

მოკლე ანოტაცია პროდუქტის შესახებ

▼ ეს პრეპარატი ექვემდებარება დამატებით მონიტორინგს. ეს სამკუთხედი შესაძლებელს გახდის უსაფრთხოების ახალი ინფორმაციის სწრაფ იდენტიფიკაციას. მოსალოდნელია, რომ ჯანდაცვის პროფესიონალებმა შეატყობინონ საეჭვო გვერდითი რეაქციების შესახებ TÜFAM-ს (თურქეთის ფარმაკოლოგიის კვლევების ცენტრი). იხილეთ ნაწილი 4.8 - **როგორ ხდება გვერდითი რეაქციების მოხსენება?**

1. სამკურნალო საშუალების დასახელება

XGEVA SC (ექსჯივა) საინექციო ხსნარის შემცველი ფლაკონი 120 მგ
სტერილური

2. ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება: თითოეული (ერთჯერადი) ფლაკონი შეიცავს 120 მგ დენოსუმაბს 1,7 მლ ხსნარში (70 მგ/მლ).
დენოსუმაბი არის ადამიანის მონოკლონური IgG2 ანტისხეული, რომელიც წარმოიქმნება ძუძუმწოვრების უჯრედულ ხაზში (CHO) რეკომბინანტული დნმ ტექნოლოგიის გამოყენებით.
დამხმარე ნივთიერებები:
თითოეული 1,7 მლ ხსნარი შეიცავს: 78 მგ სორბიტოლს (E420) და ნატრიუმს (ნატრიუმის ჰიდროქსიდის სახით pH-ის რეგულირებისთვის).
დამხმარე ნივთიერებების სრული ჩამონათვალისთვის იხილეთ ნაწილი 6.1.

3. ფარმაცევტული ფორმა

საინექციო ხსნარი
ეს არის გამჭვირვალე, უფერო ან ოდნავ მოყვითალო ხსნარი და შეიძლება შეიცავდეს გამჭვირვალე ან მოთეთრო ცილოვან ნაწილაკებს.

4. კლინიკური მახასიათებლები

4.1. თერაპიული ჩვენებები

პრეპარატი განკუთვნილია: ძვლის პროგრესირებამდე სარძევე ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებისთვის, რომლებიც ადრე არ იყენებდნენ ზოლედრონის მჟავას და რომლებსაც აქვთ მეტასტაზები მოტეხილობის ან შეკუმშვის მაღალი რისკის მქონე საყრდენ ძვლებში, მაგ.

ხერხემლის მალები, ბარძაყის ძვლები, მხრის ძვლები და ა.შ. ასევე, ჰორმონ-რეზისტენტული პროსტატის კიბოს, ან ფილტვის წვრილუჯრედოვანი კიბოს მქონე პაციენტებისთვის. დენოსუმაბით თერაპია არ შეიძლება გაგრძელდეს ძვლის პროგრესირების ან ჩონჩხთან დაკავშირებული მოვლენების (პროცესების) განვითარების შემდეგ.
პრეპარატი გამოიყენება **ძვლოვანი** ქსოვილის გართულებების პროფილაქტიკისთვის (პათოლოგიური მოტეხილობები, ძვლის რადიაცია, ზურგის ტვინის შეკუმშვა ან ძვლის ოპერაცია) მოზრდილებში მყარი სიმსივნეებით, რომლებიც მეტასტაზირებენ ძვალში.

4.2 დოზირება და მიღების წესი

დოზირება/გამოყენების სიხშირე და ხანგრძლივობა
რეკომენდირებული დოზა XGEVA-სთვის არის - 120 მგ ერთჯერადი კანქვეშა ინექცია ყოველ 4 კვირაში, შეყვანილი ბარძაყში, მუცლის კედელში ან მკლავის ზედა ნაწილში.

ყველა პაციენტს ესაჭიროება დღიური დანამატი - მინიმუმ 500 მგ კალციუმის და 400 ME **D ვიტამინის,** (ჰიპერკალციემიის არარსებობის შემთხვევაში) (იხ. ნაწილი 4.4)

მიღების რეჟიმი:
განკუთვნილია კანქვეშა გამოყენებისთვის.
XGEVA უნდა დაინიშნოს ჯანდაცვის სპეციალისტის პასუხისმგებლობით. გამოყენების, დამუშავების და განადგურების ინსტრუქციები მოცემულია **6.6 ნაწილში.**

დამატებითი ინფორმაცია სპეციალური ჯგუფების შესახებ:
<u>თირკმლის უკმარისობა:</u>
პრეპარატის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ არსებული მონაცემების საფუძველზე, ამ ჯგუფის პაციენტებში პრეპარატის დოზირების რეჟიმის კორექტირება საჭირო არ არის. ასეთ პაციენტებს სჭირდებათ დამატებითი კალციუმის და **D ვიტამინის** მიღება (რეკომენდაციებისთვის იხილეთ იხილეთ **დანართები 4.4, 4.8, 5.2).**

<u>ღვიძლის უკმარისობა</u>:
დენოსუმაბის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში არ არის შესწავლილი (იხ. ნაწილი 5.2).

<u>პედიატრიული (ბავშვთა) პოპულაცია:</u>
XGEVA-ს გამოყენება არ არის რეკომენდებული ამ ჯგუფის პაციენტებში (18 წელზე ნაკლები ასაკის), რადგანაც XGEVA-ს უსაფრთხოება და ეფექტურობა პედიატრიულ პაციენტებში დადგენილი არ არის.

ცხოველებზე ჩატარებულ ექსპერიმენტულ კვლევებში RANK/RANKL ლიგანდის ინჰიბირებამ გამოიწვია ძვლის ზრდის შეფერხება (ინჰიბირება) და თანკბილვის დარღვევა. ამგვარად, დენოსუმაბის გამოყენება (ღია ზრდის ფირფიტების მქონე) ბავშვებში შეიძლება გამოიწვიოს ძვლის ზრდის და ღია ზრდის ფირფიტების და თანკბილვის დარღვევა. ეს ცვლილებები ნაწილობრივ შექცევადია RANKL ინჰიბიციის შეწყვეტის შემდეგ. (იხ. ნაწილი 5.3).

<u>გერიატრიული პოპულაცია (ხანდაზმულები)</u>:
ამ ასაკობრივ ჯგუფში პრეპარატის ეფექტურობისა და უსაფრთხოების შესახებ არსებული მონაცემების საფუძველზე, პრეპარატის დოზის კორექცია საჭირო არ არის (იხ. ნაწილი 5.2).

4.3. უკუჩვენებები

ჰიპერმგრძნობელობა აქტიური ნივთიერების ან რომელიმე დამხმარე ნივთიერების მიმართ, რომლებიც ჩამოთვლილია 6.1 ნაწილში. მძიმე არანამკურნალევი ჰიპოკალციემია (იხ. ნაწილი 4.4).

4.4 სპეციალური მითითებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენების დროს

კალციუმის და D ვიტამინის დანამატები
ჰიპერკალციემიის არ არსებობის შემთხვევაში, ყველა პაციენტს ესაჭიროება კალციუმი და D ვიტამინის დანამატები (იხ. ნაწილი 4.2).

ჰიპოკალციემია
XGEVA თერაპიის დაწყებამდე უნდა ჩატარდეს უკვე არსებული ჰიპოკალციემიის მკურნალობა (კალციუმის და D ვიტამინის ადეკვატური დოზებით).
XGEVA თერაპიის დროს ჰიპოკალცემია შეიძლება ნებისმიერ დროს განვითარდეს. კალციუმის დონის (კონცენტრაციის) მონიტორინგი უნდა მოხდეს შემდეგ შემთხვევებში:

- XGEVA-ს პირველი დოზის მიღებამდე
- პირველი დოზის მიღებიდან ორი კვირის განმავლობაში
- ჰიპოკალცემიის საეჭვო ნიშნების გამოვლენისას (იხილეთ ნაწილი 4.8)

ჰიპოკალციემიის რისკის მქონე პაციენტებში, პაციენტის კლინიკური მდგომარეობიდან გამომდინარე, მკურნალობის დროს, გათვალისწინებული უნდა იყოს კალციუმის დონის დამატებითი მონიტორინგი.

