

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

XGEVA 120 mg SC enjeksiyonluk çözelti içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon, 1.7 ml çözeltide 120 mg denosumab içerir (70 mg/ml).

Denosumab, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak bir memeli hücre dizisinde (CHO) üretilen bir insan monoklonal IgG2 antikordur.

Yardımcı maddeler: Her 1.7 ml çözelti, 78 mg sorbitol (E420) ve sodyum (pH ayarı için sodyum hidroksit olarak) içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Renksiz ile hafif sarı arası renkte, berrak bir çözeltidir ve eser miktarda şeffaf ile beyaz arası renkte proteinli parçacıklar içerebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Daha önce zoledronik asit kullanmamış, kırık veya bası riski yüksek vertebra, femur, humerus gibi yük taşıyan kemiklere metastaz yapmış meme kanseri, hormon refrakter prostat kanseri veya küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında kemik progresyonuna kadar kullanımı endikedir. Kemik progresyonu sonrası veya iskelet ilintili olay gelişimi sonrası denosumab tedavisine devam edilemez.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

XGEVA için önerilen doz, 4 haftada bir, tek doz halinde uyluğa, karın duvarına ya da üst kola uygulanan 120 mg'lık subkütan enjeksiyondur.

Hiperkalsemi bulunmaması şartıyla, tüm hastalara günlük en az 500 mg kalsiyum ve 400 IU D vitamini takviyesi gereklidir (bkz. bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Subkütan kullanıma yöneliktir.

XGEVA, bir sağlık uzmanının sorumluluğu altında uygulanmalıdır.

Kullanım, taşıma ve imha talimatları bölüm 6.6'da verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir ((kalsiyum izlenmesi ile ilgili öneriler için bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Denosumabın karaciğer yetmezliği bulunan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

XGEVA'nın pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmadığı için, XGEVA'nın bu hastalarda (18 yaşından küçük) kullanılması tavsiye edilmemektedir. Hayvan çalışmalarında RANK/RANK ligandının (RANKL) inhibisyonu, kemik büyümesinin inhibisyonuyla ve diş sürmesinde eksiklikle eşleştirilmiş ve bu değişimlerin RANKL inhibisyonunun kesilmesiyle kısmen geri döndürülebilir olduğu görülmüştür (bkz. Bölüm 5.3).

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Şiddetli, tedavi edilmemiş hipokalsemi (bkz. bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Kalsiyum ve D Vitamini takviyesi**

Hiperkalsemi bulunmaması şartıyla, tüm hastalara kalsiyum ve D vitamini takviyesi gereklidir (bkz. bölüm 4.2).

Hipokalsemi

XGEVA tedavisine başlamadan önce, önceden var olan hipokalsemi tedavi edilmelidir.

Hipokalsemi, XGEVA tedavisi sırasında herhangi bir zamanda meydana gelebilir Aşağıdaki hallerde kalsiyum seviyelerinin izlenmesi gerekmektedir;

- XGEVA'nın ilk dozu verilmeden önce,
- İlk doz verildikten sonraki iki hafta içerisinde,
- Hipokalseminin şüpheli belirtileri görüldüğünde (belirtiler için bkz. bölüm 4.8).

Hipokalsemi riski olan hastalarda veya hastanın klinik durumu temel alınarak tedavi sırasında kalsiyum seviyesinin ilave izlenmesi değerlendirilmelidir.

Hipokalsemi belirtilerini raporlamaları için hastalar teşvik edilmelidir. XGEVA kullanımı sırasında hipokalsemi ortaya çıkarsa, ilave kalsiyum takviyesi ve ilave izleme gerekli olabilir.

Pazarlama sonrası deneyimde, şiddetli semptomatik hipokalsemi (ölümcül vakalar dahil) bildirilmiş olup (bkz. bölüm 4.8), bu olguların çoğunluğu tedavinin ilk haftalarında görülmüştür ancak bu durum tedavinin ilerleyen dönemlerinde de görülebilir.

Böbrek Yetmezliği

Ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi dakikada 30 ml'nin altında) olan veya diyaliz uygulanan hastalarda hipokalsemi gelişme riski daha yüksektir. Böbrek yetmezliğinin derecesi arttıkça hipokalsemi gelişme riski ve beraberinde paratiroid hormonlarında yükselme riski artar. Kalsiyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi, bu hastalarda özellikle önemlidir.

Çene osteonekrozu

XGEVA tedavisi gören hastalarda çene osteonekrozu (ONJ) yaygın olarak meydana gelmiştir. Klinik araştırmalarda, ONJ insidansı artan maruziyet süresi ile birlikte yükselmiştir (bkz. bölüm 4.8); ayrıca XGEVA ile tedaviden sonra da ONJ tanısı konulmuş olup olguların büyük bir kısmı son dozdan sonraki 5 ay içerisinde meydana gelmiştir.

