

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

Obodence 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 60 mg denosumabu w 1 ml roztworu (60 mg/ml).

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym przez linię komórkową ssaków (komórek jajnika chomika chińskiego) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Produkt zawiera 44 mg sorbitolu (E420) w każdym ml roztworu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Klarowny roztwór, bezbarwny do lekko żółtego, o pH pomiędzy 4,9 a 5,5 i osmolalności 266 – 326 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U kobiet po menopauzie denosumab znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra.

Leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (patrz punkt 5.1). U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną denosumab znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow.

Leczenie utraty masy kostnej związanej z długoterminowym układowym leczeniem glikokortykosteroidami dorosłych pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 60 mg denosumabu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy w udo, brzuch lub ramię.

Pacjenci muszą otrzymywać odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Obodence powinni otrzymywać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

Optymalny całkowity czas leczenia antyresorpcyjnego osteoporozy (w tym zarówno denosumabem, jak i bisfosfonianami) nie został ustalony. Potrzeba kontynuacji leczenia powinna być oceniana okresowo na podstawie stosunku korzyści do ryzyka stosowania denosumabu u poszczególnych pacjentów, szczególnie po 5 lub więcej latach stosowania (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65)

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 odnośnie do zaleceń dotyczących kontroli stężenia wapnia).

Brak danych dotyczących pacjentów poddawanych długoterminowemu układowemu leczeniu glikokortykosteroidami ze współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wg wskaźnika filtracji kłębuszkowej (GFR < 30 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Produktu leczniczego Obodence nie należy stosować u dzieci w wieku < 18 lat ze względu na bezpieczeństwo stosowania związane z wystąpieniem ciężkiej hiperkalcemii i potencjalnego zahamowania wzrostu kości i braku wyrzynania się zębów (patrz punkty 4.4 i 5.3). Aktualne dane dotyczące dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2.

Sposób podawania

Do podawania podskórnego.

Produkt leczniczy powinna podawać osoba odpowiednio przeszkolona w zakresie techniki wstrzykiwania.

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.

Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

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 ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Hipokalcemia

Ważne jest, aby zidentyfikować pacjentów z ryzykiem występowania hipokalcemii. Przed rozpoczęciem leczenia należy skorygować istniejącą hipokalcemię poprzez odpowiednią podaż wapnia i witaminy D. Kontrolę kliniczną stężenia wapnia zaleca się przed podaniem każdej dawki i u pacjentów ze skłonnością do hipokalcemii w ciągu dwóch tygodni od przyjęcia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta występują podejrzanym objawy hipokalcemii w trakcie leczenia (objawy hipokalcemii, patrz punkt 4.8), należy określić stężenie wapnia. Należy zachęcać pacjentów, aby zgłaszali objawy wskazujące na hipokalcemię.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (skutkującej koniecznością hospitalizacji, występowaniem zdarzeń zagrażających życiu i przypadków śmiertelnych). Większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia, ale występowały one również później.

Jednoczesne leczenie glikokortykosteroidami stanowi dodatkowy czynnik ryzyka wystąpienia hipokalcemii.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub poddawanych dializoterapii występuje większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Ryzyko rozwoju hipokalcemii z towarzyszącym zwiększeniem stężenia hormonu przytarczyc wzrasta wraz ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Zgłaszano występowanie przypadków ciężkich i śmiertelnych. Odpowiednia podaż wapnia, witaminy D oraz regularne kontrolowanie stężenia wapnia jest szczególnie ważne w tej grupie pacjentów, patrz wyżej.

Zakażenia skórne

U pacjentów otrzymujących denosumab mogą wystąpić zakażenia skórne (głównie zapalenie tkanki łącznej) prowadzące do hospitalizacji (patrz punkt 4.8). Należy doradzić pacjentom, aby jak najszybciej zgłaszali się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią u nich podmiotowe i przedmiotowe objawy zapalenia tkanki łącznej.

Martwica kości szczęki

U pacjentów otrzymujących denosumab z powodu osteoporozy odnotowano rzadkie przypadki martwicy kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z niewyleczonymi uszkodzeniami tkanek miękkich w jamie ustnej należy odłożyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia denosumabem zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego z zastosowaniem stomatologii zapobiegawczej oraz indywidualną ocenę korzyści i ryzyka.

Następujące czynniki ryzyka należy uwzględnić w trakcie oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta:

- moc produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko dla silniejszych substancji), droga podania (większe ryzyko dla podania pozajelitowego) oraz kumulacja dawki w terapii resorpcji kości.
- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie papierosów.
- terapie towarzyszące: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi.
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroba zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcje zęba).

W trakcie leczenia denosumabem należy zachęcać wszystkich pacjentów do dbania o prawidłową higienę jamy ustnej, wykonywania regularnych przeglądów stomatologicznych i niezwłocznego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej takich, jak 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 należy unikać ich wykonywania w bliskim okresie do podania denosumabu.

U pacjentów, u których wystąpi ONJ należy zastosować leczenie przygotowane w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Jeśli to jest możliwe, należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia do czasu wyleczenia i 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 występują 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, należy dokonać oceny drugiej kości udowej. 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 zgłaszali wystąpienie nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. U pacjentów, u których występują takie objawy, należy przeprowadzić badanie w kierunku niepełnego złamania kości udowej.

Długotrwałe leczenie antyresorpcyjne

Długotrwałe leczenie antyresorpcyjne (w tym zarówno denosumabem jak i bisfosfonianami) może przyczynić się do zwiększenia ryzyka wystąpienia niepożądanych skutków, takich jak martwica kości szczęki i atypowe złamania kości udowej, ze względu na znaczące zahamowanie przebudowy kości (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych zawierających denosumab

U pacjentów leczonych denosumabem nie należy jednocześnie stosować innych produktów leczniczych zawierających denosumab (w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami guzów litych do kości).

Hiperkalcemia u dzieci i młodzieży

Nie należy stosować denosumabu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Zgłaszano przypadki ciężkiej hiperkalcemii. W niektórych przypadkach z badań klinicznych wystąpiły powikłania w postaci ostrego uszkodzenia nerek.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 44 mg sorbitolu w każdym ml roztworu. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmów zawierających sorbitol (lub fruktozę).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 60 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W badaniu dotyczącym interakcji denosumabu nie wpływał na farmakokinetykę midazolamu, który jest metabolizowany przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). To oznacza, że denosumab nie powinien zmieniać farmakokinetyki produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4.

Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania denosumabu i hormonalnej terapii zastępczej (estrogen), jednak prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakodynamicznych uważa się za niewielkie.

Na podstawie danych z badania ze zmianą leczenia (przejście z alendronianu na denosumab) u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną stwierdzono, że farmakokinetyka i farmakodynamika denosumabu nie uległa zmianie pod wpływem wcześniejszego leczenia alendronianem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Produkt Obodence nie jest zalecany do stosowania u kobiet w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji. Kobiety należy poinformować, aby nie zachodziły w ciążę podczas leczenia produktem Obodence oraz w okresie przynajmniej 5 miesięcy od jego zakończenia. Wpływ produktu Obodence będzie prawdopodobnie większy podczas drugiego i trzeciego trymestru 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 ludzkiego. Badania prowadzone na genetycznie zmodyfikowanych myszach z RANKL wyłączonym w wyniku usunięcia odpowiedniego genu (a “knockout mouse”) sugerują, że brak RANKL (docelowe miejsce działania denosumabu, patrz punkt 5.1) w okresie ciąży może zaburzać dojrzewanie gruczołów sutkowych prowadząc do poporodowych zaburzeń laktacji (patrz punkt 5.3). Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktem Obodence, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

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

Produkt leczniczy Obodence nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z denosumabem (występują u więcej niż jednego na dziesięciu pacjentów) są bóle mięśniowo-szkieletowe i ból kończyn. U pacjentów stosujących denosumab odnotowano niezbyt częste przypadki zapalenia tkanki łącznej, rzadkie przypadki hipokalcemii, nadwrażliwości, martwicy kości szczęki i atypowego złamania kości udowej (patrz punkty 4.4 i 4.8 – Omówienie wybranych działań niepożądanych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane przedstawione poniżej w Tabeli 1 odnoszą się do działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych II i III fazy u pacjentów z osteoporozą oraz z rakiem piersi lub gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną i (lub) ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane sklasyfikowano według następującej konwencji (patrz Tabela 1): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i 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 zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z osteoporozą oraz u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenie układu moczowego
	Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
	Niezbyt często	Zapalenie uchyłka jelita grubego ¹
	Niezbyt często	Zapalenie tkanki łącznej ¹
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Zakażenie ucha
	Rzadko	Nadwrażliwość ¹
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokalcemia ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Rwa kulszowa
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
	Często	Dolegliwości brzuszne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Często	Wyprysk
	Często	Łysienie
	Niezbyt często	Liszajowate osutki polekowe ¹
	Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń z nadwrażliwości
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból kończyn
	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe ¹
	Rzadko	Martwica kości szczęki ¹
	Rzadko	Atypowe złamania kości udowej ¹
	Nieznana	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego ²

¹ Patrz punkt Omówienie wybranych działań niepożądanych.

