

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XGEVA 120 mg injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 120 mg denosumabia 1,7 millilitrassa liuosta (70 mg/ml).

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-menetelmällä nisäkässolulinjassa (CHO).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
1,7 ml liuosta sisältää 78 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, joka saattaa sisältää hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia proteiinin kaltaisia hiukkasia.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Luustotapahtumien (patologisten murtumien, luuston sädehoidon, selkäydinkompression tai luuston kirurgisten toimenpiteiden) ehkäiseminen aikuispotilailla, joilla on kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut Xgeva-annos on 120 mg, joka annetaan 4 viikon välein kertainjektiona ihon alle reiteen, vatsaan tai olkavarteen.

Kaikki potilaat tarvitsevat kalsiumlisää vähintään 500 mg ja D-vitamiinilisää vähintään 400 IU, ellei hyperkalsemiaa esiinny (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohta 5.2). Dialyysipotilaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) on vain vähän kokemuksia ([suositukset kalsiumpitoisuuksien seurannasta, ks. kohta 4.4](#)).

Maksan vajaatoiminta

Denosumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Xgevaa ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuutta ja tehoa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Eläinkokeissa RANK:n tai RANK-ligandin (RANKL) estoon on liitetty

luuston kasvun vähenemistä ja hampaiden puhkeamattomuutta. Nämä muutokset korjautuivat osittain, kun RANK-ligandia estävä vaikutus päättyi (ks. kohta 5.3).

Antotapa
Ihon alle.

Xgeva annetaan terveydenhuollon ammattilaisen vastuulla.

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet ovat kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hoitamaton hypokalsemia (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kalsium- ja D-vitamiinilisä

Kaikki potilaat tarvitsevat kalsium- ja D-vitamiinilisää, ellei hyperkalsemiaa esiinny (ks. kohta 4.2).

Hypokalsemia

Jo olemassa oleva hypokalsemia on korjattava ennen Xgeva-hoidon aloittamista.

[Hypokalsemiaa voi esiintyä milloin tahansa Xgeva-hoidon aikana, mutta yleisimmin sitä esiintyy kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana.](#) Hypokalsemian riski on suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidossa. Näiden potilaiden kalsiumpitoisuuksien seuranta suositellaan. Jos Xgeva-hoidon aikana esiintyy hypokalsemiaa, ylimääräinen kalsiumlisä saattaa olla tarpeen ~~lyhytaikaisesti~~.

[Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeaa \(myös kuolemaan johtanutta\) oireista hypokalsemiaa \(ks. kohta 4.8\).](#)

Leuan luukuolio

Denosumabia saaneilla potilailla on raportoitu leuan luukuoliota, pääasiassa potilailla, joilla on pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joille kehittyi leuan luukuolio, oli yleensä tämän sairauden tunnettuja riskitekijöitä. Näitä ovat muun muassa invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaanpoisto, hammasimplantit, suukirurgiset toimenpiteet), huono suuhygienia tai muut hammassairaudet, pitkälle edenneet pahanlaatuiset sairaudet, infektiot tai muut samanaikaiset hoidot (esim. solunsalpaajat, kortikosteroidit, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito). Jos potilaalla on aktiivisia hampaiden tai leuan alueen sairauksia (jotka on lueteltu edellä), hammastarkastusta ja asianmukaista ehkäisevää hammashoitoa on harkittava ennen Xgeva-hoidon aloittamista. Hoidon aikana on vältettävä invasiivisia hammastoimenpiteitä, mikäli mahdollista.

Xgeva-hoidon aikana on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta. Jos leuan luukuolio kehittyy Xgeva-hoidon aikana tai sitä epäillään, potilas on lähetettävä hammaslääkärin tai suukirurgin hoitoon. Laajat hammaskirurgiset toimenpiteet leuan luukuolion hoitamiseksi voivat pahentaa näiden potilaiden leuan luukuoliota entisestään.

Ennen kuin Xgeva-hoitoa määrätään, on tehtävä yksilöllinen riski-hyötyarvio, jos potilaalla on leuan luukuolion riskitekijöitä, joita ei voi välttää, tai jos potilaalle on kehittynyt leuan luukuolio Xgeva-hoidon aikana.

Sairaalahoitoa vaativat ihoinfektiot (pääasiassa selluliitti)

Sairaalahoitoa vaatineita ihoinfektioita (pääasiassa selluliittia) on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heille ilmaantuu selluliitin oireita.