ONJ için bilinen risk faktörleri arasında invazif dental prosedürler (örn. diş çekimi, dental implant, oral cerrahi), kötü ağız hijyeni ya da diğer önceden var olan dental hastalıklar, enfeksiyonlar, ileri yaş, eşzamanlı tedaviler (örn. kemoterapi, kortikosteroidler, anjiyojenez inhibitörleri, başa ve boyna uygulanan radyoterapi), sigara kullanımı ve daha önce bifosfonatlar ile tedavi yer almaktadır. ONJ riski olan hastalarda XGEVA ile tedaviye başlamadan önce bireysel bir fayda-risk değerlendirilmesi yapılmalıdır.

XGEVA tedavisine başlamadan önce uygun koruyucu diş hekimliği uygulamaları çerçevesinde bir dental inceleme önerilmektedir. Aktif dental veya çene cerrahisi gerektiren hastalarda veya ağız cerrahisi sonrasında henüz iyileşmemiş hastalarda XGEVA ile tedaviye başlanılmamalıdır.

Tüm hastalara ağız hijyenine özen göstermeleri, rutin dental kontrollerini yaptırmaları ve XGEVA ile tedavi sırasında diş sallanması, ağrı veya şişme gibi herhangi bir oral semptom görüldüğü takdirde derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Hastalara, ONJ semptomları ile ilgili bilgiler için Kullanma Talimatına bakmaları önerilmektedir.

Hastaların tedavi sırasında mümkünse invazif dental prosedürlerden kaçınması gerekir. XGEVA tedavisi sırasında ONJ ortaya çıkan hastalarda diş cerrahisi durumu kötüleştirilebilir. ONJ gelişen her hastada, tedavi yönetim planı; tedaviyi gerçekleştiren doktor ve ONJ konusunda uzman bir diş hekimi veya ağız cerrahisi ile yakın işbirliği içerisinde yapılmalıdır. Durum düzeline kadar ve mümkünse katkıda bulunan risk faktörleri hafifletilene dek tedavinin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir.

Atipik Femur Kırıkları

XGEVA kullanan hastalarda atipik femur kırıkları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Atipik femur kırıkları femurun subtrokanterik ve diafiz bölgesinde hafif travma ile veya travma olmaksızın ortaya çıkabilir. Spesifik radyografik bulgular bu olayları karakterize etmektedir. Atipik femur kırıkları, belirli birtakım komorbid koşulları (örn. vitamin D eksikliği, romatoid artrit, hipofosfatazi) olan hastalarda ve belirli farmasötik ajanların (örn. bifosfonatlar, glukokortikoidler, proton pompası inhibitörleri) kullanımlarında da bildirilmiştir. Bu olaylar ayrıca antiresorptif terapi olmaksızın da meydana gelmiştir. Bisfosfonatlarla ilişkili olarak bildirilen benzer kırıklar genellikle bilateraldir; bu nedenle denosumab tedavisi alan ve femur

şaft kırığı bulunan hastalarda kontralateral femur incelenmelidir. Atipik femur kırığından şüphelenilen hastalarda XGEVA tedavisinin bırakılmasıyla ilgili karar, hastaya özgü bireysel fayda-risk değerlendirmesi temelinde değerlendirilmelidir. XGEVA tedavisi sırasında, hastalar yeni veya olağan dışı uyluk kemiği, kalça veya kasık ağrısını bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır. Bu tür semptomları olan hastalar kısmi femur kırığı bakımından değerlendirilmelidir.

Diğerleri

XGEVA tedavisi gören hastalar, eşzamanlı olarak denosumab içeren diğer tıbbi ürünlerle (osteoporoz endikasyonları için) tedavi edilmemelidir.

XGEVA tedavisi gören hastalara eşzamanlı olarak bifosfonat tedavisi verilmemelidir.

XGEVA sorbitol (E420) içerir. Nadir kalıtsal früktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün, 120 mg'da 1 mmol'den (23 mg) daha az oranda sodyum içerir, yani esasen 'sodyum içermez'.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

XGEVA, klinik araştırmalarda standart anti-kanser tedavileriyle kombine halde ve daha önce bisfosfonat alan gönüllülerde kullanılmıştır. Eşzamanlı kemoterapi ve/veya hormon tedavisi ya da önceden yaşanan intravenöz bisfosfonat maruziyeti nedeniyle denosumabın dip serum konsantrasyonunda ve farmakodinamiğinde (kreatinin ayarlamalı üriner N-telopeptid, uNTx/Cr) klinik açıdan anlamlı bir değişim olmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

XGEVA'nın hamile kalma potansiyeline sahip, doğum kontrolü kullanmayan kadınlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir.

Gebelik dönemi

XGEVA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesi göstermiştir. İnsanlar üzerindeki potansiyel risk bilinmemektedir.

Sinomolgus maymunlarında, gebelik boyunca insan dozunun 12 katı AUC maruziyet seviyesinde denosumab dozu uygulanarak yapılan bir çalışmada, üreme toksisitesi görülmüştür (bkz. bölüm 5.3).

XGEVA'nın hamile kadınlarda ve yüksek derecede etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmayan hamile kalma potansiyeli olan kadınlarda kullanılması tavsiye edilmemektedir. Kadınlara, XGEVA tedavisi sırasında ve XGEVA tedavisinden sonra en az 5 ay süreyle hamile kalmamaları tavsiye edilmelidir. Xgeva'nın herhangi bir etkisi, muhtemelen hamileliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde daha fazla olacaktır, çünkü monoklonal antikolar hamilelik süreci içerisinde doğrusal bir modelle plasentaya taşınır ve en fazla miktarda monoklonal antikor transferi üçüncü trimesterde gerçekleşir.