² Patrz punkt 4.4.

W zbiorczej analizie danych ze wszystkich badań II i III fazy kontrolowanych placebo stwierdzono występowanie objawów grypo-podobnych z częstością zdarzeń wynoszącą 1,2% dla denosumabu oraz

0,7% dla placebo. Mimo iż różnicę tę stwierdzono w zbiorczej analizie wyników, nie była ona widoczna w analizie warstwowej.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Hipokalcemia

W dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem kobiet z osteoporozą pomenopauzalną po podaniu denosumabu u około 0,05% (2 z 4 050) pacjentek stwierdzono zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,88 mmol/l). Zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,88 mmol/l) nie zgłaszano ani w dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów otrzymujących ablację hormonalną, ani w badaniu klinicznym III fazy kontrolowanym placebo u mężczyzn z osteoporozą.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkiej, objawowej hipokalcemii skutkującej koniecznością hospitalizacji, występowaniem zdarzeń zagrażających życiu i przypadków śmiertelnych, przeważnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipokalcemii, otrzymujących denosumab. Większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Przykładami klinicznych oznak ciężkiej, objawowej hipokalcemii są m.in.: wydłużenie odstępu QT, tężyzka, drgawki i zmiany stanu psychicznego (patrz punkt 4.4). Do objawów hipokalcemii w badaniach klinicznych z denosumabem należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenie, kurcze i skurcze mięśni.

Zakażenia skóry

W badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo całkowita częstość występowania zakażeń skóry była podobna w grupie placebo i w grupie denosumabu u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną [placebo (1,2%, 50 z 4 041) w porównaniu z denosumabem (1,5%, 59 z 4 050)], u mężczyzn z osteoporozą [placebo (0,8%, 1 z 120) w porównaniu z denosumabem (0%, 0 z 120)], u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego otrzymujących ablację hormonalną [placebo (1,7%, 14 z 845) w porównaniu z denosumabem (1,4%, 12 z 860)]. Zakażenia skórne prowadzące do hospitalizacji zgłaszano u 0,1% (3 z 4 041) kobiet z osteoporozą pomenopauzalną otrzymujących placebo w porównaniu z 0,4% (16 z 4 050) kobiet otrzymujących denosumab. Przypadki te dotyczyły głównie zapalenia tkanki łącznej. Zakażenia skórne zgłaszane jako ciężkie działania niepożądane były podobne w grupie placebo (0,6%, 5 z 845) oraz w grupie otrzymującej denosumab (0,6%, 5 z 860) w badaniach z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego.

Martwica kości szczęki

W badaniach klinicznych z udziałem ogółem 23 148 pacjentów z osteoporozą i rakiem piersi lub gruczołu krokowego, otrzymujących ablację hormonalną ONJ była zgłaszana rzadko - u 16 pacjentów (patrz punkt 4.4). Trzynastie z tych przypadków zaobserwowano podczas badania przedłużonego fazy III u kobiet po menopauzie z osteoporozą przyjmujących denosumab przez okres do 10 lat. Częstość występowania ONJ wynosiła 0,04% po 3 latach, 0,06% po 5 latach oraz 0,44% po 10 latach leczenia denosumabem. Ryzyko wystąpienia ONJ zwiększało się wraz z czasem przyjmowania denosumabu.

Ryzyko wystąpienia ONJ oceniono również w retrospektywnym badaniu kohortowym wśród 76 192 kobiet po menopauzie, które niedawno rozpoczęły leczenie denosumabem. Częstość występowania ONJ wynosiła 0,32% (95% przedział ufności [CI]: 0,26; 0,39) u pacjentek stosujących denosumab do 3 lat i 0,51% (95% CI: 0,39; 0,65) u pacjentek stosujących denosumab do 5 lat okresu obserwacji.

Atypowe złamania kości udowej

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

Zapalenie uchyłków jelita grubego

W pojedynczym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących terapię antyandrogenową (ADT), obserwowano różnicę w częstości występowania zapalenia uchyłków jako działania niepożądanego (1,2% w grupie

denosumabu, 0% w grupie placebo). Częstość występowania zapalenia uchyłków była porównywalna w leczonych grupach: u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, u mężczyzn z osteoporozą oraz u kobiet przyjmujących inhibitory aromatazy w leczeniu raka piersi bez przerzutów.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów otrzymujących denosumab zgłaszano rzadkie przypadki nadwrażliwości, w tym wysypkę, pokrzywkę, obrzęk twarzy, rumień i reakcje anafilaktyczne.

Bóle mięśniowo-szkieletowe

Bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym przypadki silnego bólu, były raportowane u pacjentów otrzymujących denosumab po wprowadzeniu produktu do obrotu. W badaniach klinicznych bóle mięśniowo-szkieletowe były zgłaszane bardzo często zarówno w grupie denosumabu, jak i placebo. Bóle mięśniowo-szkieletowe prowadzące do przerwania leczenia w badaniu występowały niezbyt często.

Liszajowate osutki polekowe

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

Inne szczególne populacje pacjentów

Dzieci i młodzież

Nie należy stosować denosumabu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Zgłaszano przypadki ciężkiej hiperkalcemii (patrz punkt 5.1). W niektórych przypadkach z badań klinicznych wystąpiły powikłania w postaci ostrego uszkodzenia nerek.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub u pacjentów dializowanych występowało większe ryzyko pojawienia się hipokalcemii w przypadku braku suplementacji wapnia. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów dializowanych ważne jest 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 (dawki skumulowane do 1 080 mg przez 6 miesięcy), nie obserwując żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

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

Obodence jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z tym ligandem, zapobiegając aktywacji jego receptora, RANK, na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości korowej i beleczkowej.

Działanie farmakodynamiczne

Leczenie denosumabem powodowało szybkie spowolnienie obrotu kostnego, osiągając po 3 dniach nadir stężenia w surowicy C-telopeptydów typu 1 (CTX), będących markerem resorpcji kości (85% spadek wartości); zmniejszenie tych wartości utrzymywało się przez cały okres pomiędzy podaniem kolejnych dawek. Pod koniec każdego okresu dawkowania zmniejszenie wartości CTX było częściowo osłabione względem maksymalnego spadku wynoszącego $\geq 87\%$ do około $\geq 45\%$ (zakres 45-80%), co świadczy o odwracalności działania denosumabu na przebudowę kości po zmniejszeniu jego stężenia w surowicy. Działania te utrzymywały się w przypadku kontynuacji leczenia. Po 9 miesiącach od podania ostatniej dawki, markery obrotu kostnego na ogół powracały do wartości sprzed leczenia. Po wznowieniu leczenia zmniejszenie stężenia CTX pod wpływem denosumabu było podobne do tego, jakie obserwowano u pacjentów rozpoczynających leczenie denosumabem.

Immunogenność

Podczas leczenia denosumabem mogą wytworzyć się przeciwciała przeciwko denosumabowi. Nie zaobserwowano wyraźnej korelacji między powstawaniem przeciwciał a farmakokinetyką, odpowiedzią kliniczną lub działaniem niepożądanym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u kobiet z osteoporozą po menopauzie

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu podawanego raz na 6 miesięcy przez 3 lata badano u kobiet po menopauzie (7 808 kobiet w wieku 60-91 lat, z których 23,6% miało przebyte złamanie kręgu) z początkowym wskaźnikiem gęstości mineralnej kości (ang. BMD – Bone Mineral Density) T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub całego biodra wynoszącym pomiędzy -2,5 a -4,0 oraz średnim bezwzględnym 10-letnim prawdopodobieństwem złamania wynoszącym 18,60% (decyle: 7,9-32,4%) w przypadku dużego złamania w przebiegu osteoporozy oraz 7,22% (decyle: 1,4-14,9%) w przypadku złamania biodra. Z badania wykluczono kobiety z innymi chorobami lub stosujące inne leczenie o możliwym wpływie na kości. Pacjentki otrzymywały codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1 000 mg) i witaminy D (co najmniej 400 j.m.).

Wpływ na złamania kręgów

Leczenie denosumabem istotnie zmniejszało ryzyko nowych złamań kręgów po 1, 2 i 3 latach ($p < 0,0001$) (patrz Tabela 2).

Tabela 2. Wpływ denosumabu na ryzyko nowych złamań kręgów

	Odsetek kobiet ze złamaniem (%)		Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (%) (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka (%) (95% CI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
0-1 rok	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 lata	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 lata	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – analiza eksploracyjna

Wpływ na złamania biodra

Wykazano, że denosumab powodował 40% względne zmniejszenie ryzyka (0,5% bezwzględne zmniejszenie ryzyka) złamania biodra w okresie 3 lat ($p < 0,05$). Częstość występowania złamań biodra wyniosła 1,2% w grupie placebo w porównaniu z 0,7% w grupie denosumabu po 3 latach.

