

XGEVA

! M R F

Amgen

Injektionsvätska, lösning 120 mg

(Klar, färglös till svagt gul lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita proteinartade partiklar.)

Medel för behandling av skelettsjukdomar övriga medel som påverkar benvävnad och mineralisering

Aktiv substans:

Denosumab

ATC-kod:

M05BX04

Läkemedel från Amgen omfattas av Läkemedelsförsäkringen. Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

XGEVA injektionsvätska, lösning 120 mg; injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 120 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: Januari 2024.

Indikationer

Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med avancerade maligniteter som involverar skelettet (se avsnitt Farmakodynamik).

Behandling av vuxna och skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet som är inoperabel eller där en kirurgisk resektion troligen leder till en kraftig hälsoförsämring.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Uttalad hypokalcemi som är obehandlad (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Sår som inte läkt efter tand- eller munkirurgi.

Dosering

XGEVA ska administreras under läkarens ansvar.

Dosering

Alla patienter ska ges kompletterande tillskott av minst 500 mg kalcium och 400 IE vitamin D dagligen, såvida inte patienten lider av hyperkalcemi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Patienter som behandlas med XGEVA ska försees med bipacksedeln samt påminnelsekortet.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos vuxna med avancerade maligniteter som involverar skelettet

Den rekommenderade dosen är 120 mg givet som subkutan injektion i singeldos en gång var 4:e vecka i låret, buken eller överarmen.

Jättecellstumör i skelettet

Den rekommenderade dosen är 120 mg givet som subkutan injektion i singeldos en gång var 4:e vecka i låret, buken eller överarmen med ytterligare doser om 120 mg på behandlingsdag 8 och 15 under den första behandlingsmånaden.

Patienter i fas II-studien som genomgick en fullständig resektion av jättecellstumör i skelettet behandlades i ytterligare 6 månader efter operationen i enlighet med studieprotokollet.

Patienter med jättecellstumör i skelettet ska gå på regelbundna kontroller för att avgöra om de fortfarande har nytta av behandlingen. Hos patienter vars sjukdom hålls under kontroll med hjälp av XGEVA har effekten av en tillfälligt eller fullständigt avbruten behandling inte utvärderats, men en begränsad mängd data från dessa patienter tyder inte på att sjukdomen försämras då behandlingen avslutas.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet för rekommendationer angående kontroller av kalciumhalter, Biverkningar och Farmakokinetik).

Nedsatt leverfunktion

Denosumabs effekt och säkerhet har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt Farmakokinetik).

Äldre patienter (ålder ≥ 65)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt Farmakokinetik).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för XGEVA har inte fastställts hos barn (< 18 år) förutom skelettmogna ungdomar (mellan 12 och 17 år) med jättecellstumör i skelettet.

XGEVA rekommenderas inte till barn (< 18 år) förutom skelettmogna ungdomar (mellan 12 och 17 år) med jättecellstumör i skelettet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Behandling av skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet som är inoperabel eller där en kirurgisk resektion troligen leder till kraftigt hälsoförsämring: samma dosering som hos vuxna.

I djurstudier har hämning av RANK/RANK-ligand (RANKL) kopplats till hämning av bentillväxt och avsaknad av tanderuptation. Dessa förändringar var delvis reversibla då hämningen av RANKL upphörde (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Administreringssätt

För subkutan användning.

XGEVA 120 mg/1,7 ml lösning i en injektionsflaska för engångsbruk:

Administrering av injektionsflaskan med 120 mg/1,7 ml får bara utföras av hälso- och sjukvårdspersonal.

XGEVA 120 mg/1,0 ml lösning i en förfylld spruta:

Administrering med den förfyllda sprutan med 120 mg/1,0 ml kan utföras av en patient eller vårdare som har utbildats i injektionstekniker av hälso- och sjukvårdspersonal. Den första självadministreringen med XGEVA förfylld spruta ska övervakas av hälso- och sjukvårdspersonal.

Instruktioner för användning, hantering och kassering finns i avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Tillskott av kalcium och vitamin D

Alla patienter ska ges ett kompletterande tillskott av kalcium och vitamin D, såvida inte patienten lider av hyperkalcemi (se avsnitt Dosering).

Hypokalcemi

En pågående hypokalcemi måste behandlas innan behandling med XGEVA inleds. Hypokalcemi kan uppträda när som helst under behandlingen med XGEVA. Kontroll av kalciumhalten ska utföras (i) före den första dosen XGEVA, (ii) inom två veckor efter den första

dosen, (iii) om det förekommer symtom som tyder på hypokalcemi (symtom beskrivs i avsnitt Biverkningar). Ytterligare kontroller av kalciumhalterna ska övervägas för patienter med riskfaktorer för hypokalcemi eller om patientens kliniska tillstånd motiverar en sådan kontroll.

Patienterna ska uppmanas att rapportera symtom som tyder på hypokalcemi. Om patienten drabbas av hypokalcemi under behandlingen med XGEVA kan det bli nödvändigt med ytterligare behandling med kalciumtillskott samt ytterligare kontroller.

Efter marknadsintroduktionen har allvarliga fall av symptomatisk hypokalcemi (även med dödlig utgång) rapporterats (se avsnitt Biverkningar). De flesta av dessa fall har inträffat under de första behandlingsveckorna, men det kan förekomma efter denna period.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller som behandlas med dialys löper ökad risk att utveckla hypokalcemi. Riskerna för att utveckla hypokalcemi med åtföljande förhöjda halter av paratyreoideahormon (PTH) ökar med ökande grad av nedsatt njurfunktion. Regelbundna kontroller av kalciumnivån är särskilt viktiga för dessa patienter.

Osteonekros i käken (ONJ)

ONJ har rapporterats som vanligt förekommande hos patienter som behandlas med XGEVA (se avsnitt Biverkningar).

Starten på behandlingen/ny behandlingskur bör skjutas upp för patienter med ej läkta, öppna mjukdelssår i munnen. Före behandling med denosumab rekommenderas en tandundersökning med förebyggande åtgärd och en individuell nytta-riskbedömning.

Följande riskfaktorer bör övervägas då patienter bedöms för risken att utveckla ONJ:

- potensen hos läkemedlet som hämmar benresorption (högre risk för högpotenta substanser), administreringsätt (högre risk vid parenteral administrering) och den kumulativa dosen av den benresorberande behandlingen.
- cancer, andra samtidiga sjukdomstillstånd (t.ex. anemi, koagulopati, infektion), rökning.
- samtidiga behandlingar: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals.
- dålig munhygien, parodontal sjukdom, tandproteser med dålig passform, befintliga tandrelaterade sjukdomstillstånd, invasiva tandingrepp (t.ex. tandutdragningar).

