

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ZADENVI 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 60 mg δενοσουμάμπης σε 1 ml διαλύματος (60 mg/ml).

Η δενοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικού (κύτταρα ωοθήκης κινέζικου κρικητού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 46 mg σορβιτόλης (E 420) και 0,1 mg πολυσορβικού 20 (E 432) σε κάθε mL διαλύματος.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ενέσιμο).

Άχρωμο έως κιτρινωπό υγρό.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η δενοσουμάμπη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων ισχίου.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με ορμονικό αποκλεισμό σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1). Σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό, το ZADENVI μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή σε ενήλικες ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg ZADENVI χορηγούμενη ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μια φορά κάθε 6 μήνες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω τμήμα του βραχίονα.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (βλ. παράγραφο 4.4).

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

Η βέλτιστη συνολική διάρκεια της αντιαπορροφητικής αγωγής για την οστεοπόρωση (συμπεριλαμβανομένων τόσο της δενοσουμάμπης όσο και των διφωσφονικών) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους της δενοσουμάμπης μεμονωμένα ανά ασθενή, ιδίως μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 για συστάσεις σχετικά με την παρακολούθηση του ασβεστίου).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μακροχρόνια συστηματική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (Ρυθμός σπειραματικής διήθησης, GFR < 30 ml/min).

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δενοσουμάμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το ZADENVI δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών λόγω ανησυχιών όσον αφορά την ασφάλεια για σοβαρή υπερασβεστιαμία και πιθανή αναστολή της ανάπτυξης των οστών και έλλειψη ανατολής δοντιών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3). Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας 2 έως 17 ετών περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται από ένα άτομο που έχει εκπαιδευτεί επαρκώς σε τεχνικές ένεσης.

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

4.3 Αντενδείξεις

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

Υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε όλους τους ασθενείς.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπασβεστιαμία

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται οι ασθενείς σε κίνδυνο να εμφανίσουν υπασβεστιαμία. Η υπασβεστιαμία πρέπει να διορθώνεται με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου πριν από τη λήψη κάθε δόσης και στους ασθενείς με προδιάθεση για υπασβεστιαμία εντός δύο εβδομάδων μετά τη λήψη της αρχικής δόσης. Θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα του ασβεστίου σε περίπτωση που οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει κάποιο πιθανό σύμπτωμα υπασβεστιαμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8 για τα συμπτώματα). Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν συμπτώματα ενδεικτικά της υπασβεστιαμίας.

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί σοβαρή συμπτωματική υπασβεστιαμία (με αποτέλεσμα εισαγωγή στο νοσοκομείο, συμβάντα απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα περιστατικά). Αν και τα περισσότερα περιστατικά εμφανίστηκαν τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, έχει εμφανισθεί και αργότερα.

Η συγχρηγούμενη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή είναι ένας πρόσθετος παράγοντας κινδύνου για υπασβεστιαμία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπασβεστιαμίας. Οι κίνδυνοι εμφάνισης υπασβεστιαμίας και συνοδών αυξήσεων της παραθορμόνης αυξάνουν με την αύξηση του βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας. Έχουν αναφερθεί σοβαρά και θανατηφόρα περιστατικά. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και η τακτική παρακολούθηση του ασβεστίου είναι ιδιαίτερα σημαντικά σε αυτούς τους ασθενείς, βλ. παραπάνω.

Λοιμώξεις του δέρματος

Οι ασθενείς που λαμβάνουν δανοσουμάμπη μπορεί να εμφανίσουν λοιμώξεις του δέρματος (κυρίως κυτταρίτιδα) που οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια αν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα κυτταρίτιδας.

Οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ)

ΟΝΓ έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν δανοσουμάμπη για οστεοπόρωση (βλ. παράγραφο 4.8).

Η έναρξη θεραπείας/νέος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να καθυστερείται σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες μαλακών ιστών του στόματος. Συνιστάται οδοντιατρικός έλεγχος με προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση και ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν από τη θεραπεία με δανοσουμάμπη σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου.

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

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

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους, και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε συμπτώματα από το στόμα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνο ή πρήξιμο ή μη επούλωση έλκων ή εκκρίσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δενοσουμάμπη. Κατά τη διάρκεια θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις θα πρέπει να διεξάγονται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση και να αποφεύγονται σε μικρή χρονικά απόσταση από την χορήγηση της δενοσουμάμπης.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που αναπτύσσουν ΟΝΓ πρέπει να καθορίζεται με στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος ιατρού και του οδοντιάτρου ή του χειρουργού στόματος με εξειδίκευση σε ΟΝΓ. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου η κατάσταση υποχωρήσει και οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου μετριαστούν, όταν αυτό είναι δυνατόν.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

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

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

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

Μακροπρόθεσμη αντιπορροφητική θεραπεία

Η μακροπρόθεσμη αντιπορροφητική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων τόσο της δενοσουμάμπης όσο και των διφωσφονικών) μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, όπως οστεονέκρωση της γνάθου και άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού λόγω της σημαντικής καταστολής της οστικής ανακατασκευής (βλ. παράγραφο 4.2).

Διακοπή της θεραπείας

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με δενοσουμάμπη, αναμένεται μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD) (βλ. ενότητα 5.1), γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση της BMD και θα πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Συγχορηγούμενη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δενοσουμάμπη

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ZADENVI δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δενοσουμάμπη (για την πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ενήλικες με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους).