W analizie post-hoc u kobiet w wieku > 75 lat obserwowano 62% względne zmniejszenie ryzyka po zastosowaniu denosumabu (1,4% bezwzględne zmniejszenie ryzyka, $p < 0,01$).

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Denosumab znacznie zmniejszał ryzyko wszystkich rodzajów złamań/we wszystkich grupach (patrz Tabela 3).

Tabela 3. Wpływ denosumabu na ryzyko złamań klinicznych w okresie 3 lat

	Odsetek kobiet ze złamaniem (%) ⁺		Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (%) (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka (%) (95% CI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
Wszystkie złamania kliniczne ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Kliniczne złamania kręgów	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Złamania pozakręgowe ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Duże złamania pozakręgowe ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Duże złamania osteoporotyczne ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (drugorzędowy punkt końcowy włączony do korekty poziomu istotności uwzględniającej liczebność porównań), *** $p \leq 0,0001$

⁺ Częstość występowania zdarzeń na podstawie analizy Kaplana-Meiera po 3 latach.

¹ Włączając kliniczne złamania kręgów i złamania pozakręgowe.

² Z wyjątkiem złamań kręgów, czaszki, twarzy, żuchwy, śródreżcza oraz paliczków palców dłoni i stóp.

³ Włączając miednicę, dalszą nasadę kości udowej, bliższą nasadę kości piszczelowej, żebra, bliższą nasadę kości ramiennej, przedramię i biodro.

⁴ Włączając kliniczne złamania kręgów, złamania biodra, przedramienia i kości ramiennej, zgodne z definicją WHO.

U kobiet z początkowymi wartościami BMD szyjki kości udowej $\leq -2,5$ denosumab zmniejszał ryzyko złamań pozakręgowych (35% względne zmniejszenie ryzyka, 4,1% bezwzględne zmniejszenie ryzyka, $p < 0,001$, analiza eksploracyjna).

Zmniejszenie częstości występowania nowych złamań kręgów, złamań biodra lub złamań pozakręgowych pod wpływem denosumabu w okresie 3 lat było zgodne, niezależnie od początkowego ryzyka złamania w okresie 10 lat.

Wpływ na gęstość mineralną kości

W porównaniu z placebo denosumab istotnie zwiększał BMD we wszystkich oznaczanych punktach klinicznych po 1, 2 i 3 latach. Denosumab powodował wzrost BMD o 9,2% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 6,0% w całym biodrze, 4,8% w szyjce kości udowej, 7,9% w krętarzu, 3,5% w 1/3 nasady dalszej kości promieniowej oraz 4,1% w całym ciele w okresie 3 lat (wszystkie wartości $p < 0,0001$).

W badaniach klinicznych oceniających wpływ przerwania terapii denosumabem, wartość BMD powróciła w przybliżeniu do wartości sprzed leczenia i utrzymywała się na poziomie wyższym niż w grupie placebo w okresie 18 miesięcy od podania ostatniej dawki. Dane te wskazują, że w celu utrzymania działania produktu konieczne jest kontynuowanie leczenia denosumabem. Wznowienie

terapii denosumabem spowodowało wzrost wartości BMD podobny do tego, jaki obserwowano po pierwszym podaniu denosumabu.

Otwarte przedłużone badanie leczenia osteoporozy pomenopauzalnej

Łącznie 4 550 pacjentek (2 343 otrzymujących denosumab i 2 207 placebo), które pominęły przyjęcie najwyżej jednej dawki produktu badanego w opisanym powyżej badaniu głównym i odbyły wizytę w 36. miesiącu badania, wyraziło zgodę na udział w 7-letnim, międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu z jedną grupą leczenia, prowadzonym w celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności denosumabu. Wszystkie pacjentki biorące udział w tym przedłużonym badaniu otrzymywały denosumab w dawce 60 mg co 6 miesięcy oraz codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1 g) i witaminy D (co najmniej 400 j.m.). Łącznie 2 626 pacjentek (58% kobiet włączonych do przedłużonego badania, tj. 34% kobiet włączonych do głównego badania) zakończyło przedłużoną fazę badania.

U pacjentek przyjmujących denosumab przez okres do 10 lat wartość BMD wzrosła od wartości początkowej o 21,7% w lędźwiowym odcinku kręgosłupa, o 9,2% w całym biodrze, o 9,0% w szyjce kości udowej, o 13,0% w krętarzu i o 2,8% w 1/3 nasady dalszej kości promieniowej. W momencie zakończenia badania średnia wartość BMD T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa u pacjentów leczonych przez 10 lat wynosiła (-1,3).

Częstość występowania złamań oceniono jako punkt końcowy bezpieczeństwa, ale skuteczność w zapobieganiu złamaniom nie mogła zostać oceniona ze względu na dużą liczbę przypadków przerwania leczenia oraz otwarty model badania. Łączna częstość występowania nowych złamań kręgow i złamań pozakręgowych u pacjentów stosujących denosumab przez okres 10 lat (n = 1278) wynosiła odpowiednio 6,8% oraz 13,1%. U pacjentów, którzy z jakiegokolwiek powodu nie ukończyli badania, częstość występowania złamań była wyższa.

W czasie przedłużonej fazy badania stwierdzono 13 potwierdzonych przypadków martwicy kości szczęki i dwa potwierdzone przypadki atypowego złamania kości udowej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u mężczyzn z osteoporozą

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu podawanego raz na 6 miesięcy przez 1 rok badano u 242 mężczyzn w wieku 31-84 lata. Pacjenci z eGFR (ang. estimated glomerular filtration rate, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej) < 30 ml/min•1,73 m² zostali wyłączeni z badania. Wszyscy mężczyźni otrzymywali codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1 000 mg) i witaminy D (co najmniej 800 j.m.).

Pierwszorzędowną zmienną skuteczności była zmiana procentowa wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, nie oceniano skuteczności przeciwlamaniowej. Denosumab znacząco zwiększał BMD we wszystkich ocenianych lokalizacjach klinicznych, względem grupy placebo po 12 miesiącach: 4,8% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 2,0% w całym biodrze, 2,2% w szyjce kości udowej, 2,3% w krętarzu i 0,9% w 1/3 dalszej nasady kości promieniowej (wszystkie wartości p < 0,05). W odcinku lędźwiowym kręgosłupa Denosumab zwiększył BMD od początkowej wartości u 94,7% mężczyzn w ciągu 1 roku. Znaczące zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze, szyjce kości udowej i krętarzu zaobserwowano po 6 miesiącach (p < 0,0001).

Ocena histologii kości u kobiet po menopauzie i mężczyzn z osteoporozą

Histologię kości oceniano u 62 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną lub małą masą kostną, u których nigdy wcześniej nie leczono osteoporozy, lub które przeszły z wcześniejszego leczenia alendronianem na terapię denosumabem prowadzoną przez 1-3 lata. Pięćdziesiąt dziewięć kobiet z osteoporozą pomenopauzalną było poddanych biopsji kości w pierwszej części badania, w miesiącu 24. (n = 41) i (lub) w badaniu kontynuacyjnym, w miesiącu 84. (n = 22). Histologię kości oceniano również u 17 mężczyzn z osteoporozą po 1-roczonej terapii denosumabem. Uzyskane wyniki biopsji kości wykazały prawidłową strukturę i jakość kości oraz brak dowodów wskazujących na ubytki mineralizacji, występowanie kości splotowatej lub zwłóknienia szpiku. Wyniki badań

histomorfometrycznych wykonanych u kobiet po menopauzie z osteoporozą w czasie badania przedłużonego wykazały, że antyresorpcyjne działanie denosumabu, mierzone częstością aktywacji i szybkością tworzenia tkanki kostnej, nie zmieniało się w czasie.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z utratą masy kostnej związanej z terapią antyandrogenową

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu podawanego raz na 6 miesięcy przez 3 lata badano u mężczyzn z histologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, leczonych ADT (1 468 mężczyzn w wieku 48-97 lat), u których stwierdzono zwiększone ryzyko złamań (zdefiniowane jako > 70 lat lub < 70 lat z BMD T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całego biodra lub szyjki kości udowej < -1,0 lub złamaniem osteoporotycznym w wywiadzie). Wszyscy mężczyźni otrzymywali codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1 000 mg) i witaminy D (co najmniej 400 j.m.).

Denosumab po 3 latach spowodował istotne zwiększenie BMD we wszystkich oznaczanych lokalizacjach klinicznych, w porównaniu z zastosowaniem placebo: 7,9% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 5,7% w całym biodrze, 4,9% w szyjce kości udowej, 6,9% w krętarzu, 6,9% w 1/3 nasady dalszej kości promieniowej oraz 4,7% w całym ciele (wszystkie wartości $p < 0,0001$). W prospektywnej analizie eksploracyjnej istotny wzrost BMD obserwowano w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze, szyjce kości udowej i krętarzu już po upływie 1 miesiąca od podania dawki początkowej.

