

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Denbrayce 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 nisäkäsolulinjassa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektioampulli sisältää 78 mg sorbitolia (E420) ja 0,17 mg polysorbaattia 20 (E432).

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 pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä (ks. kohta 5.1).

Luun jättisolukasvaimen hoito aikuisilla ja nuorilla, joiden luuston kasvu on päättynyt, kun poistoleikkaus ei ole mahdollinen tai se johtaisi todennäköisesti vaikeaan toimintakyvyn heikkenemiseen.

4.2 Annostus ja antotapa

Denbrayce annetaan terveydenhuollon ammattilaisen vastuulla.

Annostus

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

Denbrayce-hoitoa saaville potilaille on annettava pakkausseoste ja potilaan muistutuskortti.

Luustotapahtumien ehkäisy aikuispotilailla, joilla on pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä

Suosittelun annos on 120 mg, joka annetaan 4 viikon välein kertainjektiona ihon alle reiteen, vatsaan tai olkavarteeseen.

Luun jättisolukasvain

Suositeltu Denbrayce-annos on 120 mg kertainjektiona ihon alle reiteen, vatsaan tai olkavarteen 4 viikon välein ja lisäksi 120 mg:n annokset hoidon 8. ja 15. päivänä ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Toisen vaiheen tutkimukseen osallistuneet potilaat, joille tehtiin luun jättisolukasvaimen täydellinen poisto, saivat hoitoa vielä 6 kuukauden ajan leikkauksen jälkeen tutkimussuunnitelman mukaisesti. Luun jättisolukasvainta hoidettaessa hoidon hyöty potilaalle on arvioitava uudelleen säännöllisin välein. Hoidon keskeyttämisen tai lopettamisen vaikutusta potilaisiin, joiden tauti pysyy hallinnassa denosumabihoidolla, ei ole arvioitu. Rajalliset tiedot näistä potilaista eivät kuitenkaan viittaa siihen, että hoidon lopettaminen aiheuttaisi oireiden tilapäistä vaikeutumista (rebound).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohdasta 4.4 kalsiumarvon seuranta koskevat suositukset ja kohdat 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Ikäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

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

Pediatriset potilaat

Denosumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa, lukuun ottamatta 12–17-vuotiaita nuoria, joilla on luun jättisolukasvain ja joiden luuston kasvu on päättynyt.

Denbrayce-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, lukuun ottamatta 12–17-vuotiaita nuoria, joilla on luun jättisolukasvain ja joiden luuston kasvu on päättynyt (ks. kohta 4.4).

Luun jättisolukasvaimen hoito nuorilla, joiden luuston kasvu on päättynyt, kun poistoleikkaus ei ole mahdollinen tai se johtaisi todennäköisesti vaikeaan toimintakyvyn heikkenemiseen: annostus on sama kuin aikuispotilailla.

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.

Denbrayce 120 mg/1,7 ml injektioneste kertakäyttöisessä injektiopullossa:

Vain terveydenhuollon ammattilainen saa antaa 120 mg/1,7 ml injektionesteen injektiopullosta.

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hoitamaton hypokalsemia (ks. kohta 4.4).

Huonosti parantuneet haavat hammas- tai suukirurgisen toimenpiteen jälkeen.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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 denosumabihoidon aloittamista. Hypokalsemia voi esiintyä milloin tahansa denosumabihoidon aikana. Kalsiumarvoja pitäisi seurata 1) ennen ensimmäistä denosumabiannosta, 2) kahden viikon kuluessa ensimmäisestä annoksesta, 3) jos havaitaan hypokalsemiaan viittaavia oireita (ks. tietoa oireista kohdasta 4.8). Kalsiumarvojen seurantaa on harkittava hoidon aikana myös, jos potilaalla on hypokalsemian riskitekijöitä tai jos se on muuten aiheellista potilaan kliinisen tilan perusteella.

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan hypokalsemiaan viittaavista oireista. Jos denosumabihoidon aikana esiintyy hypokalsemiaa, ylimääräinen kalsiumlisä ja kalsiumarvojen lisäseuranta saattavat olla tarpeen.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeaa (myös kuolemaan johtanutta) oireista hypokalsemiaa (ks. kohta 4.8). Useimmat tapaukset ilmaantuivat ensimmäisinä viikkoina hoidon aloittamisen jälkeen, mutta hypokalsemiaa voi esiintyä myöhemminkin.

Munuaisten vajaatoiminta

Hypokalsemian riski on suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidossa. Hypokalsemian ja siihen liittyvän lisäkilpirauhashormonipitoisuuksien suurenemisen riski on sitä suurempi mitä vaikea-asteisempi munuaisten vajaatoiminta on. Kalsiumarvojen säännöllinen seuranta on näissä tapauksissa erityisen tärkeää.

Leuan luukuolio

Leuan luukuoliota on raportoitu yleisesti denosumabihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittamista tai uutta hoitajaksoa on lykättävä, jos potilaalla on huonosti paranuvia avoimia pehmytkudosvaurioita suussa. Hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä riski-hyötyarviota suositellaan ennen denosumabihoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on otettava huomioon leuan luukuolion riskiä arvioitaessa:

- luun hajoamista estävän lääkevalmisteiden voimakkuus (erittäin voimakkaiden lääkeaineiden käyttöön liittyy suurempi riski), antotapa (parenteraaliseen hoitoon liittyy suurempi riski) ja luun hajoamista estävän lääkityksen kumulatiivinen annos.
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, hyytymishäiriöt, infektio), tupakointi.
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajat, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito.
- huono suuhygienia, hampaan kiinnityskudoksen sairaus, huonosti istuvat hammasproteesit, olemassa oleva hammassairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaanpoistot).

Kaikkia potilaita on kehoitettava huolehtimaan hyvin suuhygieniasta, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti, jos denosumabihoidon aikana esiintyy suuoireita, kuten hampaiden heilumista, kipua tai turvotusta tai huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa. Hoidon aikana invasiivisia hammastointenpiteitä on tehtävä vain huolellisen harkinnan jälkeen, eikä niitä pidä ajoittaa lähelle denosumabiannoksen antamista.

Jos potilaalle kehittyy leuan luukuolio, hoitavan lääkärin on tehtävä hoitosuunnitelma yhteistyössä leuan luukuolion hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Jos se on mahdollista, denosumabihoidon tilapäistä keskeyttämistä siihen asti, kunnes tila paranee ja riskitekijät vähenevät, on harkittava.

Korvakäytävän osteonekroosi

Denosumabin käytön yhteydessä on raportoitu korvakäytävän osteonekroosia. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja solunsalpaajahoito ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai vamma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on otettava huomioon, jos denosumabihoitoa saavalla potilaalla on korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Denosumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu epätyypillisiä reisiluun murtumia (ks. kohta 4.8). Subtrokanteeriselle alueelle tai reisiluun varteen voi syntyä epätyypillisiä murtumia vain vähäisen trauman seurauksena tai ilman trauma. Näihin tapahtumiin liittyy spesifisiä radiologisia löydöksiä. Epätyypillisiä reisiluun murtumia on raportoitu myös potilailla, joilla on samanaikaisesti tiettyjä muita sairauksia tai häiriöitä (esim. D-vitamiinin puutos, nivelreuma, hypofosfasia), ja myös joidenkin lääkkeiden (esim. bisfosfonaattien, glukokortikoidien, protonipumpun estäjien) käytön yhteydessä. Näitä tapahtumia on esiintynyt myös potilailla, jotka eivät ole saaneet luun hajoamista vähentäviä lääkkeitä. Bisfosfonaatteja saaneilla potilailla raportoidut samanlaiset murtumat ovat olleet usein molemminpuolisia. Siksi myös vastakkainen reisiluu on tutkittava, jos denosumabihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varren murtuma. Denosumabihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, kunnes potilaasta on tehty yksilöllinen riski-hyötyarvio. Denosumabihoitoa saavia potilaita on kehoitettava kertomaan lääkärille uudesta tai epätavallisesta reiden, lonkan tai nivustaipeen kivusta. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, potilas on tutkittava mahdollisen epätäydellisen reisiluun murtuman havaitsemiseksi.