Υπερασβεστιαμία σε παιδιατρικούς ασθενείς

Το ZADENVI δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18). Έχει αναφερθεί σοβαρή υπερασβεστιαμία. Σε ορισμένα περιστατικά κλινικών δοκιμών εμφανίστηκαν επιπλοκές λόγω οξείας νεφρικής βλάβης.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 0,1 mg πολυσορβικού 20 (E432) σε κάθε σύριγγα. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Σε αυτό το πλαίσιο, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τυχόν γνωστές αλλεργίες των ασθενών.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 46 mg σορβιτόλης (E420) σε κάθε ml διαλύματος. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 60 mg, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, η δеноσοουμάμπη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης, η οποία μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4). Αυτό υποδεικνύει ότι η δеноσοουμάμπη δεν πρέπει να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη συγχορήγηση δеноσοουμάμπης και θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνα), ωστόσο η πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης θεωρείται χαμηλή.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική της δеноσοουμάμπης δεν επηρεάστηκαν από την προηγούμενη θεραπεία με αλενδρονάτη, βάσει των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από μία μελέτη μετάβασης (από αλενδρονάτη σε δеноσοουμάμπη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δеноσοουμάμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

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

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δеноσοουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς στους οποίους έχει ανασταλεί ο RANKL με γονιδιακή μετακίνηση (“knockout ποντικός”) έδειξαν ότι η απουσία του RANKL (ο στόχος της δеноσοουμάμπης, βλ. παράγραφο 5.1) κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση του μαζικού αδένου οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής γάλακτος μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα αποφευχθεί ο θηλασμός ή θα αποφευχθεί η θεραπεία με ZADENVI, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το νεογέννητο/βρέφος και το όφελος της θεραπείας με

δενοσουμάμπη για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της δενοσουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ZADENVI δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη δενοσουμάμπη (που έχουν παρατηρηθεί σε πάνω από ένα ασθενή στους δέκα) είναι το μυοσκελετικό άλγος και το άλγος σε άκρο. Όχι συχνά περιστατικά κυτταρίτιδας, σπάνια περιστατικά υπασβεστιαϊμίας, υπερευαισθησίας, οστεονέκρωσης της γνάθου και άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 – περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που παίρνουν δενοσουμάμπη.

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα του πίνακα 1 κάτωθι περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν από κλινικές δοκιμές φάσης II και III σε ασθενείς με οστεοπόρωση και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό, και/ή αυθόρμητες αναφορές.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη κατάταξη (βλ. πίνακα 1): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας και κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με οστεοπόρωση και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού Εκκολπωματίτιδα ¹ Κυτταρίτιδα ¹ Λοίμωξη του ωτός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες Σπάνιες	Υπερευαισθησία σε φάρμακο ¹ Αναφυλακτική αντίδραση ¹
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Σπάνιες	Υπασβεστιαϊμία ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ισχιαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές Συχνές	Δυσκοιλιότητα Κοιλιακή δυσφορία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Συχνές Συχνές	Εξάνθημα Έκζεμα Αλωπεκία

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
	Όχι συχνές	Λειηνοειδή φαρμακοεπαγόμενα εξανθήματα ¹
	Πολύ σπάνιες	Αγγειίτιδα υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Σπάνιες Σπάνιες	Άλγος σε άκρο Μυοσκελετικό άλγος ¹ Οστεονέκρωση της γνάθου ¹ Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού ¹
	Μη γνωστής συχνότητας	Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου ²

¹ Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

² Βλ. παράγραφο 4.4.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης II και III, παρουσιάστηκε γριπώδης συνδρομή με αδρό ποσοστό επίπτωσης 1,2% για τη δενοσουμάμπη και 0,7% για το εικονικό φάρμακο. Παρότι η διαφορά αυτή εμφανίστηκε μόνο στη συγκεντρωτική ανάλυση, δεν εμφανίστηκε στη στρωματοποιημένη ανάλυση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπασβεσταιμία

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, περίπου 0,05% των ασθενών (2 στις 4.050) παρουσίασαν μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) μετά από τη χορήγηση δενοσουμάμπης. Δεν αναφέρθηκε μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) σε καμία από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε ασθενείς υπό ορμονικό αποκλεισμό ή στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III σε άνδρες με οστεοπόρωση.

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία, σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής συμπτωματικής υπασβεσταιμίας με αποτέλεσμα εισαγωγή στο νοσοκομείο, συμβάντα απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υπασβεσταιμία που έλαβαν δενοσουμάμπη, με τα περισσότερα περιστατικά να συμβαίνουν τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Παραδείγματα των κλινικών εκδηλώσεων της σοβαρής συμπτωματικής υπασβεσταιμίας έχουν συμπεριλάβει παράταση του διαστήματος QT, τετανία, επιληπτικές κρίσεις και μεταβληθείσα νοητική κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα της υπασβεσταιμίας σε κλινικές μελέτες με δενοσουμάμπη περιελάμβαναν παραισθησίες ή δυσκαμψία μυών, σύσπαση, σπασμούς και μυϊκές κράμπες.