Wykazano, że denosumab spowodował istotne względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgow: 85% (1,6% bezwzględne zmniejszenie ryzyka) po 1 roku, 69% (2,2% bezwzględne zmniejszenie ryzyka) po 2 latach i 62% (2,4% bezwzględne zmniejszenie ryzyka) po 3 latach (wszystkie wartości $p < 0,01$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z utratą masy kostnej związanej z leczeniem adjuwantowym inhibitorami aromatazy

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu podawanego raz na 6 miesięcy przez 2 lata badano u kobiet z rakiem piersi bez przerzutów (252 kobiety w wieku 35-84 lat) i początkowymi wartościami BMD T-score pomiędzy -1,0 a -2,5 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze i szyjce kości udowej. Wszystkie kobiety otrzymywały codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1 000 mg) i witaminy D (co najmniej 400 j.m.).

Pierwszorzędną zmienną skuteczności była zmiana procentowa w BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, nie oceniano skuteczności przeciwlamaniowej. Po 2 latach denosumab powodował znaczny wzrost BMD w porównaniu z grupą placebo we wszystkich ocenianych lokalizacjach klinicznych o: 7,6% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 4,7% w całym biodrze, 3,6% w szyjce kości udowej, 5,9% w krętarzu, 6,1% w 1/3 dalszej nasady kości promieniowej oraz 4,2% w całym ciele (wszystkie wartości $p < 0,0001$).

Leczenie utraty masy kostnej związanej z układowym leczeniem glikokortykosteroidami

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania denosumabu badano u 795 pacjentów (70% kobiet i 30% mężczyzn) w wieku od 20 do 94 lat leczonych prednizonem (lub jego odpowiednikiem), przyjmowanym doustnie w dawce $\geq 7,5$ mg na dobę.

Badano dwie subpopulacje: kontynuującą leczenie glikokortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w dawce $\geq 7,5$ mg na dobę przez ≥ 3 miesiące przed włączeniem do badania; $n = 505$) i rozpoczynającą leczenie glikokortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik w dawce $\geq 7,5$ mg na dobę przez < 3 miesiące przed włączeniem do badania; $n = 290$). Pacjentów zrandomizowano (1:1) do grupy przyjmującej denosumab w dawce 60 mg w podaniu podskórnym co 6 miesięcy lub przyjmującej doustnie ryzedronian w dawce 5 mg raz na dobę (grupa kontrolna otrzymująca

substancję czynną) przez 2 lata. Pacjenci otrzymywali codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1 000 mg) i witaminy D (co najmniej 800 j.m.).

Wpływ na gęstość mineralną kości (ang. Bone Mineral Density, BMD)

W subpopulacji kontynuującej leczenie glikokortykosteroidami wykazano, że denosumab powodował większy wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu z ryzedronianem w ocenie po 1 roku (denosumab 3,6%, ryzedronian 2,0%; $p < 0,001$) i po 2 latach (denosumab 4,5%, ryzedronian 2,2%; $p < 0,001$). W subpopulacji rozpoczynającej leczenie glikokortykosteroidami wykazano, że denosumab powodował większy wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa w porównaniu z ryzedronianem w ocenie po 1 roku (denosumab 3,1%, ryzedronian 0,8%; $p < 0,001$) i po 2 latach (denosumab 4,6%, ryzedronian 1,5%; $p < 0,001$).

Ponadto wykazano, że denosumab w porównaniu z ryzedronianem powodował istotnie większy wzrost średniej wartości procentowej BMD względem wartości początkowej w całym biodrze, szyjce kości udowej i krętarzu.

Projekt badania nie umożliwiał wykazania różnic w odniesieniu do złamań. Po 1 roku częstość występowania u uczestników badania nowych złamań kręgow stwierdzonych w badaniu radiologicznym wynosiła 2,7% (denosumab) w porównaniu z 3,2% (ryzedronian). Częstość występowania u uczestników badania złamań pozakręgowych wynosiła 4,3% (denosumab) w porównaniu z 2,5% (ryzedronian). Po 2 latach wartości te wynosiły odpowiednio 4,1% w porównaniu z 5,8% w przypadku nowych złamań kręgow rozpoznanych w badaniu radiologicznym oraz 5,3% w porównaniu z 3,8% w przypadku złamań pozakręgowych. Większość złamań występowała w subpopulacji kontynuującej leczenie glikokortykosteroidami.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono badanie fazy III z jedną grupą leczenia oceniające skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetykę u dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości, w wieku od 2 do 17 lat, spośród których 52,3% było płci męskiej, a 88,2% należało do rasy kaukaskiej. Łącznie 153 uczestników początkowo otrzymywało podskórnie (SC) denosumab w dawce 1 mg/kg mc., maksymalnie do 60 mg, co 6 miesięcy przez 36 miesięcy. Sześćdziesięciu uczestników przeszło na dawkowanie co 3 miesiące.

W 12. miesiącu w przypadku dawkowania co 3 miesiące, zmiana średniej najmniejszych kwadratów (LS) (błąd standardowy, SE) wartości wskaźnika Z-score BMD w lędźwiowym odcinku kręgosłupa względem wartości początkowej wyniosła 1,01 (0,12).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi podczas dawkowania co 6 miesięcy były: ból stawów (45,8%), ból kończyn (37,9%), ból pleców (32,7%) i nadmiar wapnia w moczu (32,0%). Hiperkalcemię zgłaszano podczas dawkowania co 6 miesięcy (19%) i co 3 miesiące (36,7%). Ciężkie działania niepożądane w postaci hiperkalcemii (13,3%) zgłaszano podczas dawkowania co 3 miesiące.

W badaniu przedłużonym (N = 75) podczas dawkowania co 3 miesiące obserwowano ciężkie działania niepożądane w postaci hiperkalcemii (18,5%).

Badania zakończono przedwcześnie z powodu wystąpienia zdarzeń zagrażających życiu i hospitalizacji z powodu hiperkalcemii (patrz punkt 4.2).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Obodence we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu utraty masy kostnej spowodowanej ablacją hormonalną i w podgrupach populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat w leczeniu osteoporozy (Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podskórnym podaniu dawki 1,0 mg/kg mc., zbliżonej do zatwierdzonej dawki 60 mg, pole pod krzywą AUC wynosiło 78% w porównaniu z dożylnym podaniem dawki tej samej wielkości. W przypadku dawki podskórnej 60 mg maksymalne stężenie denosumabu w surowicy (C_{max}) wynoszące 6 µg/ml (zakres 1-17 µg/ml) wystąpiło po 10 dniach (zakres 2-28 dni).

Metabolizm

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

Eliminacja

Po osiągnięciu C_{max} stężenie w surowicy zmniejszało się, z okresem półtrwania wynoszącym 26 dni (zakres 6-52 dni) w okresie 3 miesięcy (zakres 1,5-4,5 miesiąca). U pięćdziesięciu trzech procent (53%) pacjentów stężenia denosumabu były nieoznaczalne po upływie 6 miesięcy od podania dawki.

Po podaniu wielokrotnych dawek podskórnych w wysokości 60 mg raz na 6 miesięcy nie obserwowano kumulacji ani zmian w farmakokinetyce denosumabu wraz z upływem czasu. Tworzenie się przeciwciał wiążących przeciwko denosumabowi nie miało wpływu na farmakokinetykę denosumabu, która była podobna u kobiet i mężczyzn. Wydaje się, że wiek (28-87 lat), rasa i stan chorobowy (mała masa kostna lub osteoporoza; rak gruczołu krokowego i piersi) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę denosumabu.

Obserwowano pewną zależność pomiędzy większą masą ciała a mniejszą ekspozycją określaną na podstawie AUC i C_{max} . Zależność ta nie jest jednak uważana za klinicznie istotną, ponieważ działania farmakodynamiczne oceniane na podstawie markerów obrotu kostnego i wzrostu BMD były zgodne dla masy ciała w szerokim zakresie wartości.

Liniiowość lub nieliniiowość

W badaniach nad ustaleniem dawki optymalnej denosumab charakteryzował się nielinową farmakokinetyką zależną od dawki z mniejszym klirensiem po podaniu większych dawek lub w większych stężeniach, ale w przybliżeniu proporcjonalnymi do dawki wzrostami AUC dla dawek od 60 mg.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu z udziałem 55 pacjentów z różnym stopniem czynności nerek, w tym pacjentów dializowanych, stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denosumabu.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

Denosumabu nie należy stosować u dzieci i młodzieży (patrz punkty 4.2 i 5.1).

W badaniu fazy III z udziałem dzieci i młodzieży z wrodzoną łamliwością kości (N = 153) we wszystkich grupach wiekowych maksymalne stężenie denosumabu w surowicy obserwowano w dniu 10. W przypadku dawkowania co 3 miesiące i co 6 miesięcy średnie minimalne stężenie denosumabu w surowicy było wyższe u dzieci w wieku od 11 do 17 lat, podczas gdy u dzieci w wieku od 2 do 6 lat średnie minimalne stężenie było najniższe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na małpach cynomolgus z zastosowaniem dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych dawki denosumabu skutkujące 100-150 razy większym polem pod krzywą (AUC) w stosunku do dawki zalecanej u ludzi nie miały wpływu na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, płodność u samców i samic oraz nie powodowała działań toksycznych w wybranych narządach docelowych.