Laktasyon dönemi

Denosumab'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Knockout fare çalışmaları, gebelik sırasında RANKL eksikliğinin meme bezlerinin gelişimini engelleyebileceğini ve bunun da post-partum süreçte laktasyon yetmezliğine yol açabileceğini göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da XGEVA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve XGEVA tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Denosumabın insan fertilesine etkileri hakkında veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, fertilityle ilgili doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri hakkında bir kanıt sunmamaktadır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

XGEVA'nın araç ve makine kullanımı üzerine önemli ölçüde bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

XGEVA'nın güvenliliği, kemik tutulumlu ilerlemiş maligniteye sahip 5.931 hasta üzerinde değerlendirilmiş ve bilgiler iskeletle ilgili olayların oluşumunun önlenmesinde XGEVA ve zoledronik asit kullanımının etkililiğini ve güvenliliğini inceleyen aktif-kontrollü klinik araştırmalardan elde edilmiştir. Bu klinik araştırmalarda tanımlanmış ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers etkiler Tablo 1'de sunulmuştur.

Advers etkilerin tablo halinde listesi

Üç faz III ve bir faz II klinik çalışmadaki insidans oranlarına dayanarak advers etkilerin sınıflandırılması için aşağıdaki yöntem kullanılmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$ arası), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Advers etkiler, her sıklık grubu ve sistem organ sınıfı için azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1. Kemik tutulumlu ilerlemiş malignitelere sahip hastalarda bildirilen advers etkiler

MedDRA sistem organ sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers etkiler
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek	İlaç hipersensitivitesi ¹
	Seyrek	Anafilaktik reaksiyon ¹
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Hipokalsemi ^{1,2}
	Yaygın	Hipofosfatemi
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Çok yaygın	Dispne
Gastrointestinal hastalıkları	Çok yaygın	Diyare
	Yaygın	Dış çekimi
Deri ve deri altı dokusu hastalıkları	Yaygın	Hiperhidroz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı ¹
	Yaygın	Çene osteonekrozu ¹
	Seyrek	Atipik femur kırıkları

¹ Seçilmiş advers etkilerin açıklamaları başlıklı bölüme bakınız

² Diğer özel popülasyonlar bölümüne bakınız.

Seçilmiş advers etkilerin açıklamaları

Hipokalsemi

Kemik tutulumlu ilerlemiş malignitesi bulunan hastalarla yapılan aktif-kontrollü üç adet faz III klinik araştırmada, XGEVA ile tedavi edilen hastaların %9.6'sında, zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların ise %5.0'ında hipokalsemi bildirilmiştir.

XGEVA ile tedavi edilen hastaların %2.5'inde, zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların ise %1.2'sinde serum kalsiyum seviyelerinde 3. derece düşüş görülmüştür. XGEVA ile tedavi edilen hastaların %0.6'sında, zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların ise %0.2'sinde serum kalsiyum seviyelerinde 4. derece düşüş görülmüştür (bkz. bölüm 4.4).

Pazarlama sonrası deneyimde, şiddetli semptomatik hipokalsemi vakaları (ölümcül vakalar dahil) bildirilmiş olup olguların büyük bir kısmı tedavinin ilk haftalarında meydana gelmiştir. Örnek olarak şiddetli semptomatik hipokalseminin klinik bulguları arasında QT aralığında uzama, tetani, nöbetler ve mental durum değişikliği (koma dahil) yer almıştır (bkz. bölüm 4.4). Klinik çalışmalardaki hipokalsemi semptomları ise parastezi veya kaslarda sertlik, seğirme, spazmlar ve kas kramplarını içermektedir.

Çene osteonekrozu (ONJ)

ONJ veya çene osteomyeliti öyküsü olan, ağız cerrahisi gerektiren aktif dental veya çene rahatsızlığı bulunan, iyileşmemiş dental/ağız cerrahisi olan veya herhangi bir invazif diş prosedürü planlanmış olan hastalar klinik araştırmalara dahil edilmemiştir.

Kemik tutulumlu ilerlemiş malignitesi bulunan hastalarla yapılan aktif-kontrollü üç adet faz III klinik araştırmanın primer tedavi aşamalarında, XGEVA (medyan maruziyet 12.0 a y; aralık; 0.1-40.5) ile tedavi edilen hastaların %1.8'inde, zoledronik asit ile tedavi edilen hastaların ise %1.3'ünde ONJ görüldüğü bildirilmiştir. Bu vakaların klinik özellikleri, tedavi grupları arasında benzerlik göstermiştir. Doğrulanmış ONJ görülen gönüllülerin çoğunun (her

iki tedavi grubunda %81), diş çekimi, zayıf ağız hijyeni ve/veya dental cihaz kullanımı öyküsü vardır. Ayrıca, gönüllülerin çoğu kemoterapi almaktadır ya da geçmişte almıştır.