Δερματικές λοιμώξεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III, η συνολική συχνότητα εμφάνισης των δερματικών λοιμώξεων ήταν παρόμοια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και της δενοσουμάμπης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [1,2%, 50 στις 4.041 γυναίκες] έναντι δενοσουμάμπης [1,5%, 59 στις 4.050 γυναίκες]), σε άνδρες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [0,8%, 1 στους 120 άνδρες] έναντι δενοσουμάμπης [0%, 0 στους 120 άνδρες]), σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό (εικονικό φάρμακο [1,7%, 14 στους 845 ασθενείς] έναντι δενοσουμάμπης [1,4%, 12 στους 860 ασθενείς]). Δερματικές λοιμώξεις που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο αναφέρθηκαν στο 0,1% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3 στις 4.041) έναντι 0,4% των γυναικών που έλαβαν δενοσουμάμπης (16 στις 4.050). Αυτά τα περιστατικά ήταν κατά κύριο λόγο κυτταρίτιδα. Οι δερματικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6%, 5 στους 845) και την ομάδα της δενοσουμάμπης (0,6%, 5 στους 860) στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και του προστάτη.

Οστεονέκρωση της γνάθου

ΟΝΓ αναφέρθηκε σπάνια, σε 16 ασθενείς, σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με οστεοπόρωση και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό συμπεριλαμβανομένων συνολικά 23.148 ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεκατρία από τα περιστατικά αυτά με ΟΝΓ εμφανίστηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση κατά τη διάρκεια της φάσης III μελέτης επέκτασης έπειτα από θεραπεία με δενοσουμάμπη έως και 10 έτη. Η συχνότητα εμφάνισης της ΟΝΓ ήταν 0,04% στα 3 έτη, 0,06% στα 5 έτη και 0,44% στα 10 έτη θεραπείας με δενοσουμάμπη. Ο κίνδυνος της ΟΝΓ αυξάνεται με τη διάρκεια της έκθεσης στη δενοσουμάμπη.

Ο κίνδυνος της ΟΝΓ αξιολογήθηκε επίσης στο πλαίσιο αναδρομικής μελέτης κοόρτης μεταξύ 76.192 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που είχαν αρχίσει πρόσφατα θεραπεία με δενοσουμάμπη. Η συχνότητα εμφάνισης της ΟΝΓ ήταν 0,32% (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,26, 0,39) μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει δενοσουμάμπη για διάστημα έως και 3 έτη και 0,51% (95% CI: 0,39, 0,65) μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει δενοσουμάμπη για διάστημα έως και 5 έτη παρακολούθησης.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

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

Εκκολπωματίτιδα

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT), παρατηρήθηκε δυσαναλογία στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν την εμφάνιση εκκολπωματίτιδας (1,2% με τη δενοσουμάμπη, 0% με το εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης της εκκολπωματίτιδας ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες με οστεοπόρωση και σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης για μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Σχετιζόμενες με το φάρμακο αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Στο μετεγκριτικό περιβάλλον, σπάνιες περιπτώσεις σχετιζόμενης με το φάρμακο υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος, της κνίδωσης, διόγκωση του προσώπου, του ερυθήματος, και των αναφυλακτικών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τη δενοσουμάμπη.

Μυοσκελετικό άλγος

Μυοσκελετικό άλγος, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν δενοσουμάμπη στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του. Σε κλινικές δοκιμές, το μυοσκελετικό άλγος ήταν πολύ συχνό τόσο στην ομάδα της δενοσουμάμπης όσο και του εικονικού φαρμάκου. Το μυοσκελετικό άλγος που οδηγεί σε διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας ήταν όχι συχνό.

Λειηνοειδή φαρμακοεπαγόμενα εξανθήματα

Έχουν αναφερθεί λειηνοειδή φαρμακοεπαγόμενα εξανθήματα (π.χ. αντιδράσεις με εικόνα ομαλού λειχήνα) σε ασθενείς στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η δενοσουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18). Έχει αναφερθεί σοβαρή υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 5.1). Σε ορισμένα περιστατικά κλινικών δοκιμών εμφανίστηκαν επιπλοκές λόγω οξείας νεφρικής βλάβης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min ή αυτοί που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο υπασβεστιαμίας αν δεν λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που

υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες. Η δανοσουμάμπη έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας δόσεις έως 180 mg κάθε 4 εβδομάδες (αθροιστικές δόσεις έως 1.080 mg σε διάστημα 6 μηνών) και δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για θεραπεία παθήσεων των οστών - Άλλα φάρμακα με δράση στο μεταβολισμό των οστών, κωδικός ATC: M05BX04

