

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enwylma 120 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 120 mg denosumab i 1,7 ml opløsning (70 mg/ml).

Denosumab er et humant monoklonalt IgG2-antistof, der er fremstillet i en cellelinje fra pattedyr (ovarieceller fra kinesiske hamstre) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 78 mg sorbitol (E 420) og 0,17 mg polysorbat 20 (E 432).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs til let gul opløsning. Kan indeholde spormængder af gennemsigtige til hvide proteinlignende partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser (patologisk fraktur, strålebehandling af knogle, rygmærskompression eller operation af knogle) hos voksne med fremskreden malignitet med involvering af knogle (se pkt. 5.1).

Behandling af voksne og knoglemæssigt fuldt udviklede unge med kæmpecelletumorer i knogle, som er ikke-resekterbare, eller hvor kirurgisk resektion sandsynligvis vil medføre svær morbiditet.

4.2 Dosering og administration

Enwylma skal administreres under ansvar af en sundhedsperson.

Dosering

Alle patienter skal have tilskud af mindst 500 mg calcium og 400 IE D-vitamin dagligt, medmindre hyperkalcæmi forekommer (se pkt. 4.4).

Patienter, der behandles med Enwylma, skal have udleveret indlægssedlen og patientkortet.

Forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos voksne med fremskreden malignitet med involvering af knogle

Den anbefalede dosis er 120 mg som en enkelt subkutan injektion i lår, abdomen eller overarm én gang hver 4. uge.

Kæmpecelletumorer i knogle

Den anbefalede dosis af Enwylma er 120 mg som en enkelt subkutan injektion én gang hver 4. uge i lår, abdomen eller overarm, med yderligere doser på 120 mg på dag 8 og 15 i den første behandlingsmåned.

Patienter i fase II-studiet, der gennemgik komplet resektion af kæmpecelletumorer i knogle, fik yderligere 6 måneders behandling efter indgrebet i henhold til studieprotokollen.

Patienter med kæmpecelletumorer i knogle skal undersøges med regelmæssige intervaller for at finde ud af, hvorvidt de fortsat har fordel af behandlingen. Det er ikke undersøgt, hvilken virkning seponering af behandlingen har på patienter, hvis sygdom er under kontrol ved hjælp af denosumab. Begrænsede data fra disse patienter tyder dog ikke på en rebound-effekt ved seponering af behandlingen.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 for anbefalinger vedrørende monitorering af calcium samt pkt. 4.8 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Sikkerheden og virkningen af denosumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre patienter (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Denosumabs sikkerhed og virkning er ikke klarlagt hos pædiatriske patienter (< 18 år), bortset fra knoglemæssigt fuldt udviklede unge (alder 12-17 år) med kæmpecelletumorer i knogle.

Enwylma anbefales ikke til børn (< 18 år), bortset fra knoglemæssigt fuldt udviklede unge (alder 12-17 år) med kæmpecelletumorer i knogle (se pkt. 4.4).

Behandling af knoglemæssigt fuldt udviklede unge med kæmpecelletumorer i knogle, som er ikke-resekterbare, eller hvor kirurgisk resektion sandsynligvis vil medføre svær morbiditet: Doseringen er den samme som hos voksne.

Hæmning af RANK/RANK-liganden (RANKL) er i dyrestudier blevet forbundet med hæmning af knoglevækst og manglende tandfrembrud, og disse ændringer var delvis reversible efter standsning af RANKL-hæmningen (se pkt. 5.3).

Administration

Til subkutan anvendelse.

Enwylma 120 mg/1,7 ml opløsning i et engangshætteglas:

Kun en sundhedsperson må administrere 120 mg/1,7 ml-hætteglasset.

For instruktioner om anvendelse, håndtering og bortskaffelse, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Alvorlig, ubehandlet hypokalcæmi (se pkt. 4.4). Ikke-ophelede læsioner fra tand- eller mundkirurgi.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Tilskud af calcium og D-vitamin

Tilskud af calcium og D-vitamin er påkrævet for alle patienter, medmindre hyperkalcæmi forekommer (se pkt. 4.2).

Hypokalcæmi

Eksisterende hypokalcæmi skal være korrigeret inden iværksættelse af behandling med denosumab. Hypokalcæmi kan opstå når som helst under behandling med denosumab. Calciumniveauet bør monitoreres (i) inden første denosumab-dosis, (ii) inden for to uger efter den første dosis, (iii) ved mistanke om symptomer på hypokalcæmi (se pkt. 4.8 vedrørende symptomer). Yderligere monitorering af calciumniveauet bør overvejes under behandlingen hos patienter med risikofaktorer for hypokalcæmi, eller hvis det af andre grunde er indiceret på baggrund af patientens kliniske tilstand.

Patienterne skal informeres om at indberette symptomer, der kan være tegn på hypokalcæmi. Yderligere tilskud af calcium og yderligere monitorering kan være nødvendig, hvis der opstår hypokalcæmi i forbindelse med behandling med denosumab.

Efter markedsføring af præparatet er der indberettet alvorlig, symptomatisk hypokalcæmi (herunder dødelige tilfælde) (se pkt. 4.8). De fleste tilfælde er opstået i de første uger efter behandlingsstart, men hypokalcæmi kan også opstå senere.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller i dialyse har øget risiko for at udvikle hypokalcæmi. Risikoen for at udvikle hypokalcæmi og ledsagende stigning i parathyreoidahormon øges i takt med graden af nyrefunktionsnedsættelse. Regelmæssig monitorering af calciumniveauet er særligt vigtigt hos disse patienter.

Osteonekrose i kæben (ONJ)

ONJ er blevet rapporteret med frekvensen almindelig hos patienter, der fik denosumab (se pkt. 4.8).

Behandlingsstart/nye behandlingsforløb bør udsættes hos patienter med ikke-ophelede, åbne bløddelslæsioner i munden. Undersøgelse af tænderne sammen med forebyggende tandbehandling og en individuel vurdering af fordele kontra risici anbefales inden behandling med denosumab.

Følgende risikofaktorer bør tages i betragtning, når man vurderer en patients risiko for at udvikle ONJ:

- styrken af lægemidlet, som hæmmer knogleresorptionen (øget risiko ved meget potente forbindelser), administrationsvej (øget risiko ved parenteral administration) samt den kumulative dosis af knogleresorptionsbehandlingen.
- cancer, komorbide tilstande (fx anæmi, koagulopatier, infektion), rygning.
- samtidige behandlinger: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenese-hæmmere, strålebehandling af hoved og hals.
- ringe mundhygiejne, parodontal sygdom, dårligt tilpassede tandproteser, tidligere tand sygdom, invasive tandbehandlinger (fx tandudtrækninger).

Alle patienter skal opfordres til at opretholde god mundhygiejne og møde op til regelmæssige tandundersøgelser og til straks at indberette eventuelle mundsymptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse eller manglende opheling af sår eller sekretion under behandling med denosumab. Under behandlingen bør invasive tandbehandlinger kun gennemføres efter nøje overvejelse og undgå tæt på tidspunktet for administration af denosumab.

Behandlingsplanen for patienter, der udvikler ONJ, skal udarbejdes i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller tandkirurg med ekspertise inden for ONJ. Midlertidig afbrydelse af behandlingen med denosumab, indtil tilstanden svinder, og de bidragende risikofaktorer om muligt er minimeret, bør overvejes.

Osteonekrose i ydre øregang

Der er rapporteret osteonekrose i ydre øregang efter behandling med denosumab. De mulige risikofaktorer for osteonekrose i ydre øregang omfatter anvendelse af steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer såsom infektion eller traume. Muligheden for osteonekrose i ydre øregang bør overvejes hos patienter, der får denosumab, og som har øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

Atypiske femurfrakturer

Der er indberettet atypiske femurfrakturer hos patienter, der fik denosumab (se pkt. 4.8). Atypiske femurfrakturer kan opstå i femurs subtrokantære og diafyseale regioner efter minimalt eller intet traume. Disse hændelser er kendetegnet ved specifikke radiografiske fund. Der er desuden indberettet atypiske femurfrakturer hos patienter med visse komorbide tilstande (fx vitamin D-mangel, reumatoid arthritis, hypofosfatazi) og i forbindelse med visse lægemidler (fx bisfosfonater, glukokortikoider, protonpumpehæmmere). Disse hændelser er også opstået uden antiresorptiv behandling. Tilsvarende frakturer, indberettet i forbindelse med bisfosfonater, er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos denosumab-behandlede patienter med femurskaf-fraktur. Det bør overvejes at seponere denosumab hos patienter, hvor der er mistanke om en atypisk femurfraktur, mens patienten evalueres på basis af en individuel vurdering af fordele kontra risici. Patienterne skal informeres om at indberette nye eller usædvanlige smerter i lår, hofte eller lyske under behandling med denosumab. Patienter med sådanne symptomer bør undersøges for ufuldstændig femurfraktur.