პაციენტები უნდა იყვნენ წახალისებულები, რომ შეატყობინონ მკურნალ ექიმს ჰიპოკალცემიის ნიშნების შესახებ.
XGEVA-ს გამოყენების დროს, ჰიპოკალციემია თუ განვითარდა, შეიძლება საჭირო გახდეს კალციუმის დამატებითი მიღება და დამატებითი მონიტორინგი.

პოსტმარკეტინგულ გამოცდილებაში დაფიქსირდა მძიმე სიმპტომური ჰიპოკალციემია (მათ შორის ფატალური შემთხვევები) (იხ. ნაწილი 4.8), რომელთა უმეტესობა დაფიქსირდა მკურნალობის პირველ კვირებში, (მაგრამ ასევე, შეიძლება განვითარდეს მკურნალობის შემდეგ).

<u>თირკმლის უკმარისობა</u>
პაციენტები თირკმელების მძიმე უკმარისობით (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ) ან დიალიზზე მყოფი პაციენტები არიან ჰიპოკალციემიის განვითარების მაღალი რისკის ქვეშ. თირკმელების უკმარისობის ხარისხის მატებასთან ერთად იზრდება ჰიპოკალციემიის განვითარების რისკი და პარათირეოიდული ჰორმონების თანმხლები მატება. ასეთ პაციენტებს განსაკუთრებით სჭირდებათ კალციუმის და D ვიტამინის დამატებითი დანამატების მიღება და კალციუმის დონის რეგულარული მონიტორინგი.

<u>ყბის ოსტეონეკროზი</u>
ყბის ოსტეონეკროზი (ONJ) ხშირად ფიქსირდებოდა პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ XGEVA-ით. კლინიკურ კვლევებში, ყბის ოსტეონეკროზის (ONJ) სიხშირე იზრდებოდა ექსპოზიციის (ზემოქმედების დროის) ხანგრძლივობის მატებასთან ერთად (იხ. ნაწილი 4.8). გარდა ამისა, XGEVA-ით მკურნალობის შემდეგ დაისვა ყბის ოსტეონეკროზის დიაგნოზები, შემთხვევების უმეტესობა დაფიქსირდა ბოლო დოზის მიღებიდან 5 თვის განმავლობაში.

ყბის ოსტეონეკროზის ცნობილ რისკ-ფაქტორებში შედის: ინვაზიურ სტომატოლოგიური პროცედურები (მაგ. კბილის ამოღება, კბილის იმპლანტაცია, პირის ღრუს ქირურგია), პირის ღრუს ცუდი ჰიგიენა ან სხვა უკვე არსებული სტომატოლოგიური დაავადებები, ინფექციები, ხანდაზმული ასაკი, თანმხლები მკურნალობა (მაგ., ქიმიოთერაპია, კორტიკოსტეროიდები, ანგიოგენეზის ინჰიბიტორები, თავისა და კისრის რადიოთერაპია), მოწევა და მკურნალობა ბისფოსფონატებით.

ყბის ოსტეონეკროზის რისკის მქონე პაციენტებისთვის XGEVA-ით მკურნალობის დაწყებამდე უნდა ჩატარდეს ინდივიდუალური რისკ-სარგებლის შეფასება.

ყბის ოსტეონეკროზის განვითარების რისკის მქონე პაციენტებისთვის XGEVA თერაპიის დაწყებამდე რეკომენდებულია სტომატოლოგიური გამოკვლევა შესაბამისი პროფილაქტიკური სტომატოლოგიური პრაქტიკის ფარგლებში.

XGEVA-ით მკურნალობა არ უნდა ჩაუტარდეს პაციენტებს, რომლებსაც ესაჭიროებათ აქტიური სტომატოლოგიური ან ყბა-სახის ქირურგია, ან პაციენტებს, რომლებიც ჯერ არ გამოჯანმრთელებულან ორალური ქირურგიის შემდეგ.

XGEVA-ით მკურნალობის დროს ყველა პაციენტს უნდა მიეცეს რჩევა, რომ დაიცვან პირის ღრუს ჰიგიენა, გაიარონ რუტინული სტომატოლოგიური გამოკვლევები და დაუყოვნებლივ შეატყობინონ პირის ღრუს ისეთი სიმპტომების შესახებ, როგორიცაა კბილების გაფხვიერება (შესუსტება), ტკივილი ან შეშუპება.

პაციენტებს უნდა მიეცეთ რჩევა, რომ ყბის ოსტეონეკროზის სიმპტომების შესახებ ინფორმაციის მისაღებად მიმართონ **გამოყენების ინსტრუქციას.**

მკურნალობის პერიოდში პაციენტები უნდა მოერიდონ ინვაზიურ სტომატოლოგიურ პროცედურებს, თუ ეს შესაძლებელია. პაციენტებისთვის, რომლებსაც XGEVA თერაპიის დროს, უვითარდებათ ყბის ოსტეონეკროზი, სტომატოლოგიურმა ოპერაციამ შეიძლება გააუარესოს მდგომარეობა.

პაციენტისთვის, რომელსაც უვითარდება ყბის ოსტეონეკროზი, მკურნალობის გეგმა უნდა შემუშავდეს მკურნალ ექიმთან და ყბის ოსტეონეკროზის სპეციალიზირებულ სტომატოლოგთან ან ორალურ ქირურგთან მჭიდრო თანამშრომლობით.

გასათვალისწინებელია თერაპიის დროებით შეწყვეტა მდგომარეობის გაუმჯობესებამდე და თუ შესაძლებელია, თანმხლები რისკ-ფაქტორების აღმოფხვრამდე.

<u>ბარძაყის ძვლის ატიპიური მოტეხილობები</u>
ბარძაყის ძვლის ატიპიური მოტეხილობები ხშირად ფიქსირდება პაციენტებში, რომლებიც იყენებდნენ პრეპარატ XGEVA-ს (იხ. ნაწილი 4.8). ბარძაყის ატიპიური მოტეხილობები შეიძლება მოხდეს ბარძაყის ძვლის სუბტროქანტერულ და დიაფიზურ არეში მსუბუქი ტრავმის შედეგად ან ტრავმის გარეშე. ამ პროცესებს (მოვლენებს) აფიქსირებენ სპეციფიური რენტგენოლოგიური დასკვნები.

ბარძაყის ატიპიური მოტეხილობები ასევე დაფიქსირდა პაციენტებში გარკვეული თანმხლები დაავადებებით (მაგ. D ვიტამინის დეფიციტი, რევმატოიდული ართრიტი, ჰიპოფოსფატაზია) და გარკვეული ფარმაცევტული საშუალებების გამოყენებისას (მაგ., ბისფოსფონატები, გლუკოკორტიკოიდები, პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორები). ეს მოვლენები ასევე განვითარდა ანტირეზორბციული თერაპიის გარეშე.

ბისფოსფონატებით მკურნალობასთან დაკავშირებული მსგავსი მოტეხილობები ჩვეულებრივ ორმხრივია; ამიტომ, პაციენტებს, რომლებიც იღებენ დენოსუმაბით თერაპიას და ასევე, პაციენტებს ბარძაყის ლილვის მოტეხილობით, უნდა შეუმოწმდეს კონტრალატერალური ბარძაყის ძვალი.

გადაწყვეტილება XGEVA თერაპიის შეწყვეტის შესახებ იმ პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ბარძაყის ატიპიურ მოტეხილობასთან დაკავშირებით ეჭვები, უნდა ეფუძნებოდეს თითოეული პაციენტისთვის სარგებელისა და რისკის ინდივიდუალურ შეფასებას.

XGEVA-ით მკურნალობის დროს პაციენტები უნდა იყვნენ გაფრთხილებულები, რომ დაუყოვნებლივ შეატყობინონ ექიმს ბარძაყის ან საზარდულის (ახალი ან ჩვეული) ტკივილის შესახებ. ასეთი სიმპტომების მქონე პაციენტები უნდა შემოწმდნენ ბარძაყის ნაწილობრივი მოტეხილობის არსებობაზე.

სხვა
(**სხვა პრეპარატებთან ერთად მიღება**)
პაციენტები, რომლებიც იყენებენ XGEVA-ს, ერთდროულად არ უნდა მკურნალობდნენ დენოსუმაბის შემცველ სხვა სამკურნალო საშუალებებით (ოსტეოპოროზის ჩვენებების მიხედვით).