Meme veya prostat kanserli hastalar üzerinde yapılan araştırmalara XGEVA uzatma tedavisi fazı dahil edilmiştir (medyan genel maruziyet 14.9 ay; aralık: 0.1-67.2). ONJ, uzatma tedavisi fazı sırasında meme ve prostat kanserli hastaların % 6.9'unda doğrulanmıştır.

Doğrulan ONJ'nin hasta-yılına uyarlanmış genel insidansı tedavinin ilk yılında %1.1, ikinci yılında %3.7 ve sonrasında yılda %4.6'dır. ONJ'ye kadar geçen ortalama süre 20.6 aydır (aralık: 4 - 53).

İlaça bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonları

Pazarlama sonrası deneyimde, XGEVA tedavisi alan hastalarda, seyrek anafilaktik reaksiyonlar dahil olmak üzere, aşırı duyarlılık olayları bildirilmiştir.

Atipik femur kırıkları

Klinik araştırma programında, denosumab tedavisi alan hastalarda atipik femur kırıkları seyrek olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Kas-iskelet ağrısı

Pazarlama sonrasında XGEVA alan hastalarda şiddetli olgular dahil kas-iskelet ağrısı bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda kas-iskelet ağrısı, hem denosumab hem de zoledronik asit tedavi gruplarında çok yaygın olmuştur. Çalışma tedavisinin bırakılmasına yol açan kas-iskelet ağrısının yaygın olmadığı görülmüştür.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

İlerlemiş kanseri bulunmayan ama şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika) bulunan ya da diyaliz alan hastalarla yapılan bir klinik çalışmada, kalsiyum takviyesi olmaması durumunda hipokalsemi gelişimi riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. XGEVA tedavisi sırasında hipokalsemi gelişme riski, böbrek yetmezliğinin derecesi arttıkça yükselmektedir. İleri derecede kanser hastası olmayan hastalarda yapılan bir klinik çalışmada ciddi böbrek yetmezliği olan (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika) hastaların %19'unda ve diyaliz alan hastaların %63'ünde kalsiyum takviyesi almalarına rağmen hipokalsemi gelişmiştir. Klinik olarak anlamlı hipokalseminin genel insidansı %9 olmuştur.

Ayrıca ciddi böbrek yetmezliği bulunan veya diyaliz alan XVEGA kullanan hastalarda paratiroid hormonda eşlik eden yükselmeler gözlenmiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kalsiyum düzeylerinin izlenmesi ile yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı özellikle önemlidir (bkz bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda doz aşımıyla ilgili bir deneyim bulunmamaktadır. XGEVA, klinik çalışmalarda 4 haftada bir 180 mg'a kadar ve 3 haftada bir 120 mg'a kadar dozlarda uygulanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar - Kemik yapısını ve mineralizasyonu etkileyen diğer ilaçlar.

ATC kodu: M05BX04.

Etki mekanizması

RANKL, transmembran ya da çözüner protein halinde bulunur. RANKL, resorpsiyondan sorumlu tek hücre tipi olan osteoklastların oluşumu, işlevi ve sağkalımı için önemlidir. RANKL tarafından uyarılan yüksek osteoklast aktivitesi, metastatik kemik hastalığında ve multipl miyelomda kemik yıkımı konusunda kilit öneme sahip bir mediyatördür. Denosumab, yüksek bir afiniteyle ve spesifik olarak RANKL'yi hedefleyen ve ona bağlanarak RANKL/RANK etkileşimini engelleyen ve osteoklast sayısının ve işlevinin azalmasına yol açan, böylece kemik resorpsiyonunu ve kanserden kaynaklanan kemik yıkımını azaltan bir insan monoklonal antikorudur (IgG2).

Farmakodinamik etkiler

Kemik tutulumlu ilerlemiş maligniteleri bulunan hastalarla yapılan faz II klinik çalışmalarda, 4 haftada bir ya da 12 haftada bir uygulanan subkütan (SC) XGEVA dozları kemik resorpsiyonu belirteçlerinde (uNTx/Cr, serum CTx) hızlı bir azalmaya yol açmış ve önceden var olan bisfosfonat tedavisinden ya da başlangıç uNTx/Cr seviyesinden bağımsız olarak, uNTx/Cr değerlerinde 1 hafta içinde yaklaşık %80 medyan azalma görülmüştür. Faz III klinik çalışmalarda, XGEVA tedavisi alan 2075 IV-bisfosfonat kullanmamış ilerlemiş kanser hastasında 3 aylık tedavi sonunda uNTx/Cr için elde edilmiş olan bu %80'lik medyan azalma değerleri muhafaza edilmiştir.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda XGEVA için nötralize edici antikorlar gözlemlenmemiştir. Hassas bir immünolojik miktar tayini kullanılarak yapılan testlerde, 3 yıla kadar sürelerle denosumab tedavisi verilen hastaların %1'inden azı nötralize edici olmayan bağlanıcı antikorlar bakımından pozitif bulunmuş ve bunlarda farmakokinetik, toksisite ya da klinik yanıt bakımından bir farklılık kanıtına rastlanmamıştır.