Hyperkalsemia hoidon päättymisen jälkeen potilailla, joilla on luun jättisolukasvain tai joilla luuston kasvu on kesken

Kun denosumabihoitoa on annettu potilaille, joilla on luun jättisolukasvain, kliinisesti merkittävää hyperkalsemiaa, joka on vaatinut sairaalahoitoa ja jonka komplikaationa on akuutti munuaisvaurio, on raportoitu viikkojen–kuukausien kuluttua hoidon päättymisestä.

Kun hoito on päättynyt, tarkkaile, esiintyykö potilaalla hyperkalsemian oireita, harkitse seerumin kalsiumarvojen seuraamista säännöllisesti ja arvioi potilaan kalsium- ja D-vitamiinilisien tarve uudelleen (ks. kohta 4.8).

Denosumabia ei suositella potilaille, joiden luuston kasvu ei ole päättynyt (ks. kohta 4.2). Kliinisesti merkittävää hyperkalsemiaa on raportoitu myös näillä potilailla viikkojen–kuukausien kuluttua hoidon päättymisestä.

Muut

Denosumabihoitoa saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti denosumabia sisältäviä muita lääkkeitä (osteoporoosin hoitoon).

Bisfosfonaattihoitoa ei saa antaa samanaikaisesti denosumabihoidon kanssa.

Luun jättisolukasvaimen muuttuminen pahanlaatuiseksi tai eteneminen etäpesäkkeitä lähettäväksi taudiksi on harvinainen tapahtuma ja luun jättisolukasvaimen liittyvä tunnettu riski. Potilaiden tilaa on seurattava pahanlaatuisuuteen viittaavien radiologisten löydösten, uusien kirkastumien tai osteolyysin havaitsemiseksi. Käytettävissä olevat kliiniset tiedot eivät viittaa siihen, että luun jättisolukasvaimen pahanlaatuistumisen riski olisi suurentunut denosumabihoitoa saaneilla potilailla.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,17 mg polysorbaattia 20 (E432) per injektiopullo. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Potilaan tiedossa olevat allergiat on huomioitava tähän liittyen.

Tämä lääkevalmiste sisältää sorbitolia. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 120 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kliinisissä tutkimuksissa denosumabia 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja denosumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Denbrayce-valmistetta ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Naisia on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä denosumabihoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan hoidon jälkeen. Denosumabin mahdolliset vaikutukset ovat todennäköisesti suurempia raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, sillä istukan läpi kulkeutuvien monoklonaalisten vasta-aineiden määrä suurenee lineaarisesti raskauden edetessä, ja istukan läpäisevä määrä on suurin kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö denosumabi ihmisen rintamaitoon. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Tutkimukset poistogeenisillä hiirillä viittaavat siihen, että RANKL:n puuttuminen tiineyden aikana voi häiritä maitorauhasen kehittymistä ja heikentää maidoneritystä synnytyksen jälkeen (ks. kohta 5.3). On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Denbrayce-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

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 koneidenkäyttökykyyn

Denbrayce-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Yleinen turvallisuusprofiili on yhdenmukainen denosumabin kaikissa hyväksytyissä käyttöaiheissa.

Hypokalsemiaa on raportoitu hyvin yleisesti denosumabin annon jälkeen, useimmiten kahden ensimmäisen viikon aikana. Hypokalsemia voi olla vaikeaa, ja siihen voi liittyä oireita (ks. kohta 4.8 – Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus). Seerumin kalsiumarvon lasku saatiin yleensä hallintaan antamalla kalsium- ja D-vitamiinilisää. Denosumabihoidon yleisin haittavaikutus on lihas- ja luustokipu. Denosumabia käyttävillä potilailla on havaittu yleisesti leuan luukuoliota (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 – Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti neljässä kolmannen vaiheen ja kahdessa toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa raportoitujen ilmaantuvuuksien ja markkinoille tulon jälkeen saatujen kokemusten perusteella (ks. taulukko 1): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyys- ja elinjärjestelmäluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Raportoidut haittavaikutukset potilailla, joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, multippeli myelooma tai luun jättisolukasvain

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutukset
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Yleinen	Uusi primaarinen syöpä ¹
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Lääkeyliherkkyys ¹
	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Hypokalsemia ^{1, 2}
	Yleinen	Hypofosfatemia
	Melko harvinainen	Hyperkalsemia hoidon päättymisen jälkeen potilailla, joilla on luun jättisolukasvain ³
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Yleinen	Hampaan poisto
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Runsas hikoilu
	Melko harvinainen	Likenoidit lääkeihottumat ¹

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutukset
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Tuki- ja liikuntaelimestön kipu ¹
	Yleinen	Leuan luukuolio ¹
	Melko harvinainen	Epätavallinen reisiluun murtuma ¹
	Tuntematon	Korvakäytävän luukuolio ^{3,4}

¹ Ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

² Ks. kohta Muut erityisryhmät.

³ Ks. kohta 4.4.

⁴ Lääkeaineryhmälle tyypillinen vaikutus.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Luustotapahtumien ehkäisemistä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa hypokalsemian ilmaantuvuus oli suurempi denosumabia kuin tsoledronihappoa saaneilla potilailla.

Hypokalsemian ilmaantuvuus oli suurin kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli multippeli myelooma. Hypokalsemiaa raportoitiin 16,9 prosentilla denosumabia ja 12,4 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista. Kolmannen asteen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen todettiin 1,4 prosentilla denosumabia ja 0,6 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista. Neljännen asteen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen todettiin 0,4 prosentilla denosumabia ja 0,1 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista.

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 denosumabihoitoa saaneista ja 5,0 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista.

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

Kahdessa toisen vaiheen, yhden hoitohaaran kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli luun jättisolukasvain, hypokalsemiaa raportoitiin 5,7 prosentilla potilaista. Yksikään näistä haittatapahtumista ei ollut vakava.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeaa (myös kuolemaan johtanutta) oireista hypokalsemiaa. Useimmat tapaukset ilmaantuivat ensimmäisinä viikkoina hoidon aloittamisen jälkeen. Vaikean oireisen hypokalsemian kliinisiä ilmenemismuotoja ovat olleet esimerkiksi pidentynyt QT-aika, tetania, kouristuskohtaukset ja psyykkisen tilan muutos (myös kooma) (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa hypokalsemian oireita olivat parestesiat tai lihasjäykkyys, lihasnyrkäykset, lihaskouristukset ja suonenvedot.

Leuan luukuolio

Kliinisissä tutkimuksissa leuan luukuolio yleistyi altistuksen pitkittyessä. Leuan luukuoliota on diagnosoitu myös denosumabihoidon lopettamisen jälkeen. Suurin osa tapauksista ilmaantui 5 kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta. Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, 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 hammastoimenpide.

Luustotapahtumien ehkäisemistä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa leuan luukuolion ilmaantuvuus oli suurempi denosumabia kuin tsoledronihappoa saaneilla potilailla. Leuan luukuolion ilmaantuvuus oli suurin kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli multippeli myelooma. Tämän tutkimuksen kaksoissokkovaikheessa

leuan luukuolio varmistettiin 5,9 prosentilla denosumabia saaneista (altistumisajan mediaani: 19,4 kuukautta, vaihteluväli: 1–52) ja 3,2 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista. Kaksoissokkovaiheen päättyessä varmistetun leuan luukuolion potilasvuosien mukaan korjattu ilmaantuvuus oli denosumabiryhmässä (altistumisajan mediaani: 19,4 kuukautta, vaihteluväli: 1–52) ensimmäisen hoitovuoden aikana 2,0 sataa potilasvuotta kohti, toisen hoitovuoden aikana 5,0 ja sen jälkeen 4,5. Mediaaniaika leuan luukuolion ilmaantumiseen oli 18,7 kuukautta (vaihteluväli: 1–44).