Alla patienter bör uppmanas att iaktta god munhygien, gå på regelbundna tandkontroller samt omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta, svullnad eller sår som inte läker eller utsöndrar vätska under behandlingen med denosumab. Under behandlingen bör invasiva tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och bör undvikas under tidsperioden nära inpå administreringen av XGEVA.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare/käkkirurg med specialistkunskap om ONJ. Tillfälliga

avbrott i behandlingen av XGEVA bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

Osteonekros i yttre hörselgången

Osteonekros i yttre hörselgången har rapporterats vid användning av denosumab. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i yttre hörselgången är bland annat behandling med kortikosteroider och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får denosumab och som uppvisar symtom från öronen såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska lårbensfrakturer

Atypiska lårbensfrakturer har rapporterats hos patienter som får denosumab (se avsnitt Biverkningar). Atypiska lårbensfrakturer kan inträffa med små eller inga skador i subtrokantär- och diafysregionerna. Särskilda röntgenfynd karakteriserar dessa händelser. Atypiska lårbensfrakturer har också rapporterats hos patienter med vissa samtidiga sjukdomstillstånd (t.ex. vitamin D-brist, reumatoid artrit, hypofosfatas) eller som använder vissa läkemedel (t.ex. bisfosfonater, glukokortikoider, protonpumpshämmare). Dessa händelser har också förekommit i frånvaro av antiresorptiv behandling. Liknande frakturer som rapporterades i samband med bisfosfonater är ofta bilaterala. På grund av detta ska kontralaterala femur undersökas hos patienter som behandlas med denosumab och som drabbats av en fraktur i lårbensskaftet. I avvaktan på en nytta-riskbedömning för varje enskild patient ska det övervägas om behandlingen med XGEVA ska avbrytas hos patienter som misstänkts ha en atypisk

lårbensfraktur. Under behandlingen med denosumab ska patienterna uppmanas att rapportera nyttillkommen eller ovanlig smärta i lår, höft eller lumske. Patienter som uppvisar sådana symtom bör utredas för partiell lårbensfraktur.

Hyperkalcemi efter avslutad behandling hos patienter med jättecellstumör i skelettet och hos patienter med växande skelett

Kliniskt signifikant hyperkalcemi som kräver sjukhusvård och som leder till akut njurskada har rapporterats förekomma hos XGEVA-behandlade patienter med jättecellstumör i skelettet i veckor till månader efter avslutad behandling.

Efter avslutad behandling ska patienterna övervakas för att upptäcka tecken och symtom på hyperkalcemi. Överväg att regelbundet kontrollera kalciumhalterna i serum och på nytt utvärdera patientens behov av kompletterande tillskott av kalcium och vitamin D (se avsnitt Biverkningar).

XGEVA rekommenderas inte för patienter med växande skelett (se avsnitt Dosering). Kliniskt signifikant hyperkalcemi har också rapporterats förekomma hos denna patientgrupp i veckor till månader efter avslutad behandling.

Övrigt

Patienter som behandlas med XGEVA ska inte samtidigt behandlas med andra läkemedel som innehåller denosumab (för osteoporosindikation).

Patienter som behandlas med XGEVA ska inte samtidigt behandlas med bisfosfonater.

Uppträdande av tumörer vid jättecellstumör i skelettet eller progression till metastaserande sjukdom är ovanligt och en känd risk för patienter med jättecellstumör i skelettet. Patienter ska övervakas med hjälp av röntgenundersökningar för tecken på tumörer, ny radiolucens eller osteolys. Tillgängliga kliniska data tyder inte på ökad risk för tumörer hos patienter med jättecellstumör i skelettet som behandlas med XGEVA.

Varningar beträffande hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sorbitol. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 120 mg dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Patienter med fenylketonuri (PKU)

XGEVA 120 mg/1,7 ml lösning i en injektionsflaska för engångsbruk innehåller inte fenylalanin. Patienter med PKU ska administreras XGEVA från injektionsflaskan för engångsbruk som innehåller 120 mg i 1,7 ml lösning.

Varje XGEVA 120 mg/1,0 ml lösning i en förfylld endosspruta innehåller 6,1 mg fenylalanin. Fenylalanin kan vara skadligt för patienter med fenylketonuri (PKU), en sällsynt, ärftlig sjukdom som leder till ansamling av höga halter av fenylalanin i kroppen.

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

I kliniska prövningar har XGEVA administrerats tillsammans med standardbehandlingar av cancer och till försökspersoner som tidigare behandlats med bisfosfonater. Konkomittant kemoterapi och/eller hormonterapi eller tidigare intravenös bisfosfonatbehandling orsakade inte några kliniskt relevanta förändringar i serumkoncentrationens dalvärde eller av denosumabs farmakodynamiska egenskaper (kreatininkorrigerat N-telopeptid i urin, uNTX/Cr).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av denosumab hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

XGEVA rekommenderas inte till gravida kvinnor eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. Kvinnor bör rådas att inte bli gravida under och i minst 5 månader efter behandlingen med XGEVA. Eventuella effekter av XGEVA är troligen högre under graviditetens andra och tredje trimester, eftersom monoklonala antikroppar transporteras genom placentan på ett linjärt sätt allteftersom graviditeten framskrider och där den största delen överförs under den tredje trimestern.

Amning

Det är inte känt om denosumab utsöndras i bröstmjolk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Studier på knockoutmöss tyder på att avsaknad av RANKL under graviditet kan påverka utmognaden av bröstkörteln vilket leder till nedsatt laktation efter förlossningen (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Ett

beslut måste fattas om kvinnan ska avstå från amningen eller avstå från behandling med XGEVA efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Data saknas om denosumabs påverkan på fertilitet hos människa. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

XGEVA har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen är densamma för samtliga godkända indikationer för XGEVA.

Hypokalcemi har rapporterats som mycket vanligt förekommande efter administrering av XGEVA, framför allt inom de två första veckorna. Hypokalcemi kan vara allvarligt och symtomatiskt (se avsnitt "Beskrivning av valda biverkningar" nedan). Sänkningarna av kalciumhalterna i serum kunde i allmänhet behandlas med bra resultat med hjälp av tillskott av kalcium och vitamin D. De vanligaste biverkningarna med XGEVA är muskuloskeletal smärta. Fall av osteonekros i käken (se avsnitt Varningar och försiktighet och "Beskrivning av valda biverkningar" nedan) har rapporterats som vanliga hos patienter som tar XGEVA.

Tabell över biverkningar

Följande definitioner har använts för klassificering av biverkningar, baserat på incidensfrekvensen i fyra kliniska fas III-studier, två fas II-studier samt efter marknadsintroduktionen (se tabell 1): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras för varje organsystemklass och frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar rapporterade hos patienter med avancerade maligniteter som involverar skelettet, multipelt myelom eller med jättecellstumör i skelettet

Organsystemklass enligt MedDRA	Frekvenskategori	Biverkning
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Vanliga	Ny primär malignitet ¹
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet mot läkemedel ¹
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion ¹
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypokalcemi ^{1, 2}
	Vanliga	Hypofosfatemi
	Mindre vanliga	Hyperkalcemi efter avslutad behandling hos patienter med

Organsystemklass enligt MedDRA	Frekvenskategori	Biverkning
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Vanliga	Ny primär malignitet ¹
		jättecellstumör i skelettet ³
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Mycket vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Vanliga	Tandextraktion
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Likenoida utslag orsakade av läkemedel ¹
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta ¹
	Vanliga	Osteonekros i käken ¹
	Mindre vanliga	Atypisk lårbensfraktur ¹
	Ingen känd frekvens	Osteonekros i yttre hörselgången ^{3,4}

¹ Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar

² Se avsnitt Andra särskilda populationer

³ Se avsnitt Varningar och försiktighet

Beskrivning av valda biverkningar

Hypokalcemi

Högre incidens av hypokalcemi bland försökspersoner som behandlats med denosumab jämfört med zoledronsyra har observerats i kliniska prövningar med syfte att förebygga skelettrelaterade händelser.