Hyperkalcæmi efter seponering af behandlingen hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle og hos patienter med voksende skelet

Der er indberettet klinisk signifikant hyperkalcæmi, som krævede hospitalsindlæggelse og blev kompliceret af akut nyreskade, hos denosumab-behandlede patienter med kæmpecelletumorer uger til måneder efter behandlingsophør.

Efter seponering af behandlingen skal patienterne monitoreres for tegn og symptomer på hyperkalcæmi. Det skal overvejes at undersøge serumcalcium med jævne mellemrum og at vurdere patientens behov for tilskud af calcium og D-vitamin igen (se pkt. 4.8).

Denosumab anbefales ikke til patienter med voksende skelet (se pkt. 4.2). Der er ligeledes indberettet klinisk signifikant hyperkalcæmi hos denne patientgruppe uger til måneder efter behandlingsophør.

Andre

Patienter, der behandles med denosumab, bør ikke samtidig behandles med andre lægemidler, der indeholder denosumab (til indikationer med osteoporose).

Patienter, der behandles med denosumab, bør ikke samtidig behandles med bisfosfonater.

Malignitet i kæmpecelletumorer i knogle eller progression til metastatisk sygdom er sjælden, men en kendt risiko hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle. Patienterne skal monitoreres radiologisk for tegn på malignitet, ny radiolucens eller osteolyse. De tilgængelige kliniske data tyder ikke på øget risiko for malignitet hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle, der behandles med denosumab.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder 0,17 mg polysorbat 20 (E 432) pr. hætteglas. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. I forbindelse hermed skal der tages hensyn til patienter med kendte allergier.

Dette lægemiddel indeholder sorbitol. Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 120 mg, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Denosumab er blevet administreret i kliniske studier i kombination med almindelig kræftbehandling til patienter, som tidligere har fået bisfosfonater. Der var ingen klinisk relevante ændringer i minimumskoncentrationerne i serum eller farmakodynamikken af denosumab (kreatininjusteret N-telopeptid i urin, uNTx/Cr) ved samtidig kemoterapi og/eller hormonel behandling eller tidligere eksponering for intravenøse bisfosfonater.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af denosumab til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Enwylma anbefales ikke til gravide kvinder og fertile kvinder, der ikke anvender antikonception. Kvinder skal frarådes at blive gravide under behandling med denosumab og i mindst 5 måneder efter behandlingen. Eventuelle virkninger af denosumab vil sandsynligvis være forstærkede i graviditetens andet og tredje trimester, da monoklonale antistoffer transporteres gennem placenta på en lineær måde, efterhånden som graviditeten skrider frem, og den største mængde overføres i tredje trimester.

Amning

Det er ukendt, om denosumab udskilles i human mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Undersøgelser på knockout mus tyder på, at mangel på RANKL under graviditet kan bryde ind i maturationen af mælkekirtlen og medføre forringet amning post partum (se pkt. 5.3). Der skal træffes en beslutning om, hvorvidt kvinden skal afstå fra at amme eller afstå fra behandling med denosumab, under hensyntagen til fordelene ved amning for den nyfødte/spædbarnet og fordelene ved behandling for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende effekten af denosumab på den humane fertilitet. Dyrestudier indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for så vidt angår fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enwylma påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Den overordnede sikkerhedsprofil er ensartet i alle godkendte indikationer for denosumab.

Hypokalcæmi er blevet rapporteret med frekvensen meget almindelig efter administration af denosumab, fortrinsvis inden for de første 2 uger. Hypokalcæmi kan være alvorlig og symptomatisk (se pkt. 4.8 - Beskrivelse af udvalgte bivirkninger). Faldene i serumcalcium kunne generelt behandles med tilskud af calcium og vitamin D. De mest almindelige bivirkninger efter behandling med denosumab er muskuloskeletale smerter. Der er observeret tilfælde af osteonekrose i kæben (se pkt. 4.4 og 4.8 - beskrivelse af udvalgte bivirkninger) med frekvensen almindelig hos patienter, der fik denosumab.

Tabel over bivirkninger

Følgende konvention er anvendt til klassifikation af bivirkningerne på baggrund af incidensraterne i fire kliniske fase III-studier, to kliniske fase II-studier og efter markedsføring af præparatet (se tabel 1): meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe og systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 1. Bivirkninger rapporteret hos patienter med fremskreden malignitet, der involverer knogle, multipelt myelom eller med kæmpecelletumorer i knogle

MedDRA-systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkninger
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inklusive cyster og polypper)	Almindelig	Ny primær malignitet ¹
Immunsystemet	Sjælden	Lægemiddeloverfølsomhed ¹
	Sjælden	Anafylaktisk reaktion ¹
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Hypokalcæmi ^{1, 2}
	Almindelig	Hypofosfatæmi
	Ikke almindelig	Hyperkalcæmi efter seponering af behandlingen hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle ³
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Dyspnø
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré
	Almindelig	Tandekstraktion
Hud og subkutane væv	Almindelig	Hyperhidrose
	Ikke almindelig	Lichenoid lægemiddeludslæt ¹
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskuloskeletale smerter ¹
	Almindelig	Osteonekrose i kæben ¹
	Ikke almindelig	Atypisk femurfraktur ¹
	Ikke kendt	Osteonekrose i ydre øregang ^{3,4}

¹ Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

² Se afsnittet Andre specielle populationer

³ Se pkt. 4.4

⁴ Klasseeffekt

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypokalcæmi

I kliniske studier af forebyggelse af KRH'er (knoglerelaterede hændelser) er der observeret en højere incidens af hypokalcæmi blandt patienter i behandling med denosumab sammenlignet med zoledronsyre.

Den højeste incidens af hypokalcæmi blev observeret i et fase III-studie hos patienter med multipelt myelom. Hypokalcæmi blev rapporteret hos 16,9 % af patienterne, der blev behandlet med denosumab, og hos 12,4 % af patienterne, der blev behandlet med zoledronsyre. En grad 3 reduktion i serum-calciumniveauet forekom hos 1,4 % af patienterne, der blev behandlet med denosumab, og hos 0,6 % af patienterne, der blev behandlet med zoledronsyre. En grad 4 reduktion i serum-calciumniveauet forekom hos 0,4 % af patienterne, der blev behandlet med denosumab, og hos 0,1 % af patienterne, der blev behandlet med zoledronsyre.

I tre aktivt-kontrollerede, kliniske fase III-studier med patienter med fremskreden malignitet med involvering af knogle blev hypokalcæmi rapporteret for 9,6 % af patienter behandlet med denosumab, og for 5,0 % af patienter behandlet med zoledronsyre.

En grad 3 reduktion i serum-calciumniveauet forekom hos 2,5 % af patienterne, der blev behandlet med denosumab, og hos 1,2 % af patienterne, der blev behandlet med zoledronsyre. En grad 4 reduktion i serum-calciumniveauet forekom hos 0,6 % af patienterne, der blev behandlet med denosumab, og hos 0,2 % af patienterne, der blev behandlet med zoledronsyre (se pkt. 4.4).

I to enkeltarmede kliniske fase II-studier med patienter med kæmpecelletumorer i knogle blev

hypokalcæmi indberettet hos 5,7 % af patienterne. Ingen bivirkninger blev anset for at være alvorlige.

Efter markedsføring af præparatet er der indberettet alvorlig, symptomatisk hypokalcæmi (herunder dødelige tilfælde). De fleste tilfælde er opstået inden for de første få uger efter behandlingsstart.

Eksempler på kliniske manifestationer af alvorlig symptomatisk hypokalcæmi har været forlængelse af QT-intervallet, tetani, krampeanfald og ændret mental status (herunder coma) (se pkt. 4.4). I kliniske studier har symptomerne på hypokalcæmi omfattet paræstesier eller muskelstivhed, muskelspjæt, spasmer og muskelkramper.

Osteonekrose i kæben (ONJ)

I kliniske studier steg forekomsten af ONJ i takt med længerevarende eksponering; ONJ er desuden diagnosticeret efter ophør af behandling med denosumab, hvor størstedelen af tilfældene er opstået inden for 5 måneder efter den sidste dosis. Patienter med ONJ eller osteomyelitis i kæben i anamnesen, en aktiv tand- eller kæbetilstand, hvor mundkirurgi var påkrævet, ikke-ophelet tand/mundoperation eller planlagt invasiv tandbehandling, var ekskluderet fra de kliniske studier.