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.

Możliwego działania rakotwórczego denosumabu nie oceniano w długotrwałych badaniach na zwierzętach.

W badaniach przedklinicznych prowadzonych na myszach pozbawionych RANK lub RANKL obserwowano u płodów zaburzenia tworzenia się węzłów chłonnych. U małp pozbawionych RANK lub RANKL obserwowano również brak laktacji spowodowany zahamowaniem dojrzewania gruczołów sutkowych (rozwój gruczołów zrazikowo-pęcherzykowych w okresie ciąży).

W badaniu prowadzonym na małpach cynomolgus, którym podawano denosumab w okresie odpowiadającym pierwszemu trymestrowi ciąży, w dawkach skutkujących do 99-razy większym polem pod krzywą (AUC) w stosunku do dawki stosowanej u ludzi (60 mg co 6 miesięcy), nie stwierdzono szkodliwego wpływu na samicę lub płód. W tym badaniu nie badano węzłów chłonnych płodu.

W innym badaniu prowadzonym na małpach cynomolgus, którym podawano denosumab przez całą ciążę w dawkach skutkujących 119-razy większym polem pod krzywą (AUC) w stosunku do dawki stosowanej u ludzi (60 mg co 6 miesięcy), stwierdzono 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 spowolnienie wzrostu w okresie noworodkowym. Nie została ustalona wartość NOAEL (ang. no observed adverse effect level) w odniesieniu do wpływu na rozrodczość. Po 6 miesiącach od narodzin obserwowano cofnięcie się zmian kostnych i nie stwierdzono wpływu leczenia na wyrzynanie się zębów. Utrzymywało się jednak działanie na węzły chłonne i nieprawidłowe ustawienie zębów, a u jednego osobnika stwierdzono mineralizację licznych tkanek w stopniu od minimalnego do umiarkowanego (związek z leczeniem niepewny). Nie stwierdzono oznak świadczących o szkodliwym działaniu na samicę przed porodem; rzadko obserwowano działania niepożądane u samicy podczas porodu. Rozwój gruczołów sutkowych u samicy przebiegał w sposób prawidłowy.

W przedklinicznych badaniach kości prowadzonych na małpach poddanych długotrwałemu leczeniu denosumabem przypadki zmniejszenia obrotu kostnego były związane z poprawą wytrzymałości kości i ich prawidłowym obrazem histologicznym. U małp leczonych denosumabem po wycięciu jajników obserwowano przemijające zmniejszenie stężenia wapnia oraz przemijające zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc.

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.

Myszy pozbawione RANK lub RANKL (patrz punkt 4.6) charakteryzowały się zmniejszoną masą ciała, mniejszym wzrostem kości oraz brakiem wyrzynania się zębów. U nowonarodzonych szczurów zahamowanie ligandu RANKL (docelowego miejsca działania denosumabu) po dużych dawkach osteoprotegeryny związanej z Fc (OPG-Fc) powodowało zahamowanie wzrostu kości i wyrzynania się zębów. Zmiany te były częściowo odwracalne w tym modelu po przerwaniu podawania inhibitorów RANKL. U dorastających naczelnych otrzymujących dawki denosumabu 27 i 150 razy większe (10 i 50 mg/kg mc.) od ekspozycji klinicznej obserwowano nieprawidłowe płytki wzrostu. Dlatego leczenie denosumabem może zaburzać wzrost kości u dzieci z otwartymi płytkami wzrostu oraz może hamować wyrzynanie się zębów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Sorbitol (E 420)
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Obodence można przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 25°C przez pojedynczy okres do 60 dni, ale nie dłużej niż do pierwotnego terminu ważności. Jeśli produkt leczniczy Obodence nie zostanie zużyty w okresie do 60 dni, można go umieścić w lodówce na 3 dni do późniejszego użycia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jeden ml roztworu w jednodawkowej ampułko-strzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę ze stali nierdzewnej o rozmiarze 29 G, z zabezpieczeniem igły, gumową osłoną igły (elastomer), gumowym korkiem tłoka (guma bromobutyłowa) i plastikowym tłokiem..

Ampułko-strzykawki dostępne są w opakowaniu jednostkowym bez blistra.

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

- Przed podaniem roztwór należy uważnie obejrzeć. Nie należy wstrzykiwać roztworów zawierających drobiny, mętnych lub przebarwionych.
- Nie wstrząsać.

- Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia należy przed wstrzyknięciem odczekać, aż zawartość ampułko-strzykawki osiągnie temperaturę pokojową (do 25°C), a roztwór wstrzykiwać powoli.
- Należy wstrzyknąć całą zawartość ampułko-strzykawki.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1890/001

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 lutego 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

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

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

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Samsung Biologics Co. Ltd
300, Songdo bio-daero, Yeonsu-gu
Incheon, 21987
Republika Korei

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

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.

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 którym 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 kolejnych 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 przypominająca dla pacjenta dotycząca martwicy kości szczęki.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Obodence 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Denosumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml ampułko-strzykawka zawierająca 60 mg denosumabu (60 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sorbitol (E 420), polisorbat 20, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Jedna ampułko-strzykawka z zabezpieczeniem igły.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne (sc.).

Ważne: należy zapoznać się z treścią ulotki przed użyciem ampułko-strzykawki.

Nie wstrząsać.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Tu otwierać

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawk 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**

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10, 2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1890/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Obodence

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 AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ (BEZ OPAKOWANIA TYPU BLISTER)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Obodence 60 mg wstrzyknięcie
Denosumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Obodence 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce 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 lub 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 jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.
- Lekarz przekaze pacjentowi kartę przypominającą, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien zostać poinformowany przed i w trakcie leczenia lekiem Obodence.

Spis treści ulotki:

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

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

Czym jest lek Obodence i jak działa

Lek Obodence zawiera denosumab, białko (przeciwciało monoklonalne), które zaburza działanie innego białka w celu leczenia utraty tkanki kostnej i osteoporozy. Stosowanie leku Obodence wzmacnia kości i czyni je mniej podatnymi na złamania.

Kość jest żywą tkanką, która podlega ciągłej odnowie. W utrzymaniu zdrowych kości pomaga estrogen. Po menopauzie stężenie estrogenu zmniejsza się, co może spowodować, że kości stają się cienkie i kruche. W rezultacie taki stan może być przyczyną choroby zwanej osteoporozą. Osteoporoza może występować również u mężczyzn z kilku powodów, wliczając w to proces starzenia się i (lub) niski poziom hormonu męskiego, testosteronu. Może także występować u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy. U wielu pacjentów z osteoporozą choroba przebiega bezobjawowo, jednak mimo to są oni narażeni na ryzyko złamania kości, zwłaszcza kości kręgosłupa, biodra i nadgarstka.

Inną przyczyną utraty masy kostnej mogą być zabiegi chirurgiczne lub przyjmowanie leków, które powodują hamowanie wytwarzania estrogenu lub testosteronu przez pacjentów z rakiem piersi, lub rakiem gruczołu krokowego. Kości stają się słabsze i łatwiej ulegają złamaniom.

W jakim celu stosuje się lek Obodence

Lek Obodence jest stosowany w leczeniu:

- osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgosłupa, złamań innych kości oraz złamań w obrębie biodra.
- utraty masy kostnej spowodowanej zmniejszeniem stężenia hormonu (testosteronu) w wyniku zabiegu chirurgicznego lub stosowania leków u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego.
- utraty masy kostnej związanej z długoterminowym leczeniem glikokortykosteroidami u pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko złamań.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Obodence

Kiedy nie stosować leku Obodence

- jeśli pacjent ma małe stężenie wapnia we krwi (hipokalcemia).
- jeśli pacjent ma uczulenie na denosumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6.).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Obodence należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

W trakcie leczenia lekiem Obodence u pacjenta może wystąpić zakażenie skóry, z takimi objawami jak obrzęk i zaczerwienienie skóry, zlokalizowane najczęściej na podudziach, które jest ciepłe i bolesne uciskowo (zapalenie tkanki łącznej), i któremu może towarzyszyć gorączka. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów.

Podczas leczenia lekiem Obodence pacjenci powinni również przyjmować preparaty uzupełniające stężenie wapnia i witaminy D. Lekarz omówi to zagadnienie z pacjentem.

W trakcie leczenia lekiem Obodence pacjent może mieć małe stężenie wapnia we krwi. Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących objawów: kurcze, drganie lub skurcze mięśni i (lub) drętwienie lub mrowienie palców rąk, nóg, lub okolic wokół ust, i (lub) drgawki, dezorientacja, lub utrata przytomności.

W rzadkich przypadkach zgłaszano znaczne obniżenie stężenia wapnia we krwi prowadzące do hospitalizacji, a nawet reakcji zagrażających życiu. Przed podaniem każdej dawki oraz u pacjentów z predyspozycją do hipokalcemii w ciągu dwóch tygodni po podaniu dawki początkowej należy sprawdzić stężenie wapnia we krwi (za pomocą badania krwi).