პაციენტებს, რომლებიც იღებენ XGEVA თერაპიას, ერთდროულად არ უნდა ჩაუტარდეთ ბისფოსფონატებით ტერაპია.

XGEVA შეიცავს სორბიტოლს (E420).
ფრუქტოზის აუტანლობის იშვიათი მემკვიდრეობითი პრობლემების მქონე პაციენტებმა არ უნდა მიიღონ ეს პრეპარატი.
ეს სამკურნალო პროდუქტი შეიცავს 1 მმოლ-ზე ნაკლებ ნატრიუმს (23 მგ) 120 მგ-ზე ე.ი. პრაქტიკულად "არ შეიცავს ნატრიუმს".

4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

პრეპარატის ურთიერთქმედების კვლევები არ ჩატარებულა.

კლინიკურ კვლევებში პრეპარატი გამოყენებული იყო სტანდარტულ ანტინეოპლასტიკურ თერაპიასთან ერთად (კიბოს საწინააღმდეგო თერაპია), პაციენტებზე, რომლებიც ადრე მკურნალობდნენ ბისფოსფონატებით.

ქიმიოთერაპიასთან ან ჰორმონალურ თერაპიასთან კომბინირებული გამოყენება არ ცვლიდა დენოსუმაბის ფარმაკოკინეტიკას/ფარმაკოდინამიკას. ბისფოსფონატების წინასწარი ინტრავენური შეყვანის დროს, კლინიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები შრატში დენოსუმაბის მინიმალურ კონცენტრაციაში და ფარმაკოდინამიკაში (შარდის N-ტელოპეპტიდი, რომელიც რეგულირდება კრეატინინის, uNTX/Cr-ით) არ დაფიქსირებულა.

დამატებითი ინფორმაცია სპეციალური პოპულაციების შესახებ

ურთიერთქმედების კვლევები არ ჩატარებულა.

(პედიატრიული) ბავშვთა პოპულაცია:

ურთიერთქმედების კვლევები არ ჩატარებულა.

4.6 ორსულობა და ლაქტაცია

ზოგადი რჩევა
ორსულობის კატეგორია: C

რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები/ჩასახვის კონტროლი კონტრაცეფცია
XGEVA არ არის რეკომენდებული რეპროდუქციული ასაკის ქალებისთვის, რომლებიც არ იყენებენ კონტრაცეფციას.

ორსულობის პერიოდი

ორსულობის პერიოდში პრეპარატის გამოყენების შესახებ ადეკვატური მონაცემები არ არსებობს.

პრეპარატის გამოყენება არ არის რეკომენდებული ორსული ქალებისთვის.

ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს რეპროდუქციული ტოქსიკურობა. ადამიანებისთვის პოტენციური საფრთხე უცნობია.

რეპროდუქციული ტოქსიკურობა დაფიქსირდა ცინომოლგუს მაიმუნებზე ჩატარებულ კვლევაში, რომლის დროსაც, მთელი ორსულობის განმავლობაში მაიმუნები იღებდნენ დენოსუმაბს იმ დოზით, რომელიც ექსპოზიციის დონეზე 12-ჯერ აღემატება ადამიანის დოზას (ნაწილი 5.3).

XGEVA არ არის რეკომენდებული ორსულებისა და რეპროდუქციული ასაკის ქალებისთვის, რომლებიც არ იყენებენ კონტრაცეფციის მაღალეფექტურ მეთოდს.

ქალებს უნდა მიეცეთ რეკომენდაცია, რომ არ დაორსულდნენ XGEVA-ით მკურნალობის დროს და XGEVA-ით მკურნალობის შემდეგ სულ მცირე 5 თვის განმავლობაში.

XGEVA-ს ნებისმიერი ეფექტი სავარაუდოდ უფრო დიდი იქნება ორსულობის მეორე და მესამე ტრიმესტრში, რადგან ორსულობის დროს მონოკლონური ანტისხეულები პლაცენტაში ხაზოვანი გზით გადაიგზავნება და მონოკლონური ანტისხეულების ყველაზე დიდი გადაცემა ხდება მესამე ტრიმესტრში.

ლაქტაციის პერიოდი
უცნობია გამოიყოფა თუ არა დენოსუმაბი დედის რძეში. ნოკაუტ თაგვებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ ორსულობის დროს RANKL-ის დეფიციტმა შეიძლება შეაფერხოს სარძევე ჯირკვლების განვითარება, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ლაქტაციის უკმარისობა მშობიარობის შემდგომ პერიოდში (იხ. ნაწილი 5.3). ძუძუთი კვების შეწყვეტის, ან XGEVA თერაპიის შეწყვეტის/თავიდან აცილების შესახებ გადაწყვეტილების მიღებისას, გასათვალისწინებელია ბავშვისთვის ძუძუთი კვების სარგებელი და მეძუძური დედისთვის XGEVA თერაპიის სარგებელი.

რეპროდუქციული უნარი/ნაყოფიერება
ადამიანის ნაყოფიერებაზე დენოსუმაბის ზემოქმედების შესახებ მონაცემები არ არსებობს. ცხოველებზე ჩატარებული კვლევები არ იძლევა რაიმე მტკიცებულებას ნაყოფიერებაზე პირდაპირი ან არაპირდაპირი მავნე ზემოქმედების შესახებ (იხ. ნაწილი 5.3).

4.7 ზემოქმედება ავტომობილის მართვისა და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე

XGEVA-ს არ აქვს მნიშვნელოვანი გავლენა მანქანისა და მექანიზმების მართვის უნარზე.

4.8 არასასურველი ეფექტები

უსაფრთხოების პროფილის მოკლე აღწერა
XGEVA-ს უსაფრთხოება შეფასებული იყო კვლევით, რომელიც ჩატარდა 5931 პაციენტზე პროგრესირებადი ავთვისებიანი ნეოპლაზმებითა და ძვლის დაზიანებით. ინფორმაცია მიღებული იქნა აქტიური კონტროლირებადი კლინიკური კვლევებიდან, რომლებიც იკვლევენ XGEVA-ს და ზოლედრონის მჟავას გამოყენების ეფექტურობას და უსაფრთხოებას ჩონჩხთან დაკავშირებული მოვლენების პროფილაქტიკაში (თავიდან ასაცილებლად).
ამ კლინიკურ კვლევებში გამოვლენილი და პოსტმარკეტინგული გამოცდილებიდან მიღებული გვერდითი ეფექტები წარმოდგენილია ცხრილში 1.

გვერდითი ეფექტების ცხრილური სია

სამი ფაზის III და ერთი ფაზის II კლინიკურ კვლევებში ინცინდენტების სიხშირეზე დაყრდნობით, გვერდითი ეფექტების კლასიფიკაციისთვის გამოყენებული იქნა შემდეგი მეთოდი:

ძალიან ხშირი ≥ 1 10-დან
ხშირი ≥ 1 100-დან და < 1 10-დან

იშვიათი ≥ 1 1000-დან და < 1 100-დან
იშვიათი ≥ 1 10000-დან და < 1 1000-დან
ძალიან იშვიათი < 1 10000-დან
და უცნობი (ვერ იქნა შეფასებული ხელმისაწვდომი მონაცემებით)

სისტემების და შეტყობინებების სიხშირეების თითოეულ ჯგუფში, გვერდითი რეაქციები ჩამოთვლილია სიმძიმის კლებადობით.