Muut

Xgeva-hoitoa saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti denosumabia sisältäviä muita lääkkeitä (osteoporoosin hoitoon).

Bisfosfonaattihoitoa ei saa antaa samanaikaisesti Xgeva-hoidon kanssa.

Apuaineita koskevat varoitukset

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää Xgevaa.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kliinisissä tutkimuksissa Xgevaa on annettu yhdessä tavanomaisten syöpähoitojen kanssa ja potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin bisfosfonaatteja. Samanaikainen solunsalpaaja- ja/tai hormonihoito tai aikaisempi laskimoon annettu bisfosfonaattihoito eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi denosumabin jäännöspitoisuuksiin (trough) seerumissa eivätkä sen farmakodynamiikkaan (kreatiniiniin suhteutettu virtsan N-telopeptidi, uNTx/Cr).

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Xgevan raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoa. Jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla) tehdyssä tutkimuksessa havaittiin lisääntymistoksisuutta, kun denosumabia annettiin koko tiineysajan annoksina, jotka saivat aikaan 12 kertaa suuremman altistuksen AUC-arvon perusteella kuin ihmisille suositeltu annos (ks. kohta 5.3).

Xgevaa ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Naisia, jotka tulevat raskaaksi Xgeva-hoidon aikana, kehoitetaan kirjautumaan Amgenin raskaudenseurantaohjelmaan. Yhteystiedot ovat pakkausselosteen kohdassa 6.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö denosumabi äidinmaitoon. Tutkimukset poistogeenisillä hiirillä viittaavat siihen, että RANKL:n puuttuminen tiineyden aikana voi häiritä matorauhasen kehittymistä ja heikentää maidoneritystä synnytyksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Kun harkitaan pidättäytymistä imetyksestä tai Xgeva-hoidosta, on otettava huomioon toisaalta imetyksestä koituva hyöty lapselle ja toisaalta Xgeva-hoidon hyöty äidille.

Naisia, jotka imettävät Xgeva-hoidon aikana, kehoitetaan kirjautumaan Amgenin imetyksenseurantaohjelmaan. Yhteystiedot ovat pakkausselosteen kohdassa 6.

Hedelmällisyys

Denosumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria hedelmällisyyteen kohdistuvia haittoja (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xgevalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Xgevan tehoa ja turvallisuutta luustotapahtumien ehkäisyssä arvioitiin vaikuttavalla vertailuaineella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa Xgevaa verrattiin tsoledronihappoon. Tutkimuksiin osallistui 5931 potilasta, joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä. Haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1.

Haittavaikutustaulukko

Kolmessa kolmannen vaiheen ja yhdessä toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa raportoitujen haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti (ks. taulukko 1): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyys- ja elinjärjestelmäluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Raportoidut haittavaikutukset vaikuttavalla vertailuaineella tehdyissä kolmessa kolmannen vaiheen ja yhdessä toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Melko harvinainen	Selluliitti ¹
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Lääkeyliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalsemia ¹
	Yleinen	Hypofosfatemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Yleinen	Hampaanpoisto
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Runsas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Leuan luukuolio ¹

¹ Ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, hypokalsemiaa raportoitiin 9,6 prosentilla Xgeva-hoitoa saaneista ja 5,0 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista.

Kolmannen asteen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen todettiin 2,5 prosentilla Xgevaa ja 1,2 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista. Neljännen asteen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen todettiin 0,6 prosentilla Xgevaa ja 0,2 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

[Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeaa \(myös kuolemaan johtanutta\) oireista hypokalsemiaa.](#)

Leuan luukuolio

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, leuan luukuolio diagnosoitiin 1,8 prosentilla Xgevaa ja 1,3 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista. Näiden tapausten kliiniset ominaisuudet olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä. Niistä potilaista, joilla leuan luukuolio oli varmistettu, suurimmalla osalla (81 % molemmissa hoitoryhmissä) oli huono suuhygienia, heiltä oli poistettu hammas ja/tai he käyttivät hammaslaitetta.

Lisäksi useimmat potilaat saivat tai olivat saaneet solunsalpaajahoitoa (ks. kohta 4.4). Keskeisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli tiettyjä tunnettuja leuan luukuolion riskitekijöitä (ks. kohta 5.1).