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, leuan luukuolio diagnosoitiin primaarisessa hoitovaiheessa 1,8 prosentilla denosumabia saaneista (altistumisajan mediaani: 12,0 kuukautta, vaihteluväli: 0,1–40,5) 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 suuhygieniä, heiltä oli poistettu hammas ja/tai he käyttivät hammaslaitetta. Useimmat potilaat saivat tai olivat saaneet solunsalpaajahoitoa.

Tutkimuksiin, joihin osallistui rintasyöpää tai eturauhassyöpää sairastaneita potilaita, kuului myös denosumabijatkohoitovaihe (koko altistumisajan mediaani: 14,9 kuukautta, vaihteluväli: 0,1–67,2). Leuan luukuolio varmistettiin 6,9 prosentilla rintasyöpä- ja eturauhassyöpäpotilaista jatkohoitovaiheen aikana.

Varmistetun leuan luukuolion potilasvuosien mukaan korjattu kokonaisilmaantuvuus oli ensimmäisen hoitovuoden aikana 1,1 sataa potilasvuotta kohti, toisen hoitovuoden aikana 3,7 ja sen jälkeen 4,6. Mediaaniaika leuan luukuolion ilmaantumiseen oli 20,6 kuukautta (vaihteluväli: 4–53).

Ruotsissa, Tanskassa ja Norjassa toteutettu satunnaistamaton, retrospektiivinen, havainnoiva tutkimus, johon osallistui 2 877 syöpäpotilasta, jotka saivat denosumabia tai tsoledronihappoa, osoitti, että lääketieteellisesti varmistetun leuan luukuolion ilmaantuvuus oli viiden vuoden aikana 5,7 prosenttia (95 % CI: 4,4–7,3; seuranta-ajan mediaani 20 kuukautta [vaihteluväli: 0,2–60]) denosumabia saaneessa potilaskohortissa ja 1,4 prosenttia (95 % CI: 0,8–2,3; seuranta-ajan mediaani 13 kuukautta [vaihteluväli: 0,1–60]) erillisessä, tsoledronihappoa saaneessa potilaskohortissa. Leuan luukuolion ilmaantuvuus viiden vuoden aikana potilailla, jotka vaihtoivat tsoledronihaposta denosumabiin, oli 6,6 prosenttia (95 % CI: 4,2–10,0; seuranta-ajan mediaani 13 kuukautta [vaihteluväli: 0,2–60]).

Kolmannen vaiheen tutkimuksessa potilailla, joilla oli metastasoitumaton eturauhassyöpä (joka ei ole denosumabin käyttöaihe) ja pitempi altistuksen kesto (enintään 7 vuotta), varmistetun leuan luukuolion potilasvuosien mukaan korjattu ilmaantuvuus oli ensimmäisen hoitovuoden aikana 1,1 sataa potilasvuotta kohti, toisen hoitovuoden aikana 3,0 ja sen jälkeen 7,1.

Pitkäaikaisessa toisen vaiheen avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla oli luun jättisolukasvain (tutkimus 6, ks. kohta 5.1), leuan luukuolio varmistettiin 6,8 prosentilla potilaista, joista yksi nuorella potilaalla (keskimäärin 34 annosta (mediaani); vaihteluväli 4–116). Tutkimuksen päättyessä potilaiden keskimääräinen osallistumisaika (mediaani) turvallisuuden varmistava seurantavaihe mukaan lukien oli 60,9 kuukautta (vaihteluväli: 0–112,6). Varmistetun leuan luukuolion potilasvuosien mukaan korjattu ilmaantuvuus oli kaikkiaan 1,5 sataa potilasvuotta kohti (ensimmäisen hoitovuoden aikana 0,2 sataa potilasvuotta kohti, toisen hoitovuoden aikana 1,5; kolmannen hoitovuoden aikana 1,8; neljännen hoitovuoden aikana 2,1; viidennen hoitovuoden aikana 1,4 ja sen jälkeen 2,2). Mediaaniaika leuan luukuolion ilmaantumiseen oli 41 kuukautta (vaihteluväli: 11–96).

Tutkimuksessa 7 jatkettiin tutkimuksessa 6 luun jättisolukasvaimen vuoksi hoidettujen potilaiden seurantaa vähintään viiden vuoden ajan. Leuan luukuolio raportoitiin kuudella (11,8 %) denosumabia saaneista 51 potilaasta. Heidän saamiensa denosumabiannosten lukumäärän mediaani oli 42. Näistä luukuoliotapauksista kolme varmistettiin kliinisesti.

Lääkkeestä johtuvat yliherkkyyssreaktiot

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen denosumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyyssreaktioita, harvoin myös anafylaktisia reaktioita.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Kaiken kaikkiaan kliinisessä tutkimusohjelmassa denosumabihoitoa saaneilla potilailla raportoitiin epätyypillisiä reisiluun murtumia melko harvoin, ja riski kasvoi hoidon keston pidentessä. Murtumia on esiintynyt hoidon aikana ja jopa 9 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Luun jättisolukasvaimia koskevassa kliinisessä tutkimusohjelmassa epätyypillisiä reisiluun murtumia on raportoitu yleisesti denosumabihoitoa saaneilla potilailla. Tutkimuksessa 6 varmistettujen epätyypillisten reisiluun murtumien ilmaantuvuus oli 0,95 % (5/526) potilailla, joilla oli luun jättisolukasvain. Jatkotutkimuksessa (tutkimus 7) varmistettujen epätyypillisten reisiluun murtumien ilmaantuvuus oli denosumabia saaneilla potilailla 3,9 % (2/51).

Lihäs- ja luustokipu

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen denosumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu lihas- ja luustokipua, joka on joissakin tapauksissa ollut vaikeaa. Kliinisissä tutkimuksissa lihas- ja luustokipua esiintyi hyvin yleisesti sekä denosumabiryhmässä että tsoledronihapporyhmässä. Tutkimushoidon keskeyttämiseen johtanut lihas- ja luustokipu oli melko harvinaista.

Uusi primaarinen syöpä

Neljässä vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, 54:llä denosumabia saaneella potilaalla 3 691:stä (1,5 prosentilla) (altistumisajan mediaani: 13,8 kuukautta, vaihteluväli: 1,0–51,7) ja 33:lla tsoledronihappoa saaneella potilaalla 3 688:sta (0,9 prosentilla) (altistumisajan mediaani 12,9 kuukautta, vaihteluväli: 1,0–50,8) raportoitiin uusi primaarinen syöpä primaarisessa, kaksoissokkoutetussa hoitovaiheessa.

Kumulatiivinen ilmaantuvuus yhden vuoden jälkeen oli 1,1 % denosumabia saaneilla ja 0,6 % tsoledronihappoa saaneilla potilailla.

Yksittäisten syöpien tai syöpäryhmien yhteyttä hoitoon ei havaittu.

Uusien syöpien ilmaantuvuus tutkimuksen 6 potilailla, joilla oli luun jättisolukasvain, oli 3,8 % (20/526). Tässä huomioitiin sekä luustoon levinneet ja luukudokseen vaikuttavat että luuston ulkopuoliset syövä. Seurantatutkimuksessa (tutkimus 7) ilmaantuvuus denosumabia saaneilla potilailla oli 11,8 % (6/51).

Likenoidit lääkeihottumat

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen potilailla on raportoitu likenoideja lääkeihottumia (kuten punajäkälää muistuttavia reaktioita).

Pediatriset potilaat

Denosumabia annettiin avoimessa tutkimuksessa luun jättisolukasvaimen hoitoon 28 nuorelle, joiden luuston kasvu oli päättynyt. Näiden rajallisten tietojen perusteella haittatapahtumat näyttivät olevan samanlaisia kuin aikuisilla.