I kliniske studier af forebyggelse af KRH'er er der observeret en højere incidens af ONJ blandt patienter i behandling med denosumab sammenlignet med zoledronsyre. Den højeste incidens af ONJ blev observeret i et fase III-studie hos patienter med multipelt myelom. I den dobbeltblindede behandlingsfase af dette studie blev ONJ bekræftet hos 5,9 % af patienterne, der blev behandlet med denosumab (median eksponering 19,4 måneder; interval 1 - 52), og hos 3,2 % af patienterne, der blev behandlet med zoledronsyre. Ved afslutningen af dette studies dobbeltblindede behandlingsfase var incidensen af bekræftet ONJ, justeret for patientår i denosumab-gruppen (median eksponering 19,4 måneder; interval 1 - 52) 2,0 pr. 100 patientår i det første år med behandling, 5,0 i det andet år og efterfølgende 4,5. Mediantiden indtil ONJ var 18,7 måneder (interval: 1 - 44).

I de primære behandlingsfaser i tre aktivt-kontrollerede, kliniske fase III-studier med patienter med fremskreden malignitet med involvering af knogle blev ONJ bekræftet hos 1,8 % af patienterne, der blev behandlet med denosumab (median eksponering 12,0 måneder; interval: 0,1-40,5), og hos 1,3 % af patienterne, der blev behandlet med zoledronsyre. De kliniske karakteristika for disse tilfælde var ens i behandlingsgrupperne. Blandt patienterne med bekræftet ONJ havde de fleste (81 % i begge behandlingsgrupper) tandekstraktion i anamnesen, ringe mundhygiejne og/eller anvendelse af tandregulering. De fleste patienter fik kemoterapi eller havde fået det.

Studierne med patienter med bryst- eller prostatacancer inkluderede en forlængelsesfase med denosumab-behandling (samlet median eksponering 14,9 måneder; interval: 0,1-67,2). ONJ blev bekræftet hos 6,9 % af patienterne med brystcancer og prostatacancer i den forlængede behandlingsfase.

Den overordnede incidens af bekræftet ONJ, justeret for patientår var 1,1 pr. 100 patientår i det første år med behandling, 3,7 i det andet år og efterfølgende 4,6. Mediantiden indtil ONJ var 20,6 måneder (interval 4-53).

Et ikke-randomiseret, retrospektivt observationsstudie med 2.877 patienter med cancer, som blev behandlet med denosumab eller zoledronsyre i Sverige, Danmark og Norge, viste, at 5-årige incidensproportioner for medicinsk bekræftet ONJ var 5,7 % (95 % CI: 4,4; 7,3; median opfølgningstid på 20 måneder [interval 0,2 - 60]) hos en kohorte af patienter, der fik denosumab, og 1,4 % (95 % CI: 0,8; 2,3; median opfølgningstid på 13 måneder [interval 0,1 - 60]) hos en separat kohorte af patienter, der fik zoledronsyre. Femårig incidensproportion af ONJ hos patienter, der skiftede fra zoledronsyre til denosumab, var 6,6 % (95 % CI: 4,2; 10,0; median opfølgningstid på 13 måneder [interval 0,2 - 60]).

I et fase III-studie med patienter med ikke-metastatisk prostatacancer (en patientpopulation, som denosumab ikke er indiceret til) med en længere behandlingstid på op til 7 år var forekomsten af bekræftet ONJ, justeret for patientår, 1,1 pr. 100 patientår i det første år af behandlingen, 3,0 i det andet år og 7,1 derefter.

I et langsigtet fase II åbent klinisk studie med patienter med kæmpecelletumorer i knogle (studie 6, se pkt. 5.1), blev ONJ bekræftet hos 6,8 % af patienterne, herunder én ung patient (medianantal på 34 doser; interval 4 - 116). Ved afslutningen af studiet var mediantiden for studiet inklusive sikkerhedsopfølgingsfase 60,9 måneder (interval: 0 - 112,6). Incidensen af bekræftet ONJ, justeret for patientår, var 1,5 pr. 100 patientår overordnet set (0,2 pr. 100 patientår i det første år med behandling, 1,5 i det andet år, 1,8 i det tredje år, 2,1 i det fjerde år, 1,4 i det femte år og 2,2 derefter). Mediantiden indtil ONJ var 41 måneder (interval: 11 - 96).

Studie 7 blev udført for at fortsætte med at følge patienter med kæmpecelletumorer i knogle, der blev behandlet i studie 6, i yderligere 5 eller flere år. ONJ blev rapporteret hos 6 patienter (11,8 %) af de 51 eksponerede patienter med en median på i alt 42 doser denosumab. Tre af disse tilfælde af ONJ blev medicinsk bekræftet.

Lægemiddelrelaterede overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring af præparatet er der indberettet hændelser med overfølsomhed, herunder sjældne tilfælde af anafylaktiske reaktioner, hos patienter, der fik denosumab.

Atypiske femurfrakturer

I det samlede kliniske studieprogram er der med hyppigheden ikke almindelig blevet indberettet atypiske femurfrakturer hos patienter, der blev behandlet med denosumab, og risikoen øgedes ved længere behandlingsvarighed. Der er forekommet hændelser under behandlingen og op til 9 måneder efter seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

I det kliniske studieprogram for kæmpecelletumorer i knogle er der med hyppigheden almindelig blevet indberettet atypiske femurfrakturer hos patienter, der blev behandlet med denosumab. I studie 6 var incidensen af bekræftet AFF 0,95 % (5/526) hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle. I opfølgingsstudie 7 var incidensen af bekræftet AFF 3,9 % (2/51) for patienter, der blev eksponeret for denosumab.

Muskuloskeletale smerter

Efter markedsføring er der indberettet smerter i bevægeapparatet, herunder alvorlige tilfælde, hos patienter, der har fået denosumab. I kliniske studier var muskuloskeletale smerter meget almindeligt forekommende i både denosumab-gruppen og zoledronsyre-gruppen. Muskuloskeletale smerter, som førte til seponering af studiebehandlingen, var ikke almindeligt.

Nye primære maligniteter

I de primære dobbeltblindede behandlingsfaser i fire aktivt-kontrollerede kliniske fase III-studier med patienter med fremskreden malignitet med involvering af knogle blev der rapporteret om nye primære maligniteter hos 54/3.691 (1,5 %) af patienterne, der blev behandlet med denosumab (median eksponering 13,8 måneder; interval: 1,0 - 51,7) og 33/3.688 (0,9 %) af patienterne, der blev behandlet med zoledronsyre (median eksponering 12,9 måneder, interval: 1,0 - 50,8).

Den kumulative incidens ved ét år var henholdsvis 1,1 % for denosumab og 0,6 % for zoledronsyre. Der var intet åbenlyst behandlingsrelateret mønster for de enkelte cancertyper eller -grupper.

Hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle var incidensen af ny malignitet, herunder maligniteter med involvering af knogle og uden for knogle, 3,8 % (20/526) i studie 6. I opfølgingsstudie 7 var incidensen 11,8 % (6/51) for patienter, der blev eksponeret for denosumab.

Lichenoid lægemiddeludslæt

Efter markedsføring er der indberettet lichenoid lægemiddeludslæt (f.eks. lichen planus-lignende reaktioner) hos patienter.

Pædiatrisk population

Denosumab blev undersøgt i et åbent studie med deltagelse af 28 knoglemæssigt fuldt udviklede unge med kæmpecelletumorer i knogle. På baggrund af disse begrænsede data forekom bivirkningsprofilen at være sammenlignelig med bivirkningsprofilen hos voksne. Efter markedsføring er der indberettet klinisk signifikant hyperkalcæmi efter behandlingsophør hos pædiatriske patienter (se pkt. 4.4).

Andre specielle populationer

Nedsat nyrefunktion

I et klinisk studie med patienter uden fremskreden cancer, men med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller i dialyse, var der en øget risiko for at udvikle hypokalcæmi, når der ikke blev givet calciumtilskud. Risikoen for at få hypokalcæmi under behandling med denosumab stiger i takt med en øget grad af nyrefunktionsnedsættelse. I et klinisk studie med patienter uden fremskreden cancer fik 19 % af patienterne med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og 63 % af dialysepatienterne hypokalcæmi på trods af calciumtilskud. Den overordnede forekomst af klinisk signifikant hypokalcæmi var 9 %.