ცხრილი 1. არასასურველი ეფექტები (გვერდითი რეაქციები), რომლებიც დაფიქსირდა ძვლის პროგრესირებადი ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში

MedDRA სისტემის ორგანოთა კლასი	სიხშირის კატეგორია	გვერდითი ეფექტები
იმუნური სისტემის დაავადებები	იშვიათი	წამლის ჰიპერმგრძნობელობა[1] ანაფილაქსიური რეაქცია1
	იშვიათი	ჰიპოკალციემია[1] ჰიპოფოსფატემია
ნივთიერებათა ცვლისა და კვების დაავადებები	ხშირი	ქოშინი
	ხშირი	დიარეა კბილების ცვენა
სასუნთქი გზების, გულმკერდის და შუასაყარის ორგანოების დაავადებები	ძალიან ხშირი	ჰიპერჰიდროზი
კუჭ-ნაწლავის დაავადებები	ძალიან ხშირი	ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი[1] ყბის ოსტეონეკროზი ბარძაყის ძვლის ატიპიური მოტეხილობები
	ხშირი	წამლის ჰიპერმგრძნობელობა[1] ანაფილაქსიური რეაქცია[1]
კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დაავადებები	ხშირი	ჰიპოკალციემია[2] ჰიპოფოსფატემია
საყრდენ-მამოძრავებელი (ძვალ-კუნთოვანი)სისტემის, შემაერთებელი ქსოვილისა და ძვლების დაავადებები	ძალიან ხშირი	ქოშინი
	ხშირი	დიარეა[2] კბილების ცვენა
	იშვიათი	ჰიპერჰიდროზი

[1] იხილეთ ნაწილი ცალკე გვერდითი ეფექტების აღწერილობის შესახებ
[2] იხილეთ სხვა სპეციალური ჯგუფების ნაწილი.

ცალკე გვერდითი ეფექტების აღწერა
ჰიპოკალციემია
ძვლებში მეტასტაზირებული სიმსივნის მქონე პაციენტებზე ჩატარებული სამი აქტიური კონტროლირებადი ფაზის III კლინიკურ კვლევებში ჰიპოკალციემია დაფიქსირდა პაციენტების 9.6%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ XGEVA-ით და 5.0%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ ზოლედრონის მჟავით.

შრატში კალციუმის კონცენტრაციის მე-3 ხარისხის შემცირება დაფიქსირდა პაციენტების 2.5%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ XGEVA-ით და 1.2%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ ზოლედრონის მჟავით

შრატში კალციუმის დონის მე-4 ხარისხის დაქვეითება დაფიქსირდა პაციენტების 0.6%-ში,

რომლებიც მკურნალობდნენ XGEVA-ით და 0.2%-ში პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ზოლედრონის მჟავით (იხ. ნაწილი 4.4).

სიმპტომატური ჰიპოკალციემიის მძიმე შემთხვევები (მათ შორის ფატალური შემთხვევები) დაფიქსირდა პოსტმარკეტინგულ გამოცდილებაში, უმეტესობა აღინიშნებოდა მკურნალობის პირველ კვირებში. მაგალითად, მძიმე სიმპტომური ჰიპოკალციემიის კლინიკური გამოვლინებები მოიცავდა QT ინტერვალის გახანგრძლივებას, ტეტანიას, კრუნჩხვებს და ფსიქიკური მდგომარეობის შეცვლას (კომის ჩათვლით) (იხ. ნაწილი 4.4).

კლინიკურ კვლევებში ჰიპოკალციემიის სიმპტომები მოიცავდა პარესთეზიას ან კუნთების სიმტკიცეს, კრუნჩხვას, სპაზმს და კუნთების კრუნჩხვებს.

<u>ყბის ოსტეონეკროზი (ONJ)</u>
პაციენტები, რომლების ანამნეზში იყო ყბის ოსტეონეკროზი ან ყბის ოსტეომიელიტი, აქტიური სტომატოლოგიური ან ყბის დაავადება, რომელიც საჭიროებდა ქირურგიულ ჩარევას, ან რომლებსაც ახლო წარსულში ჩაუტარდათ სტომატოლოგიური/პირის ღრუს ოპერაცია ან დაგეგმილი ჰქონდათ რაიმე ინვაზიური სტომატოლოგიური პროცედურები, გამორიცხული იყვნენ კლინიკური კვლევებიდან.

სამი აქტიური კონტროლირებადი, III ფაზის კლინიკური კვლევების პირველადი მკურნალობის ეტაპებზე პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ძვლის პროგრესირებადი ავთვისებიანი სიმსივნეები, ONJ დაფიქსირდა პაციენტების 1.8%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ XGEVA-ით (საშუალო ექსპოზიციის დრო 12.0 თვე, დიაპაზონი 0.1-40.5) და პაციენტების 1.3%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ ზოლედრონის მჟავით. ამ შემთხვევების კლინიკური მახასიათებლები სამკურნალო ჯგუფებს შორის მსგავსი იყო.

დადასტურებული ONJ-ს მქონე სუბიექტების უმრავლესობას (81% ორივე სამკურნალო ჯგუფში) ჰქონდა კბილის ამოღების, პირის ღრუს ცუდი ჰიგიენის ან სტომატოლოგიური მოწყობილობის (ინსტრუმენტის) გამოყენების ისტორია. გარდა ამისა, მოხალისეთა უმეტესობა იღებს ან ახლო წარსულში იღებდა ქიმიოთერაპიას.

მკერდის ან პროსტატის კიბოს მქონე პაციენტებში კვლევები მოიცავდა XGEVA-ს გაფართოებული თერაპიის ფაზას (საერთო ექსპოზიციის (ზემოქმედების) საშუალო დრო 14.9 თვე, დიაპაზონი: 0.1-67.2)

ONJ დადასტურდა მკერდისა და პროსტატის კიბოს მქონე პაციენტების 6.9%-ში გაფართოებული თერაპიის ფაზაში.

დადასტურებული ONJ-ის საერთო სიხშირე, მორგებული პაციენტის მკურნალობის ვადაზე, იყო - 1.1% მკურნალობის პირველ წელს, 3.7% მეორე წელს და შემდეგ კი წელიწადში 4.6%.

ყბის ოსტეონეკროზზე გადასვლის მედიანური დრო იყო 20,6 თვე (დიაპაზონი 4-დან 53-მდე).

მედიკამენტებით გამოწვეული ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები
პოსტმარკეტინგულ გამოცდილებაში, პაციენტებში, რომლებიც იღებენ XGEVA თერაპიას, დაფიქსირდა ჰიპერმგრძნობელობის შემთხვევები, იშვიათი ანაფილაქსიური რეაქციების ჩათვლით.

<u>ბარძაყის ძვლის ატიპიური მოტეხილობები</u>
ბარძაყის ატიპიური მოტეხილობები **იშვიათად** დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ დენოსუმაბით თერაპიას კლინიკური კვლევის პროგრამაში (იხ. ნაწილი 4.4).

<u>ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი</u>
ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი, მძიმე შემთხვევების ჩათვლით, დაფიქსირდა პაციენტებში, რომლებიც

იღებდნენ XGEVA-ს პოსტმარკეტინგულ პერიოდში. კლინიკურ კვლევებში, ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი ძალიან ხშირი იყო როგორც დენოსუმაბის, ასევე ზოლედრონის მჟავით მკურნალობის ჯგუფში. თუმცა, ძვალ-კუნთოვანი ტკივილი, რომელიც იწვევს საკვლევი თერაპიის შეწყვეტას, როგორც ჩანს, არ იყო ხშირი.

დამატებითი ინფორმაცია სპეციალური პოპულაციების შესახებ:

<u>თირკმლის უკმარისობა</u>:
კლინიკური კვლევის შედეგად, რომელიც ჩატარდა პაციენტებზე, რომლებსაც არ ჰქონდათ კიბო, მაგრამ ჰქონდათ თირკმლის მძიმე უკმარისობა (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ), ან პაციენტებზე, რომლებიც იმყოფებიან დიალიზზე, დაფიქსირდა, რომ კალციუმის დანამატების არარსებობის შემთხვევაში, ჰიპოკალციემიის განვითარების რისკი უფრო მაღალია.

XGEVA თერაპიის დროს ჰიპოკალციემიის განვითარების რისკი იზრდება თირკმლის უკმარისობის ხარისხის მატებასთან ერთად.

კლინიკურ კვლევაში, პაციენტებს შორის, რომლებსაც არ ჰქონდათ პროგრესირებადი სისმსივნე, მაგრამ ჰქონდათ თირკმლის მძიმე უკმარისობა, თირკმლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტების 19%-ს (კრეატინინის კლირენსი <30 მლ/წთ) და დიალიზზე მყოფ პაციენტთა 63%-ს, კალციუმის დანამატების მიღების მიუხედავად, განუვითარდა ჰიპოკალციემია. კლინიკურად მნიშვნელოვანი ჰიპოკალციემიის საერთო სიხშირე იყო 9%.