Markkinoille tulon jälkeen on pediatriisilla potilailla raportoitu kliinisesti merkittävää hyperkalsemiaa hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla ei ollut pitkälle edennyt syöpää mutta joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka olivat dialyysihoidossa, hypokalsemian riski oli suurempi, kun potilaat eivät saaneet kalsiumlisää. Hypokalsemian riski on denosumabihoidon aikana sitä suurempi mitä vaikea-asteisempi munuaisten vajaatoiminta on.

Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla ei ollut pitkälle edennyttä syöpää, 19 prosentille vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavista ja 63 prosentille dialyysihoidossa olevista potilaista kehittyi hypokalsemia, vaikka potilaat saivat kalsiumlisää.

Kliinisesti merkittävän hypokalsemian kokonaisilmaantuvuus oli 9 %.

Denosumabihoitoa saavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat dialyysihoidossa, on havaittu myös hypokalsemiaan liittyvää lisäkilpirauhashormonipitoisuuksien suurenemista. Kalsiumpitoisuuksien seuranta ja riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on erityisen tärkeää potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemuksia yliannostuksesta. Denosumabia 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.

Denbrayce on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

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 affiniteetillä 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 luutuhhoa.

Luun jättisolukasvaimille ovat ominaisia RANK-ligandia ilmentävät neoplastiset stroomasolut ja RANK-reseptoria ilmentävät osteoklastien kaltaiset jättisolut. Luun jättisolukasvaimissa denosumabi sitoutuu RANK-ligandiin ja vähentää näin merkittävästi osteoklastien kaltaisia jättisoluja tai hävittää ne kokonaan. Tämän seurauksena osteolyysi vähenee ja proliferaatiivinen kasvaimen strooma korvautuu ei-proliferaatiivisella, erilaistuneella tiiviillä uudella luulla.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Toisen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, denosumabia 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 bisfosfonaattihoidosta tai uNTx/Cr-lähtöarvosta riippumatta. Kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, uNTx/Cr-arvon noin 80 prosentin alenema (mediaani) säilyi koko 49 viikkoa jatkuneen denosumabihoidon (120 mg neljän viikon välein) ajan.

Immunogeenisuus

Denosumabia neutraloivia vasta-aineita voi muodostua denosumabihoidon aikana. Vasta-aineen muodostumisen ja farmakokinetiikan, kliinisen vasteen tai haittatapahtuman välillä ei ole havaittu selvää korrelaatiota.

Kliininen teho ja turvallisuus potilailla, joilla oli kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeitä

Denosumabin (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 multipple myelooma (tutkimus 2) tai kastroaioresistentti eturauhassyöpä (tutkimus 3). Turvallisuutta arvioitiin näissä vaikuttavalla vertailuaineella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 5931 potilaalla. 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 hammastoinenpide. Ensimmäisellä ja toisella päätetapahtumalla arvioitiin yhden tai useamman luustotapahtuman esiintymistä. Tutkimuksissa, joissa denosumabi osoittautui tilastollisesti yliveriseksi tsoledronihappoon nähden, potilaille annettiin denosumabia etukäteen määritellyssä avoimessa kahden vuoden jatkohoitovaiheessa. Luustotapahtumaksi katsottiin mikä tahansa seuraavista: patologinen murtuma (nikamamurtuma tai muu murtuma), luuston sädehoito (myös radioisotooppien käyttö), luuston kirurginen toimenpide tai selkädinkompressio.

Denosumabi 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

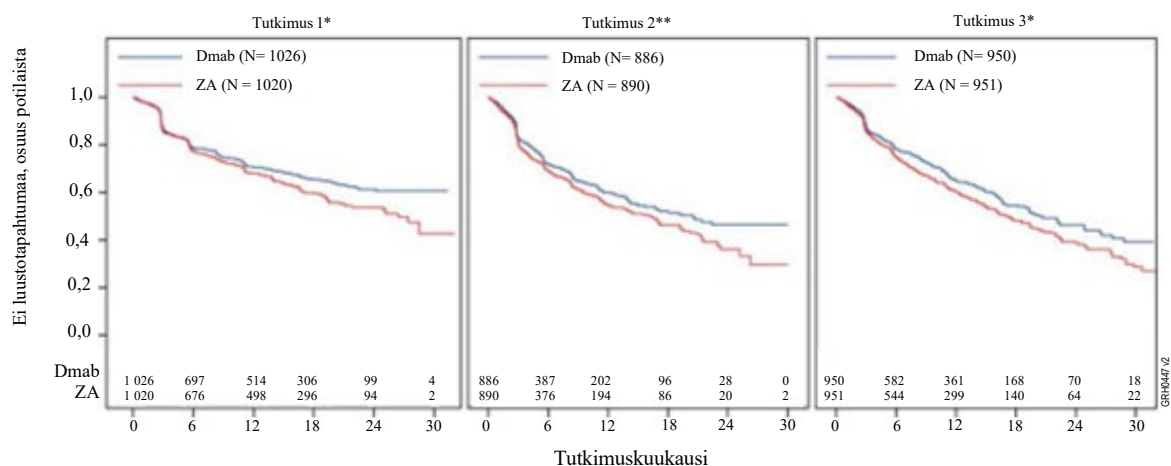
	Tutkimus 1 rintasyöpä		Tutkimus 2 muut kiinteät kasvaimet** tai multipple myelooma		Tutkimus 3 eturauhassyöpä		Yhdistetyt tulokset pitkälle edennyt syöpä	
	denosu- mabi	tsoledroni- happo	denosu- mabi	tsoledroni- happo	denosu- mabi	tsoledroni- happo	denosu- mabi	tsoledroni- happo
N	1026	1020	886	890	950	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	

	Tutkimus 1 rintasyöpä		Tutkimus 2 muut kiinteät kasvaimet** tai multipple myelooma		Tutkimus 3 eturauhassyöpä		Yhdistetyt tulokset pitkälle edennyt syöpä	
Vertailukelpoi- suus (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
	denosu- mabi	tsoledroni- happo	denosu- mabi	tsoledroni- happo	denosu- mabi	tsoledroni- happo	denosu- mabi	tsoledroni- happo
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Ensimmäinen ja sitä seuraavat luustotapahtumat*								
Lukumäärä/potilas (keskiarvo)	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Esiintymis- tiheyksien 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	
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 (päättötapahtumat ensimmäinen luustotapahtuma ja ensimmäinen ja sitä seuraavat luustotapahtumat); *Kaikki ajan myötä ilmaantuneet luustotapahtumat; vain tapahtumat, joiden välinen aika oli $\geq$ 21 vuorokautta, on laskettu.

** Mukaan lukien ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, munuaissyöpä, kolorektaalisyöpä, pienisoluihin keuhkosityöpä, rakkosityöpä, pään ja kaulan alueen syöpä, ruoansulatuskanavan/urogenitaalialueen syöpä ja muut; pois lukien rintasyöpä ja eturauhassyöpä.

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



Dmab = Denosumabi 120 mg neljän viikon välein

ZA = Tsoledronihappo 4 mg neljän viikon välein

N = Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä

* = Tilastollisesti merkitsevä yliveraisuuden suhteen;

** = Tilastollisesti merkitsevä vertailukelpoisuuden (non-inferiority) suhteen

Taudin eteneminen ja kokonaiselinaika potilailla, joilla oli kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeitä

Taudin eteneminen oli samanlaista denosumabi- ja tsoledronihapporyhmissä kaikissa kolmessa tutkimuksessa ja etukäteen määritellyssä kaikkien tutkimusten yhdistetyssä analyysissä. Tutkimuksissa 1, 2 ja 3 kokonaiselinaikojen välillä ei ollut eroa denosumabi- 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-pienisoluihin keuhkosityöpää sairastaneilla pitempi denosumabiryhmässä (vaarasuhde [95 % CI] 0,79 [0,65–0,95]; n = 702) ja multipple myeloomaa sairastaneilla pitempi tsoledronihapporyhmässä (vaarasuhde [95 % CI] 2,26 [1,13–4,50]; n = 180) ja muissa kasvaintyypeissä yhtä pitkä denosumabi- 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 denosumabi- ja tsoledronihapporyhmissä (vaarasuhde ja 95 % CI 0,99 [0,91–1,07]).