Högst incidens av hypokalcemi observerades i en fas III-prövning bland patienter med multipelt myelom. Hypokalcemi rapporterades hos 16,9 % av patienterna som behandlats med XGEVA och 12,4 % av patienterna som behandlats med zoledronsyra. En minskning av kalciumnivåerna (grad 3) i serum sågs hos 1,4 % av patienterna som behandlades med XGEVA och hos 0,6 % av patienterna som behandlats med zoledronsyra. En minskning av kalciumnivåerna (grad 4) i serum sågs hos 0,4 % av patienterna som behandlades med XGEVA och hos 0,1 % av patienterna som behandlats med zoledronsyra.

I tre aktivt kontrollerade kliniska fas III-prövningar med patienter med avancerad cancer med skelettengagemang rapporterades hypokalcemi hos 9,6 % av patienterna som behandlades med XGEVA och hos 5,0 % av patienterna som behandlades med zoledronsyra.

Hos 2,5 % av patienterna som behandlades med XGEVA sågs en grad 3-sänkning av kalciumnivåerna i serum. Bland patienterna som behandlades med zoledronsyra var motsvarande siffra 1,2 %. Hos 0,6 % av patienterna som behandlades med XGEVA sågs en

grad 4-sänkning av kalciumnivåerna i serum. Bland patienterna som behandlades med zoledronsyra var motsvarande siffra 0,2 % (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I två kliniska fas II-prövningar med en behandlingsgrupp med patienter med jättecellstumör i skelettet rapporterades hypokalcemi hos 5,7 % av patienterna. Ingen av biverkningarna ansågs vara allvarlig.

Efter marknadsintroduktionen har allvarliga fall av symtomatisk hypokalcemi (även med dödlig utgång) rapporterats. De flesta av dessa fall har inträffat under de första behandlingsveckorna. Exempel på kliniska tecken på allvarlig symtomatisk hypokalcemi är förlängt QT-intervall, tetani, anfall och förändrad mental status (däribland koma) (se avsnitt Varningar och försiktighet). Symtomen på hypokalcemi i kliniska studier var bland annat parestesi eller muskelstelhet, ryckningar, spasmer och muskelkramper.

Osteonekros i käken (ONJ)

I kliniska studier var incidensen av ONJ högre vid längre exponeringstid. ONJ har också diagnostiserats efter avslutad XGEVA-behandling, där de flesta fall inträffat inom 5 månader efter den sista dosen. Patienter som tidigare har haft ONJ eller osteomyelit i käken, ett aktivt tand- eller käkproblem som krävde munkirurgi, sår efter tand- eller munkirurgi som ännu inte läkt, eller med inplanerade invasiva tandingrepp uteslöts från de kliniska prövningarna.

Högre incidens av ONJ bland försökspersoner som behandlats med denosumab jämfört med zoledronsyra har observerats i kliniska prövningar med syfte att förebygga skelettrelaterade händelser.

Högst incidens av ONJ observerades i en fas III-prövning bland patienter med multipelt myelom. I den dubbelblinda behandlingsfasen i denna prövning konstaterades ONJ hos 5,9 % av patienterna som behandlats med XGEVA (median exponeringstid på 19,4 månader; intervall 1-52) och hos 3,2 % av patienterna som behandlats med zoledronsyra. Efter den dubbelblinda behandlingsfasen i denna prövning var incidensen 2,0 (justerad per patientår) per 100 patientår för konstaterad ONJ i XGEVA-gruppen (median exponeringstid på 19,4 månader; intervall 1-52) under det första behandlingsåret, 5,0 under det andra året och därefter 4,5. Mediantiden till ONJ var 18,7 månader (intervall; 1-44).

I den primära behandlingsfasen av tre aktivt kontrollerade kliniska fas III-studier på patienter med avancerad cancer med skelettengagemang konstaterades ONJ hos 1,8 % av patienterna som behandlades med XGEVA (median exponeringstid på 12,0 månader; intervall: 0,1-40,5) och hos 1,3 % av patienterna som behandlades med zoledronsyra. Kliniska karakteristika för dessa fall var likvärdiga i de båda behandlingsgrupperna. Bland patienterna med konstaterad ONJ hade de flesta (81 % i båda behandlingsgrupperna) en anamnes med tandextraktion, dålig munhygien och/eller användning av tandhjälpmedel. De flesta av dessa patienter genomgick eller hade genomgått kemoterapi.

I studierna på patienter med bröst- eller prostatacancer ingick en fas med utökad behandlingstid med XGEVA (total median exponeringstid på 14,9 månader; intervall: 0,1-67,2). ONJ konstaterades hos 6,9 % av patienterna med bröst- eller prostatacancer under den utökade behandlingstiden.

Den totala incidensen av konstaterad ONJ var 1,1 (justerad per patientår) per 100 patientår under det första behandlingsåret, 3,7 under det andra året och 4,6 därefter. Mediantiden till ONJ var 20,6 månader (intervall 4 – 53).

En icke-randomiserad, retrospektiv observationsstudie på 2 877 patienter med cancer behandlade med XGEVA eller zoledronsyra i Sverige, Danmark och Norge visade att den femåriga kumulativa incidensen av medicinskt konstaterad ONJ var 5,7 % (95 % KI: 4,4, 7,3; medianuppföljningstid 20 månader [intervall 0,2–60]) i en patientgrupp som fick XGEVA och 1,4 % (95 % KI: 0,8, 2,3; medianuppföljningstid 13 månader [intervall 0,1–60]) i en separat patientgrupp som fick zoledronsyra. Den femåriga kumulativa incidensen för ONJ hos patienter som bytte från zoledronsyra till XGEVA var 6,6 % (95 % KI: 4,2, 10,0; medianuppföljningstid 13 månader [intervall 0,2–60]).

I en fas III-prövning med patienter med icke-metastaserande prostatacancer (en patientgrupp för vilken XGEVA inte är indicerad) som genomgått långtidsbehandling på upp till 7 år var incidensen av konstaterad ONJ (justerad per patientår) 1,1 per 100 patientår under det första behandlingsåret, 3,0 under det andra året och därefter 7,1.

I en öppen, långsiktig, klinisk fas II-prövning bland patienter med jättecellstumör i skelettet (studie 6, se avsnitt Farmakodynamik) konstaterades ONJ hos 6,8 % av patienterna, varav en ungdom (medianantal på 34 doser; intervall: 4 till 116). Vid prövningens slut var dess mediantid inklusive säkerhetsuppföljningsfasen 60,9 månader (intervall: 0 till 112,6). Incidensen av konstaterad ONJ (justerad per patientår) var totalt 1,5 per 100 patientår (0,2 per

100 patientår under det första behandlingsåret, 1,5 under det andra året, 1,8 under det tredje året, 2,1 under det fjärde året, 1,4 under det femte året och 2,2 därefter). Mediantiden tills ONJ uppträdde var 41 månader (intervall: 11 till 96).