Der er også observeret ledsagende stigning i parathyreoideahormon hos patienter, der fik denosumab, og som havde svært nedsat nyrefunktion eller var i dialyse. Monitorering af calciumniveauet og tilstrækkelig indtagelse af calcium og D-vitamin er særligt vigtigt for patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Denosumab er blevet administreret i kliniske studier med anvendelse af doser på op til 180 mg hver 4. uge og 120 mg hver uge i 3 uger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af knoglesygdomme – Andre lægemidler, med virkning på knoglestruktur og mineralisering, ATC-kode: M05BX04

Enwylma er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

RANKL findes som et transmembranprotein eller et opløseligt protein. RANKL er essentiel for dannelsen, funktionen og overlevelsen af osteoklaster, den eneste celletype, der står for knogleresorptionen. Øget osteoklast-aktivitet, der er stimuleret af RANKL, er en central mediator af knogledestruktion i forbindelse med metastatisk knoglesygdom og multipelt myelom. Denosumab er et humant monoklonalt antistof (IgG2), der er rettet mod og med høj affinitet og specificitet binder til RANKL og forhindrer RANKL/RANK-interaktionen. Det medfører reduktion af osteoklasters antal og funktion og nedsætter dermed knogleresorptionen og den cancerinducerede knogledestruktion.

Kæmpecelletumorer i knogle er kendetegnet ved neoplastiske stromalceller, der udtrykker RANK-liganden, og osteoklast-lignende kæmpeceller, der udtrykker RANK. Hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle binder denosumab til RANK-liganden med signifikant reduktion eller elimination af osteoklast-lignende kæmpeceller til følge. Osteolyse reduceres således, og proliferativ tumorstroma erstattes af non-proliferativ, differentieret, tætvet ny knoglemasse.

Farmakodynamisk virkning

I kliniske fase II-studier med patienter med fremskreden malignitet med involvering af knogle medførte subkutan (s.c.) dosering af denosumab enten hver 4. uge (Q4W) eller hver 12. uge en hurtig reduktion i markører for knogleresorption (uNTx/Cr, serum-CTx) med median reduktion indenfor en uge på cirka 80 % for uNTx/Cr, uanset tidligere behandling med bisfosfonater eller uNTx/Cr-niveau ved baseline. I kliniske fase III-studier med patienter med fremskreden malignitet med involvering af knogle blev median reduktion i uNTx/Cr på cirka 80 % opretholdt under behandling med denosumab i 49 uger (120 mg hver Q4W).

Immunogenicitet

Der kan udvikles antistoffer mod denosumab i løbet af behandlingen med denosumab. Der er ikke observeret nogen tydelig korrelation mellem udvikling af antistoffer og farmakokinetik, klinisk respons eller bivirkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed hos patienter med knoglemetastaser fra solide tumorer

Virkingen og sikkerheden af 120 mg denosumab s.c. hver 4. uge eller 4 mg zoledronsyre i.v. (dosisjusteret for nedsat nyrefunktion) hver 4. uge blev sammenlignet i tre randomiserede, dobbeltblinde, aktiv-kontrollerede studier med patienter med fremskreden malignitet med involvering af knogle, som var behandlingsnaive over for i.v. bisfosfonater: voksne med brystcancer (studie 1), andre solide tumorer eller multipelt myelom (studie 2) og kastrationsresistent prostatacancer (studie 3). Sikkerheden blev undersøgt hos 5.931 patienter inden for disse aktivt-kontrollerede kliniske studier. Patienter med tidligere tilfælde af ONJ eller osteomyelitis i kæben, aktiv tand- eller kæbelidelse, hvor mundkirurgi var påkrævet, ikke-ophelet tand-/mundkirurgi eller planlagt invasiv tandprocedure var ikke egnede til deltagelse i disse studier. I de primære og sekundære endpoint blev forekomsten af en eller flere knoglerelaterede hændelser (KRH'er) evalueret. I studier hvor denosumab blev vist superiørt i forhold til zoledronsyre, blev patienterne tilbudt denosumab som åben behandling i en foruddefineret 2-årig forlængelsesfase. En KRH blev defineret som én af følgende: patologisk fraktur (vertebral eller non-vertebral), strålebehandling af knogle (herunder brug af radioisotoper), knoglekirurgi eller rygmarvskompression.

Denosumab nedsatte risikoen for at udvikle en KRH og flere KRH'er (første og efterfølgende) hos patienter med knoglemetastaser fra solide tumorer (se tabel 2).

Tabel 2. Effektsresultater hos patienter med fremskreden malignitet, hvor knogle er involveret

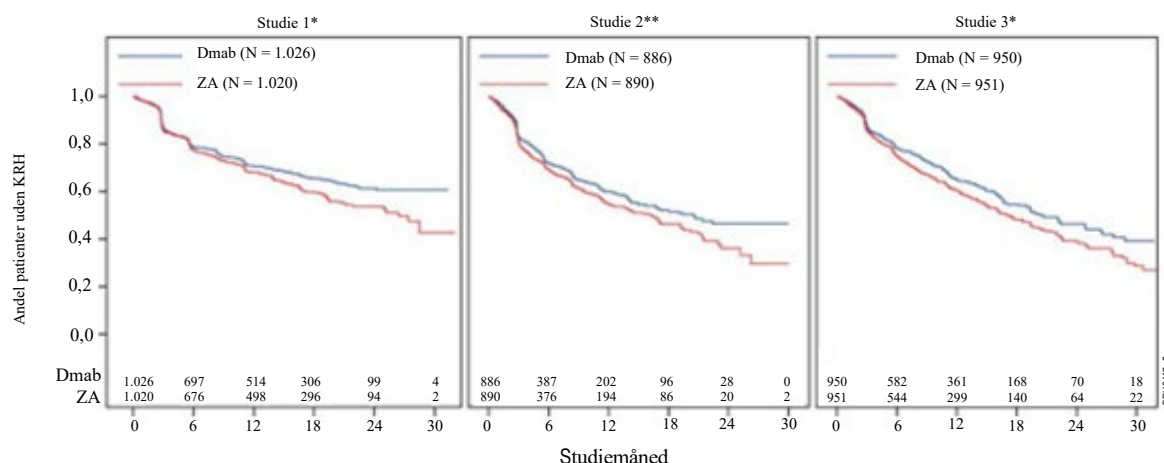
	Studie 1 brystcancer		Studie 2 andre solide tumorer** eller multipelt myelom		Studie 3 prostatacancer		Kombineret fremskreden cancer	
	denosumab	zoledronsyre	denosumab	zoledronsyre	denosumab	zoledronsyre	denosumab	zoledronsyre
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Første KRH								
Mediantid (mdr.)	IN	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4

	Studie 1 brystcancer		Studie 2 andre solide tumorer** eller multipelt myelom		Studie 3 prostatacancer		Kombineret fremskreden cancer	
Forskel i mediantid (mdr.)	IT		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	
P-værdier for noninferioritet/superioritet	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Andel af patienter (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Første og efterfølgende KRH*								
Gnsn. antal/patient	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Hyppighedsratio (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	
P-værdi for superioritet	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
KMR pr. år	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Første KRH eller HCM								
Mediantid (mdr.)	IN	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	
P-værdi for superioritet	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Første stråling på knogle								
Mediantid (mdr.)	IN	IN	IN	IN	IN	28,6	IN	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	
P-værdi for superioritet	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

IN = ikke nået; IT = ikke tilgængelig; HCM = hyperkalcæmi af malignitet; KMR = knoglemorbiditetsrate; HR = hazard ratio; RRR = relativ risikoreduktion [†]Justerede p-værdier vises for studie 1, 2 og 3 (endpoint med første KRH og første og efterfølgende KRH'er); *Udgør alle knoglerelaterede hændelser over tid; der medregnes kun hændelser, der opstod ≥ 21 dage efter den foregående hændelse.

**Inklusive NSCLC, nyrecellecancer, kolorektal cancer, småcellet lungecancer, blærecancer, hoved- og halscancer, GI/genitourinær cancer m.fl., eksklusive bryst- og prostatacancer.

Figur 1. Kaplan-Meier-plots af tiden indtil første KRH i studiet



Dmab = Denosumab 120 mg Q4W

ZA = Zoledronsyre 4 mg Q4W

N = Antal randomiserede patienter

* = Statistisk signifikant mht. superioritet;

** = Statistisk signifikant mht. noninferioritet

Sygdomsprogression og overall survival med knoglemetastaser fra solide tumorer

Sygdomsprogressionen var ens for denosumab og zoledronsyre i alle tre studier og i den forudbestemte analyse af alle tre studier samlet.