Vaikutus kipuun

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

Kliininen teho multipple myeloomaa sairastavien potilaiden hoidossa

Kansainvälisessä, satunnaistetussa (1:1), vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kaksoissokkotutkimuksessa denosumabia verrattiin tsoledronihappoon hiljattain diagnosoitua multipple myeloomaa sairastavien potilaiden hoidossa (tutkimus 4).

Tässä tutkimuksessa 1718:lle multipple myeloomaa sairastavalle potilaalle, joilla oli vähintään

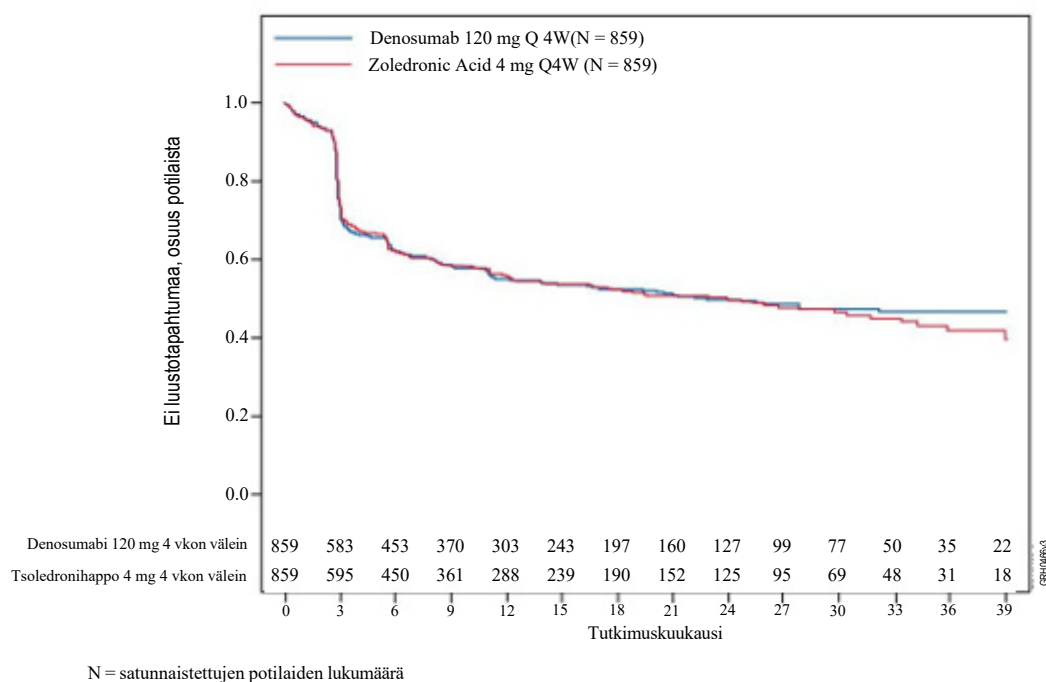
yksi luuleesio, annettiin satunnaistetusti joko 120 mg denosumabia ihon alle neljän viikon välein tai 4 mg tsoledronihappoa laskimoon neljän viikon välein (annosta säädettiin munuaisten toiminnan mukaan). Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli ensimmäisen luustotapahtuman ilmaantumiseen kuluvan ajan vertailukelpoisuuden (non-inferiority) osoittaminen tsoledronihappoon verrattuna. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat ensimmäisen luustotapahtuman ilmaantumiseen kuluvan ajan yliveraisuus, ensimmäisen ja sitä seuraavien luustotapahtumien ilmaantumiseen kuluvan ajan yliveraisuus ja kokonaiselinaika. Luustotapahtumaksi katsottiin mikä tahansa seuraavista: patologinen murtuma (nikamamurtuma tai muu murtuma), luuston sädehoito (myös radioisotooppien käyttö), luuston kirurginen toimenpide tai selkäydinkompressio.

Molemmissa tutkimushaaroissa 54,5 prosentille potilaista oli tarkoitus tehdä autologinen perifeerisen veren kantasolujen siirto, 95,8 % potilaista sai tai heille oli suunniteltu ensilinjan hoitona uudentyypistä myeloomahoitoa (uudentyypisiä hoitomuotoja ovat bortetsomibi, lenalidomidi ja talidomidi) ja 60,7 prosentilla potilaista oli aikaisemmin ollut luustotapahtuma. Molempien tutkimushaarojen potilaista 32,4 prosentilla oli diagnosointihetkellä ISS-ennusteluokan I tauti, 38,2 prosentilla oli ISS-luokan II tauti ja 29,3 prosentilla oli ISS-luokan III tauti.

Denosumabia annettiin keskimäärin 16 annosta (mediaani) ja tsoledronihappoa keskimäärin 15 annosta (mediaani).

Kuvassa 2 ja taulukossa 3 ovat tehoa kuvaavat tulokset tutkimuksesta 4.

Kuva 2. Kaplan–Meierin kuvaaja – aika ensimmäisen tutkimuksenaikaisen luustotapahtuman ilmaantumiseen potilailla, joilla oli hiljattain diagnosoitu multippeli myelooma



Taulukko 3. Denosumabin tehoa kuvaavat tulokset tsoledronihappoon verrattuna potilailla, joilla oli hiljattain diagnosoitu multipeli myelooma

	Denosumabi (N = 859)	Tsoledronihappo (N = 859)
Ensimmäinen luustotapahtuma		
Potilaita, joilla oli luustotapahtumia (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediaaniaika luustotapahtuman ilmaantumiseen (kk)	22,8 (14,7–NE)	23,98 (16,56–33,31)
Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	0,98 (0,85–1,14)	
Ensimmäinen ja sitä seuraavat luustotapahtumat		
Tapahtumien lukumäärä / potilas (keskiarvo)	0,66	0,66
Esiintymistiheyksien suhde (RR) (95 % CI)	1,01 (0,89–1,15)	
Luustotapahtumien ilmaantuvuus / vuosi	0,61	0,62
Ensimmäinen luustotapahtuma tai syövästä johtuva hyperkalsemia (HCM)		
Mediaaniaika (kk)	22,14 (14,26–NE)	21,32 (13,86–29,7)
Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	0,98 (0,85–1,12)	
Ensimmäinen luuston sädehoito		
Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	0,78 (0,53–1,14)	
Kokonaiselinaika		
Vaarasuhde (HR) (95 % CI)	0,90 (0,70–1,16)	

NE = ei arvioitavissa

Kliininen teho ja turvallisuus luun jättisolukasvaimen hoidossa aikuisilla ja nuorilla, joiden luuston kasvu on päättynyt

Denosumabin turvallisuutta ja tehoa luun jättisolukasvaimen hoidossa tutkittiin kahdessa toisen vaiheen avoimessa, yhden hoitohaaran tutkimuksessa (tutkimukset 5 ja 6) 554 potilaalla. Potilailla oli luun jättisolukasvain, jonka kirurginen poisto ei ollut mahdollista tai poistoleikkaus johtaisi vaikeaan toimintakyvyn heikkenemiseen. Lisäksi turvallisuuden seuranta varten toteutettiin prospektiivinen avoin neljännen vaiheen monikeskustutkimus (tutkimus 7) tutkimuksen 6 päättäneillä potilailla.