Läkemedelsrelaterade överkänslighetsreaktioner

Efter marknadsintroduktionen har fall av överkänslighet, däribland sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner, rapporterats hos patienter som fått XGEVA.

Atypiska lårbensfrakturer

I det kliniska prövningsprogrammet för osteoporos har atypiska lårbensfrakturer rapporterats som mindre vanligt förekommande hos patienter som behandlades med XGEVA och risken ökade vid längre behandlingstid. Dessa händelser har förekommit under behandling och upp till 9 månader efter avslutad behandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Muskuloskeletal smärta

Muskuloskeletal smärta, däribland svåra fall, har rapporterats hos patienter som fått XGEVA efter marknadsintroduktionen. I kliniska prövningar var muskuloskeletal smärta mycket vanligt i både denosumab- och zoledronsyragrupperna. Muskuloskeletal smärta som ledde till att behandlingen avbröts var ovanlig.

Ny primär malignitet

I den primära dubbelblinda behandlingsfasen av fyra aktivt kontrollerade kliniska fas III-studier på patienter med avancerad cancer med skelettengagemang rapporterades en ny primär malignitet hos 54/3 691 (1,5 %) av patienterna som behandlades med XGEVA (median exponeringstid på 13,8 månader; intervall:

1,0-51,7) och 33/3 688 (0,9 %) av patienterna som behandlades med zoledronsyra (median exponeringstid på 12,9 månader; intervall: 1,0-50,8).

Den kumulativa incidensen efter ett år var 1,1 % för denosumab respektive 0,6 % för zoledronsyra.

Inget behandlingsrelaterat mönster för enskilda cancerformer eller cancergrupper kunde ses.

Likenoida utslag orsakade av läkemedel

Likenoida utslag orsakade av läkemedel (t.ex. lichen planus-liknande reaktioner) har rapporterats hos patienter efter marknadsintroduktionen.

Pediatrisk population

XGEVA studerades i en öppen prövning med 28 skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet. Baserat på denna mängd begränsad data verkar biverkningsprofilen vara densamma som hos vuxna.

Kliniskt signifikant hyperkalcemi efter avslutad behandling har rapporterats förekomma hos barn efter marknadsintroduktionen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Andra särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk studie med patienter som inte hade avancerad cancer, men en gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30

ml/min) eller som behandlades med dialys, fanns en högre risk att utveckla hypokalcemi om de inte fick kalciumtillskott. Risken för att utveckla hypokalcemi under behandlingen med XGEVA är högre med ökande grad av nedsatt njurfunktion. I en klinisk studie med patienter som inte hade långt avancerad cancer utvecklade 19 % av patienterna med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) och 63 % som behandlades med dialys hypokalcemi, trots att de tog kalciumtillskott. Den totala incidensen av kliniskt signifikant hypokalcemi var 9 %.

Medföljande öknings av paratyreoideahormon (PTH) har också observerats hos patienter som behandlas med XGEVA och som har kraftigt nedsatt njurfunktion eller som behandlas med dialys. Övervakning av kalciumnivåerna samt adekvat intag av kalcium och vitamin D är särskilt viktigt för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Det finns inga erfarenheter av överdosering i kliniska studier. XGEVA har i kliniska studier givits i doser upp till 180 mg var 4:e vecka och 120 mg varje vecka under 3 veckor.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

RANKL förekommer som ett transmembranprotein eller som ett lösligt protein. RANKL behövs för osteoklasters bildning, funktion och överlevnad. Osteoklasterna är den enda celltypen som ansvarar för benresorption. Ökad osteoklastaktivitet, som stimuleras av RANKL, har en nyckelroll vid den skelettnedbrytning som sker vid metastaser i skelettet och multipelt myelom. Denosumab är en human monoklonal antikropp (IgG2) som binder med hög affinitet och specificitet till RANKL och förhindrar interaktionen mellan RANKL och RANK. Det leder i sin tur till en minskning av antalet osteoklasterna och en försämrad osteoklastfunktion, varvid benresorption och cancerinducerad skelettdestruktion minskar.

Jättecellstumörer i skelettet kännetecknas av neoplastiska stromaceller som uttrycker RANK-liganden samt osteoklastliknande jätteceller som uttrycker RANK. Hos patienter med jättecellstumör i skelettet binder denosumab till RANK-liganden, vilket signifikant minskar eller eliminerar de osteoklastliknande jättecellerna. Därmed minskar osteolysen och proliferativ tumörstroma ersätts med icke-proliferativ, differentierad, ny tät benväv.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska fas II-prövningar med patienter med avancerad cancer med skelettengagemang gavs subkutana doser av XGEVA antingen var 4:e vecka eller var 12:e vecka. Resultatet visade på snabbt sjunkande markörer för benresorption (uNTX/Cr, serum CTx), med ett medianvärde för sänkningen på omkring 80 % för uNTX/Cr inom 1 vecka, oavsett tidigare bisfosfonatbehandling eller utgångsvärdet för uNTX/Cr. I kliniska fas III-prövningar bland patienter med avancerade maligniteter som involverade skelettet upprätthölls genomsnittliga (medianvärden) sänkningar av uNTX/Cr på omkring 80 % efter 49 veckors XGEVA-behandling (120 mg var 4:e vecka) .

Immunogenicitet

Neutraliserande antikroppar har inte observerats för denosumab i kliniska studier hos patienter med avancerad cancer eller patienter med jättecellstumör i skelettet. Vid användning av en känslig immunanalys uppvisade < 1 % av patienterna som behandlades med denosumab i upp till 3 år positivt resultat för förekomst av icke- neutraliserande bindande antikroppar utan tecken på förändringar i farmakokinetik, toxicitet eller kliniskt svar.

Klinisk effekt och säkerhet hos patienter med skelettmetastaser från solida tumörer

Effekt och säkerhet av 120 mg XGEVA subkutant var 4:e vecka eller 4 mg zoledronsyra (dosjusterad vid nedsatt njurfunktion) intravenöst var 4:e vecka jämfördes i tre randomiserade, dubbelblindade, aktivt kontrollerade studier hos patienter med avancerad cancer med skelettmetastaser och som var behandlingsnaiva för intravenösa bisfosfonater: vuxna med bröstcancer (studie 1), andra solida tumörer eller multipelt myelom

(studie 2) och kastratresistent prostatacancer (studie 3). I dessa kliniska prövningar med aktiv kontroll utvärderades säkerheten hos 5 931 patienter. Patienter med en anamnes av ONJ eller osteomyelit i käken, pågående tand- eller käkbesvär som krävde käkkirurgi, oläkta sår efter tand- eller käkkirurgi eller med ett inplanerat invasivt tandingrepp fick inte delta i dessa studier. De primära och sekundära effektmått utvärderade förekomst av en eller flera skelettrelaterade händelser (SRE). I studier där XGEVA visade sig vara mer effektivt än zoledronsyra erbjöds patienterna deltagande i en på förhand specificerad fas med utökad XGEVA-behandling på 2 år. En SRE definierades som något av följande: patologisk fraktur (kot- eller icke-kotfraktur), strålbehandling av skelettet (inklusive användning av radioisotoper), skelettkirurgi eller ryggmärgskompression.