Solid tümörlerden metastaz oluşmuş hastalarda klinik etkililiği

4 haftada bir uygulanan 120 mg XGEVA ve 4 haftada bir uygulanan 4 mg IV zoledronik asidin (düşük renal fonksiyon için doz ayarlaması yapılmış) etkililiği ve güvenliliği, kemik tutulumlu ilerlemiş malignitesi bulunan IV-bisfosfonat kullanmamış hastalarla yapılan şu üç randomize, çift kör, aktif-kontrollü çalışmayla kıyaslanmıştır: Meme kanseri bulunan (çalışma 1), diğer solid tümörler ya da multipl miyelomu bulunan (çalışma 2) ve kastrasyona dirençli prostat kanseri bulunan erişkinler (çalışma 3). ONJ ya da çene osteomyeliti öyküsü, ağız cerrahisi gerektiren aktif bir diş ya da çene sorunu, iyileşmemiş diş/ağız cerrahisi bulunan ya da invazif bir dental prosedür geçirmesi planlanan hastalar, bu çalışmalara dahil

edilmemiştir. Primer ve sekonder sonlanım noktalarında, bir ya da daha fazla iskelete ilişkin olayın (SRE) varlığı değerlendirilmiştir. XGEVA'nın zoledronik aside üstünlüğünün kanıtlandığı çalışmalarda, hastalara önceden belirlenmiş 2 yıllık uzatma tedavisi dışında açık etiketli XGEVA sunulmuştur.

XGEVA, solid tümörlerden kaynaklanan kemik metastazı bulunan hastalarda SRE gelişimi ve çoklu SRE (ilk ve takip edenler) gelişimi riskini azaltmıştır (bkz. Tablo 2).

Tablo 2: Kemik tutulumlu ilerlemiş maligniteleri bulunan hastalarda etkililik sonuçları

	Çalışma 1 meme kanseri		Çalışma 2 diğer solid tümörler** ya da multipl miyelom		Çalışma 3 prostat kanseri		İleri evre kanser (birleştirilmiş analiz)	
	XGEVA	zoledronik asit	XGEVA	zoledronik asit	XGEVA	zoledronik asit	XGEVA	zoledronik asit
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
İlk SRE								
Medyan zaman (ay)	NR	26.4	20.6	16.3	20.7	17.1	27.6	19.4
Medyan zamanlar arasındaki fark (ay)	NA		4.2		3.5		8.2	
HR (95% CI) / RRR (%)	0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.84 (0.71, 0.98) / 16		0.82 (0.71, 0.95) / 18		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
Eşit etkililik / Üstünlük p-değerleri	< 0.0001 [†] / 0.0101 [†]		0.0007 [†] / 0.0619 [†]		0.0002 [†] / 0.0085 [†]		< 0.0001 / < 0.0001	
Gönüllülerin oranı (%)	30.7	36.5	31.4	36.3	35.9	40.6	32.6	37.8
İlk ve takip eden SRE*								
Ortalama sayı/hasta	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61	0.48	0.57
Oran (%95 CI) / RRR (%)	0.77 (0.66, 0.89) / 23		0.90 (0.77, 1.04) / 10		0.82 (0.71, 0.94) / 18		0.82 (0.75, 0.89) / 18	
Üstünlük p-değeri	0.0012 [†]		0.1447 [†]		0.0085 [†]		< 0.0001	
Yıllık SMR	0.45	0.58	0.86	1.04	0.79	0.83	0.69	0.81
İlk SRE ya da HCM								
Medyan zaman (ay)	NR	25.2	19.0	14.4	20.3	17.1	26.6	19.4
HR (95% CI) / RRR (%)	0.82 (0.70, 0.95) / 18		0.83 (0.71, 0.97) / 17		0.83 (0.72, 0.96) / 17		0.83 (0.76, 0.90) / 17	
Üstünlük p-değeri	0.0074		0.0215		0.0134		< 0.0001	
İlk kemik radyasyonu								
Medyan zaman (ay)	NR	NR	NR	NR	NR	28.6	NR	33.2

HR (95% CI) / RRR (%)	0.74 (0.59, 0.94) / 26	0.78 (0.63, 0.97) / 22	0.78 (0.66, 0.94) / 22	0.77 (0.69, 0.87) / 23
Üstünlük p-değeri	0.0121	0.0256	0.0071	< 0.0001

CI = güven aralığı; NR = ulaşılamamıştır; NA = mevcut değil; HCM = malignite hiperkalsemisi; SMR = iskelet morbidite oranı; HR = Risk Oranı; RRR = Rölatif Risk Azalması †1, 2 ve 3 numaralı çalışmalar için ayarlanmış p-değerleri sunulmuştur (ilk SRE ve ilk ve takip eden SRE sonlanım noktaları);