I studie 1, 2 og 3 blev overall survival afstemt mellem denosumab og zoledronsyre hos patienter med fremskreden malignitet med involvering af knogle: patienter med brystcancer (hazard ratio og 95 % CI var 0,95 [0,81; 1,11]), patienter med prostatacancer (hazard ratio og 95 % CI var 1,03 [0,91; 1,17]) og patienter med andre solide tumorer eller multipelt myelom (hazard ratio og 95 % CI var 0,95 [0,83; 1,08]). En post hoc-analyse i studie 2 (patienter med andre solide tumorer eller multipelt myelom) undersøgte overall survival for de tre tumortyper, der blev brugt til stratificering (ikke-småcellet lungecancer, multipelt myelom og andre). Overall survival var længere for denosumab ved ikke-småcellet lungecancer (hazard ratio [95 % CI] på 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) og længere for zoledronsyre ved multipelt myelom (hazard ratio [95 % CI] på 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) og ens for denosumab og zoledronsyre ved andre tumortyper (hazard ratio [95 % CI] på 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894). Der blev i dette studie ikke kontrolleret for prognostiske faktorer og antineoplastiske behandlinger. I en kombineret forudbestemt analyse fra studie 1, 2 og 3 var den overall survival ens for denosumab og zoledronsyre (hazard ratio og 95 % CI 0,99 [0,91; 1,07]).

Virkning på smerter

Tiden indtil smertelindring (dvs. en reduktion på ≥ 2 point fra baseline i scoren for værste smerte på BPI-SF) var ens for denosumab og zoledronsyre i hvert studie og i de integrerede analyser. I en post hoc-analyse af det kombinerede datasæt blev mediantiden indtil forværring af smerter (> 4 point score for værste smerte) hos patienter med milde eller ingen smerter ved baseline forsinket for denosumab sammenlignet med zoledronsyre (198 vs. 143 dage) ($p = 0,0002$).

Klinisk virkning hos patienter med multipelt myelom

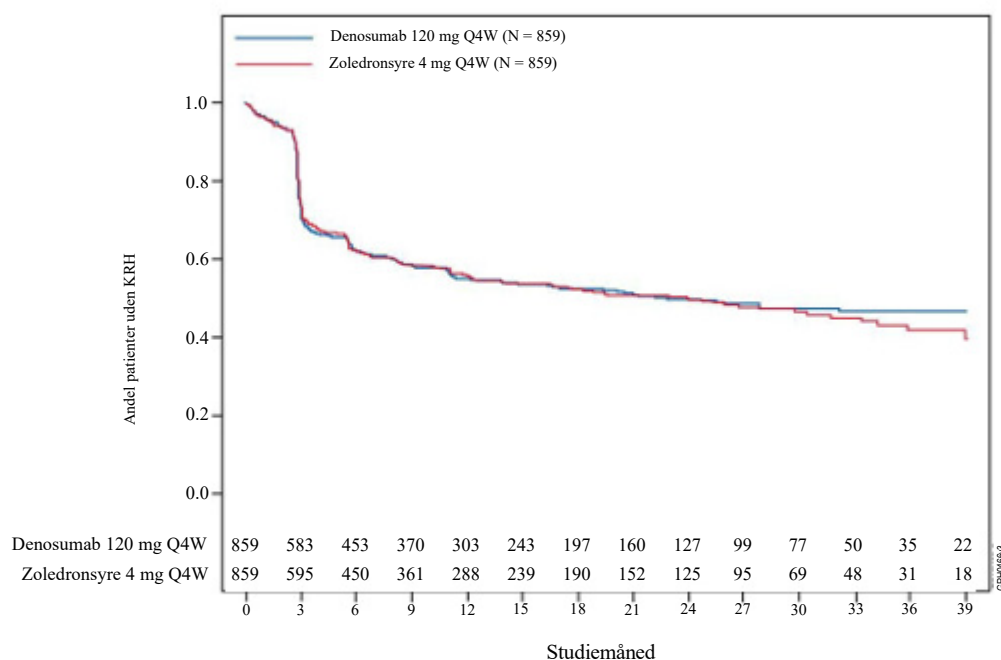
Denosumab blev evalueret i et internationalt, randomiseret (1:1), dobbeltblindet, aktiv-kontrolleret studie, hvor denosumab blev sammenlignet med zoledronsyre hos patienter med nyligt diagnosticeret multipelt myelom, studie 4.

I dette studie blev 1.718 patienter med multipelt myelom med mindst én knoglelæsion randomiseret til at få 120 mg denosumab subkutant hver 4. uge (Q4W) eller 4 mg zoledronsyre intravenøst (i.v.) hver 4. uge (dosisjusteret for nyrefunktion). Det primære udfaldsmål var påvisning af noninferioritet mth. tid indtil første knoglerelaterede hændelse (KRH) i studiet sammenlignet med zoledronsyre. Sekundære udfaldsmål omfattede superioritet mth. tiden indtil første KRH, superioritet mth. tiden indtil første og efterfølgende KRH og samlet overlevelse. En KRH blev defineret som én af følgende: patologisk fraktur (vertebral eller non-vertebral), strålebehandling af knogle (herunder brug af radioisotoper), knoglekirurgi eller rygmarvskompression.

I begge studiearme skulle 54,5 % af patienterne gennemgå autolog PBSC-transplantation, 95,8 % af patienterne brugte/havde planer om at bruge et nyt anti-myelom middel (nye behandlinger omfatter bortezomib, lenalidomid eller thalidomid) som førstelinjebehandling, og 60,7 % af patienterne havde tidligere haft en KRH. Antallet af patienter på tværs af begge studiearme med ISS-stadie I, -stadie II og -stadie III ved diagnosen var hhv. 32,4 %, 38,2 % og 29,3 %.

Medianantallet af administrerede doser var 16 for denosumab og 15 for zoledronsyre. Effekteresultater fra studie 4 er vist i figur 2 og tabel 3.

Figur 2. Kaplan-Meier plot af tiden indtil første KRH i studiet hos patienter med nyligt diagnosticeret multipelt myelom



N = antal randomiserede patienter

Tabel 3. Effekteresultater for denosumab sammenlignet med zoledronsyre hos patienter med nyligt diagnosticeret multipelt myelom

	Denosumab (N = 859)	Zoledronsyre (N = 859)
Første KRH		
Antal patienter, som havde KRH'er (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediantid indtil KRH (mdr.)	22,8 (14,7; IE)	23,98 (16,56; 33,31)
Hazard ratio (95 % CI)	0,98 (0,85; 1,14)	

	Denosumab (N = 859)	Zoledronsyre (N = 859)
Første og efterfølgende KRH		
Gennemsnitligt antal hændelser/patient	0,66	0,66
Hyppighedsratio (95 % CI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Knoglemorbiditetshyppighed pr. år	0,61	0,62
Første KRH eller HCM		
Mediantid (mdr.)	22,14 (14,26; IE)	21,32 (13,86; 29,7)
Hazard ratio (95 % CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Første stråling på knogle		
Hazard ratio (95 % CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Overall survival		
Hazard ratio (95 % CI)	0,90 (0,70; 1,16)	

IE = ikke estimerbar

HCM = hyperkalcæmi af malignitet

Klinisk virkning og sikkerhed hos voksne og knoglemæssigt fuldt udviklede unge med kæmpecelletumorer i knogle

Denosumabs sikkerhed og virkning blev undersøgt i to åbne, enkeltarmede fase II-studier (studie 5 og 6) med deltagelse af 554 patienter med kæmpecelletumorer i knogle, som enten var ikke-resekterbare, eller hvor operation ville være forbundet med svær morbiditet og et prospektivt, multicenter, åbent fase IV-studie (studie 7), der gav langsigtet sikkerhedsopfølgning for patienter, som gennemførte studie 6. Patienter fik 120 mg denosumab subkutant hver 4. uge med en støddosis på 120 mg på dag 8 og 15. Patienter, der seponerede behandling med denosumab, overgik derefter til sikkerhedsopfølgningsfasen i minimum 60 måneder. Genoptagelse af behandling med denosumab i løbet af sikkerhedsopfølgningen blev tilladt for patienter, som oprindeligt viste en respons på behandling med denosumab (fx i tilfælde af recidiverende sygdom).