Sairaalahoitoa vaativat ihoinfektiot (pääasiassa selluliitti)

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, Xgevaa saaneilla potilailla (0,9 %) raportoitiin useammin sairaalahoitoa vaatineita ihoinfektioita (pääasiassa selluliittia) kuin tsoledronihappoa saaneilla (0,7 %).

Postmenopausaalista osteoporoosia sairastaneilla naisilla sairaalahoitoa vaatineita ihoinfektioita raportoitiin 0,4 prosentilla potilaista Prolia-ryhmässä (60 mg denosumabia kuuden kuukauden välein) ja 0,1 prosentilla lumeryhmässä (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla ei ollut pitkälle edennyttä syöpää mutta joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka olivat dialyysihoidossa, hypokalsemian riski oli suurempi, kun potilaat eivät saaneet kalsiumlisää.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemuksia yliannostuksesta. Xgevaa on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 180 mg neljän viikon välein ja 120 mg viikon välein kolmen viikon ajan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet – muut luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi: M05BX04.

Vaikutusmekanismi

RANK-ligandi (RANKL) esiintyy solukalvon läpäisevänä tai liukoisena proteiinina. RANKL on välttämätön ainoan luuta hajottavan solutyypin, osteoklastien, muodostumiselle, toiminnalle ja elinkelpoisuudelle. RANKL:n stimuloima osteoklastien aktiivisuuden lisääntyminen on tärkeä välittäjä luustoetäpesäkkeisiin ja multippeliin myeloomaan liittyvässä luutuhossa. Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin spesifisesti vaikutuskohteeseensa RANK-ligandiin ja estää näin RANKL:n ja RANK:n vuorovaikutuksen. Tämä vähentää osteoklastien lukumäärää ja aktiivisuutta ja sen myötä myös luun hajoamista ja syövän aiheuttamaa luutuhoa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Toisen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, Xgevaa annettiin ihon alle joko neljän viikon tai 12 viikon välein, mikä johti luun hajoamisen merkkiaineiden (uNTx/Cr, seerumin CTx) nopeaan vähenemiseen. uNTx/Cr-arvo laski viikon kuluessa keskimäärin 80 % (mediaani) aikaisemmasta bisfosfonaatihoidosta tai uNTx/Cr-lähtöarvosta riippumatta. Kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa uNTx/Cr-arvon lasku säilyi noin 80 prosentin tasolla (mediaani), kun Xgevaa annettiin kolmen kuukauden ajan 2075 potilaalle, joilla oli pitkälle edenneitä syöpäsairauksia ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet laskimoon annettavia bisfosfonaatteja.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu Xgevaa neutraloivia vasta-aineita. Herkässä immunomäärityksessä alle prosentilla potilaista, jotka saivat denosumabia enintään kolmen vuoden

ajan, todettiin ei-neutraloivia sitoutuvia vasta-aineita, eikä heillä havaittu farmakokinetiikan, toksisuuden eikä kliinisen vasteen muuttumista.

Kliininen teho kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeiden hoidossa

Xgevan (120 mg ihon alle neljän viikon välein) tehoa ja turvallisuutta verrattiin tsoledronihappoon (4 mg laskimoon neljän viikon välein; annosta säädettiin, jos munuaisten toiminta oli heikentynyt) kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä tutkimuksessa. Tutkimukset tehtiin aikuispotilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet laskimoon annettavia bisfosfonaatteja ja joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä: rintasyöpä (tutkimus 1), muita kiinteitä kasvaimia tai multippeli myelooma (tutkimus 2) tai kastraatioresistentti eturauhassyöpä (tutkimus 3). Näihin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aikaisemmin todettu leuan luukuolio tai leuan osteomyeliitti, suukirurgista hoitoa vaativa aktiivinen hampaiden tai leuan sairaus, parantumaton hammas- tai suukirurgisen toimenpiteen jälkitila tai suunnitteilla oleva invasiivinen hammastoiimenpide. Ensijaisella ja toissijaisella päätetapahtumalla arvioitiin yhden tai useamman luustotapahtuman esiintymistä.

