie dopasowane.
- Jeśli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego lub planuje zabieg stomatologiczny (np. usunięcie zęba), powinien poinformować o tym lekarza oraz powiedzieć swojemu stomatologowi o stosowaniu leku Yaxwer.
- Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i stomatologiem, jeśli pacjent ma jakiekolwiek problemy w obrębie jamy ustnej lub problemy z uzębieniem, takie jak: ruszanie się zębów, ból lub obrzęk, niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące, ponieważ mogą to być oznaki martwicy kości szczęki.

U pacjentów poddanych chemioterapii i (lub) radioterapii, przyjmujących leki z grupy steroidów lub inhibitory angiogenezy (stosowane w leczeniu nowotworów), poddanych zabiegom stomatologicznym, u których nie są wykonywane rutynowe badania stomatologiczne, u których występują choroby dziąseł albo u palaczy, ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki może być większe.

Nietypowe złamania kości udowej
U niektórych pacjentów wystąpiły nietypowe złamania kości udowej w trakcie leczenia lekiem Yaxwer. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent poczuje nowy lub inny niż zwykle ból

biodra, pachwiny lub uda.

Zwiększone stężenie wapnia we krwi po przerwaniu terapii lekiem Yaxwer
U niektórych pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości wystąpiło zwiększone stężenie wapnia we krwi w okresie kilku tygodni do kilku miesięcy po przerwaniu terapii. Po przerwaniu terapii lekiem Yaxwer pacjent będzie monitorowany pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zwiększonego stężenia wapnia.

**Dzieci i młodzież**
Lek Yaxwer nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem młodzieży, której kości przestały rosnąć, a u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości. Nie badano stosowania leku Yaxwer u dzieci i młodzieży z innymi nowotworami rozprzestrzeniającymi się do kości.

**Yaxwer a inne leki**
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków, które wydawane są bez recepty.

Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu:
- innych leków zawierających denosumab,
- bisfosfonianów.

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

**Ciąża i karmienie piersią**
Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza, zanim przyjmie ten lek, jeśli jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje ciążę.

Lek Yaxwer nie był badany u kobiet w ciąży. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje ciążę. Lek Yaxwer nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym, przyjmujące lek Yaxwer powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia oraz przez co najmniej 5 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Yaxwer.

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku Yaxwer lub w okresie krótszym niż 5 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Yaxwer zajdzie w ciążę, powinna poinformować lekarza.

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

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku Yaxwer karmi piersią, powinna poinformować lekarza.

**Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**
Yaxwer nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

**Yaxwer zawiera sorbitol, polisorbat 20 i sód**
Lek zawiera 78 mg sorbitolu w każdej dawce (1,7 ml).
Ten lek zawiera 0,17 mg polisorbatu 20 w każdym dawce (1,7 ml). Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta lub jego dziecka występują znane reakcje alergiczne.
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę (1,7 ml), to znaczy lek uznaje się za „wolny od

sodu”.

## 3. Jak stosować lek Yaxwer

Lek Yaxwer powinien być podawany pod nadzorem fachowego personelu medycznego.

Zalecana dawka leku Yaxwer to 120 mg, podawana co 4 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym. Lek Yaxwer jest wstrzykiwany w udo, brzuch lub górną część ramienia. Jeśli u pacjenta występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, pacjent otrzyma dodatkową dawkę po 1 tygodniu i po 2 tygodniach od przyjęcia pierwszej dawki leku.

Nie wstrząsać.

W trakcie stosowania leku Yaxwer należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D, jeśli u pacjenta nie występuje zbyt wysokie stężenie wapnia we krwi. Lekarz omówi to zagadnienie z pacjentem.

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

## 4. Możliwe działania niepożądane

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

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi**, jeśli w trakcie stosowania leku Yaxwer wystąpi którykolwiek z tych objawów (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- skurcze, drgania, skurcze mięśni, drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust i (lub) drgawki, splątanie lub utrata świadomości. Objawy te mogą sugerować niskie stężenie wapnia we krwi. Niskie stężenie wapnia we krwi może także prowadzić do zmiany rytmu serca zwanego wydłużeniem odstępu QT, który jest widoczny podczas badania EKG.