Należy poinformować lekarza o występujących obecnie lub w przeszłości poważnych problemach z nerkami, o niewydolności nerek lub dializoterapii, bądź o przyjmowaniu leków zwanych glikokortykosteroidami (takich jak prednizolon czy deksametazon), ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia niskiego stężenia wapnia we krwi, jeśli pacjent nie przyjmuje preparatów uzupełniających wapń.

Choroby jamy ustnej, zębów lub szczęki

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki (uszkodzenie kości szczęki) było zgłaszane rzadko (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów) u pacjentów otrzymujących lek Obodence w leczeniu osteoporozy. Ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki jest większe u pacjentów leczonych długotrwale (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 200 pacjentów leczonych przez 10 lat). Martwica kości szczęki może wystąpić również po zakończeniu leczenia. Ważne jest, aby próbować zapobiec rozwojowi martwicy kości szczęki, ponieważ może to być stan bolesny i trudny do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki, należy podjąć następujące środki ostrożności:

Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce (pracownikowi ochrony zdrowia), jeśli:

- ma jakiegokolwiek problemy z jamą ustną lub zębami, np. zły stan uzębienia, chorobę dziąseł lub planuje usunięcie zęba.
- nie wykonuje rutynowych przeglądów stomatologicznych lub nie miał takiego przeglądu przez długi okres czasu.
- pali papierosy (może to zwiększać ryzyko wystąpienia problemów stomatologicznych).
- był leczony wcześniej bisfosfonianami (stosowanymi w leczeniu lub w zapobieganiu występowania zaburzeń kostnych).
- przyjmuje leki zwane kortykosteroidami (takie jak prednizolon lub deksametazon).
- ma raka.

Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Obodence, lekarz może poprosić o przeprowadzenie badania stomatologicznego.

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 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 Obodence.

Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i stomatologiem, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy w obrębie jamy ustnej lub z uzębieniem, takie jak ruszanie się zębów, ból lub obrzęk albo niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące, ponieważ mogą to być oznaki martwicy kości szczęki.

Nietypowe złamania kości udowej

U niektórych pacjentów podczas leczenia denosumabem mogą wystąpić nietypowe złamania kości udowej. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent poczuje nowy lub inny niż zwykle ból biodra, pachwiny lub uda.

Dzieci i młodzież

Leku Obodence nie należy stosować u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i Obodence

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Szczególnie ważne jest, żeby poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje inne leki zawierające denosumab.

Nie należy stosować leku Obodence jednocześnie z innymi lekami zawierającymi denosumab.

Ciąża i karmienie piersią

Denosumab nie był badany u kobiet w okresie ciąży. Ważne jest, by pacjentka poinformowała lekarza, jeśli jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub planuje ciążę. Lek Obodence nie jest zalecany do stosowania u kobiet w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym, przyjmujące lek Obodence muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia oraz przez co najmniej 5 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Obodence.

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

Nie wiadomo, czy denosumab przenika do mleka ludzkiego. Ważne jest, by poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią. Lekarz pomoże zdecydować pacjentce, czy

powinna przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie leku Obodence, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia lekiem Obodence dla matki.

Jeśli pacjentka karmi piersią w trakcie przyjmowania leku Obodence, powinna poinformować o tym lekarza.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

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

Sorbitol (E420)

Lek zawiera 44 mg sorbitolu (E420) w każdym ml roztworu.

Sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 60 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Obodence

Zalecana dawka to jedna ampulko-strzykawka o zawartości 60 mg, podawana raz na 6 miesięcy w pojedynczym wstrzyknięciu pod skórę (podskórnym). Najlepszymi miejscami do wstrzykiwania jest przednia część ud oraz brzuch. Opiekun pacjenta może również używać tylnej części ramienia. Informacje na temat daty potencjalnego następnego wstrzyknięcia należy uzyskać od lekarza.

W trakcie leczenia lekiem Obodence należy również otrzymywać odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. Lekarz omówi ten problem z pacjentem.

Lekarz może uznać, że najlepszym rozwiązaniem jest, by pacjent wstrzykiwał lek Obodence samodzielnie lub by robił to jego opiekun. Lekarz prowadzący lub personel medyczny pokaże pacjentowi lub jego opiekunowi, w jaki sposób podawać lek Obodence. Instrukcja wstrzykiwania leku Obodence znajduje się na końcu tej ulotki.

Nie wstrząsać.

Pominięcie zastosowania leku Obodence

Jeśli dawka leku Obodence zostanie pominięta, wstrzyknięcie należy wykonać tak szybko, jak to możliwe. Następnie kolejne wstrzyknięcie należy zaplanować po upływie 6 miesięcy od ostatniego wstrzyknięcia.

Przerwanie stosowania leku Obodence

Aby uzyskać jak największe korzyści z leczenia w postaci zmniejszenia ryzyka złamań, ważne jest, aby lek Obodence stosować tak długo, jak to zalecił lekarz. Nie należy przerywać leczenia bez skontaktowania się z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Niezbyt często u pacjentów otrzymujących lek Obodence może rozwinąć się zapalenie skóry (najczęściej zapalenie tkanki łącznej). **Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta w trakcie leczenia lekiem Obodence wystąpią którekolwiek z tych objawów: obrzęk i zaczerwienienie skóry, zlokalizowane najczęściej na podudziach, które jest ciepłe i bolesne uciskowo, i któremu może towarzyszyć gorączka.

U pacjentów przyjmujących lek Obodence rzadko mogą pojawiać się: ból w ustach i (lub) ból szczęki, obrzęk lub niezagojone owrzodzenia w jamie ustnej lub szczęki, zmiany sączące, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, lub ruszanie się zębów. Mogą być to oznaki uszkodzenia kości szczęki (martwica). **Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi i stomatologowi**, jeśli wystąpią takie objawy w trakcie stosowania leku Obodence lub po zakończeniu leczenia.

U pacjentów przyjmujących lek Obodence rzadko może dojść do obniżenia stężenia wapnia we krwi (hipokalcemia); bardzo niskie stężenie wapnia we krwi może prowadzić do hospitalizacji, a nawet zagrażać życiu. Objawy obniżenia stężenia wapnia we krwi to: skurcze, drgania, kurcze mięśni i (lub) odrętwienie lub mrowienie w palcach u rąk, u nóg lub wokół ust i (lub) drgawki, stan dezorientacji lub utrata przytomności. **Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów. Obniżone stężenie wapnia we krwi może również prowadzić do zmiany w rytmie pracy serca zwanej wydłużeniem odstępu QT, która ujawnia się w elektrokardiogramie (EKG).

U pacjentów przyjmujących lek Obodence mogą zdarzyć się rzadko nietypowe złamania kości udowej. **Należy skontaktować się z lekarzem**, jeśli pacjent w trakcie leczenia lekiem Obodence poczuje nowy lub inny niż zwykle ból biodra, pachwiny lub uda, ponieważ może być to pierwsza oznaka możliwego złamania kości udowej.

U pacjentów przyjmujących lek Obodence mogą wystąpić rzadko reakcje alergiczne. Do ich objawów należą obrzęk twarzy, warg, języka, gardła lub innych części ciała, wysypka, swędzenie skóry lub pokrzywka, świszczący oddech lub trudności w oddychaniu. **Należy powiedzieć lekarzowi**, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z powyższych objawów podczas leczenia lekiem Obodence.

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

- bóle kości, stawów i (lub) mięśni, które czasami mogą być silne,
- ból ramion lub nóg (ból kończyn).

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

- bolesne oddawanie moczu, częste oddawanie moczu, obecność krwi w moczu, niezdolność utrzymania moczu,
- zakażenie górnych dróg oddechowych,
- ból, mrowienie i drętwienie przemieszczające się w dół nóg (rwa kulszowa),
- zaparcia,
- dolegliwości brzuszne,
- wysypka,
- choroba skóry objawiająca się swędzeniem, zaczerwienieniem i (lub) suchością (egzema),
- utrata włosów (łysienie).

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

- gorączka, wymioty i ból brzucha lub uczucie dyskomfortu (zapalenie uchyłków jelita grubego),
- zakażenie ucha,
- wysypka, która może pojawić się na skórze, lub rany w jamie ustnej (liszajowate osutki polekowe).

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów):

- reakcja alergiczna, która może uszkodzić naczynia krwionośne głównie w skórze (np. fioletowe lub brązowo-czerwone plamy, pokrzywka lub owrzodzenia skóry) (zapalenie naczyń z nadwrażliwości).

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 jakiegokolwiek 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 Obodence

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 ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Ampułko-strzykawkę można wyjąć z lodówki w celu uzyskania temperatury pokojowej (do 25°C) przed wstrzyknięciem. Takie postępowanie sprawi, że wstrzyknięcie leku będzie bardziej komfortowe. Gdy wyjęta strzykawka osiągnie temperaturę pokojową (do 25°C), można ją przechowywać w temperaturze pokojowej przez pojedynczy okres do 60 dni, ale nie dłużej niż do pierwotnego terminu ważności. Jeśli strzykawka nie zostanie użyta w okresie do 60 dni, można ją umieścić w lodówce na 3 dni do późniejszego użycia. Nie należy używać strzykawki po upływie terminu ważności wydrukowanego na etykiecie.