XGEVA minskade risken för att utveckla en SRE och utveckla flera SRE (första och efterföljande) hos patienter med skelettmetastaser från solida tumörer (se tabell 2).

Tabell 2: Effekt hos patienter med avancerade maligniteter som involverar skelettet

	Studie 1 bröstcancer		Studie 2 andra solida tumörer** eller multipelt myelom		Studie 3 prostatacancer		Kombinerad avancerad cancer	
	XGEVA	zoledronsyra	XGEVA	zoledronsyra	XGEVA	zoledronsyra	XGEVA	zoledronsyra
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Första SRE								

	Studie 1 bröstcancer		Studie 2 andra solida tumörer** eller multipelt myelom		Studie 3 prostatacancer		Kombinerad avancerad cancer	
Mediantid (månader)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Skillnad i mediantid (månader)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95% KI)/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	
p-värd en för non-inferiority /superiority	< 0,0001† / 0,0101†		0,0007† / 0,0619†		0,0002† / 0,0085†		< 0,0001 / < 0,0001	
Andel individer (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Första och efterföljande SRE*								
	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57

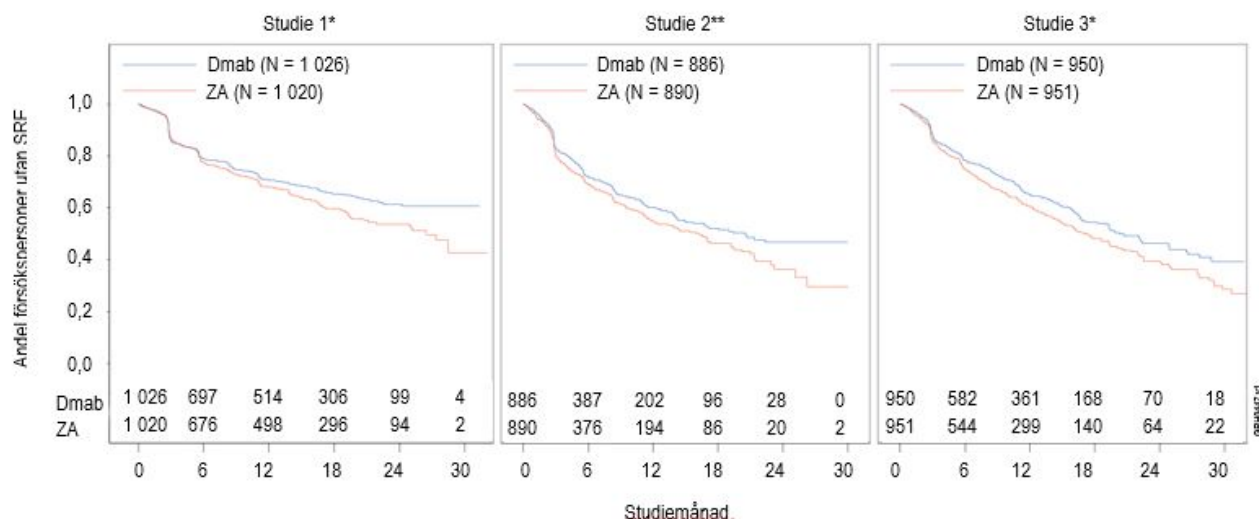
	Studie 1 bröstcancer		Studie 2 andra solida tumörer** eller multipelt myelom		Studie 3 prostatacancer		Kombinerad avancerad cancer	
Medeltal/patient								
Rate ratio (95 % KI)/RR R (%)	0,77 (0,66, 0,89) / 23		0,90 (0,77, 1,04) / 10		0,82 (0,71, 0,94) / 18		0,82 (0,75, 0,89) / 18	
p-värde för superioritet	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	
SMR per år	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Första SRE eller HCM								
Mediantid (månader)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95 % KI)/RR R (%)	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	
p-värde för	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	

	Studie 1 bröstcancer		Studie 2 andra solida tumörer** eller multipelt myelom		Studie 3 prostatacancer		Kombinerad avancerad cancer	
superiority								
Första strålbehandling av skelettet								
Mediantid (månader)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95% KI)/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	
p-värde för superiority	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = ej uppnådd; NA = ej tillgänglig; HCM = hyperkalcemi p.g.a. malignitet; SMR = skelettmorbiditetskvot; HR = riskkvot; RRR = relativ riskreduktion †Justerade p-värden presenteras för studier 1, 2 och 3 (första SRE och effektmått för första och efterföljande SRE);
 *Motsvarar samtliga skelettrelaterade händelser över tid; endast händelser som inträffar ≥ 21 dagar efter den tidigare händelsen räknas.

** Inklusive NSCLC, njurcellscancer, kolorektal cancer, småcellig lungcancer, blåscancer, huvud- och halscancer, gastrointestinal/urogenital cancer och andra, exklusive bröst- och prostatacancer.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor, tid till första SRE i studien



Dmab = Denosumab 120 mg var 4:e vecka

ZA = Zoledronsyra 4 mg var 4:e vecka

N = Antal randomiserade försökspersoner

* = Statistiskt signifikant för superiority; ** = Statistiskt signifikant för non-inferiority

Sjukdomsprogression och total överlevnad med skelettmetastaser från solida tumörer

I samtliga tre studier var sjukdomsprogressionen densamma för XGEVA och zoledronsyra. Så var också fallet för den i förväg specificerade analysen av de tre studierna tillsammans.

I studier 1, 2 och 3 var den totala överlevnaden balanserad mellan XGEVA och zoledronsyra bland patienter med avancerad cancer som engagerar skelettet: patienter med bröstcancer (riskkvot och 95 % KI var 0,95 [0,81, 1,11]), patienter med prostatacancer

(riskkvot och 95 % KI var 1,03 [0,91, 1,17]) och patienter med andra solida tumörer eller multipelt myelom (riskkvot och 95 % KI var 0,95 [0,83, 1,08]). Vid en post-hoc-analys i studie 2 (patienter med andra solida tumörer eller multipelt myelom) undersöktes total överlevnad för de tre tumörtyper som användes för stratifiering (icke-småcellig lungcancer, multipelt myelom och övriga). Total överlevnad var längre för XGEVA vid icke-småcellig lungcancer (riskkvot [95 % KI] på 0,79 [0,65, 0,95]; n = 702) och längre för zoledronsyra vid multipelt myelom (riskkvot [95 % KI] på 2,26 [1,13, 4,50]; n = 180) och ungefär densamma för XGEVA och zoledronsyra vid övriga tumörtyper (riskkvot [95 % KI] på 1,08 [0,90, 1,30]; n = 894). Vid denna studie beaktades inte prognostiska faktorer eller behandling med cytostatika. I en i förväg specificerad kombinerad analys från studie 1, 2 och 3 var den totala överlevnaden ungefär densamma för XGEVA och zoledronsyra (riskkvot och 95 % KI 0,99 [0,91, 1,07]).

Effekt på smärta

Tiden fram till en förbättrad smärtsituation (dvs. ≥ 2 punkters minskning av värsta smärta från baseline i BPI-SF-frågeformuläret) var liknande för denosumab och zoledronsyra i var och en av studierna och i de kombinerade analyserna. I en post-hoc-analys av det kombinerade datasetet var mediantiden till en försämrad smärtsituation (> 4 punkter för värsta smärta) hos patienter med lindrig eller ingen smärta vid baseline längre för XGEVA jämfört med zoledronsyra (198 jämfört med 143 dagar) ($p = 0,0002$).