Xgeva pienensi yhden luustotapahtuman ja useampien (ensimmäisen ja sitä seuraavien) luustotapahtumien ilmaantumisen riskiä potilailla, joilla oli kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeitä (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Tehoa kuvaavat tulokset potilailla, joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä

	Tutkimus 1 rintasyöpä		Tutkimus 2 muut kiinteät kasvaimet** tai multippeli myelooma		Tutkimus 3 eturauhassyöpä		Yhdistetyt tulokset pitkälle edennyt syöpä	
	XGEVA	tsoledroni- happo	XGEVA	tsoledroni- happo	XGEVA	tsoledroni- happo	XGEVA	tsoledroni- happo
n	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Ensimmäinen luustotapahtuma								
Mediaaniaika (kk)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Mediaaniaikojen ero (kk)	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	
Vähintään samanarvoisuus (non-inferiority) / ylivertaisuus, p-arvot	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Osuus potilaista (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Ensimmäinen ja sitä seuraavat luustotapahtumat*								
Lukumäärä/potilas (keskiarvo)	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Esiintymistiheyksien suhde (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	
Ylivertaisuus, p-arvo	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR / vuosi	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Ensimmäinen luustotapahtuma tai syövästä johtuva hyperkalsemia (HCM)								
Mediaaniaika (kk)	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	

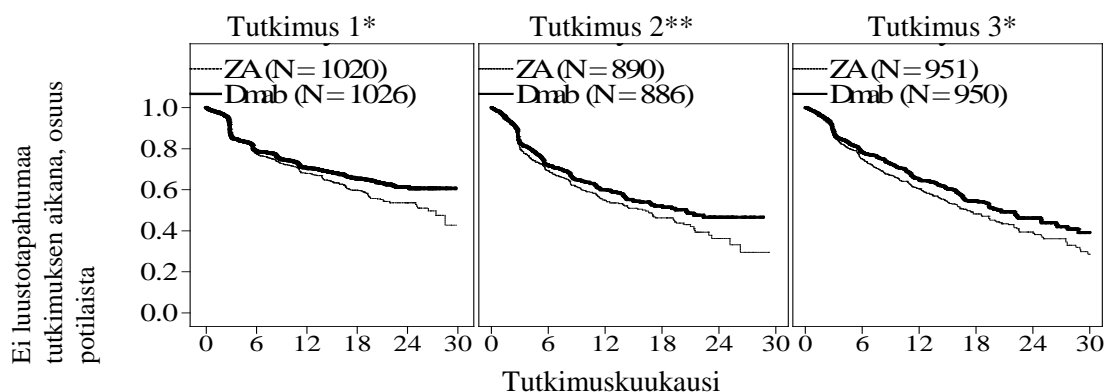
	Tutkimus 1 rintasyöpä		Tutkimus 2 muut kiinteät kasvaimet** tai multipple myelooma		Tutkimus 3 eturauhassyöpä		Yhdistetyt tulokset pitkälle edennyt syöpä	
Ylivertaisuus, p-arvo	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Ensimmäinen luuston sädehoito								
Mediaaniaika (kk)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95 % 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	
Ylivertaisuus, p-arvo	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR (not reached) = ei saavutettu, NA (not available) = ei saatavissa, HCM (hypercalcaemia of malignancy) = syövästä johtuva hyperkalsemia, SMR (skeletal morbidity rate) = luustotapahtumien ilmaantuvuus, HR (Hazard Ratio) = vaarasuhde; RRR (Relative Risk Reduction) = suhteellinen riskin väheneminen †Korjatut p-arvot on esitetty tutkimuksista 1, 2 ja 3 (päätetapahtumat ensimmäinen luustotapahtuma ja ensimmäinen ja sitä seuraavat luustotapahtumat); *Kaikki ajan myötä ilmaantuneet luustotapahtumat; vain tapahtumat, joiden välinen aika oli ≥ 21 vuorokautta, on laskettu.

** Mukaan lukien ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, munuaissyöpä, kolorektaalisyöpä, pienisoluihin keuhkosityöpä, rakkosityöpä, pään ja kaulan alueen syöpä, ruoansulatuskanavan/urogenitaalialueen syöpä lukuun ottamatta rintasyöpää ja eturauhassyöpää.