Potilaat saivat 120 mg denosumabia ihon alle neljän viikon välein ja kyllästysannoksena 120 mg 8. ja 15. päivänä. Potilaat, jotka lopettivat denosumabihoidon, siirrettiin turvallisuuden seurantavaiheeseen vähintään 60 kuukauden ajaksi. Potilaille sai antaa denosumabihoitoa uudelleen turvallisuuden seurantavaiheessa (esimerkiksi taudin uusiutuessa), jos he olivat saavuttaneet vasteen denosumabihoitoon ensimmäisellä hoitokerralla.

Tutkimukseen 5 otettiin 37 aikuispotilasta, joilla oli histologisesti varmistettu leikkaukseen soveltumaton tai uusiutuva luun jättisolukasvain. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli hoitovaste. Hoitovasteen kriteerinä oli jättisolujen häviäminen vähintään 90-prosenttisesti lähtötasoon verrattuna (tai jättisolujen häviäminen kokonaan, kun niiden osuus kasvainsoluista oli alle 5 %). Ellei histopatologinen toteaminen ollut mahdollista, hoitovasteeksi luettiin radiologisissa mittauksissa todettu kohdelesion etenemättömyys. Tehoa mittaavassa analyysissä oli mukana 35 potilasta, joista 85,7 prosentilla (95 % CI: 69,7–95,2) todettiin denosumabihoitovaste. Kaikki histologisesti arvioidut 20 potilasta (100 %) täyttivät hoitovasteelle asetetut kriteerit. Muista 15 potilaasta 10:llä (67 %) ei havaittu kohdelesion etenemistä radiologisissa mittauksissa.

Tutkimukseen 6 otettiin 535 aikuispotilasta tai nuorta potilasta, joiden luuston kasvu oli päättynyt. Potilailla oli luun jättisolukasvain. Potilaista 28 oli 12–17-vuotiaita. Potilaat jaettiin kolmeen kohorttiin: kohorttiin 1 potilaat, joilla oli leikkaukseen soveltumaton tauti (esim. sakraaliset tai selkärangan leesiot tai useita leesioita, kuten keuhkometastaaseja), kohorttiin 2 potilaat, joilla oli leikkaukseen soveltuva tauti ja joiden suunniteltuun leikkaukseen liittyi vaikea toimintakyvyn heikkeneminen (esim. nivelresektio, raajan amputointi tai hemipelvektomia), ja kohorttiin 3 potilaat, jotka olivat aikaisemmin osallistuneet tutkimukseen 5 ja siirrettiin tähän tutkimukseen. Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida denosumabin turvallisuus potilailla, joilla on luun jättisolukasvain.

Tutkimuksen toissijaisiin lopputulosmuuttujiin kuului kohortissa 1 aika taudin etenemiseen (tutkijan arvion mukaan) ja kohortissa 2 osuus potilaista, joille ei ollut tehty leikkausta 6 kuukauden kuluttua.

Lopullisessa analyysissä tauti eteni 28:lla hoidetuista 260 potilaasta (10,8 %) kohortissa 1. Kohortissa 2 arvioitavissa olleista 238:sta denosumabihoitoa saaneesta potilaasta 219:lle (92,0 %; 95 % CI: 87,8 %, 95,1 %) ei ollut tehty leikkausta 6 kuukauden kuluttua. Leikkausta ei tehty tutkimuksen aikana kaikkiaan 82 potilaalle (34,3 %) niistä 239 potilaasta, jotka kuuluivat kohorttiin 2 ja joiden kohdeleesio ei lähtötilanteessa eikä tutkimuksen aikana sijainnut keuhkoissa tai pehmytkudoksissa. Pääsääntöisesti tehoa kuvaavat tulokset olivat hyvin samankaltaisia aikuisilla ja nuorilla, joiden luuston kasvu on päättynyt.

Tutkimukseen 7 otettiin 85 aikuispotilasta, jotka olivat aiemmin osallistuneet tutkimukseen 6 ja päättäneet sen. Potilaille sai antaa denosumabia luun jättisolukasvaimen hoitoon, ja kaikkia potilaitaseurattiin 5 vuoden ajan. Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida denosumabin pitkän aikavälin turvallisuus potilailla, joilla on luun jättisolukasvain.

Vaikutus kipuun

Lopullisessa analyysissä, johon kohortit 1 ja 2 oli yhdistetty, raportoitiin voimakkaimman kivun kliinisesti merkittävää lievittymistä (≥ 2 pisteen lasku lähtötasosta) 30,8 prosentilla riskipotilaista (voimakkaimman kivun pistearvo lähtötilanteessa ≥ 2) viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja ≥ 50 prosentilla 5 viikon kuluessa. Tämä kivun lievittyminen säilyi myös kaikissa myöhemmissä arvioinneissa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset denosumabin käytöstä luustotapahtumien ehkäisemisessä kaikissa pediatriassa potilasryhmissä, kun potilailla on luustoetäpesäkkeitä, ja luun jättisolukasvaimen hoidossa alle 12-vuotiaiden pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tutkimuksessa 6 denosumabia on arvioitu luun jättisolukasvaimen hoidossa 28 nuoren potilaan alaryhmässä (ikäjakauma 13–17 vuotta). Potilaiden luuston kasvu oli päättynyt (vähintään yhden pitkän luun kasvu oli päättynyt, esim. olkaluun kasvulevy oli sulkeutunut) ja paino oli ≥ 45 kg. Tauti uusiutui ensimmäisen hoitovaiheen aikana yhdellä nuorella potilaalla, jolla oli leikkaukseen soveltumaton tauti (N = 14). 14 potilaasta 13:lla oli leikkaukseen soveltuva tauti ja suunniteltuun leikkaukseen liittyi vaikea toimintakyvyn heikkeneminen. Heistä kenellekään ei ollut tehty leikkausta 6 kuukauden kuluttua.

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 eliminoinnin odotetaan noudattavan immunoglobuliinipuhdistuman reittiä, mikä johtaa pilkkoutumiseen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Levinnyttä syöpää sairastavilla potilailla, jotka saivat toistuvia 120 mg:n annoksia neljän viikon välein, seerumin denosumabipitoisuuksissa havaittiin noin kaksinkertainen kumuloituminen, ja vakaa tila saavutettiin kuuden kuukauden kuluttua ajasta riippumattoman farmakokinetiikan mukaisesti.

Multippelia myeloomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat 120 mg:n annoksia neljän viikon välein, jäännöspitoisuuksien mediaani vaihteli alle 8 % kuukausien 6 ja 12 välillä. Potilailla, joilla oli luun jättisolukasvain ja jotka saivat 120 mg:n annoksia neljän viikon välein ja kyllästysannoksen 8. ja 15. päivänä, vakaan tilan pitoisuus saavutettiin ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Viikkojen 9 ja 49 välillä jäännöspitoisuuksien mediaani vaihteli alle 9 %. 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 mustaihoisia, latinalaisamerikkalaisia, aasialaisia ja valkoihoisia), sukupuoleen tai kiinteän kasvaimen tyyppiin tai potilaan sairastamaan multippeliin myeloomaan. 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/ei-lineaarisuus

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 kohdemekanismin kautta välittyvästä ("target-mediated") eliminointumisteistä, jolla on merkitystä pienillä pitoisuusalueilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Denosumabitutkimuksissa (60 mg, n = 55 ja 120 mg, n = 32), joissa oli mukana eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia ja myös dialyysihoidossa olevia potilaita, joilla ei ollut pitkälle edennyttä syöpää, munuaisten vajaatoiminnan asteen ei havaittu vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan. Munuaisten vajaatoiminta ei siis vaadi annoksen muuttamista. Munuaisten toimintaa ei tarvitse seurata denosumabihoidon 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. Denosumabin 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