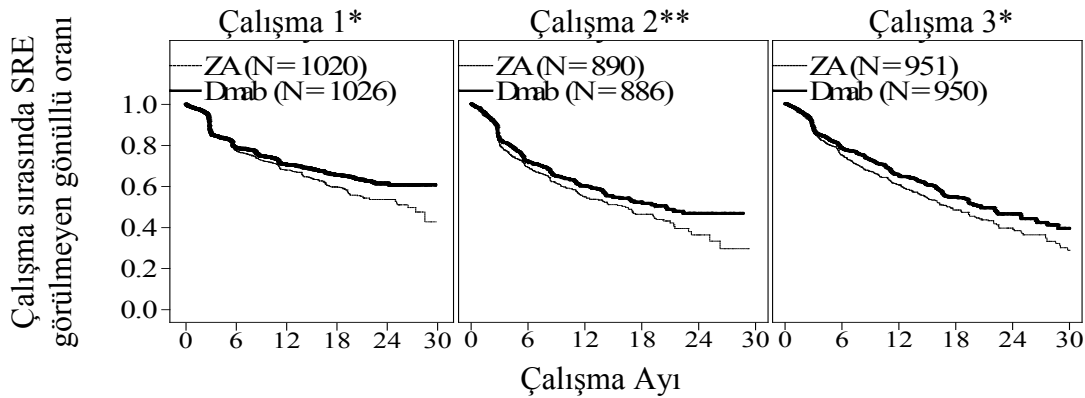
*Zaman içinde görülen tüm iskelet olaylarını açıklar; yalnızca bir önceki olaydan ≥ 21 gün sonra görülen olaylar sayılmıştır.

** NSCLC, renal hücreli kanser, kolorektal kanseri, küçük hücreli akciğer kanseri, mesane kanseri, baş ve boyun kanseri, GI/genitoüriner kanser ve diğerleri dahil, meme ve prostat kanseri hariç

Şekil 1. Zaman - çalışma sırasındaki ilk SRE için Kaplan-Meier çizimleri

ZA – Zoledronik Asit 4 mg Q4W

Dmab – Denosumab 120 mg Q4W



N = Randomize edilen gönüllü sayısı

*= Üstünlük bakımından istatistiksel olarak anlamlı;

**= İnfirior olmama (non-inferiority) bakımından istatistiksel olarak anlamlı

Hastalığın ilerlemesi ve genel sağkalım

Hastalık ilerlemesi, bu üç çalışmada ve üç çalışmanın önceden tanımlanmış birleştirilmiş analizinde XGEVA ve zoledronik asit için benzer bulunmuştur.

Kemik tutulumlu ilerlemiş maligniteleri bulunan hastalarda genel sağkalım değerleri, XGEVA ve zoledronik asit için üç çalışma arasında dengelenmiştir: Meme kanseri bulunan hastalar (risk oranı ve %95 CI: 0.95 [0.81, 1.11]), prostat kanseri bulunan hastalar (risk oranı ve %95 CI: 1.03 [0.91, 1.17]) ve diğer solid tümörleri ya da multipl miyelomu bulunan hastalar (risk oranı ve %95 CI: 0.95 [0.83, 1.08]). 2 numaralı çalışma (diğer solid tümörleri ya da multipl miyelomu bulunan hastalar) için yapılan bir post-hoc analizde, kademelendirme için kullanılan 3 tümör tipiyle (küçük hücreli dışı akciğer kanseri, multipl miyelom ve diğer) ilgili genel sağkalım değerleri incelenmiştir. Genel sağkalım, küçük hücreli dışı akciğer kanserinde XGEVA için daha uzun (risk oranı [%95 CI]: 0.79 [0.65, 0.95]; n = 702), multipl miyelomda zoledronik asit için daha uzun (risk oranı [%95 CI]: 2.26 [1.13, 4.50]; n = 180) ve diğer tümör türleri için XGEVA ve zoledronik asit arasında benzerdir (risk oranı [%95 CI]:

1.08 (0.90, 1.30); n = 894). Bu çalışmada prognoz faktörleri ve anti-neoplastik tedaviler kontrol edilmemiştir. 1, 2 ve 3 numaralı çalışmalardan alınan önceden tanımlanmış kombine analizde, XGEVA ve zoledronik asit için genel sağkalım oranları benzer bulunmuştur (risk oranı ve %95 CI 0.99 [0.91, 1.07]).

Ağrı üzerindeki etkisi

Ağrıya iyileşmeye kadar geçen süre (BPI-SF en kötü ağrı skorunda başlangıca göre 2 puan ve üstünde azalma), denosumab ve zoledronik asit için her çalışmada ve entegre analizde benzerdir. Birleşik veri setinin post-hoc bir analizinde, ağrının kötüleşmesine kadar geçen medyan süre (>4 puan en kötü ağrı skoru), başlangıçta hafif ağrısı olan ya da hiç ağrısı olmayan hastalar için XGEVA ile zoledronik aside kıyasla daha geçtir (198 güne karşılık 143 gün) (p = 0.0002).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Subkütan uygulama sonrasında biyoyararlanım %62'dir.

Dağılım

Her 4 haftada bir, birden fazla 120 mg subkütan doz alan kemik metastazı olan kanser hastalarında serum denosumab konsantrasyonunda 2 kata kadar birikim gözlenmiştir.

Biyotransformasyon

Denosumab yalnızca amino asitlerden ve doğal immunoglobulin halinde karbohidratlardan oluşmuştur ve hepatik metabolik mekanizmalarla elimine edilmesi mümkün değildir. Metabolizması ve eliminasyonunun immunoglobulin klerensi yollarını takip etmesi ve küçük peptitlerle tekil amino asitlere bozunmayla sonuçlanması beklenmektedir.