Το ZADENVI είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η δανοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) που στοχεύει και συνδέεται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με το RANKL, προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα του, του RANK, στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών και των οστεοκλαστών. Η παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης RANKL/RANK αναστέλλει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την οστική απορρόφηση τόσο στα συμπαγή όσο και στα σπογγώδη οστά.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με δανοσουμάμπη μείωσε γρήγορα το ρυθμό οστικής ανακατασκευής, φτάνοντας στη χαμηλότερη τιμή στον ορό για τον δείκτη οστικής απορρόφησης τύπου 1 C-τελοπεπτιδία (CTX) (μείωση 85%) την 3η ημέρα, ενώ η εν λόγω μείωση διατηρήθηκε καθ' όλο το διάστημα μεταξύ των δόσεων. Μετά το πέρας κάθε μεσοδιαστήματος χορήγησης, η μείωση του CTX μετριάστηκε εν μέρει από τη μέγιστη μείωση του $\geq 87\%$ σε $\geq 45\%$ περίπου (εύρος 45-80%), δείχνοντας την αναστρεψιμότητα των επιδράσεων της δανοσουμάμπης στην οστική ανακατασκευή που σημειώνεται με τη μείωση των επιπέδων του στον ορό. Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν όσο συνεχίζονταν η θεραπεία. Οι δείκτες οστικής εναλλαγής έφτασαν σε γενικές γραμμές στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 9 μηνών μετά την τελευταία δόση. Κατά την επαναχορήγηση, η μείωση του CTX από τη δανοσουμάμπη ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με δανοσουμάμπη για πρώτη φορά.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη δανοσουμάμπη μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της δανοσουμάμπης. Δεν έχει παρατηρηθεί εμφανής συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με τη φαρμακοκινητική, την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητο συμβάν.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δενοσουμάμπης χορηγούμενης μια φορά κάθε 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (7.808 γυναίκες ηλικίας 60-91 ετών, από τις οποίες 23,6% είχαν κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης) με T-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή του ολικού ισχίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -2,5 και -4,0 και μέση απόλυτη 10ετή πιθανότητα καταγμάτων 18,60% (δεκατημόρια: 7,9-32,4%) για μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα και 7,22% (δεκατημόρια: 1,4-14,9%) για κατάγματα ισχίου. Γυναίκες οι οποίες έπασχαν από άλλες ασθένειες ή λάμβαναν θεραπείες που μπορεί να επηρεάζουν τα οστά αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη μελέτη. Οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Επίδραση στα σπονδυλικά κατάγματα

Η δενοσουμάμπη μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 1, 2 και 3 έτη ($p < 0,0001$) (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2. Επίδραση της δενοσουμάμπης στον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%)		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Δενοσουμάμπη n = 3.902		
0-1 έτος	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 έτη	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 έτη	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – διερευνητική ανάλυση

Επίδραση στα κατάγματα ισχίου

Η δενοσουμάμπη επέδειξε σχετική μείωση του κινδύνου κατάγματος ισχίου κατά 40% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 0,5%) σε διάστημα 3 ετών ($p < 0,05$). Η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων ισχίου ήταν 1,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 0,7% στην ομάδα της δενοσουμάμπης στα 3 χρόνια.

Σε μία post-hoc ανάλυση σε γυναίκες > 75 ετών, διαπιστώθηκε με τη δενοσουμάμπη μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 62% (1,4% μείωση του απόλυτου κινδύνου, $p < 0,01$).

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

Η δενοσουμάμπη μείωσε σημαντικά τα κατάγματα σε όλα τα είδη/όλες τις ομάδες καταγμάτων (βλ. πίνακα 3).

Πίνακας 3. Επίδραση της δενοσουμάμπης στον κίνδυνο κλινικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%) ⁺		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Δενοσουμάμπη n = 3.902		
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Μη-σπονδυλικό κάταγμα ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Μείζον μη-σπονδυλικό κάταγμα ³	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (δευτερεύον καταληκτικό σημείο που συμπεριλήφθηκε σε πολλαπλή

προσαρμογή),
*** $p \leq 0,0001$

⁺ Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier στα 3 χρόνια.

¹ Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά και μη -σπονδυλικά κατάγματα.

² Δεν περιλαμβάνει τα κατάγματα των σπονδύλων, του κρανίου, του προσώπου, της κάτω γνάθου, του μετακαρπίου, και των φαλάγγων των δακτύλων των χεριών και των ποδιών.

³ Περιλαμβάνει τα κατάγματα της πυέλου, του άνω άκρου του μηριαίου, του εγγύς τμήματος της κνήμης, των πλευρών, του εγγύς βραχιονίου, του αντιβραχίου, και του ισχίου.

⁴ Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα, τα κατάγματα του ισχίου, του αντιβραχίου, και του βραχιονίου, όπως ορίζονται από τον ΠΟΥ.

Σε γυναίκες με BMD του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη $\leq -2,5$, η δеноσουμάμπη μείωσε τον κίνδυνο μη-σπονδυλικών καταγμάτων (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 35%, μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 4,1%, $p < 0,001$, διερευνητική ανάλυση).

Η μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων, καταγμάτων ισχίου και μη-σπονδυλικών καταγμάτων από τη δеноσουμάμπη σε διάστημα 3 ετών ήταν σταθερή ανεξαρτήτως του 10-ετούς κινδύνου κατάγματος κατά την έναρξη της αγωγής.

Επίδραση στην οστική πυκνότητα

Η δеноσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν, έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από 1, 2 και 3 έτη. Σε διάστημα 3 ετών η δеноσουμάμπη αύξησε την BMD κατά 9,2% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 6,0% στο ολικό ισχίο, 4,8% στον αυχένα του μηριαίου, 7,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 3,5% στο άνω τριτημόριο της κερκίδας και 4,1% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$).

Σε κλινικές μελέτες για την εξέταση των επιδράσεων της διακοπής της δеноσουμάμπης, η BMD επανήλθε σχεδόν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 18 μηνών από την τελευταία δόση και παρέμεινε πάνω από αυτά που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι απαιτείται η συνεχής θεραπεία με τη δеноσουμάμπη για τη διατήρηση της δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Η επαναχορήγηση της δеноσουμάμπης επέφερε παρόμοια οφέλη στην BMD με αυτά που παρατηρήθηκαν όταν η δеноσουμάμπη χορηγήθηκε για πρώτη φορά.

Ανοικτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης για την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης

Σε σύνολο 4.550 γυναικών (2.343 δеноσουμάμπη και 2.207 εικονικό φάρμακο) οι οποίες έχασαν όχι περισσότερες από μια δόσεις του υπό έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος στη βασική μελέτη που περιγράφεται παραπάνω και ολοκλήρωσαν την επίσκεψη στον μήνα 36 της μελέτης συμφώνησαν να συμμετάσχουν σε μια 7ετή, πολυεθνική, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της δеноσουμάμπης. Όλες οι γυναίκες στην μελέτη επέκτασης επρόκειτο να λάβουν δеноσουμάμπη 60 mg κάθε 6 μήνες καθώς και ασβέστιο ημερησίως (τουλάχιστον 1 g) και βιταμίνη D (τουλάχιστον 400 IU). Συνολικά 2.626 ασθενείς (58% από τις γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη επέκτασης, δηλ. 34% των γυναικών που συμπεριλήφθηκαν στη βασική μελέτη) ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης.

Στους ασθενείς που έλαβαν δеноσουμάμπη για 10 έτη η BMD αυξήθηκε από την αρχική τιμή αναφοράς στη βασική μελέτη κατά 21,7% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 9,2% στο ολικό ισχίο, 9,0% στον αυχένα του μηριαίου, 13,0% στον τροχαντήρα και 2,8% στο άνω τριτημόριο της κερκίδας. Η μέση τιμή T-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στο τέλος της μελέτης ήταν -1,3 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 10 έτη.

Η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων αξιολογήθηκε ως καταληκτικό σημείο ασφάλειας αλλά η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των καταγμάτων δεν μπορεί να εκτιμηθεί λόγω του μεγάλου αριθμού διακοπών και του σχεδιασμού της μελέτης ανοικτής επισήμανσης. Η σωρευτική συχνότητα εμφάνισης νέων σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων ήταν κατά προσέγγιση περίπου 6,8% και 13,1% αντιστοίχως, σε ασθενείς που παρέμειναν σε θεραπεία με δеноσουμάμπη για 10 έτη ($n = 1.278$). Ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη για οποιοδήποτε λόγο είχαν υψηλότερα ποσοστά κατάγματος κατά την θεραπεία.

Δεκατρία περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ΟΝΓ) τα οποία επιλύθηκαν και δύο άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού τα οποία επιλύθηκαν, συνέβησαν κατά τη διάρκεια της μελέτης επέκτασης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε άνδρες με οστεοπόρωση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δενοσουμάμπης μία φορά κάθε 6 μήνες για 1 έτος διερευνήθηκαν σε 242 άνδρες ηλικίας 31-84 ετών. Ασθενείς με eGFR < 30 ml/min/1,73 m² αποκλείστηκαν από τη δοκιμή. Όλοι οι άνδρες έλαβαν καθημερινά συμπλήρωμα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 800 IU).

Η κύρια μεταβλητή της αποτελεσματικότητας ήταν η εκατοστιαία μεταβολή της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, δεν αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα στα κατάγματα. Η δενοσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλα τα κλινικά σημεία όπου μετρήθηκε, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στους 12 μήνες: 4,8% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 2,0% στο ολικό ισχίο, 2,2% στον αυχένα του μηριαίου οστού, 2,3% στον τροχαντήρα του ισχίου, και 0,9% στο άνω τριτημόριο της κερκίδας (όλες οι τιμές p < 0,05). Η δενοσουμάμπη αύξησε την BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την αρχική τιμή στο 94,7% των ανδρών στο 1 έτος. Σημαντικές αυξήσεις στην BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, το ολικό ισχίο, τον αυχένα του μηριαίου οστού και τον τροχαντήρα του ισχίου παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες (p < 0,0001).

Ιστολογία οστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες με οστεοπόρωση

Αξιολογήθηκε η ιστολογία των οστών σε 62 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή χαμηλή οστική μάζα μετά από 1-3 χρόνια θεραπείας με δενοσουμάμπη, οι οποίες είτε έλαβαν για πρώτη φορά θεραπεία για την οστεοπόρωση είτε είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αλενδρονάτη. Πενήντα εννέα γυναίκες συμμετείχαν στην υπο-μελέτη με βιοψία οστών στους 24 μήνες (n = 41) ή/και στον μήνα 84 (n = 22) της μελέτης επέκτασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η ιστολογία των οστών αξιολογήθηκε επίσης σε 17 άνδρες με οστεοπόρωση μετά από 1 χρόνο θεραπείας με δενοσουμάμπη. Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών έδειξαν φυσιολογική αρχιτεκτονική και ποιότητα των οστών, χωρίς ενδείξεις διαταραχών της επιμετάλλωσης, ινώδους πάρου ή ίνωσης του μυελού. Τα ιστομορφομετρικά ευρήματα στη μελέτη επέκτασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση έδειξαν ότι οι αντιαπορροφητικές επιδράσεις της δενοσουμάμπης, όπως μετρήθηκαν με συχνότητα ενεργοποίησης και ρυθμό οστικού σχηματισμού, διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με οστική απώλεια που σχετίζεται με τη στέρωση ανδρογόνων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δενοσουμάμπης χορηγούμενης μια φορά κάθε 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε άνδρες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν ADT (1.468 άνδρες ηλικίας 48-97 ετών) που διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (που ορίζεται ως ηλικία > 70 ετών ή < 70 ετών με T-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου < -1,0 ή ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος). Όλοι οι άνδρες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Η δενοσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 3 χρόνια: 7,9% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 5,7% στο ολικό ισχίο, 4,9% στον αυχένα του μηριαίου, 6,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 6,9% στο άνω τριτημόριο της κερκίδας και 4,7% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές p < 0,0001). Σε μια προοπτικά προγραμματισμένη διερευνητική ανάλυση, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου, του αυχένα του μηριαίου και του τροχαντήρα του ισχίου μέσα σε 1 μόλις μήνα μετά την αρχική δόση.