Klinisk effekt hos patienter med multipelt myelom

XGEVA utvärderades i en internationell, randomiserad (1:1), dubbelblind, aktivt kontrollerad studie som jämförde XGEVA med zoledronsyra hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom , studie 4.

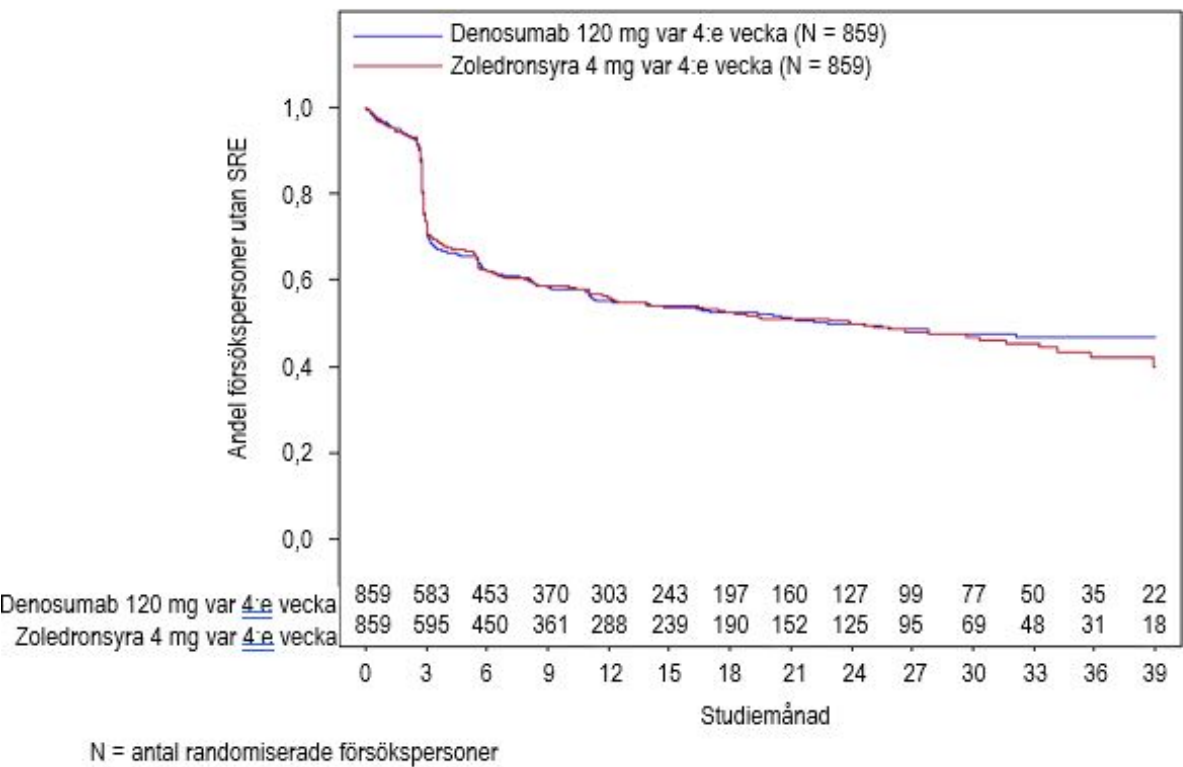
I denna studie randomiserades 1718 patienter med multipelt myelom och minst en skelettlesion till att få 120 mg XGEVA subkutant var 4:e vecka eller 4 mg zoledronsyra intravenöst (i.v.) var 4:e vecka (dosjusterad för njurfunktion). Det primära effektmåttet var att påvisa non-inferiority för tiden till den första skelettrelaterade händelsen (SRE) i studien jämfört med zoledronsyra. De sekundära effektmåtten innefattade superiority för tiden till en första SRE, superiority för tiden till en första och efterföljande SRE, samt total överlevnad. En SRE definierades som något av följande: patologisk fraktur (kot- eller icke-kotfraktur), strålbehandling av skelettet (inklusive användning av radioisotoper), skelettkirurgi eller ryggmärgskompression.

Över båda studiearmarna var autolog PBSC-transplantation planerad för 54,5 % av patienterna, ett nytt myelomläkemedel (nya läkemedel inkluderar bortezomib, lenalidomid eller talidomid) användes av eller var planerat för 95,8 % av patienterna som förstalinjens behandling, och 60,7 % av patienterna hade tidigare haft en SRE. Över båda studiearmarna var antalet patienter med ISS stadium 1, stadium II och stadium III vid tidpunkten för diagnosen 32,4 %, 38,2 % respektive 29,3 %.

Medianantalet administrerade doser var 16 för XGEVA och 15 för zoledronsyra.

Effektresultatet från studie 4 visas i figur 2 och tabell 3.

Figur 2. Kaplan-Meier-plot för tiden till en första SRE i studien hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom



Tabell 3. Effektförhållande för XGEVA jämfört med zoledronsyra hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom

	XGEVA (N = 859)	Zoledronsyra (N = 859)
Första SRE		
Antal patienter med SRE (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediantid till SRE (månader)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Risikkvot (95 % CI)	0,98 (0,85, 1,14)	
Första och efterföljande SRE		
Genomsnittligt antal händelser/patient	0,66	0,66

	XGEVA (N = 859)	Zoledronsyra (N = 859)
Incidenskvot (95 % CI)	1,01 (0,89, 1,15)	
Skelettmorbiditetsincidens per år	0,61	0,62
Första SRE eller HCM		
Mediantid (månader)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Riskkvot (95 % CI)	0,98 (0,85, 1,12)	
Första strålbehandling av skelettet		
Riskkvot (95 % CI)	0,78 (0,53, 1,14)	
Total överlevnad		
Riskkvot (95 % CI)	0,90 (0,70, 1,16)	

NE = kan ej beräknas

HCM = hyperkalcemi p.g.a. malignitet

Klinisk effekt och säkerhet hos vuxna och skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet

Säkerheten och effekten av XGEVA studerades i två öppna fas II-prövningar med en behandlingsgrupp (studie 5 och 6) med 554 patienter med jättecellstumör i skelettet som var inoperabla eller där kirurgi skulle leda till en kraftig hälsoförsämring. Patienterna fick 120 mg XGEVA subkutant var 4:e vecka och en ytterligare dos om 120 mg på dag 8 och dag 15. Patienter som avslutade XGEVA-behandlingen ingick sedan i säkerhetsuppföljningsfasen i

minst 60 månader. Återbehandling med XGEVA under säkerhetsuppföljningen tilläts för patienter som initialt uppvisat ett svar på XGEVA (t.ex. vid återkommande sjukdom).