Kuva 1. Kaplan-Meierin kuvaajat – aika ensimmäisen tutkimuksenaikaisen luustotapahtuman ilmaantumiseen

ZA – tsoledronihappo 4 mg neljän viikon välein
Dmab – denosumabi 120 mg neljän viikon välein



N = Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä

* = Tilastollisesti merkitsevä ylivertaisuuden suhteen, ** = Tilastollisesti merkitsevä vähintään samanarvoisuuden (non-inferiority) suhteen

Taudin eteneminen ja kokonaiselinaika

Taudin eteneminen oli samanlaista Xgeva- ja tsoledronihapporyhmissä kaikissa kolmessa tutkimuksessa ja etukäteen määritellyssä kaikkien tutkimusten yhdistetyssä analyysissä.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa kokonaiselinaikojen välillä ei ollut eroa Xgeva- ja tsoledronihapporyhmien välillä potilailla, joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä: rintasyöpäpotilaat (vaarasuhde (HR) ja 95 % CI oli 0,95 [0,81–1,11]), eturauhassyöpäpotilaat (vaarasuhde ja 95 % CI oli 1,03 [0,91–1,17]) ja potilaat, joilla oli muita kiinteitä kasvaimia tai multipple myelooma (vaarasuhde ja 95 % CI oli 0,95 [0,83–1,08]). Tutkimuksen 2 (potilaat, joilla oli muita kiinteitä kasvaimia tai multipple myelooma) post hoc –analyysissä tarkasteltiin kokonaiselinaikaa stratifikaation mukaisissa kolmessa kasvaintyyppissä (ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, multipple myelooma ja muut). Kokonaiselinaika oli ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaneilla pitempi Xgeva-ryhmässä (vaarasuhde [95 % CI] 0,79 [0,65–0,95];

n = 702) ja multipplelia myeloomaa sairastaneilla pitempi tsoledronihapporyhmässä (vaarasuhde [95 % CI] 2,26 [1,13–4,50]; n = 180) ja muissa kasvaintyyeissä yhtä pitkä Xgeva- ja tsoledronihapporyhmässä (vaarasuhde [95 % CI] 1,08 (0,90–1,30); n = 894). Taudin ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ja syöpälääkitystä ei otettu huomioon tässä tutkimuksessa. Tutkimusten 1, 2 ja 3 etukäteen määritellyssä yhdistetyssä analyysissä kokonaiselinaika oli samanlainen Xgeva- ja tsoledronihapporyhmissä (vaarasuhde ja 95 % CI 0,99 [0,91–1,07]) (ks. kohta 4.4).

Vaikutus kipuun

Aika kivun lievittymiseen (≥ 2 pisteen lasku lähtötasosta BPI-SF-kipuasteikon voimakkainta kipua kuvaavassa pistearvossa) oli samanlainen denosumabi- ja tsoledronihapporyhmissä jokaisessa tutkimuksessa ja yhdistetyissä analyyseissä. Yhdistetyn tutkimusaineiston post hoc –analyysissä mediaaniaika kivun pahenemiseen (voimakkaimman kivun pistearvo > 4) oli pitempi Xgeva-ryhmässä (198 vuorokautta) kuin tsoledronihapporyhmässä (143 vuorokautta) ($p = 0,0002$) potilailla, joilla ei ollut kipuja lähtötilanteessa tai kipu oli lievää.

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Xgeva-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien luustoetäpesäkkeiden hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ihon alle annetun annoksen jälkeen hyötyosuus oli 62 %.

Biotransformaatio

Denosumabi koostuu yksinomaan aminohapoista ja hiilihydraateista, samoin kuin natiivi immunoglobuliini, eikä siten todennäköisesti eliminoidu maksametabolian kautta. Sen metabolian ja eliminoitumisen odotetaan noudattavan immunoglobuliinipuhdistuman reittiä, mikä johtaa pilkkoutumiseen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Neljän viikon välein annettujen toistuvien 120 mg:n annosten jälkeen seerumin denosumabipitoisuuksissa havaittiin noin kaksinkertainen kumuloituminen, ja vakaa tila saavutettiin kuuden kuukauden kuluttua ajasta riippumattoman farmakokinetiikan mukaisesti. Potilailla, jotka lopettivat hoidon (120 mg neljän viikon välein), puoliintumisajan keskiarvo oli 28 vuorokautta (vaihteluväli 14–55 vuorokautta).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei tuonut esiin kliinisesti merkittäviä vakaan tilan aikaisen systeemisen denosumabialtistuksen muutoksia suhteessa ikään (18–87 vuotta), etniseen taustaan (tutkitut olivat mustaihaisia, latinalaisamerikkalaisia, aasialaisia ja valkoihaisia), sukupuoleen tai kiinteään kasvaimen tyyppiin. Painon noustessa systeeminen altistus pieneni ja päinvastoin. Näitä muutoksia ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkityksellisinä, sillä luun aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden perusteella farmakodynaamiset vaikutukset olivat yhdenmukaiset hyvin eripainoisilla potilailla.