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi oraz dentyście**, jeśli w trakcie stosowania leku Yaxwer lub po zakończeniu leczenia lekiem Yaxwer wystąpi którykolwiek z tych objawów (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):
- uporczywy ból w jamie ustnej i (lub) ból szczęki, i (lub) opuchlizna lub niegojące się rany w jamie ustnej lub szczęce, zmiany sączące, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, wypadanie zębów, które mogą być oznakami uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości szczęki).

**Bardzo częste działania niepożądane** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):
- ból kości, stawów i (lub) mięśni, który czasami jest silny,
- duszność,
- biegunka.

**Częste działania niepożądane** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 osób):
- niskie stężenie fosforu we krwi (hipofosfatemia),
- usunięcie zęba,
- nadmierne pocenie się,
- u pacjentów z zaawansowanym rakiem: rozwój innej postaci raka.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 osób):
- zwiększone stężenie wapnia we krwi (hiperkalcemia) po przerwaniu leczenia u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości,
- nowy lub inny niż zwykle ból biodra, pachwiny lub uda (może być to wczesna oznaka możliwego złamania kości udowej),
- wysypka, która może pojawić się na skórze, lub rany w jamie ustnej (liszajowate osutki

polekowe).

**Rzadkie działania niepożądane** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1000 osób):
- reakcje alergiczne (np. świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, opuchnięcie twarzy, warg, języka, gardła lub innych części ciała; wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze). W rzadkich przypadkach reakcje alergiczne mogą mieć charakter ciężki.

**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):
- Jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do: „krajowego systemu zgłaszania" wymienionego w Załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Yaxwer

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

Fiolkę można wyjąć z lodówki w celu uzyskania temperatury pokojowej (do 25°C) przed wstrzyknięciem. Takie postępowanie sprawi, że wstrzyknięcie leku będzie bardziej komfortowe.
Po wyjęciu z lodówki, produkt Yaxwer można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni w oryginalnym pojemniku i opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Należy go zużyć w ciągu tego 30 – dniowego okresu.

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

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Co zawiera lek Yaxwer**
- Substancją czynną leku jest denosumab. Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1.7 ml roztworu (co odpowiada 70 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: kwas octowy lodowaty, wodorotlenek sodu, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432) i woda do wstrzykiwań.

**Jak wygląda lek Yaxwer i co zawiera opakowanie**

Lek Yaxwer jest roztworem do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Lek Yaxwer jest klarownym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem, niezawierającym widocznych cząstek.

1,7 ml roztworu znajduje się w przezroczystej szklanej fiolce do wstrzykiwań (szkło Ph. Eur. typu I) zamkniętej korkiem z gumy bromobutylowej pokrytym fluorowaną powłoką i plastikowym wieczkiem typu flip-cap z aluminiowym uszczelnieniem.

Każde opakowanie zawiera jedną, trzy lub cztery fiolki jednorazowego użytku.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**
Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Węgry

**Wytwórca**

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Węgry

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Węgry

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje na temat tego produktu można uzyskać także po zeskanowaniu smartfonem kodu QR znajdującego się poniżej lub kartonu zewnętrznego. Te same informacje są również dostępne pod następującym adresem URL:
www.yaxwerinfo.com

Należy dołączyć kod QR

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: http://www.ema.europa.eu oraz na stronie internetowej {nazwa agencji państwa członkowskiego (link)}.

**Poniższe informacje są przeznaczone dla osób wykonujących zawód medyczny:**

- Przed podaniem leku Yaxwer roztwór należy uważnie obejrzeć. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli są w nim widoczne drobiny, jest mętny lub odbarwiony,
- Nie wstrząsać.
- Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia, przed wstrzyknięciem należy odczekać, aż zawartość fiolki osiągnie temperaturę pokojową (do 25°C), a roztwór wstrzykiwać powoli.
- Należy wstrzyknąć całą zawartość fiolki.
- Do podawania denosumabu zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 27 G.
- Nie należy ponownie wprowadzać igły do fiolki.

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