I studie 5 ingick 37 vuxna patienter med histologiskt konstaterade inoperabla eller återkommande jättecellstumör i skelettet. Prövningens huvudsakliga effektmått var svarsfrekvensen, definierad som antingen minst 90 % eliminering av jättecellerna i förhållande till baseline (eller fullständig eliminering av jättecellerna i fall där jätteceller utgjorde < 5 % av tumörcellerna) eller ingen progression av den aktuella lesionen enligt röntgenmätningar i fall där inte histopatologisk undersökning var tillgänglig. Av de 35 patienter som ingick i effektanalysen uppvisade 85,7 % (95% KI: 69,7, 95,2) ett behandlingssvar på XGEVA. Samtliga 20 patienter (100 %) som utvärderats histologiskt uppfyllde svarskriterierna. Av de kvarvarande 15 patienterna uppvisade 10 (67 %) röntgenmätningar inte någon progression av den aktuella lesionen.

I studie 6 ingick 535 vuxna eller skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet. Av dessa patienter var 28 mellan 12 och 17 år. Patienterna fördelades i tre grupper: i grupp 1 ingick patienter med inoperabel sjukdom (t.ex. sakrala, spinala eller multipla lesioner, inbegripet lungmetastaser), i grupp 2 ingick patienter med operabel sjukdom där den planerade operationen skulle leda till en kraftig hälsoförsämring (t.ex. ledresektion, extremitetsamputation eller hemipelvektomi) och i grupp 3 ingick patienter som tidigare deltagit i studie 5 och övergick till denna studie. Det primära målet var att utvärdera säkerhetsprofilen för denosumab hos patienter med jättecellstumör i skelettet. Studiens sekundära effektmått innefattade tiden till sjukdomsprogression

(enligt prövarens bedömning) för grupp 1 och andelen patienter som inte hade opererats efter 6 månader för grupp 2.

I den slutliga analysen hade 28 av de 260 behandlade patienterna (10,8 %) i grupp 1 sjukdomsprogression. I grupp 2 hade 219 av de 238 (92,0 %, 95 % KI: 87,8 %, 95,1 %) utvärderingsbara patienterna som behandlats med XGEVA inte opererats efter 6 månader. Av de 239 patienterna i grupp 2 som inte hade den aktuella lesionen i lungor eller mjukvävnad vid baseline eller under studien kunde totalt 82 personer (34,3 %) undvika operation under studien. Totalt sett liknade effektresultaten för skelettmogna ungdomar dem som observerades för vuxna.

Effekt på smärta

I den slutliga analysen av både grupp 1 och grupp 2 rapporterades en kliniskt betydande minskning av den värsta smärtan (dvs. ≥ 2 poängs minskning från baseline) hos 30,8 % av patienterna med risk (dvs. de med poäng för värsta smärta ≥ 2 vid baseline) inom 1 veckas behandling och hos ≥ 50 % efter 5 veckor. Denna förbättring av smärtan kvarstod vid samtliga efterföljande undersökningar.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för XGEVA för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggandet av skelettrelaterade händelser hos patienter med skelettmetastaser och grupper av den

pediatriska populationen under 12 år för behandling av jättecellstumör i skelettet (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

I studie 6 har XGEVA studerats i en patientgrupp av 28 ungdomar (mellan 13 och 17 år) med jättecellstumör i skelettet och som nått skelettmognad, vilket definierades av att minst 1 av de långa benen mognat (t.ex. slutet tillväxtplatta i överarmsbenet) samt en kroppsvikt ≥ 45 kg. En ungdom med inoperabel sjukdom (N = 14) hade ett sjukdomsåterfall under den inledande behandlingen. Tretton av de 14 patienterna med operabel sjukdom där den planerade operationen skulle leda till en kraftig hälsoförsämring hade inte opererats efter 6 månader.

Farmakokinetik

Absorption

Efter subkutan administrering var biotillgängligheten 62 %.

Metabolism

Denosumab består uteslutande av aminosyror och kolhydrater, så som ett naturligt immunglobulin, och elimineras sannolikt inte via metabola mekanismer i levern. Dess metabolism och eliminering förväntas följa vägarna för clearance av immunglobulin och resultera i nedbrytning till små peptider och enskilda aminosyror.

Eliminering

Hos patienter med långt avancerad cancer som erhöll upprepad dosering med 120 mg var 4:e vecka observerades ungefär en

2-faldig ackumulering i serumkoncentrationerna av denosumab och steady-state uppnåddes efter 6 månader. Detta överensstämmer med en tidsoberoende farmakokinetik. Hos patienter med multipelt myelom som fick 120 mg var 4:e vecka varierade medianvärdet för dalkoncentrationen mindre än 8 % mellan månad 6 och 12. Hos patienter med jättecellstumör i skelettet som fick 120 mg var 4:e vecka samt ytterligare doser på dag 8 och dag 15 uppnåddes steady-state-nivåer inom den första behandlingsmånaden. Mellan vecka 9 och 49 varierade medianvärdet för dalkoncentrationen med mindre än 9 %. Hos patienter som avbröt behandlingen med 120 mg var 4:e vecka var den genomsnittliga halveringstiden 28 dagar (mellan 14 och 55 dagar).

En farmakokinetisk populationsanalys påvisade inte några kliniskt signifikanta förändringar i den systemiska exponeringen av denosumab vid steady-state med avseende på ålder (18 till 87 år), ras/etnicitet (svarta, latinamerikaner, asiater och kaukasier undersöktes), kön eller typ av solid tumör eller patienter med multipelt myelom. Ökande kroppsvikt var förknippad med minskande systemisk exponering och tvärtom. Förändringarna betraktades inte som kliniskt relevanta, eftersom farmakodynamiska effekter baserade på markörer för skelettomsättning var oförändrade inom ett brett kroppsviktintervall.

Linjäritet/icke-linjäritet

Denosumab uppvisade icke-linjär farmakokinetik för doser över ett brett dosintervall, men ungefär dosproportionella ökningar i exponering för doser på 60 mg (eller 1 mg/kg) och högre. Denna icke-linjära farmakokinetik beror sannolikt på en eliminationsväg

som medieras av en målmolekyl som kan mättas, vilket är av betydelse vid låga koncentrationer.

Nedsatt njurfunktion

I studie av denosumab (60 mg, n = 55 och 120 mg, n = 32) med patienter utan avancerad cancer men med varierande grad av njurfunktion, inklusive patienter som behandlas med dialys, påverkades inte denosumabs farmakokinetik av graden av nedsatt njurfunktion. Det krävs därför inte någon dosjustering på grund av nedsatt njurfunktion. Kontroller av njurfunktion behövs inte vid dosering av XGEVA.

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier på patienter med nedsatt leverfunktion har utförts. I allmänhet elimineras monoklonala antikroppar inte via metabola mekanismer i levern. Denosumabs farmakokinetik förväntas inte påverkas av leverfunktionsnedsättning.

Äldre

Inga övergripande skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan geriatriska patienter och yngre patienter. Kontrollerade kliniska studier med XGEVA och patienter över 65 år med avancerad cancer med skelettengagemang påvisade liknande effekt och säkerhet hos äldre och yngre patienter. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Pediatrik population

För skelettmogna ungdomar (mellan 12 och 17 år) med jättecellstumör i skelettet som fick 120 mg var 4:e vecka och en ytterligare dos om 120 mg på dag 8 och dag 15 liknade denosumabs farmakokinetik den som observerades för vuxna patienter med jättecellstumör i skelettet.