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 Obodence

- Substancją czynną leku jest denosumab. Każda ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 60 mg denosumabu (60 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, sorbitol (E 420), polisorbit 20, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Obodence i co zawiera opakowanie

Lek Obodence jest klarownym roztworem do wstrzykiwań, bezbarwnym do lekko żółtego, dostępnym w gotowych do użycia ampułko-strzykawkach.

Każde opakowanie zawiera jedną ampułko-strzykawkę z zabezpieczeniem igły.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

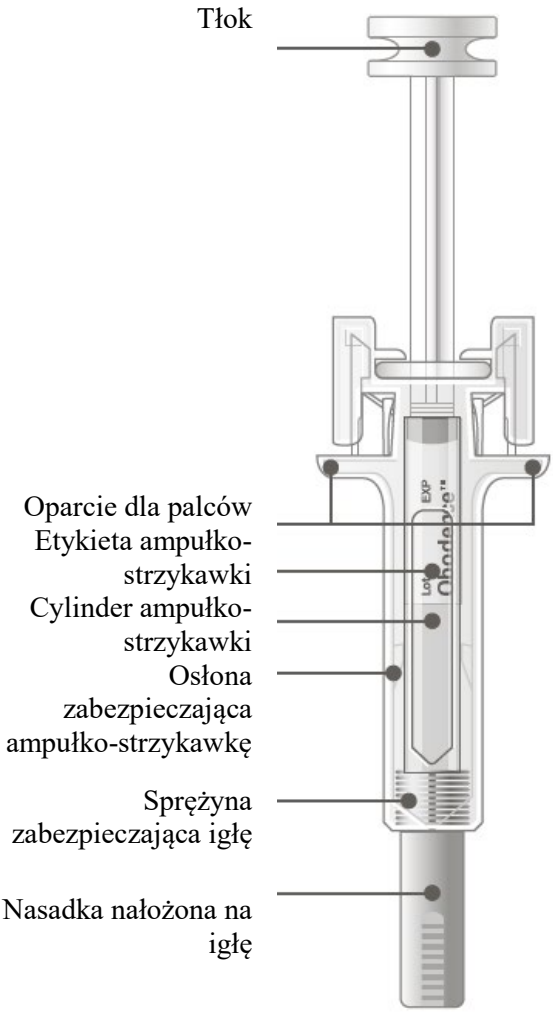
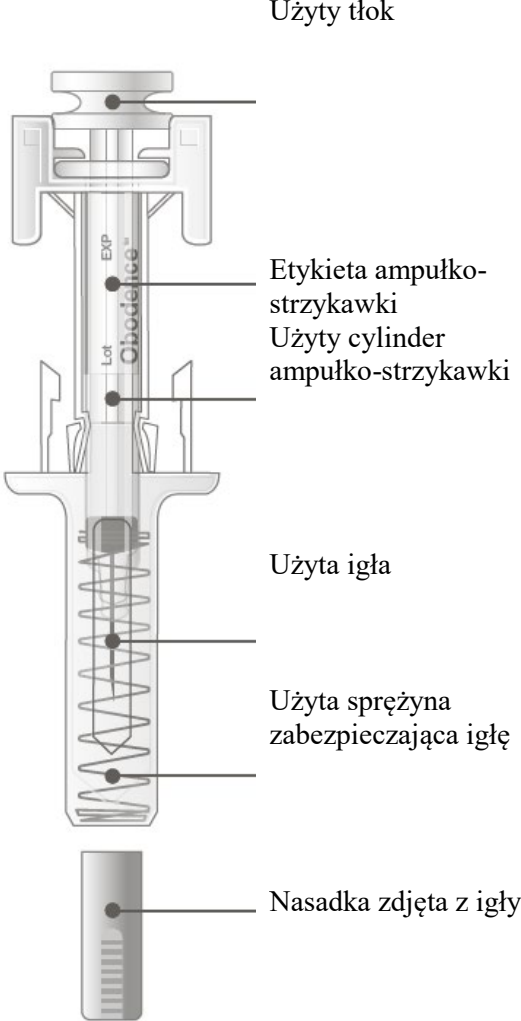
Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

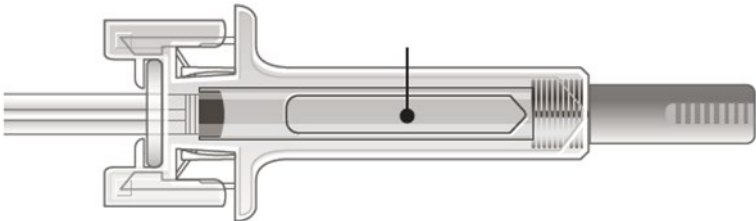
<https://www.ema.europa.eu>

Instrukcja użycia:

Przewodnik po elementach urządzenia	
Przed użyciem	Po użyciu
 Tłok Oparcie dla palców Etykieta ampułko-strzykawki Cylinder ampułko-strzykawki Osłona zabezpieczająca ampułko-strzykawkę Sprężyna zabezpieczająca igłę Nasadka nałożona na igłę	 Użyty tłok Etykieta ampułko-strzykawki Użyty cylinder ampułko-strzykawki Użyta igła Użyta sprężyna zabezpieczająca igłę Nasadka zdjęta z igły

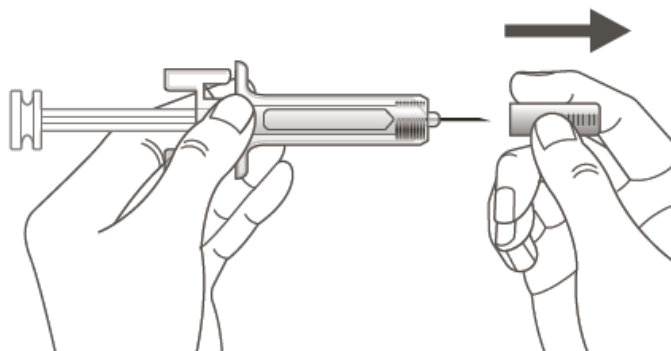
Ważne	
Przed użyciem ampułko-strzykawki z zabezpieczeniem igły zawierającej lek Obodence, należy przeczytać ważne informacje poniżej: • Ważne jest, aby nie podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania leku, jeśli pacjent nie został przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub personel medyczny. • Lek Obodence jest podawany jako wstrzyknięcie do tkanki położonej tuż pod skórą (wstrzyknięcie podskórne). • Nie zdejmować nasadki z igły ampułko-strzykawki do chwili, kiedy wszystko będzie gotowe do wykonania wstrzyknięcia. • Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona na twarde podłoże. Należy użyć nowej ampułko-strzykawki i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub personelem medycznym. • Nie próbować uruchomić ampułko-strzykawki przed wykonaniem wstrzyknięcia. • Nie próbować usunąć z ampułko-strzykawki jej przezroczystego zabezpieczenia. Należy skontaktować się z lekarzem lub personelem medycznym, jeśli pojawią się jakiegokolwiek pytania.	

Krok 1.: Przygotowanie ampułko-strzykawki	
A	Uchwycić ampułko-strzykawkę za zabezpieczenie, wyjąć ją z opakowania i zgromadzić przedmioty potrzebne do wykonania wstrzyknięcia: gaziki nasączone alkoholem, bawełniane waciki lub gazę, plaster i pojemnik na ostre odpady (niedołączone).
Chwycić tutaj Ze względu na bezpieczeństwo: • Nie chwycić za tłok. • Nie chwycić za nasadkę osłaniającą igłę.	
Pozostawić ampułko-strzykawkę w temperaturze pokojowej na około 30 minut; dzięki temu wstrzyknięcie będzie mniej bolesne. Dokładnie umyć ręce mydłem i wodą. Położyć nową ampułko-strzykawkę i pozostałe przedmioty na czystej, dobrze oświetlonej powierzchni. • Nie próbować ogrzewać ampułko-strzykawki za pomocą źródła ciepła, takiego jak gorąca woda czy mikrofalówka. • Nie zostawiać ampułko-strzykawki w miejscu, gdzie jest narażona na bezpośrednie działanie światła słonecznego. • Nie wstrząsać ampułko-strzykawką. • Ampułko-strzykawki przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.	

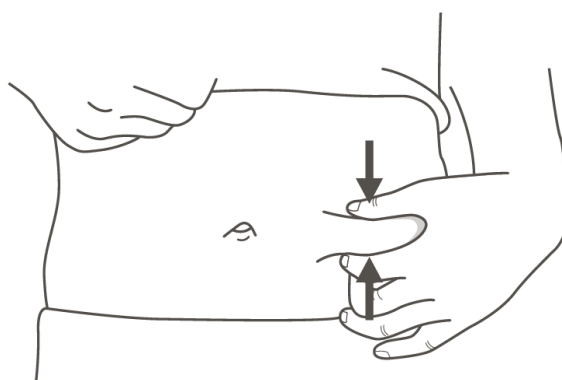
B	Sprawdzić wygląd leku w ampułko-strzykawce i samą ampułko-strzykawkę.
Lek 	
• Nie należy używać ampułko-strzykawki jeśli: • Lek jest mętny lub są w nim widoczne drobiny. Musi to być przejrzysty roztwór, bezbarwny do lekko żółtego. • Jakaś jej część wydaje się pęknięta lub zepsuta. • Brakuje nasadki na igłę lub gdy nasadka nie jest właściwie przymocowana. • Upłynął ostatni dzień miesiąca terminu ważności wydrukowanego na etykiecie. We wszystkich tych przypadkach należy skontaktować się z lekarzem lub personelem medycznym.	