I studie 5 deltog 37 voksne patienter med histologisk bekræftede, ikke-resekterbare eller recidiverende kæmpecelletumorer i knogle. Studiets primære udfaldsmål var responsrate, defineret som enten mindst 90 % elimination af kæmpeceller i forhold til baseline (eller komplet elimination af kæmpeceller i tilfælde, hvor kæmpeceller udgør < 5 % af tumorcellerne), eller manglende progression af mållæsionen ved radiografisk måling i tilfælde, hvor histopatologi ikke var tilgængelig. Ud af de 35 patienter, der blev inkluderet i effektanalysen, havde 85,7 % (95 % CI: 69,7; 95,2) respons på behandling med denosumab. Alle 20 patienter (100 %) med histologiske vurderinger opfyldte responskriterierne. Af de resterende 15 patienter havde 10 patienter (67 %) ingen progression af mållæsionen ved radiografisk måling.

I studie 6 deltog 535 voksne eller knoglemæssigt fuldt udviklede unge med kæmpecelletumorer i knogle. Af disse patienter var 28 12-17 år. Patienter blev tildelt til en af tre kohorter: kohorte 1 omfattede patienter med kirurgisk uhelbredelig sygdom (fx sakrale, spinale eller multiple læsioner, herunder lungemetastaser); kohorte 2 omfattede patienter med kirurgisk helbredelig sygdom, hvis planlagte operation var forbundet med svær morbiditet (fx ledresektion, amputation af ekstremitet eller hemipelvektomi); kohorte 3 omfattede patienter, der tidligere deltog i studie 5 og overgik til dette studie. Det primære mål var at evaluere sikkerhedsprofilen for denosumab hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle. Det sekundære udfaldsmål for studiet inkluderede varighed til sygdomsprogression (baseret på investigatorvurdering) for kohorte 1 og andel af patienter uden operation ved 6. måned for kohorte 2.

I kohorte 1 havde 28 af de 260 behandlede patienter (10,8 %) sygdomsprogression ved den endelige analyse. I kohorte 2 var 219 af 238 (92,0 %; 95 % CI: 87,8 %, 95,1 %) evaluerbare patienter, der blev behandlet med denosumab, ikke opereret ved 6. måned. Af de 239 patienter i kohorte 2, der ved baseline eller i løbet af studiet havde mållæsion, der ikke var lokaliseret i lungerne eller blødt væv, undgik samlet set 82 patienter (34,3 %) operation i studiet. De samlede virkningsresultater hos knoglemæssigt fuldt udviklede unge svarede til de resultater, der blev observeret hos voksne.

I studie 7 deltog 85 voksne patienter, som tidligere deltog i og gennemførte studie 6. Patienter fik lov til at få behandling med denosumab for kæmpecelletumorer i knogle, og alle patienter blev fulgt i 5 år. Det primære mål var at evaluere den langsigtede sikkerhedsprofil for denosumab hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle.

Virkning på smerter

I den endelige analyse, kohorte 1 og 2 kombineret, blev der indberettet en klinisk relevant reduktion i værste smerter (dvs. ≥ 2 punkters reduktion i forhold til baseline) hos 30,8 % af de patienter, der havde en risiko (dvs. patienter med score for værste smerter på ≥ 2 ved baseline) inden for 1. uge efter behandlingsstart og ≥ 50 % ved uge 5. Disse forbedringer i smertescore blev opretholdt ved alle efterfølgende evalueringer.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med denosumab i alle undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos patienter med knoglemetastaser og i undergrupper af den pædiatriske population under 12 år i behandlingen af kæmpecelletumorer i knogle (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

I studie 6 blev denosumab evalueret hos en undergruppe af 28 unge patienter (alder 13-17 år) med kæmpecelletumorer i knogle. Patienterne havde fuldt udviklet skelet, defineret som mindst 1 fuldt udviklet rørknogle (fx lukket vækstplade i en epifyse i humerus) og en legemsvægt på ≥ 45 kg. Én ung patient med kirurgisk uhelbredelig sygdom (N = 14) havde recidiverende sygdom under første behandling. Tretten af de 14 patienter med kirurgisk uhelbredelig sygdom, hvis planlagte operation var forbundet med svær morbiditet, var ikke blevet opereret ved 6. måned.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Biotilgængeligheden efter subkutan administration var 62 %.

Biotransformation

Denosumab er udelukkende sammensat af aminosyrer og kulhydrater ligesom naturligt immunoglobulin, og det er usandsynligt, at det elimineres gennem metaboliske mekanismer i leveren. Metabolisme og elimination forventes at følge de immunoglobulin udskillelsesveje, hvilket fører til nedbrydning til små peptider og de enkelte aminosyrer.

Elimination

Hos patienter med fremskreden cancer, der fik gentagne doser på 120 mg hver 4. uge, blev der observeret en omtrent fordoblet akkumulering af serumkoncentrationerne af denosumab, og steady state blev opnået efter 6 måneder, svarende til en tidsafhængig farmakokinetik. Hos patienter med multipelt myelom, som fik 120 mg hver 4. uge, varierede median dalværdi med mindre end 8 % mellem 6. og 12. måned. Hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle, der fik 120 mg hver 4. uge med en støddosis på dag 8 og 15, blev steady state--niveauerne nået inden for den første

behandlingsmåned. Mellem uge 9 og uge 49 vekslede median-minimumsniveauerne med under 9 %. For de patienter, der seponerede behandling med 120 mg hver 4. uge, var den gennemsnitlige halveringstid 28 dage (inden for intervallet 14 til 55 dage).

En farmakokinetisk populationsanalyse viste ingen klinisk signifikante ændringer i den systemiske eksponering for denosumab ved steady state, hvad angår alder (18 til 87 år), race/etnisk tilhørsforhold (sort, latinamerikansk, asiatisk og kaukasisk), køn eller typen af solid tumor eller patienter med multipelt myelom. Stigende legemsvægt var forbundet med reduktion i den systemiske eksponering og omvendt. Ændringerne blev ikke anset for at være klinisk signifikante, da de farmakodynamiske virkninger baseret på markører for knogleomsætning var konsekvente på tværs af et bredt interval af legemsvægt.

Linearitet/non-linearitet

Denosumab udviste nonlinear farmakokinetik over et bredt dosisinterval, men omtrent dosisproportionelle stigninger ved eksponering for doser på 60 mg (eller 1 mg/kg) og derover. Nonlineariteten skyldes sandsynligvis en saturabel, målmedieret elimineringsvej ved lave koncentrationer.

Nedsat nyrefunktion

I studier med denosumab (60 mg, n = 55 og 120 mg, n = 32) med patienter, som ikke havde fremskreden cancer, men forskellige grader af nedsat nyrefunktion, herunder patienter i dialyse, havde graden af nyrefunktionsnedsættelsen ingen indvirkning på denosumabs farmakokinetik. Det er således ikke nødvendigt at justere dosis ved nedsat nyrefunktion. Det er ikke nødvendigt at monitorere nyrefunktionen ved behandling med denosumab.

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke udført noget specifikt studie med patienter med nedsat leverfunktion. Generelt elimineres monoklonale antistoffer ikke gennem metaboliske mekanismer i leveren. Farmakokinetikken for denosumab forventes ikke at være påvirket af en nedsat leverfunktion.

Ældre

Der blev ikke observeret nogen overordnede forskelle i sikkerhed eller virkning mellem geriatriske og yngre patienter. Kontrollerede kliniske studier med denosumab hos patienter over 65 år med fremskreden malignitet med involvering af knogle viste samme virkning og sikkerhed hos ældre og yngre patienter. Dosisjustering til ældre patienter er ikke nødvendig.

Pædiatrisk population

Hos knoglemæssigt fuldt udviklede unge (12-17 år) med kæmpecelletumorer i knogle, som fik 120 mg hver 4. uge med en støddosis på dag 8 og 15, svarede farmakokinetikken for denosumab til den, der blev observeret hos voksne patienter med kæmpecelletumorer i knogle.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Da den biologiske aktivitet af denosumab hos dyr er specifik for ikke-humane primater, blev der brugt genetisk manipulerede (knockout) mus eller andre biologiske hæmmere af RANK-/RANKL-banen, for eksempel OPG-Fc og RANK-Fc, til at undersøge de farmakodynamiske egenskaber for denosumab hos gnavermodeller.

I musemodeller af knoglemetastaser af østrogen receptorpositiv og -negativ human brystcancer, prostatacancer og ikke-småcellet lungecancer nedsatte OPG-Fc osteolytiske, osteoblastiske og osteolytiske/osteoblastiske læsioner, forsinkede dannelsen af *de novo* knoglemetastaser og reducerede den skeletale tumorvækst. Når OPG-Fc blev kombineret med hormonel behandling

(tamoxifen) eller kemoterapi (docetaxel) på disse modeller, var der en additiv hæmning af skeletal tumurvækst ved henholdsvis bryst- og prostatacancer eller lungecancer. I en musemodel af induktion af mammatumorer reducerede RANK-Fc hormoninduceret proliferation i mammaepithel og forsinkede tumordannelsen.