Prekliniska uppgifter

Denosumabs biologiska aktivitet hos djur är specifik för icke-mänskliga primater. Därför användes genmodifierade (knockout) möss eller andra biologiska hämmare av RANK/RANKL-reaktionsvägen, såsom OPG-Fc och RANK-Fc, för att utvärdera denosumabs farmakodynamiska egenskaper i modeller hos gnagare.

I musmodeller av skelettmetastaser från östrogenreceptorpositiv och -negativ human bröstcancer, prostatacancer och icke-småcellig lungcancer, minskade OPG-Fc osteolytiska, osteoblastiska och osteolytiska/osteoblastiska förändringar, fördröjde bildningen av nya skelettmetastaser och minskade tillväxten av skelettmetastaser. OPG-Fc i kombination med hormonterapi (tamoxifen) eller kemoterapi (docetaxel) i dessa modeller gav förstärkt inhibering av skelettmetastastillväxt vid bröst-, prostata- respektive lungcancer. I en musmodell för att inducera bröstkörteltumörer, minskade RANK-Fc hormoninducerad proliferation i bröstkörtel epitel och fördröjde tumörutveckling.

Standardtester för att undersöka potentiell gentoxicitet av denosumab har inte utförts eftersom sådana tester inte är relevanta för denna molekyl. På grund av dess karakteristika är det osannolikt att denosumab har någon gentoxisk effekt.

Karcinogen potential för denosumab har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I toxicitetsstudier med enstaka och upprepade doser till cynomolgusapor så hade denosumabdoser som gav 2,7 till 15 gånger högre systemisk exponering än den rekommenderade dos en till människa ingen effekt på kardiovaskulär fysiologi, reproduktion hos män och kvinnor, eller specifik organotoxicitet.

I en studie på cynomolgusapor som gavs denosumab under den period som motsvarar graviditetens första trimester, inducerade denosumabdoser som gav upphov till 9 gånger högre systemisk exponering än den rekommenderade dosen till människa inte någon maternell toxicitet eller fosterskador under en period motsvarande den första trimestern. Fetala lymfkörtlar undersöktes emellertid inte.

I en annan studie på cynomolgusapor som gavs denosumab under hela dräktigheten i doser som resulterade i en systemisk exponering som var 12 gånger högre än dosen till människa observerades en ökad frekvens av dödfödselar och postnatal mortalitet, abnorm bentillväxt som ledde till minskad benstyrka, minskad hematopoes och felställda tänder, frånvaro av perifera lymfkörtlar samt reducerad neonatal tillväxt. Gränsvärde för observerade biverkningar på reproduktionen kunde inte fastställas. 6 månader efter födelsen påvisades normalisering av benrelaterade förändringar och ingen effekt på tandruptionen observerades. Effekterna på lymfkörtlarna och tändernas felställning kvarstod dock och hos ett djur sågs minimal till måttlig mineralisering i flera vävnader (osäkert samband med behandlingen). Det fanns inga tecken på maternell skada före

förlossningen; i sällsynta fall uppträdde negativa maternella effekter under förlossningen. Maternell mjölkkörtelutveckling var normal.

I prekliniska studier av benkvaliteten hos apor vid långtidsbehandling med denosumab medförde minskningar av benomsättningen en förbättrad benstyrka och tillkomst av en normal benhistologi.

Hos hanmöss som genmodifierats för att uttrycka huRANKL (knockinmus) och som utsattes för en transkortikal fraktur fördröjde denosumab avlägsnandet av brosk och remodelleringen av kallus jämfört med kontroller, men den biomekaniska styrkan påverkades inte negativt.

I prekliniska studier på knockoutmöss som helt saknade RANK eller RANKL observerades avsaknad av laktation på grund av hämmad bröstkörtelutmognad (lobulo-alveolär körtelutveckling under dräktighet). Dessa möss uppvisade också en försämrad utveckling av lymfkörtlar. Neonatala knockoutmöss som saknade RANK/RANKL uppvisade minskad kroppsvikt, försämrad bentillväxt, förändrade tillväxtplattor och avsaknad av tanderuption. Försämrad bentillväxt, förändrade tillväxtplattor och försämrad tanderuption observerades också i studier där neonatala råttor gavs RANKL-hämmare och dessa förändringar var delvis reversibla när administreringen av RANKL-hämmare avslutades. Uppväxande primater som gavs denosumab i doser som gav 2,7 och 15 gånger (dos om 10 och 50 mg/kg) så hög exponering som den kliniska exponeringen hade onormala tillväxtplattor. Således kan behandling med denosumab nedsätta bentillväxten hos barn med öppna tillväxtzoner och hämma tanderuption.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje injektionsflaska innehåller 120 mg denosumab i 1,7 ml lösning (70 mg/ml).

Varje förfylld spruta innehåller 120 mg denosumab i 1,0 ml lösning (120 mg/ml).

Denosumab är en human monoklonal IgG2-antikropp producerad i en cellinje från däggdjur (ovarieceller från kinesisk hamster) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 1,7 ml lösning innehåller 78 mg sorbitol (E420).

Varje 1,0 ml lösning innehåller 37 mg sorbitol (E420) och 6,1 mg l-fenylalanin.

Förteckning över hjälpämnen

Injektionsflaska

Ättiksyra, koncentrerad*

Natriumhydroxid (för pH-justering)*

Sorbitol (E420)

Polysorbat 20

Vatten för injektionsvätskor

* Acetatbuffert bildas genom att blanda ättiksyra med natriumhydroxid

Förfylld spruta

Ättiksyra, koncentrerad*

Natriumhydroxid (för pH-justering)*

Sorbitol (E420)

L-fenylalanin**

Polysorbat 20

Vatten för injektionsvätskor

*Acetatbuffert bildas genom att blanda ättiksyra med natriumhydroxid

**Endast i den förfyllda endossprutan med 120 mg denosumab i 1,0 ml lösning

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Miljöpåverkan

Denosumab

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

När XGEVA tagits ut från kylskåpet kan det förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 30 dagar i originalförpackningen. Ställ inte tillbaka läkemedlet i kylskåpet. Det måste användas inom dessa 30 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara i kylskåp (2°C– 8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktion

- I kartongen finns en bipacksedel med fullständiga instruktioner för användning och hantering.
- Före administrering ska XGEVA-lösningen inspekteras visuellt. Lösningen kan innehålla spår av genomskinliga till vita proteinartade partiklar. Injicera inte lösningen om den är grumlig, missfärgad eller om den innehåller många partiklar eller främmande partiklar.
- Får ej skakas.
- För att undvika obehag vid injektionsstället, ska injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan få anta rumstemperatur (upp till 25 °C) före injektionen och injiceras långsamt.
- Allt innehåll i injektionsflaskan eller den förfyllda sprutan ska injiceras.
- För administrering av denosumab om en injektionsflaska används rekommenderas en 27-gauge-nål.
- Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös till svagt gul lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita proteinartade partiklar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning 120 mg Klar, färglös till svagt gul lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita proteinartade partiklar.

1 styck injektionsflaska, 3241:64, F

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 120 mg Klar, färglös till svagt gul lösning som kan innehålla spår av genomskinliga till vita proteinartade partiklar.

1 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Injektionsvätska, lösning 120 mg