გარდა ამისა, პარათირეოიდული ჰორმონის ერთდროული მატება დაუფიქსირდა პაციენტებს, თირკმლის მძიმე უკმარისობით ან დიალიზზე მყოფებს, რომლებიც იღებდნენ XGEVA-ს. კალციუმის და D ვიტამინის ადეკვატური მიღება, კალციუმის დონის მონიტორინგთან ერთად, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებისთვის (იხ. პუნქტი 4.4).

საეჭვო გვერდითი რეაქციების მოხსენება
პრეპარატის ავტორიზაციის შემდეგ სავარაუდო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინებას დიდი მნიშვნელობა აქვს. დროული მოხსენება წამლის **სარგებლის/რისკის** ბალანსის მუდმივი მონიტორინგის საშუალებას იძლევა. ჯანდაცვის პროფესიონალები ვალდებულნი არიან შეატყობინონ ნებისმიერი საეჭვო გვერდითი რეაქციის შესახებ თურქეთის ფარმაკოვიგილანციის ცენტრს (TÜFAM). (www.titck.gov.tr; ელ. ფოსტა: tufam@titck.gov.tr; ტელ: 0 800 314 00 08; ფაქსი: 0 312 218 35 99)

4.9. დოზის გადაჭარბება და მისი მკურნალობა
კლინიკურ კვლევებში დოზის გადაჭარბების გამოცდილება არ დაფიქსირებულა. კლინიკურ კვლევებში XGEVA გამოყენებული იყო დოზებით 180 მგ-მდე ყოველ 4 კვირაში და 120 მგ-მდე ყოველ 3 კვირაში.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები

5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: ძვლის დაავადებების სამკურნალოდ გამოყენებული პრეპარატები - სხვა პრეპარატები, რომლებიც გავლენას ახდენენ ძვლის სტრუქტურასა და მინერალიზაციაზე.

ATC კოდი: M05BX04.

<u>ზემოქმედების მექანიზმი</u>
RANKL-ი არსებობს ტრანსმემბრანული ან ხსნადი პროტეინის სახით. RANKL-ი მნიშვნელოვანია ოსტეოკლასტების ფორმირებისთვის, ფუნქციონირებისთვის და გადარჩენისთვის, ანუ იმ

ერთადერთი უჯრედის ტიპის, რომელიც პასუხისმგებელია რეზორბციაზე.

RANKL-ით გამოწვეული ოსტეოკლასტების მაღალი აქტივობა არის ძვლის რეზორბციის ძირითადი შუამავალი ძვლის მეტასტაზური დაავადების და მრავლობითი მიელომის დროს.

დენოსუმაბი არის ადამიანის მონოკლონური ანტისხეული (IgG2), რომელიც მიზნად ისახავს RANKL-ს, უკავშირდება RANKL-ს და მაღალი აფინურობით, აინჰიბირებს RANKL/RANK ურთიერთქმედებას, იწვევს ოსტეოკლასტების რაოდენობისა და ფუნქციის შემცირებას, რითაც ამცირებს ძვლის რეზორბციას და კიბოთი გამოწვეული ძვლის დესტრუქციას.

<u>ფარმაკოდინამიკური ეფექტები</u>
II ფაზის კლინიკურ კვლევებში ძვლის ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში, XGEVA-ს კანქვეშა (sc) შეყვანა ყოველ 4 კვირაში ან 12 კვირაში იწვევდა ძვლის რეზორბციის მარკერების სწრაფ შემცირებას (uNTx/Cr, შრატის CTx); და ბისფოსფონატების წინა თერაპიის ან საბაზისო uNTx/Cr დონის მიუხედავად, დაფიქსირდა uNTx/Cr-ის საშუალო შემცირება დაახლოებით 80%-ით 1 კვირის განმავლობაში.
III ფაზის კლინიკური კვლევის შედეგებით, რომელიც ჩატარდა 2075 პაციენტს შორის, შორსწასული (პროგრესირებადი) კიბოთი, რომლებიც იღებდნენ XGEVA თერაპიას, მაგრამ არ იყენებდნენ ი.ვ. ბისფოსფონატებს, მკურნალობის 3 თვის შემდეგ, uNTx/Cr-ის ეს 80%-იანი საშუალო შემცირება შენარჩუნებული იყო.

<u>იმუნოგენურობა</u>
კლინიკურ კვლევებში XGEVA-სთვის გამანეიტრალიზებელი ანტისხეულები არ დაფიქსირებულა. სენსიტიური იმუნოლოგიური ანალიზის გამოყენებით ჩატარებულ ტესტებში გამოვლინდა, რომ პაციენტების 1%-ზე ნაკლები, რომელიც მკურნალობდა დენოსუმაბით 3 წლამდე, დადებითი იყო არამანეიტრალიზებელი ანტისხეულების მიმართ, ფარმაკოკინეტიკური ტოქსიკურობის ან კლინიკური განსხვავების ნიშნების არსებობის გარეშე.

<u>კლინიკური ეფექტურობა მყარი სიმსივნის მეტასტაზების მქონე პაციენტებში</u>
XGEVA-ს 120 მგ დოზით, ყოველ 4 კვირაში და ზოლედრონის მჟავა 4 მგ დოზით, ინტრავენურად შეყვანილი ყოველ 4 კვირაში(დოზა მორგებული თირკმლის დაბალი ფუნქციისთვის) ეფექტურობა და უსაფრთხოება შეფასებული იყო ქვემოდ ჩამოთვლილ შემდეგ სამ რანდომიზებულ, აქტიურ კონტროლირებად კვლევასთან შედარებით, რომლებიც ჩატარდა ძვალთან დაკავშირებული ავთვისებიანი სიმსივნეების მქონე პაციენტებს შორის, რომლებიც არ იყენებდნენ IV-ბისფოსფონატებს:

მოზრდილები სარძევე ჯირკვლის კიბოთი (კვლევა 1), სხვა მყარი სიმსივნეებით ან მრავლობითი მიელომით (კვლევა 2) და კასტრაციისადმი რეზისტენტული პროსტატის კიბოთი (კვლევა 3).

პაციენტები, რომლების ანამნეზში იყო ყბის ოსტეონეკროზი, ან ყბის ოსტეომიელიტი, კბილის ან ყბის აქტიური პრობლემა, რომელიც მოითხოვს პირის ღრუს ქირურგიას, პაციენტები, ახლად ჩატარებული სტომატოლოგიურ/ორალური ქირურგიით, ან რომლებსაც აქვთ დაგეგმილი ინვაზიური სტომატოლოგიური პროცედურის ჩატარება, არ იყვნენ ჩართულნი ამ კვლევებში.

ერთ ან მეტ ჩონჩხთან დაკავშირებული მოვლენის (SREs) არსებობა შეფასებული იყო პირველად და მეორად საბოლოო წერტილებზე.

კვლევებში, რომლებმაც აჩვენეს XGEVA-ს უპირატესობა ზოლედრონის მჟავასთან შედარებით, პაციენტებს შესთავაზეს ღია ეტიკეტირების XGEVA მკურნალობა წინასწარ განსაზღვრული 2-წლიანი გაფართოებული თერაპიის ფაზაში.

XGEVA-მ შეამცირა SRE-ს და მრავლობითი SRE-ების განვითარების რისკი (პირველი და შემდგომი) პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ძვლის მეტასტაზები მყარი სიმსივნეებიდან (იხ. ცხრილი 2).