Η δеноσουμάμπη επέδειξε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων: 85% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 1,6%) στο 1 έτος, 69% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,2%) στα 2 έτη και 62% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,4%) στα 3 έτη (όλες οι τιμές $p < 0,01$).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με οστική απώλεια που σχετίζεται με τη συμπληρωματική θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης χορηγούμενης μια φορά κάθε 6 μήνες για 2 έτη διερευνήθηκαν σε γυναίκες με μη-μεταστατικό καρκίνο του μαστού (252 γυναίκες ηλικίας 35-84 ετών) και T-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -1,0 και -2,5. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρωματική αγωγή ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της BMD, ενώ δεν αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων. Η δеноσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 2 χρόνια: 7,6% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 4,7% στο ολικό ισχίο, 3,6% στον αυχένα του μηριαίου, 5,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 6,1% στο άνω τριτημόριο της κερκίδας και 4,2% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$).

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης διερευνήθηκαν σε 795 ασθενείς (70% γυναίκες και 30% άνδρες) ηλικίας 20 έως 94 ετών που έλαβαν θεραπεία με $\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης χορηγούμενης ημερησίως από στόματος (ή ισοδύναμου).

Μελετήθηκαν δύο υποπληθυσμοί: συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή ($\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως για ≥ 3 μήνες πριν την εγγραφή στη μελέτη, $n = 505$) και έναρξης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή ($\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως για < 3 μήνες πριν την εγγραφή στη μελέτη, $n = 290$). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε δеноσουμάμπη 60 mg άπαξ υποδορίως κάθε 6 μήνες είτε 5 mg ρισεδρονάτης άπαξ ημερησίως από στόματος (δραστικό φάρμακο ελέγχου) για 2 έτη. Οι ασθενείς λάμβαναν συμπληρωματική αγωγή ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 800 IU) καθημερινά.

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Στον υποπληθυσμό συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, η δеноσουμάμπη κατέδειξε μεγαλύτερη αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη στο 1 έτος (δеноσουμάμπη 3,6%, ρισεδρονάτη 2,0%, $p < 0,001$) και στα 2 έτη (δеноσουμάμπη 4,5%, ρισεδρονάτη 2,2%, $p < 0,001$). Στον υποπληθυσμό έναρξης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, η δеноσουμάμπη κατέδειξε μεγαλύτερη αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη στο 1 έτος (δеноσουμάμπη 3,1%, ρισεδρονάτη 0,8%, $p < 0,001$) και στα 2 έτη (δеноσουμάμπη 4,6%, ρισεδρονάτη 1,5%, $p < 0,001$).

Επιπλέον, η δеноσουμάμπη κατέδειξε σημαντικά μεγαλύτερη μέση ποσοστιαία αύξηση της BMD του ολικού ισχίου, του αυχένα του μηριαίου και του τροχαντήρα του ισχίου από την έναρξη της αγωγής σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη.

Η μελέτη δεν είχε τη δυνατότητα να καταδείξει διαφορά στα κατάγματα. Στο 1 έτος, η επίπτωση νέων ακτινολογικά επιβεβαιωμένων σπονδυλικών καταγμάτων στους ασθενείς ήταν 2,7% (δеноσουμάμπη) έναντι 3,2% (ρισεδρονάτη). Η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων στους ασθενείς ήταν 4,3% (δеноσουμάμπη) έναντι 2,5% (ρισεδρονάτη). Στα 2 έτη, οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 4,1% έναντι 5,8% για νέα ακτινολογικά επιβεβαιωμένα σπονδυλικά κατάγματα και 5,3% έναντι 3,8% για μη σπονδυλικά κατάγματα. Τα περισσότερα κατάγματα εμφανίστηκαν στον υποπληθυσμό της συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη μονού σκέλους, φάσης ΙΙΙ, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής διεξήχθη σε παιδιά με ατελή οστεογένεση, ηλικίας 2 έως 17 ετών, 52,3% άνδρες, 88,2% Καυκάσιοι. Συνολικά 153 συμμετέχοντες λάμβαναν αρχικά υποδόρια (s.c.) δενοσουμάμπη 1 mg/kg, έως 60 mg το μέγιστο, κάθε 6 μήνες επί 36 μήνες. Εξήντα συμμετέχοντες μετέβησαν σε χορήγηση δόσης κάθε 3 μήνες.

Τον μήνα 12 του σχήματος χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες, η μεταβολή του μέσου ελαχίστων τετραγώνων (LS) (τυπικό σφάλμα, SE) από την αρχική τιμή στη βαθμολογία Z-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν 1,01 (0,12).

Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στο σχήμα χορήγησης δόσης κάθε 6 μήνες ήταν αρθραλγία (45,8%), άλγος σε άκρο (37,9%), οσφυαλγία (32,7%) και υπερασβεστιουρία (32,0%). Υπερασβεστιαμία αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια χορήγησης δόσης κάθε 6 μήνες (19%) και κάθε 3 μήνες (36,7%). Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα υπερασβεστιαμίας (13,3%) αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες.