Nuorilla potilailla (12–17-vuotiailla), joiden luuston kasvu oli päättynyt, joilla oli luun jättisolukasvain (GCTB) ja jotka saivat 120 mg:n annoksen neljän viikon välein ja kyllästysannoksen 8. ja 15. päivänä, denosumabin farmakokinetiikka oli samankaltainen kuin aikuisilla GCTB-potilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska eläimillä denosumabi on biologisesti aktiivinen vain kädellisillä, denosumabin farmakodynaamisia ominaisuuksia arvioitiin jyrsijämalleissa 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 osteolyyttisiä, osteoblastisia ja osteolyyttis-osteoblastisia leesioita, viivästytti *de novo* -luustoetäpesäkkeiden muodostumista ja hidasti luustokasvainten kasvua. Kun OPG-Fc yhdistettiin hormonihoitoon (tamoksifeeniin) rintasyöpämallissa tai solunsalpaajahoitoon (doketakseliin) 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 kuolleenä syntyneiden poikasten määrän ja poikaskuolleisuuden lisääntymistä, luun poikkeavaa kasvua, joka heikensi luiden lujuutta, hematopoieesin vähenemistä sekä hampaiden asentovirheitä, perifeeristen imusolmukkeiden puuttumista ja neonataalisien 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 selvittävissä prekliinisissä tutkimuksissa

luun aineenvaihdunnan hidastumiseen liittyi parantunut luun lujuus ja normaali luun histologia.

Geenimuunnelluilla uroshiirillä, jotka ilmensivät ihmisen RANK-ligandia (huRANKL) (siirtogeeninen 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

Etikkahappo, väkevä*

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)*

Sorbitoli (E420)

Polysorbaatti 20

Injektionesteisiin käytettävä vesi

* Asetaattipuskuri valmistetaan sekoittamalla etikkahappoa ja natriumhydroksidia.

Liuoksen pH on 5,0–5,5.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kun Denbrayce on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) enintään 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessaan. Se on käytettävä näiden 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 (2R tyyppin I kirkasta lasia), jossa on tulppa (fluoripolymeerillä pinnoitettua elastomeeria), suljin (alumiinia) ja muovinen suojakansi.

Pakkauskoko on yksi.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- 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.
- Jotta pistos olisi miellyttävämpi, injektiopullon annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistosta ja pistos annetaan hitaasti.
- Injektiopullon koko sisältö injisoidaan.
- Denosumabin pistämiseen suositellaan 27 G:n neulaa.
- Koko annos on otettava injektiopullosta kerralla. Tulppaa ei saa läpäistä toistamiseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28,
28050 Madrid
Espanja

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1936/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN
(VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA
(VALMISTAJAT) JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA
VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN (BIOLOGISTEN) VAIKUTTAVAN (VAIKUTTAVIEN) AINEEN (AINEIDEN) VALMISTAJA (VALMISTAJAT) JA> ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Biologisen (biologisten) vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimet ja osoitteet

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa:

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että leuan luukuoliota koskeva potilaan muistutuskortti toteutetaan.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Denbrayce 120 mg injektioneste, liuos
denosumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Väkevä etikkahappo, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420), polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 kertakäyttöinen injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Mabxience Research SL
C/ Manuel Pombo Angulo 28,
28050 Madrid
Espanja

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1936/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. A YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Denbrayce 120 mg injektioneste, liuos
denosumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,7 ml

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Denbrayce 120 mg injektioneste, liuos denosumabi

▼ Tähän lääkevalmisteseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaan muistutuskortin. Se sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joihin sinun on syytä perehtyä ennen Denbrayce-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Denbrayce on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Denbrayce-valmistetta
3. Miten Denbrayce-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Denbrayce-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Denbrayce on ja mihin sitä käytetään

Denbrayce sisältää denosumabia, valkuaisainetta eli proteiinia (monoklonaalista vasta-ainetta), joka hidastaa luustoon levinneen syövän (luustoetäpesäkkeiden) tai luun jättilöskasvaimen aiheuttamaa luun tuhoutumista.

Denbrayce on tarkoitettu pitkälle edennyttyä syöpää sairastaville aikuisille ehkäisemään syövän luustoetäpesäkkeiden vakavia seurausvaikutuksia (esim. luunmurtumia, selkäytimen puristustiloja tai sädehoidon ja leikkaushoidon tarvetta).

Denbrayce on tarkoitettu myös luun jättilöskasvaimen hoitoon aikuisille ja nuorille potilaille, joiden luiden kasvu on päättynyt, kun kasvainta ei voida leikata tai leikkaus ei ole paras hoitovaihtoehto.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Denbrayce-valmistetta

Älä käytä Denbrayce-valmistetta

- jos olet allerginen denosumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Terveystoimihenkilökunta ei anna sinulle Denbrayce-valmistetta, jos veresi kalsiumpitoisuus on hyvin pieni eikä sitä ole hoidettu.

Terveystoimihenkilökunta ei anna sinulle Denbrayce-valmistetta, jos sinulla on huonosti parantuneita haavoja hammas- tai suukirurgisen toimenpiteen jälkeen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Denbrayce-valmistetta.

Kalsium- ja D-vitamiinilisä

Sinun on käytettävä kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita koko denosumabihoidon ajan, paitsi jos veresi kalsiumpitoisuus on suuri. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi. Jos veresi kalsiumpitoisuus on pieni, lääkäri saattaa määrätä sinulle kalsiumvalmisteita ennen Denbrayce-hoidon aloittamista.

Veren pieni kalsiumpitoisuus

Kerro heti lääkärille, jos sinulle ilmaantuu denosumabihoidon aikana lihaskouristuksia, lihasnykäyksiä tai suonenvettoa ja/tai puutumista tai pistelyä sormissa, varpaissa tai suun ympärillä ja/tai kouristuskohtauksia, sekavuutta tai tajuttomuutta. Veresi kalsiumpitoisuus saattaa olla liian pieni.

Munuaisten vajaatoiminta

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on ollut jokin vaikea munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta tai olet tarvinnut dialyysihoitoa, sillä näihin voi liittyä veren kalsiumpitoisuuden pienenemisen riski, varsinkin ellei käytetä kalsiumvalmisteita.

Suun, hampaiden tai leuan ongelmat

Potilailla, jotka ovat saaneet denosumabipistoksia syövän seurausvaikutusten hoitoon, on esiintynyt yleisenä haittavaikutuksena (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä) leuan luukuoliota (leukaluun vaurioitumista). Leuan luukuolio voi ilmentyä myös vasta hoidon lopettamisen jälkeen.

Leuan luukuolio voi olla kivulias ja vaikeahoitoinen tila, ja siksi sen kehittyminen on pyrittävä estämään. Pienentääksesi leuan luukuolion riskiä sinun on huolehdittava muutamista varotoimenpiteistä:

- Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhoitohenkilökunnalle) ennen hoidon aloittamista, jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia. Lääkärin on lykättävä hoidon aloittamista, jos sinulla on huonosti parantuneita haavoja suussa hammastoimenpiteiden tai suukirurgisen toimenpiteen jälkeen. Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen denosumabihoidon aloittamista.
- Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvin suuhygieniasta ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksessa. Jos sinulla on hammasproteesi, sinun on huolehdittava siitä, että se istuu hyvin paikoillaan.
- Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esimerkiksi hampaanpoistoon), ilmoita lääkärille hammashoidostasi ja kerro hammaslääkärille, että saat denosumabilääkitystä.
- Ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkärin, jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, kuten heiluvia hampaita, kipua tai turvotusta tai huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa, sillä nämä voivat olla leuan luukuolion merkkejä.

Solunsalpaajahoito ja/tai sädehoito, steroidien tai angiogeneesiä estävien lääkkeiden käyttö (käytetään syövän hoitoon), hammasleikkaukset, säännöllisen hammashoidon laiminlyöminen, iensairaus ja tupakointi voivat lisätä leuan luukuolion riskiä.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Joillekin potilaille on kehittynyt epätavallisia reisiluun murtumia denosumabihoidon aikana. Ota yhteyttä lääkäriin, jos tunnet uudenlaista tai epätavallista kipua lonkassa, nivustaipeessa tai reidessä.