Krok 2.: Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia	
A	Starannie umyć ręce. Przygotować i oczyścić miejsce wstrzyknięcia.
Wstrzyknięcie można wykonać w: • przednią część uda pacjenta • brzuch, poza częścią znajdującą się w promieniu 5 cm wokół pępka pacjenta • zewnętrzną część ramienia (tylko, jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba niż pacjent) Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika nasączonego alkoholem. Pozwolić skórze przeschnąć. • Nie dotykać miejsca wstrzyknięcia przed wstrzyknięciem.  Nie wstrzykiwać w miejsca, gdzie skóra jest tkliwa, posiniaczona, czerwona lub twarda. Należy unikać wstrzykiwania w okolicach blizn lub znamion.	

B	Delikatnie zdjąć nasadkę z igły prosto w osi ampułko-strzykawki trzymanej z dala od ciała pacjenta.
---	---



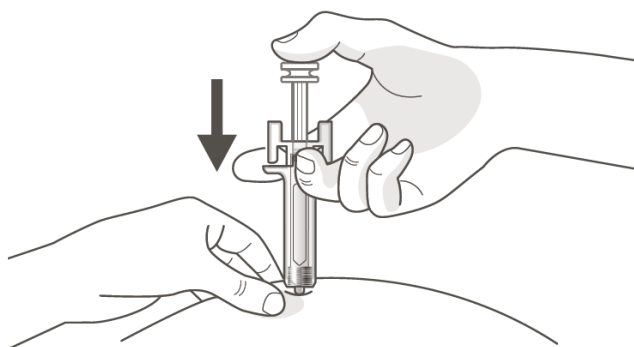
C	Uchwycić palcami miejsce wstrzyknięcia, żeby utworzyć stabilną powierzchnię.
---	--



Ważne, aby w trakcie wstrzykiwania trzymać skórę między palcami.

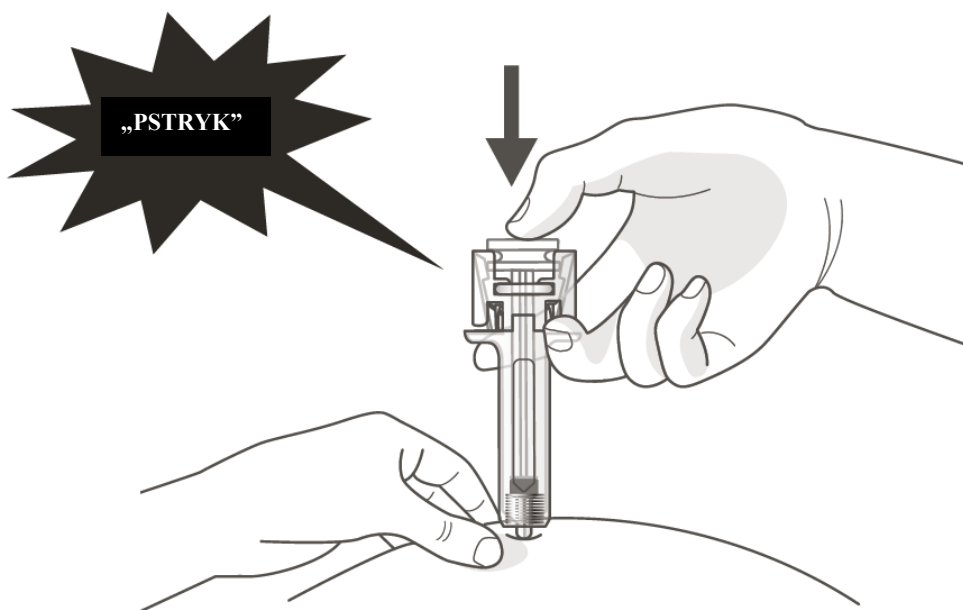
Krok 3.: Wstrzyknięcie

A	Trzymać skórę. WPROWADZIĆ igłę w skórę.
---	---



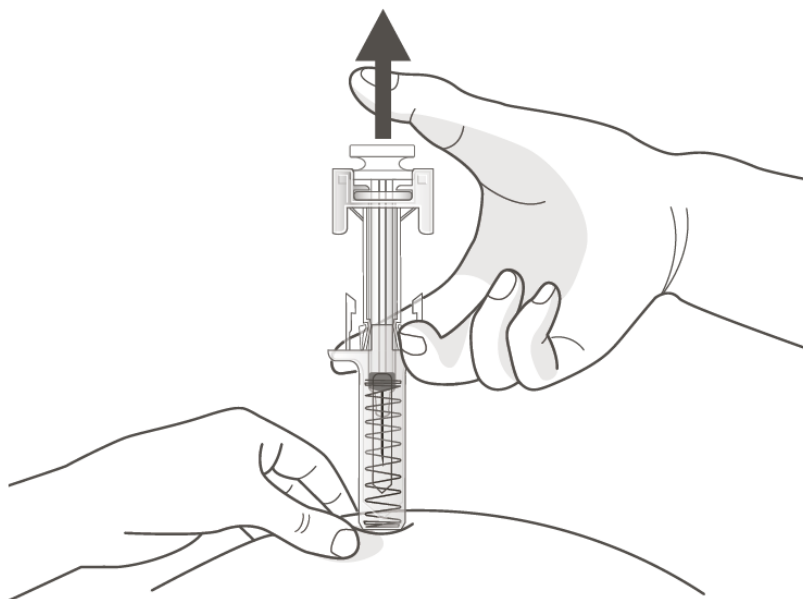
- **Nie dotykać** oczyszczonego fragmentu skóry.

- | | |
|---|---|
| B | NACISKAĆ na tłok powoli i równomiernie, aż poczuje się lub usłyszy „pstryknięcie”.
Naciskać jednostajnym ruchem bez przerwy, aż do pstryknięcia. |
|---|---|



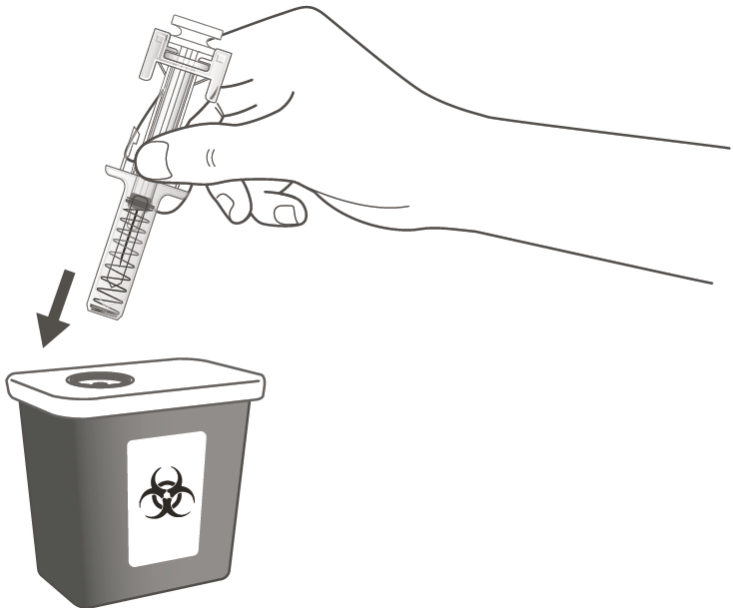
Ważne, aby naciskać tłok aż do „pstryknięcia” w celu wstrzyknięcia pełnej dawki.

- | | |
|---|---|
| C | ZWOLNIĆ kciuk. Następnie WYJĄĆ ampułko-strzykawkę ze skóry. |
|---|---|



Po zwolnieniu tłoka, osłona zabezpieczająca ampułko-strzykawkę bezpiecznie zakryje igłę.

- **Nie nakładać** ponownie nasadki na igłę na zużyte ampułko-strzykawki.

Krok 4.: Zakończenie	
A	Wyrzucić zużytą ampułko-strzykawkę i pozostałe materiały do pojemnika na ostre odpady.  Leki należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko. Pojemnik na ampułko-strzykawki i ostre odpady należy trzymać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. • Nie używać ponownie ampułko-strzykawki. • Nie wyrzucać ampułko-strzykawek do ponownego przetworzenia ani do pojemnika na domowe odpady.
B	Obejrzeć na skórze miejsce wstrzyknięcia. Jeśli pojawi się krew, w miejscu wstrzyknięcia przyłożyć bawełniany wacik lub gazę. Nie pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia. Jeśli to konieczne, przykleić plaster.