Σε μια μελέτη επέκτασης (N = 75), παρατηρήθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα υπερασβεστιαμίας (18,5%) κατά τη διάρκεια χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες.

Οι μελέτες τερματίστηκαν πρόωρα λόγω της εμφάνισης συμβάντων απειλητικών για τη ζωή και νοσηλειών σε νοσοκομείο οφειλόμενων σε υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.2).

Σε μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, παράλληλων ομάδων μελέτη που διεξήχθη σε 24 παιδιατρικούς ασθενείς με οστεοπόρωση επαγόμενη από γλυκοκορτικοειδή, ηλικίας από 5 έως 17 ετών, για την αξιολόγηση της μεταβολής στο Z-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την αρχική τιμή αναφοράς, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια δεν τεκμηριώθηκαν και, ως εκ τούτου, η δενοσουμάμπη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για αυτήν την ένδειξη.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με τη δενοσουμάμπη σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με θεραπεία αποκλεισμού των ορμονών του φύλου και σε υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας κάτω των 2 ετών στη θεραπεία της οστεοπόρωσης. Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης 1,0 mg/kg, που προσεγγίζει την εγκεκριμένη δόση των 60 mg, η έκθεση βάσει της AUC ήταν 78% σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο. Για μια υποδόρια δόση 60 mg, η μέγιστη συγκέντρωση της δενοσουμάμπης στον ορό (C_{max}) που είναι 6 μg/ml (εύρος 1-17 μg/ml) σημειώθηκε σε 10 ημέρες (εύρος 2-28 ημέρες).

Βιομετασχηματισμός

Η δενοσουμάμπη αποτελείται αποκλειστικά από αμινοξέα και υδατάνθρακες όπως η φυσική ανοσοσφαιρίνη και δεν είναι πιθανό να αποβληθεί μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός και η απέκκρισή του αναμένεται να ακολουθήσουν τις οδούς κάθαρσης των ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα τη διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

Αποβολή

Μετά τη C_{max}, τα επίπεδα ορού μειώθηκαν με χρόνο ημίσειας ζωής 26 ημερών (εύρος 6-52 ημέρες)

σε διάστημα 3 μηνών (εύρος 1,5-4,5 μήνες). Στο πενήντα τρία τοις εκατό (53%) των ασθενών δεν ανιχνεύθηκαν μετρήσιμες ποσότητες δενοσουμάμπης 6 μήνες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση ή μεταβολή της φαρμακοκινητικής της δενοσουμάμπης με το πέρασμα του χρόνου κατά τη χορήγηση πολλαπλών υποδόριων δόσεων 60 mg μια φορά κάθε 6 μήνες. Η φαρμακοκινητική της δενοσουμάμπης δεν επηρεάστηκε από το σχηματισμό δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι της δενοσουμάμπης και ήταν παρόμοια τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η ηλικία (28-87 έτη), η φυλή και η κατάσταση της νόσου (χαμηλή οστική μάζα ή οστεοπόρωση, καρκίνος του προστάτη ή του μαστού) δεν φαίνεται επίσης να επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της δενοσουμάμπης.

Παρατηρήθηκε μια τάση μεταξύ του υψηλότερου σωματικού βάρους και της χαμηλότερης έκθεσης βάσει της AUC και της C_{max} . Ωστόσο, η τάση αυτή δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική, εφόσον οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις βάσει των δεικτών οστικής εναλλαγής και των αυξήσεων της BMD παρέμειναν ίδιες σε μεγάλο εύρος σωματικού βάρους.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε μελέτες κυμαινόμενης δόσης, η δενοσουμάμπη επέδειξε μη γραμμική, δοσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική, με χαμηλότερη κάθαρση σε υψηλότερες δόσεις ή συγκεντρώσεις, αλλά σχεδόν ανάλογη με τη δόση αύξηση της έκθεσης για δόσεις 60 mg και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη 55 ασθενών σε διάφορα στάδια νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δενοσουμάμπης.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική μελέτη σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Σε γενικές γραμμές, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν απομακρύνονται μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Η φαρμακοκινητική της δενοσουμάμπης δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το ZADENVI δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Σε μια μελέτη φάσης III παιδιατρικών ασθενών με ατελή οστεογένεση (N = 153), οι μέγιστες συγκεντρώσεις της δενοσουμάμπης στον ορό παρατηρήθηκαν την ημέρα 10 σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Για τα σχήματα χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες και κάθε 6 μήνες, παρατηρήθηκε ότι οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις της δενοσουμάμπης στον ορό είναι υψηλότερες για παιδιά ηλικίας 11 έως 17 ετών, ενώ τα παιδιά ηλικίας 2 έως 6 ετών είχαν τις χαμηλότερες μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, οι δόσεις δενοσουμάμπης που οδήγησαν σε 100–150 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση δεν είχαν καμία επίπτωση στην καρδιαγγειακή φυσιολογία, την ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα, ούτε προκάλεσαν ειδική τοξικότητα σε όργανα-στόχους.

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

Το καρκινογόνο δυναμικό της δеноσουμάμπης δεν έχει εκτιμηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα.

Σε προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL, παρατηρήθηκε διαταραχή του σχηματισμού λεμφαδένων στο έμβρυο. Επίσης, σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρατηρήθηκε απουσία παραγωγής γάλακτος λόγω αναστολής της ωρίμανσης του μαζικού αδένου (ανάπτυξη κυψελοειδών και λοβιακών αδένων κατά τη διάρκεια της κύησης).