ცხრილი 2: ეფექტურობის შედეგები პაციენტებზე ძვლების პროგრესირებადი ავთვისებიანი ნეოპლაზმებით

	კვლევა 1 სარძევე ჯირკვლის სიმსივნე		**კვლევა 2 სხვა მყარი სიმსივნეები** ან მრავლობითი მიელომა**		**კვლევა 3 პროსტატის სიმსივნე**		**პროგრესირებადი სიმსივნე (კომბინირებული ანალიზი)**	
	XGEVA	ზოლედრონის მჟავა	XGEVA	ზოლედრონის მჟავა	XGEVA	ზოლედრონის მჟავა	XGEVA	ზოლედრონის მჟავა
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
პირველი SRE								
მედიანური დრო (თვე)	NR	26.4	20.6	16.3	20.7	17.1	27.6	19.4
განსხვავება მედიანურ დროებს შორის (თვე)	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	
თანაბარი ეფექტურობა/ უპირატესობის p-მნიშვნელობები	< 0.0001† / 0.0101†		0.0007† / 0.0619†		0.0002† / 0.0085†		< 0.0001 / < 0.0001	
მოხალისეთა წილი (%)	30.7	36.5	31.4	36.3	35.9	40.6	32.6	37.8
პირველი და შემდგომი SRE*								
საშუალო რაოდენობა /პაციენტი	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61	0.48	0.57
თანაფარდობა (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	
უპირატესობის p-მნიშვნელობა	0.0012†		0.1447†		0.0085†		< 0.0001	
წლიური SMR	0.45	0.58	0.86	1.04	0.79	0.83	0.69	0.81
საწყისი SRE ან HCM								
მედიანური დრო (თვე)	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	
უპირატესობის p-მნიშვნელობა	0.0074		0.0215		0.0134		< 0.0001	
ძვლის პირველი დასხივება								
მედიანური დრო (თვე)	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
უპირატესობის p-მნიშვნელობა	0.0121	0.0256	0.0071	< 0.0001

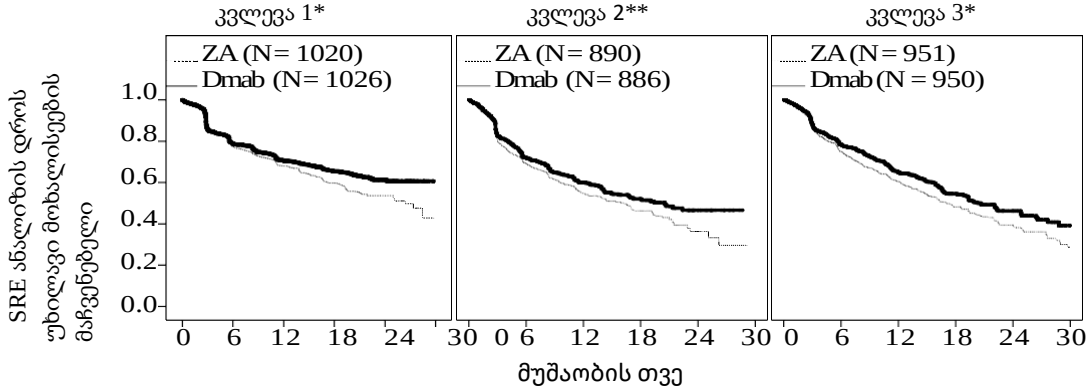
CI = ნდობის ინტერვალი;
NR = არ არის მიღწეული;
NA = არ არის ხელმისაწვდომი;
HCM = ავთვისებიანი ჰიპერკალციემია;
SMR = ჩონჩხის ავადობის მაჩვენებელი;
HR = რისკის კოეფიციენტი;
RRR = შედარებითი რისკის შემცირება;

წარმოდგენილია †1, 2 და 3 კვლევებისთვის მორგებული p-მნიშვნელობები (საწყისი SRE და შემდგომი SRE საბოლოო წერტილები);
*აღწერს დროთა განმავლობაში დაკვირვებულ ჩონჩხის ყველა მოვლენას; განიხილებოდა მხოლოდ მოვლენები, რომლებიც მოხდა წინა მოვლენიდან ≥ 21 დღის შემდეგ.

**მათ შორის NSCLC, თირკმლის უჯრედოვანი კარცინომა, კოლორექტალური კიბო, ფილტვის წვრილუჯრედოვანი კიბო, შარდის ბუშტის სიმსივნე, თავისა და კისრის კიბო, კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის/შარდსასქესო სისტემის კიბო და სხვა, ძუძუს და პროსტატის კიბოს გამოკლებით.

სურათი 1. დრო - კაპლან-მეიერის ნახაზები პირველი SRE-სთვის კვლევის დროს

ZA – ზოლედრონის მჟავა 4 მგ Q4W
Dmab – Denosumab 120 მგ Q4W



N = რანდომიზირებული მოხალისეთა რაოდენობა
*= სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უპირატესობის თვალსაზრისით;
**= სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი არასრულფასოვნების თვალსაზრისით

დაავადების პროგრესირება და საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი
დაავადების პროგრესირება XGEVA-სთვის და ზოლედრონის მჟავისთვის მსგავსი იყო ამ სამ კვლევაში და სამივე კვლევის წინასწარ განსაზღვრულ გაერთიანებულ ანალიზში.

ძვლის ავთვისებიანი პროგრესირებადი სიმსივნეების მქონე პაციენტებში საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი დაბალანსებული იყო XGEVA-სა და ზოლედრონის მჟავას სამ კვლევას შორის: პაციენტები სარძევე ჯირკვლის კიბოთი (რისკის თანაფარდობა და 95% CI: 0.95 [0.81, 1.11]), პაციენტები პროსტატის კიბოთი (საფრთხის თანაფარდობა და 95% CI: 1.03 [0.91, 1.17]) და პაციენტები სხვა მყარი სიმსივნეებით ან მრავლობითი მიელომით (რისკის

კოეფიციენტი და 95% CI: 0.95 [0.83, 1.08]). მე-2 კვლევის პოსტ-ჰოკ ანალიზში (პაციენტები სხვა მყარი სიმსივნეებით ან მრავლობითი მიელომით), გამოკვლეული იყო გადარჩენის საერთო მნიშვნელობები (მაჩვენებლები) სიმსივნის 3 ტიპისთვის (არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბო, მრავლობითი მიელომა და სხვა), რომლებიც გამოიყენება სტადიებისთვის.

საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო XGEVA-სთვის არაწვრილუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს დროს (საფრთხის თანაფარდობა [95% CI]: 0.79 [0.65, 0.95]; n = 702), უფრო მაღალი ზოლედრონის მჟავისთვის მრავლობითი მიელომის დროს (საფრთხის თანაფარდობა [95% CI]: 2.26 [1.13, 4.50]; n = 180): და მსგავსი იყო XGEVA-სა და ზოლედრონის მჟავას შორის სიმსივნის სხვა ტიპებისთვის (საფრთხის თანაფარდობა [95% CI]: 1.08 (0.90, 1.30); n = 894).

პროგნოზული ფაქტორები და ანტი-ნეოპლასტიკური მკურნალობა არ იყო კონტროლირებული ამ კვლევაში.

1, 2 და 3 კვლევების წინასწარ განსაზღვრულ კომბინირებულ ანალიზში XGEVA-სა და ზოლედრონის მჟავას გადარჩენის საერთო მაჩვენებლები მსგავსი იყო (საფრთხის თანაფარდობა და 95% CI 0.99 [0.91, 1.07]).

ტკივილზე ზემოქმედება
ტკივილის შემსუბუქების დრო (ტკივილის შეფასების ყველაზე დიდ BPI-SF სკალაზე, კლება 2 ქულით ან მეტი საწყისთან შედარებით) ერთი და იგივე იყო თითოეულ კვლევაში დენოსუმაბისა და ზოლედრონის მჟავის კომბინირებულ ანალიზში.

კომბინირებულ მონაცემთა ნაკრების რეტროსპექტულ ანალიზში, ტკივილის გამწვავებამდე საშუალო დრო (4 ქულაზე მეტი ტკივილის ყველაზე დიდ სკალაზე) უფრო ხანმოკლე იყო XGEVA-ს გამოყენებისას, ზოლედრონის მჟავასთან შედარებით (143 დღე 198 დღის წინააღმდეგ) იმ პაციენტებისთვის, რომლებსაც საწყის ეტაპზე მცირე ტკივილი ჰქონდათ ან საერთოდ არ ჰქონდათ ტკივილი (p = 0.0002).

5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

ზოგადი მახასიათებლები

<u>აბსორბცია</u>
კანქვეშა შეყვანის შემდეგ ბიოშეღწევადობა არის 62%.

<u>განაწილება</u>
კიბოს მქონე პაციენტებში ძვლის მეტასტაზებით, რომლებიც იღებდნენ კანქვეშ 120 მგ მრავალჯერად დოზას ყოველ 4 კვირაში, აღინიშნა შრატში დენოსუმაბის კონცენტრაციის 2-ჯერ დაგროვება.