Eliminasyon

Her 4 haftada bir, birden fazla 120 mg dozlama ile serum denosumab konsantrasyonlarında yaklaşık 2 kata kadar birikim gözlenmiştir ve zamandan bağımsız farmakokinetik ile uyumlu olarak 6 ayda kararlı duruma ulaşılmıştır. 4 haftada bir 120 mg dozunu bırakan gönüllülerde, ortalama yarılanma ömrü 28 gündür (14 gün - 55 gün aralığında).

Yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi, durağan haldeki sistemik denosumab maruziyeti için yaş (18 - 87 yaş), ırk/etnik köken (Siyahlar, Hispanikler, Asyalılar ve Beyaz Irk incelenmiştir), cinsiyet ya da solid tümör türleri bakımından klinik olarak anlamlı bir değişiklik göstermemiştir. Vücut ağırlığı artışı sistemik maruziyetteki azalmayla ilişkilendirilmiştir ve bu durumun tersi de geçerlidir. Kemik döngüsü belirteçlerini baz alan farmakodinamik etkiler geniş bir vücut ağırlığı aralığında tutarlı olduğundan, değişimler klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Denosumab, geniş bir doz aralığında doza göre doğrusal olmayan bir farmakokinetik sergilemiş, ancak 60 mg (ya da 1 mg/kg) ve üstü dozlar için maruziyette yaklaşık olarak doz orantılı artışlar sergilemiştir. Doğrusal olmayan durum, büyük ihtimalle düşük konsantrasyonlarda önemli olan bir doyurulabilir hedef-aracılı eliminasyon yolundan kaynaklanmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

İlerlemiş kanseri bulunmayan ancak diyaliz hastaları dahil farklı derecelerde böbrek işlevleri bulunan hastalarda denosumab ile yapılan çalışmalarda (60 mg, n=55 ve 120 mg, n=32) böbrek yetmezliğinin denosumabın farmakokinetiğine bir etkisi olmadığı görülmüştür; dolayısıyla böbrek yetmezliği için doz ayarlaması gerekli değildir.. XGEVA tedavisi sırasında böbrek işlevlerinin izlenmesine gerek yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan gönüllülerde özel bir çalışma yapılmamıştır. Genel olarak, monoklonal antikorlar hepatik metabolik mekanizmalarla elimine edilmezler. Denosumabın farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinden etkilenmesi beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

İlacın pediyatrik popülasyondaki farmakokinetik profili değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon

Yaşlı hastalarla genç hastalar arasında güvenilirlik ya da etkililik bakımından toplamda bir fark gözlemlenmemiştir. Kemik tutulumlu ilerlemiş maligniteleri bulunan 65 yaş üstü hastalarla yapılan kontrollü XGEVA çalışmalarında, yaşlı ve genç hastalar için benzer etkililik ve güvenilirlik bulguları elde edilmiştir. Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Denosumabın hayvanlardaki biyolojik aktivitesi insan harici primatlara spesifik olduğundan, denosumabın kemirgen modellerindeki farmakodinamik özelliklerini değerlendirebilmek için genetik mühendislik ürünü farelerin (knockout) değerlendirmesine ya da OPG-Fc ve RANK-Fc gibi diğer biyolojik RANK/RANKL yolu inhibitörlerinin kullanımına başvurulmuştur.

OPG-Fc; östrojen reseptörü pozitif ve negatif insan meme kanseri, prostat kanseri ve küçük hücreli dışı akciğer kanseri bulunan fare kemik metastazı modellerinde, osteolitik, osteoblastik ve osteolitik/osteoblastik lezyonları azaltmış, *de novo* kemik metastazı oluşumunu ertelemiş ve iskelet tümörü büyümesi azaltmıştır. Bu modellerde OPG-Fc hormon tedavisiyle (tamoksifen) ya da kemoterapiyle (dosetaksel) kombine edildiğinde, sırasıyla meme ve prostat ya da akciğer kanserinde iskelet tümör büyümesinde ek inhibisyon görülmüştür. RANK-Fc, bir fare meme tümörü indüksiyon modelinde, meme epitelyumunda hormon kaynaklı proliferasyonu azaltmış ve tümör oluşumunu ertelemiştir.

Denosumabın genotoksisite potansiyelini araştırmak için yapılan standart testler, bu molekül için geçerli olmadıklarından dolayı değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, denosumabın özelliklerinden dolayı bir genotoksisite potansiyeli bulunması çok mümkün değildir.

Denosumabın karsinojenik potansiyeli, uzun vadeli hayvan çalışmalarında değerlendirilmemiştir.

Sinomolgus maymunlarıyla yapılan tek ya da tekrarlı doz toksisitesi çalışmalarında, insanlar için tavsiye edilen dozun 2.7 ila 15 katı sistemik maruziyetle sonuçlanan denosumab

dozlarının kardiyovasküler fizyolojiye ve erkek ya da dişi fertilitesine bir etkisi olmamış ve spesifik hedef organ toksisitesi yaratmamıştır.