Σε μία μελέτη σε πιθήκους cynomolgus στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις δеноσουμάμπης κατά τη διάρκεια περιόδου που ισοδυναμεί με το πρώτο τρίμηνο της κύησης που οδήγησαν σε 99 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση βάσει της AUC από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (60 mg κάθε 6 μήνες), δεν υπήρξαν αποδείξεις βλαβών στη μητέρα ή στο έμβρυο. Σε αυτή τη μελέτη, δεν εξετάστηκαν οι εμβρυϊκοί λεμφαδένες.

Σε άλλη μελέτη σε πιθήκους cynomolgus στους οποίους κατά τη διάρκεια της κύησης χορηγήθηκε δеноσουμάμπη σε δόσεις με 119 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση βάσει της AUC από την ανθρώπινη δόση (60 mg κάθε 6 μήνες), εμφανίστηκαν αυξημένοι τοκετοί νεκρών εμβρύων και μεταγεννητική θνησιμότητα, μη φυσιολογική ανάπτυξη των οστών με αποτέλεσμα την μειωμένη αντοχή των οστών, μειωμένη αιμοποίηση, και λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών, απουσία περιφερικών λεμφαδένων, και μειωμένη νεογνική ανάπτυξη. Δεν καθορίστηκε το επίπεδο για μη παρατήρηση ανεπιθύμητων ενεργειών για τις αναπαραγωγικές επιδράσεις. Στη χρονική περίοδο 6-μηνών μετά από την γέννηση, οι αλλαγές που αφορούσαν στα οστά αποκαταστάθηκαν και δεν υπήρξε επίδραση στην ανατολή των δοντιών. Όμως, οι επιδράσεις στους λεμφαδένες και τη λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών παρέμειναν, και ελάχιστη ως μέτρια μεταλλοποίηση σε πολλαπλούς ιστούς παρατηρήθηκε σε ένα από τα πειραματόζωα (συσχέτιση με τη θεραπεία είναι ασαφής). Δεν υπήρξαν στοιχεία βλάβης στην μητέρα πριν από τον τοκετό, ανεπιθύμητα μητρικά συμβάματα παρατηρήθηκαν σπάνια κατά τον τοκετό. Η ανάπτυξη των μητρικών μαστικών αδένων ήταν φυσιολογική.

Σε προκλινικές μελέτες της ποιότητας των οστών σε πιθήκους υπό μακροχρόνια θεραπεία με δеноσουμάμπη, μειώσεις των δεικτών οστικής εναλλαγής συσχετίστηκαν με βελτίωση της οστικής αντοχής και φυσιολογική ιστολογία των οστών. Τα επίπεδα ασβεστίου εμφάνισαν παροδική μείωση και τα επίπεδα παραθορμόνης παροδική αύξηση σε ωθηκεκτομηθέντες πιθήκους που έλαβαν δеноσουμάμπη.

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

Knockout ποντίκια (βλ. παράγραφο 4.6) που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρουσίασαν μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη ανάπτυξη των οστών και μη ανατολή των δοντιών. Σε νεογέννητους αρουραίους, η αναστολή του RANKL (στόχος της θεραπείας με δеноσουμάμπη) με υψηλές δόσεις τεχνητής οστεοπροτεγερίνης συνδεδεμένης στο μόριο Fc (OPG-Fc) συσχετίστηκε με αναστολή της ανάπτυξης των οστών και της ανατολής των δοντιών. Σε αυτό το μοντέλο οι αλλαγές ήταν μερικώς αναστρέψιμες όταν διακόπηκε η χορήγηση δόσεων αναστολέων του RANKL. Έφηβα πρωτεύοντα θηλαστικά στα οποία χορηγήθηκε δеноσουμάμπη σε δόσεις 27 και 150 φορές μεγαλύτερες (10 και 50 mg/kg) από την κλινική έκθεση εμφάνισαν μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες. Επομένως, η θεραπεία με δеноσουμάμπη μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη των οστών στα παιδιά με ανοικτές αυξητικές πλάκες και να αναστείλει την ανατολή των δοντιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ, ψυχρό*

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)*

Σορβιτόλη (E420)

Πολυσορβικό 20 (E432)

Ύδωρ για ενέσιμα

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

Διάλυμα με pH μεταξύ 5,0 – 5,5.

6.2 Ασυμβατότητες

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

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

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

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα ml διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης από γυαλί τύπου I με βελόνα από ανοξείδωτο ατσάλι διαμέτρου 29 G, με πώμα εισχώρησης εμβόλου από βρωμβουτύλιο, επικαλυμμένο με μεμβράνη φθοροπολυμερούς, και με μηχανισμό κάλυψης βελόνας.

Συσκευασία της μίας προγεμισμένης σύριγγας, παρεχόμενη σε χάρτινο κουτί (προγεμισμένη σύριγγα με μηχανισμό κάλυψης βελόνας).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

- Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν περιέχει σωματίδια, είναι νεφελώδες ή αποχρωματισμένο.
- Μην ανακινείτε.
- Για να αποφύγετε τη δυσφορία στη θέση ένεσης, αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) πριν από την ένεση και εγχύστε αργά.
- Εγχύστε όλο το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας.

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Τσεχική Δημοκρατία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1937/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουνίου 2025.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

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