Lineaarisuus/epälineaarisuus

Denosumabin farmakokinetiikka oli epälineaarinen suhteessa annokseen laajalla annosalueella, mutta altistus suureni suunnilleen suhteessa annokseen 60 mg:n (tai 1 mg/kg) ja suurempia annoksia käytettäessä. Epälineaarisuus johtuu todennäköisesti saturoituvasta kohdemekanismiin kautta välittyvästä ("target-mediated") eliminoitumisreitistä, jolla on merkitystä pienillä pitoisuusalueilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan asteen ei havaittu vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 55 potilaan tutkimuksessa, jossa oli mukana myös

dialyysihoidossa olevia potilaita. Potilailla ei ollut pitkälle edennyttä syöpää. Munuaisten toimintaa ei tarvitse seurata Xgeva-hoidon aikana.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta ei ole tehty erillistä tutkimusta. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät yleensä eliminoidu maksametabolian välityksellä. Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan.

Iäkkäät potilaat

Hoidon turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu yleisiä eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä. Xgevan kliinisissä vertailututkimuksissa, joihin osallistuneilla yli 65-vuotiailla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, turvallisuus ja teho olivat samanlaiset vanhemmilla ja nuoremmilla potilailla. Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Denosumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska eläimillä denosumabi on biologisesti aktiivinen vain kädellisillä, denosumabin farmakodynaamisia ominaisuuksia arvioitiin jyrksijämalleissa tutkimalla geenimuunneltuja (poistogeenisiä) hiiriä tai käyttämällä muita RANK/RANKL-reitin biologisia estäjiä, kuten OPG-Fc:tä ja RANK-Fc:tä.

Ihmisen estrogeenireseptoripositiivisen ja -negatiivisen rintasyövän, eturauhassyövän ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän luustometastaasien hiirimalleissa OPG-Fc vähensi osteolyttisiä, osteoblastisia ja osteolyttis-osteoblastisia leesioita, viivästytti *de novo* -luustoetäpesäkkeiden muodostumista ja hidasti luustokasvainten kasvua. Kun OPG-Fc yhdistettiin hormonihoitoon (tamoksifeeniin) rintasyöpämallissa tai solunsalpaajahoitoon (doksetaksiiniin) eturauhassyöpä- ja keuhkosityöpämalleissa, sillä havaittiin olevan additiivinen luustokasvainten kasvua estävä vaikutus. Hiirimallissa, jossa aiheutettiin maitorauhaskasvaimia, RANK-Fc vähensi hormonien aiheuttamaa maitorauhasen epiteelin proliferaatiota ja hidasti kasvaimen muodostumista.

Denosumabin genotoksisuutta ei ole tutkittu tavanomaisilla testeillä, koska ne eivät sovellu tämän molekyylin tutkimiseen. Denosumabin ominaisuuksien perusteella on kuitenkin epätodennäköistä, että sillä voisi olla genotoksisia vaikutuksia.

Denosumabin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäaikaisissa eläinkokeissa.

Kun kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuutta tutkittiin jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla), denosumabiannokset, jotka saivat aikaan 2,7–15 kertaa suuremman systeemisen altistuksen kuin ihmisille suositeltu annos, eivät vaikuttaneet sydän- ja verisuonijärjestelmän fysiologiaan, urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eivätkä aiheuttaneet spesifistä kohde-elintoksisuutta.

Tutkimuksessa, jossa jaavanmakakeille annettiin denosumabia tiineyden ensimmäistä kolmannesta vastaavan jakson ajan, denosumabiannokset, jotka saivat aikaan 9 kertaa suuremman systeemisen altistuksen kuin ihmisille suositeltu annos, eivät aiheuttaneet emoon kohdistuneita toksisia vaikutuksia eivätkä sikiövaurioita tiineyden ensimmäistä kolmannesta vastaavan jakson aikana. Sikiöiden imusolmukkeita ei kuitenkaan tutkittu.