<u>ბიოტრანსფორმაცია</u>
დენოსუმაბი შედგება მხოლოდ ამინომჟავებისა და ნახშირწყლებისგან ბუნებრივი იმუნოგლობულინების სახით და შეუძლებელია მისი ელიმინაცია ღვიძლის მეტაბოლური მექანიზმებით. მოსალოდნელია, რომ მისი მეტაბოლიზმი და ელიმინაცია მიჰყვება იმუნოგლობულინის კლირენსის გზებს და გამოიწვევს მცირე პეპტიდებად დაშლას ცალკეულ ამინომჟავებამდე.

<u>ელიმინაცია</u>
შრატში დენოსუმაბის კონცენტრაციებში დაახლოებით 2-ჯერადი დაგროვება დაფიქსირდა 120 მგ-ის მრავალჯერადი დოზირებისას ყოველ 4 კვირაში და წონასწორული მდგომარეობა

მიღწეული იყო 6 თვეში, დროის დამოუკიდებელ ფარმაკოკინეტიკასთან შესაბამისობაში.

მოხალისეებში, რომლებმაც შეწყვიტეს პრეპარატის მიღება 120 მგ დოზით ყოველ 4 კვირაში, ნახევარგამოყოფის საშუალო პერიოდი იყო 28 დღე (დიაპაზონი 14-დან 55 დღემდე).

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკურმა ანალიზმა არ გამოავლინა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ცვლილებები დენოსუმაბის სტაციონარული სისტემური ექსპოზიციის მხრივ, ასაკის, (18-დან 87 წლამდე) რასის/ეთნიკური წარმომავლობის (შავკანიანები, ესპანელები, აზიელები და კავკასიელები), სქესის ან მყარი სიმსივნის ტიპების მიხედვით.

სხეულის წონის მატება დაკავშირებული იყო სისტემური ექსპოზიციის შემცირებასთან და პირიქით. ცვლილებები არ იყო კლინიკურად მნიშვნელოვანი, რადგან ფარმაკოდინამიკური ეფექტები, რომლებიც დაფუძნებულია ძვლის ბრუნვის მარკერებზე (ძვლის მეტაბოლიზმის მარკერებზე), თანმიმდევრული იყო სხეულის წონის ფართო დიაპაზონში.

წრფივობა/არაწრფივობა
დენოსუმაბმა აჩვენა არაწრფივი ფარმაკოკინეტიკა დოზის ფართო დიაპაზონში, თუმცა, აჩვენა ექსპოზიციის დაახლოებით დოზის პროპორციული ზრდა 60 მგ (ან 1 მგ/კგ) და მეტი დოზებისთვის. არაწრფივობა, სავარაუდოდ, განპირობებულია გაჯერებული სამიზნე შუამავლობით ელიმინაციის გზით, რომელიც მნიშვნელოვანია დაბალ კონცენტრაციებში.

პაციენტებისთვის დამახასიათებელი ნიშნები

თირკმლის უკმარისობა:
დენოსუმაბის (60 მგ, n=55 და 120 მგ, n=32) კვლევებში პაციენტებზე, პროგრესირებადი კიბოს გარეშე, მაგრამ თირკმლის ფუნქციის სხვადასხვა ხარისხით, მათ შორის დიალიზის მქონე პაციენტებზე, თირკმლის უკმარისობა არ მოქმედებდა დენოსუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე; ამიტომ დოზის კორექცია არ არის საჭირო თირკმლის უკმარისობის დროს. თირკმელების ფუნქციის მონიტორინგი არ არის საჭირო XGEVA თერაპიის დროს.

ღვიძლის უკმარისობა:
ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე მოხალისეებში არ ჩატარებულა სპეციფიკური კვლევები. ზოგადად, მონოკლონური ანტისხეულები არ გამოიყოფა ღვიძლის მეტაბოლური მექანიზმებით. მოსალოდნელია, რომ დენოსუმაბის ფარმაკოკინეტიკაზე გავლენას არ მოახდენს ღვიძლის უკმარისობა.

პედიატრიული (ბავშვთა) პოპულაცია:
პრეპარატის ფარმაკოკინეტიკური პროფილი პედიატრიულ პოპულაციაში შესწავლილი ან შეფასებული არ არის.

გერიატრიული (ხანდაზმულთა) პოპულაცია
ხანდაზმულ პაციენტებსა და ახალგაზრდა პაციენტებს შორის უსაფრთხოების ან ეფექტურობის საერთო განსხვავება არ დაფიქსირებულა. 65 წელზე უფროსი ასაკის პაციენტებს შორის, რომლებსაც ჰქონდათ ძვლის პროგრესირებადი ავთვისებიანი სიმსივნეები, ჩატარებული კონტროლირებადი XGEVA კვლევების შედეგად, ხანდაზმული და ახალგაზრდა პაციენტებისთვის მსგავსი ეფექტურობისა და უსაფრთხოების დასკვნები იქნა მიღებული. ხანდაზმული პაციენტებისთვის დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

5.3 წინაკლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები

ვინაიდან დენოსუმაბის ბიოლოგიური აქტივობა ცხოველებში სპეციფიკურია არაადამიანის

პრიმატებისთვის, მღრღნელების მოდელებში დენოსუმაბის ფარმაკოდინამიკის შესაფასებლად გამოყენებული იქნა გენმოდიფიცირებული (ნოკაუტ) თაგვების შეფასება (კვლევა) ან საჭირო გახდა RANK/RANKL გზის სხვა ბიოლოგიური ინჰიბიტორების გამოყენება, როგორიცაა OPG-Fc და RANK-Fc.

OPG-Fc; დაფიქსირდა ოსტეოლიზური/ოსტეობლასტური დაზიანებების შემცირება, ძვლის de novo მეტასტაზების შენელება და ჩონჩხის სიმსივნეების შემცირება: *ესტროგენ რეცეპტორებზე დადებითი და უარყოფითი ადამიანის სარძევე ჯირკვლის კიბოს დროს, პროსტატის კიბოს დროს, და ძვლის მეტასტაზებში, თაგვებში ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოთი.*

ამ მოდელებში, ჩონჩხის სიმსივნის ზრდის დამატებითი ინჰიბირება დაფიქსირდა სარძევე ჯირკვლისა და პროსტატის ან ფილტვის კიბოს დროს, როდესაც OPG-Fc კომბინირებული იყო ჰორმონალურ თერაპიასთან (ტამოქსიფენი) ან ქიმიოთერაპიასთან (დოცეტაქსელი), შესაბამისად. RANK-Fc-მ შეამცირა ჰორმონებით გამოწვეული პროლიფერაცია და შეაფერხა სიმსივნური წარმოქმნა სარძევე ჯირკვლის ეპითელიუმში თაგვის სარძევე ჯირკვლის სიმსივნის ინდუქციის მოდელში.

დენოსუმაბის გენოტოქსიკურობის პოტენციალის გამოსაკვლევად ჩატარებული სტანდარტული ტესტები არ არის შეფასებული, რადგან ისინი არ ვრცელდება ამ მოლეკულაზე. თუმცა, დენოსუმაბის თვისებებიდან გამომდინარე, გენოტოქსიკურობა ნაკლებად სავარაუდოა.

დენოსუმაბის კანცეროგენული პოტენციალი არ არის შეფასებული ცხოველებზე გრძელვადიანი კვლევების დროს.

ცინომოლგუს მაიმუნებში ტოქსიკურობის ერთჯერადი ან მრავალჯერადი დოზის გამოყენების კვლევების შედეგების მიხედვით, დენოსუმაბის დოზებს, რომლებიც იწვევს სისტემურ ექსპოზიციას და 2.7-დან 15-ჯერ აღემატება ადამიანის რეკომენდებულ დოზას, არ ჰქონდა გავლენა გულ-სისხლძარღვთა ფიზიოლოგიაზე, მამაკაცის ან ქალის ნაყოფიერებაზე და არ იწვევდა სპეციფიკური სამიზნე ორგანოს ტოქსიკურობას.

ცინომოლგუს მაიმუნებზე ჩატარებულ კვლევაში, სადაც მათ მიიღეს დენოსუმაბი ორსულობის პირველი ტრიმესტრის ექვივალენტურ პერიოდში, დენოსუმაბის ისეთი დოზები, რომლებიც იწვევს ადამიანის რეკომენდებულ დოზაზე 9-ჯერ მეტ სისტემურ ზემოქმედებას, მათში არ იწვევდა დედისთვის ტოქსიკურობას; ნაყოფის ლიმფური კვანძები არ იყო გამოკვლეული, მაგრამ დაფიქსირდა, რომ პრეპარატს არ გამოუწვევია ნაყოფის დაზიანება პირველი ტრიმესტრის ექვივალენტური პერიოდის განმავლობაში.