Veren suuri kalsiumpitoisuus Denbrayce-hoidon lopettamisen jälkeen

Veren kalsiumpitoisuus suureni viikkojen–kuukausien kuluttua hoidon päättymisestä osalla potilaista, joilla on luun jättisolukasvain. Denosumabihoidon päätyttyä lääkäri seuraa, ilmeneekö sinulla suuresta kalsiumpitoisuudesta kertovia oireita.

Lapset ja nuoret

Denbrayce-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, lukuun ottamatta nuoria, joilla on luun jättisolukasvain ja joiden luiden kasvu on päättynyt. Denosumabin käyttöä ei ole tutkittu lapsilla eikä nuorilla, joilla on muita luustoon levinneitä syöpiä.

Muut lääkevalmisteet ja Denbrayce

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Näihin kuuluvat myös lääkkeet, joita lääkäri ei ole määrännyt. Kerro lääkärille erityisesti, jos sinulle on määrätty

- jotakin muuta lääkettä, joka sisältää denosumabia
- bisfosfonaattia.

Älä käytä Denbrayce-valmistetta yhtäikaa muiden lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät denosumabia tai bisfosfonaatteja.

Raskaus ja imetys

Denbraycen käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Denosumabia ei suositella raskaana oleville naisille. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä denosumabihoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta denosumabihoidon päättymisen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos tulet raskaaksi denosumabihoidon aikana tai kun denosumabihoidon päättymisestä on alle 5 kuukautta.

Toistaiseksi ei tiedetä, erittyykö denosumabi äidinmaitoon. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos imetät tai harkitset imettämistä. Lääkäri auttaa sinua päättämään, haluatko lopettaa imettämisen vai pidättäydytäänkö denosumabihoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Kerro lääkärille, jos imetät Denbrayce-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Denbrayce-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Denbrayce sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 78 mg sorbitolia per injektioipullo.

Denbrayce sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 120 mg:n annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Denbrayce sisältää polysorbaattia 20 (E432)

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,17 mg polysorbaattia 20 (E432) per injektioipullo, joka vastaa 0,1 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Denbrayce-valmistetta käytetään

Denbrayce annetaan terveydenhuollon ammattilaisen vastuulla.

Suositteltu Denbrayce-annos on 120 mg neljän viikon välein yhtenä pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio). Denbrayce pistetään reiteen, vatsaan tai olkavarteen. Jos saat hoitoa luun jättisolukasvaimen vuoksi, sinulle annetaan lisäannos 1 viikon ja 2 viikon kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Älä ravista.

Sinun on käytettävä kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita koko denosumabihoidon ajan, paitsi jos veresi kalsiumpitoisuus on liian suuri. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista oireista Denbrayce-hoidon aikana (näitä voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- lihaskouristukset, lihasnykäykset, suonenveto, puutuminen tai pistely sormissa, varpaissa tai suun ympärillä ja/tai kouristuskohotukset, sekavuus tai tajuttomuus. Nämä oireet voivat johtua veren liian pienestä kalsiumpitoisuudesta. Veren pieni kalsiumpitoisuus voi aiheuttaa myös sydämen rytmihäiriön, joka näkyy sydänsähkökäyrässä (EKG) ja josta käytetään nimitystä pidentynyt QT-aika.

Ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkäriin, jos sinulla esiintyy mikä tahansa seuraavista oireista denosumabihoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen (näitä voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- jatkuva suu- ja/tai leukakipu ja/tai turvotus tai huonosti paranevat haavat suussa tai leuassa, eritevuoto, tunnottomuus tai paineen tunne leuassa tai hampaan heiluminen voivat olla leuan luuvaurion (luukuolion) oireita.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- luu-, nivel- ja/tai lihaskipu, joka on toisinaan voimakasta
- hengenahdistus
- ripuli.

Yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- veren pieni fosfaattipitoisuus (hypofosfatemia)
- hampaanpoisto
- runsas hikoilu
- potilailla, joilla on pitkälle edennyt syöpä: jonkin muun syövän ilmaantuminen.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- veren suuri kalsiumpitoisuus (hyperkalsemia) hoidon päättymisen jälkeen potilailla, joilla on luun jättisolukasvain
- uudenlainen tai epätavallinen kipu lonkassa, nivustaipeessa tai reidessä (se voi olla mahdollisen reisiluun murtuman ensimmäinen oire)
- ihottuma tai haavaumat suussa (punajäkälää muistuttavat lääkkereaktiot).

Harvinaiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta):

- allergiset reaktiot (esim. hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet, kasvojen, huulien, kielen, kurkun tai muiden ruumiinosien turvotus, ihottuma, ihon kutina tai nokkosihottuma). Joissakin harvinaisissa tapauksissa allergiset reaktiot voivat olla vaikeita.

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipu, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Nämä voivat olla korvan luuvaurion oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Denbraycen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektiopullo voidaan ottaa pois jääkaapista ja antaa sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25°C) ennen pistämistä, jotta pistos olisi miellyttävämpi. Kun injektiopullon on annettu lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C), se on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Denbrayce sisältää

- Vaikuttava aine on denosumabi. Yksi injektiopullo sisältää 120 mg denosumabia 1,7 millilitrassa liuosta (70 mg/ml).
- Muut aineet ovat etikkahappo, väkevä, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420), polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Denbrayce on injektioneste, liuos (injektioneste).

Denbrayce on kirkas, väritön tai kellertävä liuos. Se saattaa sisältää hyvin pieniä määriä kirkkaita tai valkoisia hiukkasia.

Pakkauksessa on yksi kertakäyttöinen injektiopullo.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Mabxience Research SL

C/ Manuel Pombo Angulo 28,

28050 Madrid
Espanja

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Mabxience Research SL
Tél/Tel: + 34 917 711 500

Lietuva

UAB EGIS Lithuania
Tel: + 370 5 231 4658

България

EGIS Bulgaria
Тел.: + 359 2 987 60 40

Luxembourg/Luxemburg

Mabxience Research SL
Tél/Tel: + 34 917 711 500

Česká republika

EGIS Praha, spol. s r.o.
Tel: + 420 227 129 111

Magyarország

Egis Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: + 36 1 803 5555

Danmark

Medical Valley Invest AB
Tlf: + 46 40 122131

Malta

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Deutschland

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Nederland

Medical Valley Invest AB
Tel: + 46 40 122131

Eesti

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Norge

Medical Valley Invest AB
Tlf: + 46 40 122131

Ελλάδα

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc
Τηλ: + 30 210 6039326-9

Österreich

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

España

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Polska

Egis Polska sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 417 92 00

France

Laboratoires Biogaran
Tél: + 33 (0) 800 970 109

Portugal

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Hrvatska

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

România

Egis Rompharma SRL
Tel: + 40 21 412 00 17

Ireland

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Slovenija

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Ísland

Mabxience Research SL
Sími: + 34 917 711 500

Italia

Mabxience Research SL
Tel: + 34 917 711 500

Κύπρος

Mabxience Research SL
Τηλ: + 34 917 711 500

Latvija

Egis Latvia SIA
Tel: + 371 676 13859

Slovenská republika

EGIS SLOVAKIA spol. s r.o.,
Tel: + 421 2 3240 9422

Suomi/Finland

Medical Valley Invest AB
Puh/Tel: + 46 40 122131

Sverige

Medical Valley Invest AB
Tel: + 46 40 122131

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

- Denbrayce-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, sen väri on muuttunut, siinä on paljon hiukkasia tai siinä on vieraita hiukkasia.
- Älä ravista.
- 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.
- Koko annos on otettava injektiopullosta kerralla. Tulppaa ei saa läpäistä toistamiseen.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.