Toisessa tutkimuksessa, jossa jaavanmakakeille annettiin denosumabia koko tiineysajan annoksina, jotka saivat aikaan 12 kertaa suuremman systeemisen altistuksen kuin ihmisille suositeltu annos, havaittiin kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja poikaskuolleisuuden lisääntymistä, luun poikkeavaa kasvua, joka heikensi luiden lujuutta, hematopoiesin vähenemistä sekä hampaiden asentovirheitä, perifeeristen imusolmukkeiden puuttumista ja neonataalisen kasvun hidastumista. Annostasoa, jolla ei ole lisääntymistoimintoihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (NOAEL), ei

määritetty. Kuuden kuukauden kuluttua syntymästä luustomuutokset olivat korjautumassa eikä vaikutuksia hampaiden puhkeamiseen ollut havaittavissa. Imusolmukemuutokset ja hampaiden asentovirheet olivat kuitenkin pysyneet ennallaan, ja yhdellä eläimellä havaittiin useiden kudosten vähäistä tai kohtalaista mineralisoitumista (yhteys hoitoon epävarma). Ennen poikimista ei havaittu viitteitä emoon kohdistuneista haitoista. Poikimisen aikana emoon kohdistuneita haittavaikutuksia esiintyi harvoin. Emojen maitorauhaset kehittyivät normaalisti.

Pitkään denosumabia saaneilla apinoilla tehdyissä luun laatua selvittävässä prekliinisissä tutkimuksissa luun aineenvaihdunnan hidastumiseen liittyi parantunut luun lujuus ja normaali luun histologia.

Geenimuunnelluilla uroshiirillä, jotka ilmensivät ihmisen RANK-ligandia (huRANKL) (siirto geeninen knock-in -hiirimalli) ja joille aiheutettiin transkortikaalinen murtuma, denosumabi hidasti murtumakalluksen ruston hajoamista ja korvautumista uudisluulla verrokkiryhmään verrattuna, mutta luun biomekaaniseen lujuuteen sillä ei ollut haitallista vaikutusta.

Prekliinisissä tutkimuksissa poistogeeniset hiiret, joilta puuttui RANK tai RANKL, eivät erittäneet maitoa, koska maitorauhasen kypsyminen (rauhasen lobuloalveolaarinen kehitys tiineyden aikana) oli estynyt ja imusolmukkeiden muodostuminen oli heikentynyt. Vastasyntyneet poistogeeniset hiiret, joilta puuttui RANK tai RANKL, painoivat vähemmän, niiden luuston kasvu oli hidastunut, kasvulevyissä todettiin poikkeavuuksia eivätkä niiden hampaat puhjenneet. Luiden kasvun hidastumista, poikkeavia kasvulevyjä ja häiriöitä hampaiden puhkeamisessa todettiin myös tutkimuksissa, joissa vastasyntyneille rotille annettiin RANKL:n estäjiä. Nämä muutokset korjautuivat osittain, kun RANKL:n estäjän anto lopetettiin. Nuorilla kädellisillä todettiin poikkeavia kasvulevyjä, kun denosumabialtistus oli 2,7-kertainen (10 mg/kg) ja 15-kertainen (50 mg/kg) ihmisen altistukseen verrattuna. Denosumabihoito voi siis häiritä lapsen luuston kasvua, jos kasvulevyt ovat vielä avoimet, ja estää hampaiden puhkeamista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Väkevä etikkahappo*

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)*

Sorbitoli (E420)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

* Kun etikkahappo sekoittuu natriumhydroksidiin, syntyy asetaattipuskuri.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Xgevaa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) enintään 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessaan. Kun Xgeva on otettu pois jääkaapista, se on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,7 ml liuosta kertakäyttöisessä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (fluoripolymeerilla pinnoitettua elastomeeria), suljin (alumiinia) ja suojakansi.

Pakkauksessa on yksi, kolme tai neljä injektiopulloa.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Xgeva-liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuos saattaa sisältää hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia proteiinin kaltaisia hiukkasia. Liuosta ei saa antaa injektiona, jos se on sameaa tai sen väri on muuttunut. Älä ravista voimakkaasti. Jotta pistos olisi miellyttävämpi, injektiopullon annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistosta ja pistos annetaan hitaasti. Injektiopullon koko sisältö injisoidaan. Denosumabin pistämiseen suositellaan 27 G:n neulaa. Ota koko annos injektiopullosta kerralla. Tulppaa ei saa läpäistä toistamiseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/703/001
EU/1/11/703/002
EU/1/11/703/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.