ცინომოლგუს მაიმუნებზე ჩატარებულ სხვა კვლევაში, სადაც მათ ორსულობის დროს აძლევდნენ დენოსუმაბის დოზას, რომლის სისტემური ექსპოზიციის დონე 12-ჯერ აღემატებოდა ადამიანისას, დაფიქსირდა მკვდრადშობადობისა და მშობიარობის შემდგომი სიკვდილიანობის გაზრდილი დონე; ძვლის არანორმალური ზრდა, დაბალი ჰემატოპოეზი და კბილების არასწორად განლაგება, რაც იწვევს ძვლის დაბალ სიმტკიცეს; პერიფერიული ლიმფური კვანძები დეფიციტური იყო და ანელებდა ახალშობილთა ზრდას.

ამგვარად, რეპროდუქციულ ეფექტებთან მიმართებაში ***„გვერდითი ეფექტების არარსებობის“*** დონე არ იყო მიღწეული. მშობიარობიდან 6 თვის შემდეგ, ძვალთან დაკავშირებულ ცვლილებებში გაუმჯობესება და კბილების ამოსვლაზე ზემოქმედების არ არსებობა დაფიქსირდა. ამასთან, ზემოქმედება ლიმფურ კვანძებზე და კბილების გადაადგილებაზე გრძელდებოდა და ერთი ცხოველის სხვადასხვა ქსოვილებში მინიმალური და ზომიერი მინერალიზაცია დაფიქსირდა.

მშობიარობამდე დედისთვის არანაირი ზიანის მტკიცებულება (ნიშნები) არ არსებობდა;

მშობიარობის დროს დედისთვის იშვიათი, არასასურველი ეფექტები დაფიქსირდა. დედის სარძევე ჯირკვლის განვითარება იყო ნორმალური.

ძვლის ხარისხის პრეკლინიკურ კვლევებში მაიმუნებზე, რომლებიც ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში მკურნალობდნენ დენოსუმაბით, ძვლის ბრუნვის (მეტაბოლიზმის) შემცირება, დაკავშირებული იყო ძვლის სიმტკიცის გაუმჯობესებასთან და ნორმალურ ჰისტოლოგიასთან.

huRANKL-ის გამოსახატავად, სპეციალურად გამრავლებულ გენმოდიფიცირებულ მამრ თაგვებში, რომლებიც განიცდიან ტრანსკორტიკალურ მოტეხილობას (knock-in თაგვები) დენოსუმაბმა შეანელა ხრტილის მოცილება და კალიუსის რემოდელირება საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით, მაგრამ არ მოახდინა უარყოფითი გავლენა ბიომექანიკურ სიძლიერეზე.

პრეკლინიკურ კვლევებში, RANK და RANKL დეფიციტურ ნოკაუტ თაგვებში, სარძევე ჯირკვლის მომწიფების ინჰიბირების გამო (ლობულო-ალვეოლარული ჯირკვლის განვითარება ორსულობის დროს) ლაქტაცია არ შეინიშნებოდა და ლიმფური კვანძების ფორმირება დარღვეული იყო.
ახალშობილ RANK/RANKL ნოკაუტ თაგვებში, დაფიქსირდა სხეულის წონის შემცირება, ძვლის ზრდის შემცირება, ზრდის ფირფიტების ცვლილება და კბილის ამოსვლის შეფერხება.
ძვლის დაბალი ზრდა, ზრდის ფირფიტების ცვლილებები და კბილის ამოსვლის შეფერხება ასევე დაფიქსირდა ახალშობილ თაგვებზე ჩატარებულ კვლევებში, რომლებიც RANKL ინჰიბიტორებით მკურნალობდენ და ეს ცვლილებები ნაწილობრივ შექცევადი იყო RANKL ინჰიბიტორის დოზის კვეთაზე.
მოზარდ პრიმატებში, რომლებმაც მიიღეს დენოსუმაბის დოზები, რომლებიც 2.7-დან 15-ჯერ აღემატება კლინიკურ ექსპოზიციას (10 და 50 მგ/კგ), დაფიქსირდა არანორმალური ზრდის ფირფიტები. ასე, რომ, დენოსუმაბით მკურნალობას შეძლია შეაფერხოს ძვლის ზრდა და ხელი შეუშალოს კბილების ამოღებას ღია ზრდის ფირფიტების მქონე ბავშვებში.

6. ფარმაცევტული თვისებები

6.1 დამხმარე ნივთიერებების სია

ძმარმჟავა (სუფთა)*
ნატრიუმის ჰიდროქსიდი (pH რეგულირებისთვის)*
სორბიტოლი (E420)
საინექციო წყალი
* აცეტატის ტამპონი მზადდება ძმარმჟავას და ნატრიუმის ჰიდროქსიდის შერევით*

6.2 შეუთავსებლობა

თავსებადობის კვლევების არარსებობის გამო, ეს სამკურნალო პროდუქტი არ უნდა იყოს შერეული სხვა სამკურნალო საშუალებებთან.

6.3 ვარგისიანობის ვადა

36 თვე.

XGEVA უნდა ინახებოდეს თავდაპირველ შეფუთვაში და გამოიყენოს ოთახის

ტემპერატურამდე (25°C) მიყვანიდან 30 დღის განმავლობაში. XGEVA უნდა იქნას გამოყენებული მაცივრიდან გამოტანიდან 30 დღის განმავლობაში.

6.4 განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები შენახვისას

შეინახეთ მაცივარში 2°C-დან 8°C-მდე. არ გაყინოთ.
შეინახეთ ორიგინალ შეფუთვაში სინათლისაგან დასაცავად.

6.5 შეფუთვის ფორმა და შიგთავსი

1.7 მლ ხსნარი ერთჯერად ფლაკონში (I ტიპის მინა) სტოპერით (ფტორპოლიმერით დაფარული ელასტომერი) და იზოლატორით (ალუმინი) და ჩამკეტი თავსახურით.

ერთი და ოთხი ფლაკონის შეფუთვა.

6.6 სამკურნალო საშუალების ნარჩენების განადგურება და სხვა განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები

გამოყენებამდე XGEVA-ს ხსნარი ვიზუალურად უნდა შემოწმდეს. ხსნარი შეიძლება შეიცავდეს გამჭვირვალე ან მოყვითალო ცილის ნაწილაკებს. არ გამოიყენოთ თუ ხსნარი ბუნდოვანი ან ფერშეცვლილია. არ შეანჯღრიოთ ძალიან ძლიერად. ინექციის ადგილზე დისკომფორტის თავიდან ასაცილებლად, ინექციამდე ფლაკონი გაათბეთ ოთახის ტემპერატურამდე (25°C-მდე) და შეიყვანეთ ნელა. შეიყვანეთ ფლაკონის მთელი შიგთავსი. დენოსუმაბის შეყვანისთვის რეკომენდებულია 27 დიამეტრის ნემსი. არ ჩადოთ ნემსი ფლაკონში ერთზე მეტჯერ.

არ გადააგდოთ ვადაგასული ან გამოუყენებელი მედიკამენტები! გადაეცით გარემოს დაცვისა და ურბანიზაციის სამინისტროს მიერ განსაზღვრულ საკოლექციო სისტემას.

7. ლიცენზიის მფლობელი

Amgen Pharmaceutical Trade Limited Company
(İş Kuleleri) İş Towers, Levent Mah., Meltem Street
No: 10 (Kule) კოშკი: 2 სართული: 25, 4. ლევენტი, ბეშიქთაში, სტამბული
ტელეფონი: 0212 386 34 34

8. ლიცენზიის ნომერი

05.09.2014-2014/651

9. პირველი ლიცენზიის თარიღი/ლიცენზიის განახლების თარიღი

პირველი ლიცენზიის თარიღი: 05.09.2014
ლიცენზიის განახლების თარიღი:

10. პროდუქტის მოკლე აღწერილობის განახლების თარიღი

06.08.2015