Standardtest til undersøgelse af denosumabs genotoksiske potentiale er ikke blevet evalueret, da sådanne test ikke er relevante for dette molekyle. Som følge af denosumabs beskaffenhed er det dog usandsynligt, at det har noget genotoksisk potentiale.

Denosumabs karcinogene potentiale er ikke blevet undersøgt i langsigtede dyrestudier.

I undersøgelser af toksiciteten efter enkelte og gentagne doser til cynomolgusaber havde doser, der medførte 2,7 til 15 gange større systemisk eksponering end den anbefalede humane dosis, ingen virkning på den kardiovaskulære fysiologi eller på hanners eller hunners fertilitet og udløste ingen specifik toksicitet i målorganer.

I et studie med cynomolgusaber, der fik denosumab i den periode, der svarer til første trimester, inducerede doser af denosumab, som medførte en 9 gange større systemisk eksponering end den anbefalede humane dosis, ingen maternal toksicitet eller fosterskade i en periode svarende til det første trimester, omend lymfeknuder hos fosteret ikke blev undersøgt.

I et andet studie med cynomolgusaber, der fik denosumab under hele drægtigheden med systemiske eksponeringer, der var 12 gange højere end ved den humane dosis, var der øget forekomst af dødfødsler og postnatal mortalitet; unormal knoglevækst medførte nedsat knoglestyrke, reduceret hæmatopoiese og forkert tandstilling, manglende perifere lymfeknuder samt nedsat neonatal vækst. Der blev ikke fastlagt et niveau for ingen observeret reproduktionsmæssig virkning. 6 måneder efter fødslen viste de knoglerelaterede ændringer bedring, og tandfrembruddet var ikke påvirket. Dog vedvarede effekterne på lymfeknuder og forkert tandstilling, og der blev observeret minimal til moderat mineralisering i flere væv hos et enkelt dyr (relation til behandlingen uvis). Der var ingen tegn på maternal skade inden fødslen; i sjældne tilfælde optrådte der uønskede virkninger hos moderen under fødslen. Udvikling af mælkekirtlerne hos mødre var normal.

I non-kliniske undersøgelser af knoglekvaliteten hos aber i langtidsbehandling med denosumab var reduktion i knogleomsætningen forbundet med en forbedring af knoglestyrken og normal knoglehistologi.

Hos hanmus, der var genetisk manipulerede til at udtrykke huRANKL ("knockin"-mus), og som blev udsat for transkortikal fraktur, forsinkede denosumab fjernelsen af brusk og remodelleringen af frakturcallus sammenlignet med kontrolgruppen, mens den biomekaniske styrke ikke var negativt påvirket.

I non-kliniske studier havde knockout mus, som manglede RANK eller RANKL, ingen mælkeproduktion på grund af hæmmet maturation af mælkekirtlen (udvikling af den lobulo-alveolære kirtel under drægtighed) og udviste forringet dannelse af lymfeknuder. Neonatale knockout RANK/RANKL-mus udviste nedsat kropsvægt, reduceret knoglevækst, ændrede vækstplader og manglende tandfrembrud. Reduceret knoglevækst, ændrede vækstplader og forringet tandfrembrud blev også observeret i undersøgelser af neonatale rotter, som fik administreret RANKL-hæmmere. Disse ændringer var delvis reversible, når dosering af RANKL-hæmmerne blev seponeret. Yngre primater, der fik doser af denosumab, som var 2,7 og 15 gange (10 og 50 mg/kg dosis) den kliniske eksponering, havde anormale vækstplader. Behandling med denosumab kan således nedsætte knoglevæksten hos børn med åbne vækstplader og hæmme frembruddet af tænder.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Iseddikesyre*

Natriumhydroxid (til justering af pH)*

Sorbitol (E420)

Polysorbat 20

Vand til injektionsvæsker

* Acetatbuffer dannes ved at blande iseddikesyre med natriumhydroxid

Opløsning med pH mellem 5,0 og 5,5.

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter at Enwylma er taget ud af køleskabet, kan det opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 30 dage i den originale beholder. Produktet skal anvendes inden for dette tidsrum på 30 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1,7 ml opløsning i et engangshætteglas (klart 2R type I-glas) med prop (fluoropolymer-belagt elastomer) og forsegling (aluminium) med flipoff-hætte af plast.

Pakningsstørrelse på én.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Opløsningen skal inden administration inspiceres visuelt. Injektionsvæsken kan indeholde spormængder af gennemsigtige til hvide proteinlignende partikler. Injektionsvæsken må ikke injiceres, hvis den er grumset eller misfarvet.
- Må ikke omrystes.
- For at undgå ubehag på injektionsstedet bør hætteglasset have opnået stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektion, og injektionsvæsken bør injiceres langsomt.
- Hele indholdet af hætteglasset skal injiceres.
- Det anbefales at bruge en 27 gauge kanyle til administration af denosumab.
- Kanylen må ikke genindføres i hætteglasset.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkiet

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1944/001

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

-

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE
STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN
TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanien

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spanien

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der implementeres et patientkort vedrørende osteonekrose i kæben.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enwylma 120 mg injektionsvæske, opløsning
denosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 120 mg denosumab i 1,7 ml opløsning (70 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Iseddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.
1 engangshætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tjekkiet

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1944/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

ETIKET PÅ HÆTTEGLAS fuld etiketteringstekst

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Enwylma 120 mg injektion
denosumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1,7 ml

6. ANDET

Zentiva logo

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Enwylma 120 mg injektionsvæske, opløsning

Denosumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Enwylma til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.
- Din læge vil udlevere et patientkort til dig, der indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, du skal være opmærksom på inden og under din behandling med Enwylma.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Enwylma
3. Sådan skal du bruge Enwylma
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Enwylma indeholder denosumab, som er et protein (et monoklonalt antistof). Det virker ved at forsinke knogledestruktion på grund af kræft, som breder sig til knoglerne (knoglemetastaser), eller på grund af kæmpecelletumorer i knogle.

Enwylma bruges til voksne personer med fremskreden kræft for at forebygge alvorlige komplikationer på grund af knoglemetastaser (for eksempel knoglebrud, tryk på rygmærven eller behov for strålebehandling eller operation).

Enwylma bruges også til behandling af kæmpecelletumorer i knogle, der ikke kan behandles kirurgisk, eller hvor en operation ikke er den bedste løsning, hos voksne og unge, hvis knogler er færdige med at vokse.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Enwylma

Brug ikke Enwylma

- hvis du er allergisk over for denosumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Sundhedspersonen vil ikke give dig Enwylma, hvis du har et meget lavt niveau af calcium i blodet, som ikke er blevet behandlet.

Sundhedspersonen vil ikke give dig Enwylma, hvis du har sår efter tand- eller mundkirurgi, der ikke er ophelede.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du bruger Enwylma.

Tilskud af calcium og D-vitamin

Du bør tage tilskud af calcium og D-vitamin, mens du er i behandling med denosumab, medmindre dit indhold af calcium i blodet er højt. Din læge vil fortælle dig mere om dette. Hvis niveauet af calcium i dit blod er lavt, vil din læge muligvis beslutte at give dig tilskud af calcium, inden du starter i behandling med Enwylma.

Lave calciumniveauer i blodet

Fortæl det straks til din læge, hvis du får muskelspasmer, muskelspjæt eller muskelkramper og/eller oplever følelsesløshed eller prikken i dine fingre eller tæer eller omkring munden og/eller får krampeanfald, bliver forvirret eller besvimer, mens du er i behandling med denosumab. Det kan være, at du har et lavt niveau af calcium i blodet.

Nedsat nyrefunktion

Fortæl det til din læge, hvis du har eller har haft alvorlige nyreproblemer, nyresvigt eller behov for dialyse. Dette kan øge din risiko for at få et lavt calciumniveau i blodet, især hvis du ikke tager tilskud af calcium.

Problemer med mund, tænder eller kæbe

Der er i almindelige tilfælde (det kan ske for 1 ud af 10 personer) indberettet en bivirkning, der kaldes for osteonekrose i kæben (beskadigelse af knoglen i kæben) hos patienter, der fik injektioner af denosumab på grund af en kræftrelateret tilstand. Osteonekrose i kæben kan også opstå, efter at behandlingen er afsluttet.