Gebeliğin ilk trimesterine eşdeğer bir dönem boyunca denosumab dozu verilen sinomolgus maymunlarıyla yapılan bir çalışmada, insanlar için tavsiye edilen dozun 9 katı sistemik maruziyetle sonuçlanan denosumab dozlarının maternal toksisiteye neden olmadığı ve fetal lenf nodları incelenmemiş olmakta birlikte ilk trimestere eşdeğer dönem boyunca fetal zarara neden olmadığı görülmüştür.

Gebelik boyunca insan dozunun 12 katı sistemik maruziyet seviyelerinde doz uygulanan sinomolgus maymunlarıyla yapılan bir başka çalışmada, ölü doğum ve postnatal mortalite oranlarında artış; düşük kemik gücüne neden olan anormal kemik büyümesi, düşük hematopoiez ve diş yer değişimi; periferik lenf nodlarında eksiklik ve neonatal büyümede azalma görülmüştür. Üreme etkileri konusunda ‘hiç advers etki gözlemlenmemiştir’ seviyesi elde edilememiştir. Doğumdan sonraki 6 ayın ardından, kemikle ilişkili değişimlerde düzelme görülmüştür ve diş sürmesinde bir etki ortaya çıkmamıştır. Bununla birlikte, lenf nodları ve diş yer değişimi üzerindeki etkiler devam etmiş ve bir hayvanda çeşitli dokularda minimal ila orta dereceli mineralizasyon görülmüştür. Doğum öncesinde maternal zarara ilişkin bir kanıt rastlanmamıştır; doğum sırasında sık olmayan advers maternal etkiler ortaya çıkmıştır. Maternal meme bezi gelişimi normaldir.

Uzun süreli denosumab tedavisi verilen maymunlarla yapılan klinik öncesi kemik kalitesi çalışmalarında, kemik döngüsündeki azalmalar kemik gücünde ve normal kemik histolojisindeki iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir.

huRANKL’yi eksprese edecek şekilde genetik mühendisliğiyle üretilen ve transkortikal kırığa maruz bırakılan erkek farelerde (knock-in fareler), denosumab kartilajın alınmasını ve kırık kalusunun yeniden şekillenmesini kontrol grubuna kıyasla ertelemiş, ancak biyomekanik güç olumsuz şekilde etkilenmemiştir.

Klinik öncesi çalışmalarda, RANK ve RANKL eksikliği bulunan knockout farelerde, meme bezi matürasyonunun (gebelik sırasında lobulo-alveolar bez gelişimi) inhibisyonu nedeniyle laktasyon görülmemiş ve lenf nodu formasyonunda bozulma görülmüştür. Neonatal RANK/RANKL knockout farelerinde, vücut ağırlığında azalma, kemik büyümesinde azalma, büyüme plaklarında değişim ve diş sürmesinde eksiklik görülmüştür. Düşük kemik büyümesi, büyüme plaklarında değişim ve diş sürmesinde eksiklik, aynı zamanda RANKL inhibitörleri uygulanan neonatal sıçanlarla yapılan çalışmalarda da görülmüştür ve bu değişimler RANKL inhibitörü dozu kesitliğinde kısmen geri döndürülebilir niteliktedir. Klinik maruziyetin 2.7 ila 15 katı (10 ve 50 mg/kg doz) denosumab dozu verilen adolesan primatlarda anormal büyüme plakları görülmüştür. Bu nedenle, denosumab tedavisi büyüme plakları açık olan çocuklarda kemik büyümesine zarar verebilir ve diş çıkarmayı engelleyebilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Asetik asit (saf)*

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)*

Sorbitol (E420)

Enjeksiyonluk su

* Asetat tamponu, asetik asit ve sodyum hidroksit karıştırılarak hazırlanır

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından, bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

XGEVA, orijinal kabında saklanmalı ve oda sıcaklığına (25°C) getirildikten sonra 30 gün içinde kullanılmalıdır. XGEVA, buzdolabından çıkarıldığında 30 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında (buzdolabında) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Stoper (floropolimer kaplı elastomer) ve yalıtım (alüminyum) ve geçmeli bir kapağa sahip tek kullanımlık flakon içinde (tip I cam) 1.7 ml çözelti.

Bir ve dört flakonluk ambalajlar.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

XGEVA çözeltisi, uygulanmadan önce görsel olarak kontrol edilmelidir. Çözelti eser miktarda şeffaf ile beyaz arası renkte proteinli parçacık içerebilir. Çözelti bulanıksa ya da rengi değişmişse enjekte etmeyiniz. Fazla çalkalamayınız. Enjeksiyon bölgesinde rahatsızlık oluşmasını önlemek için, enjekte etmeden önce flakonun oda sıcaklığına (25°C'ye kadar) ısınmaya bırakınız ve yavaş yavaş enjekte ediniz. Flakonun içeriğinin tamamını enjekte ediniz. Denosumabın uygulanması için 27 numara bir iğne tavsiye edilir. Flakona birden fazla kez iğne sokmayınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25, 4. Levent, Beşiktaş,
İstanbul
Telefon: 0212 386 34 34

8. RUHSAT NUMARASI

2014/651

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.09.2014
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