Det er vigtigt at forsøge at undgå, at der opstår osteonekrose i kæben, da det kan være en smertefuld tilstand, som kan være svær at behandle. Der er nogle forsigtighedsregler, du skal følge for at mindske risikoen for, at du får osteonekrose i kæben:

- Fortæl det inden behandlingen til din læge/sygeplejersken (sundhedsperson), hvis du har problemer med din mund eller dine tænder. Lægen bør udsætte din behandling, hvis du har sår i munden efter tand- eller mundkirurgi, der ikke er ophelede. Lægen vil muligvis anbefale en tandundersøgelse, inden du starter behandlingen med denosumab.
- Når du er i behandling, skal du sørge for hele tiden at have god mundhygiejne og gå jævnligt til tandlægen. Hvis du bruger tandprotese, skal du sikre dig, at den passer korrekt.
- Fortæl det til din tandlæge, at du er i behandling med denosumab, hvis du i øjeblikket får tandbehandling eller skal have en tandoperation (for eksempel udtrækning af tænder), og informér din læge om det.
- Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du får problemer med din mund eller dine tænder, for eksempel løse tænder eller smerter og hævelse, manglende opheling af sår eller sekretion, da det kan være tegn på osteonekrose i kæben.

Patienter, som får kemoterapi og/eller strålebehandling, er i behandling med steroider eller antiangiogene lægemidler (til behandling af kræft), som får lavet en tandoperation, som ikke regelmæssigt går til tandlæge, som har en tandkødssygdom, eller som ryger, kan have øget risiko for at udvikle osteonekrose i kæben.

Usædvanlige brud i lårbenet

Nogle personer har udviklet usædvanlige brud i lårbenet, mens de blev behandlet med denosumab. Kontakt din læge, hvis du får nye eller usædvanlige smerter i hofte, lyske eller lår.

Høje niveauer af calcium i blodet efter ophør af behandling med Enwylma

Nogle patienter med kæmpecelletumorer i knogle har udviklet høje niveauer af calcium i blodet uger til måneder efter ophør af behandlingen. Din læge vil overvåge, om du får tegn og symptomer på høje niveauer af calcium, efter at du er holdt op med at få denosumab.

Børn og unge

Enwylma anbefales ikke til børn og unge under 18 år, bortset fra unge, som har kæmpecelletumorer i knogle, og hvis knogler er færdige med at vokse. Denosumab er ikke blevet undersøgt hos børn og unge med andre kræftformer, der har bredt sig til knogler.

Brug af andre lægemidler sammen med Enwylma

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Dette gælder også lægemidler, som ikke er købt på recept. Det er især vigtigt, at du fortæller det til din læge, hvis du er i behandling med

- et andet lægemiddel, der indeholder denosumab
- et bisfosfonat

Du bør ikke tage Enwylma sammen med andre lægemidler, der indeholder denosumab, eller bisfosfonater.

Graviditet og amning

Enwylma er ikke blevet testet på gravide kvinder. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Enwylma anbefales ikke, hvis du er gravid. Fertile kvinder skal bruge sikre præventionsformer, mens de er i behandling med denosumab og i mindst 5 måneder, efter behandlingen med denosumab er stoppet.

Fortæl det til lægen, hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med denosumab eller inden for 5 måneder, efter behandlingen med denosumab er stoppet.

Det vides ikke, om denosumab udskilles i modermælk. Det er vigtigt at fortælle det til din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil så hjælpe dig med at finde ud af, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Enwylma under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene for dig ved din anvendelse af denosumab.

Fortæl det til lægen, hvis du ammer, mens du er i behandling med Enwylma.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Enwylma påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Enwylma indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 78 mg sorbitol i hvert hætteglas.

Enwylma indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 120 mg, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Enwylma indeholder polysorbat 20 (E 432)

Dette lægemiddel indeholder 0,17 mg polysorbat 20 (E 432) pr. hætteglas, svarende til 0,1 mg/ml. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner. Kontakt din læge, hvis du har nogen kendte allergier.

3. Sådan skal du bruge Enwylma

Enwylma skal indgives under ansvar af en sundhedsperson.

Den anbefalede dosis af Enwylma er 120 mg, der gives én gang hver 4. uge som en enkelt injektion under huden (subkutan). Enwylma vil blive injiceret ind i låret, maven eller en overarm. Hvis du er i behandling for en kæmpecelletumor i knogle, vil du få yderligere en dosis henholdsvis 1 uge og 2 uger efter den første dosis.

Må ikke omrystes.

Du skal også tage tilskud af calcium og D-vitamin, mens du er i behandling med denosumab, medmindre du har for meget calcium i blodet. Din læge vil fortælle dig mere om dette.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til din læge, hvis du udvikler et eller flere af følgende symptomer, mens du er i behandling med Enwylma (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer):

- muskelspasmer, muskelspjæt eller muskelkramper, følelsesløshed i fingre eller tæer eller rundt om munden og/eller krampeanfald, forvirring eller besvimelse. Dette kan være tegn på, at du har et lavt calciumniveau i blodet. Et lavt calciumniveau i blodet kan desuden føre til en ændring i hjerterytmen, der kaldes for QT-forlængelse. Dette kan ses på et elektrokardiogram (ekg).

Fortæl det straks til din læge og tandlæge, hvis du får et eller flere af følgende symptomer, mens du er i behandling med denosumab, eller efter ophør af behandlingen (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- vedvarende smerter i munden og/eller kæben og/eller hævelse eller manglende opheling af sår i munden eller kæben, sekretion, følelsesløshed eller en følelse af tyngde i kæben eller en tand, der løsner sig, kan være tegn på beskadigelse af knogle i kæben (osteonekrose).

Meget almindelige bivirkninger (kan ramme flere end 1 ud af 10 personer):

- smerter i knogler, led og/eller muskler, der sommetider kan være alvorlige,
- stakåndethed,
- diarré.

Almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 10 personer):

- lave fosfatniveauer i blodet (hypofosfatæmi),
- tandudtrækning,
- kraftig svedtendens,
- hos patienter med fremskreden cancer: udvikling af en anden cancerform.

Ikke almindelige bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 100 personer):

- høje niveauer af calcium i blodet (hyperkalcæmi) efter ophør af behandlingen hos patienter med kæmpecelletumorer i knogle,
- nye eller usædvanlige smerter i hofte, lyske eller lår (dette kan være et tidligt tegn på et eventuelt brud i lårbenet),
- udslæt der kan forekomme på huden eller som sår i munden (lichenoid lægemiddeludslæt).

Sjældne bivirkninger (kan ramme op til 1 ud af 1 000 personer):

- allergiske reaktioner (for eksempel hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær,

hævelse af ansigt, læber, tunge, hals eller andre kropsdele, udslæt, kløe eller nældefeber på huden). Allergiske reaktioner kan i sjældne tilfælde være alvorlige.

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- fortæl det til lægen, hvis du får ørepine, udflåd fra øret og/eller en øreinfektion. Det kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Hætteglasset kan tages ud af køleskabet, så det får stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektion. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Når hætteglasset har fået stuetemperatur (op til 25 °C), skal det bruges inden for 30 dage.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enwylma indeholder:

- Aktivt stof: denosumab. Hvert hætteglas indeholder 120 mg denosumab i 1,7 ml injektionsvæske (svarende til 70 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer: iseddikesyre, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Enwylma er en injektionsvæske, opløsning (injektion).

Enwylma er en klar, farveløs til gullig opløsning. Det kan indeholde spormængder af klare til hvide partikler.

Hver pakning indeholder 1 engangshætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tjekkiet

Fremstiller

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

Hrvatska
Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland
Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland
Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia
Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος
Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija
Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

România
ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija
Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika
Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland
Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige
Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret <{MM/ÅÅÅÅ}><{måned ÅÅÅÅ}>.

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til sundhedspersoner:

- Opløsningen med Enwylma skal inden administration inspiceres visuelt. Injektionsvæsken kan indeholde spormængder af gennemsigtige til hvide proteinlignende partikler. Injektionsvæsken må ikke injiceres, hvis den er grumset, misfarvet eller indeholder mange partikler eller fremmedlegemer.
- Må ikke omrystes.
- For at undgå ubehag på injektionsstedet bør hætteglasset have opnået stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektion, og injektionsvæsken bør injiceres langsomt.
- Hele indholdet af hætteglasset skal injiceres.
- Det anbefales at bruge en 27 gauge kanylen til administration af denosumab.
- Kanylen må ikke genindføres i hætteglasset.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.