

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Denosumab Ascend 120 mg stungulyf, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 120 mg af denosumabi í 1,7 ml af lausn (70 mg/ml).

Denosumab er einstofna IgG2 mannamótefni sem framleitt er í spendýrafrumum (úr eggjastokkum kínerskra hamstra) með DNA raðbrigðærðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 1,7 ml af lausn inniheldur 78,2 mg af sorbitóli.

Hver 1,7 ml af lausn inniheldur 0,17 mg pólýsorbit 20.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus eða fölgul lausn án sýnilegra agna með pH á bilinu 5,0 til 5,5 og osmólalstyrk á bilinu 270 til 350 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Fyrirbyggjandi við einkennum frá beinum (sjúkleg beinbrot, geislun beina, samfall hryggjarliða eða beinaskurðaðgerð) hjá fullorðnum með langt gengna illkynja sjúkdóma sem tengjast beinum (sjá kafla 5.1).

Meðferð hjá fullorðnum og unglingum með þroskaða beinagrind með risafrumuæxli í beinum sem eru ekki skurðtæk eða þegar brottþág með skurðaðgerð er líklegt að valda alvarlegu sjúkdómsástandi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gjöf Denosumab Ascend á að vera á ábyrgð læknis.

Skammtar

Allir sjúklingar þurfa að fá a.m.k. 500 mg uppbót af kalsíum og 400 a.e. af D-vítamíni á sólarhring nema ef blóðkalsíumhækkun er til staðar (sjá kafla 4.4).

Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Denosumab Ascend fylgiseðilinn og áminningarkort fyrir sjúklinga.

Forvörn gegn einkennum frá beinum hjá fullorðnum með langt gengna illkynja sjúkdóma sem tengjast beinum

Ráðlagður fyrirbyggjandi skammtur er 120 mg sem gefin eru með einni inndælingu á 4 vikna fresti undir húð á læri, kvið eða upphandlegg.

Risafrumuæxli í beinum

Ráðlagður skammtur af Denosumab Ascend er 120 mg sem gefin eru með einni inndælingu á 4 vikna fresti undir húð á læri, kvið eða upphandlegg og aukalega 120 mg á 8 og 15 degi í fyrsta mánuði meðferðar.

Sjúklingar í II. stigs rannsókn sem gengust undir algjört brott nám á risafrumuæxli í beinum fengu viðbótar meðferð í 6 mánuði eftir skurðaðgerð samkvæmt rannsóknaráætlun.

Sjúklinga með risafrumuæxli í beinum skal meta með reglulegu millibili til að ákvarða hvort þeir haldi áfram að hafa gagn af meðferðinni. Ekki hafa verið metin áhrif þess að gera hlé á meðferð eða að hætta henni hjá sjúklingum með sjúkdóm sem haldið er í skefjum með Denosumab Ascend. Þó gefa takmarkaðar upplýsingar hjá sjúklingunum ekki til kynna afturhvarfseinkenni (rebound effect) ef meðferð er hætt.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 varðandi ráðleggingar um eftirlit með kalsíum, 4.8 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun denosumabs hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Denosumab Ascend hjá börnum (yngri en 18 ára) öðrum en unglingum (á aldrinum 12-17 ára) með þroskaða beinagrind og risafrumuæxli í beinum.

Ekki er mælt með notkun Denosumab Ascend handa börnum (yngri en 18 ára) öðrum en unglingum (á aldrinum 12-17 ára) með þroskaða beinagrind og risafrumuæxli í beinum (sjá kafla 4.4).

Meðferð hjá unglingum með þroskaða beinagrind með risafrumuæxli í beinum sem eru ekki skurðtæk eða þegar brott nám með skurðaðgerð er líklegt til að valda alvarlegu sjúkdómsástandi: Skammtar eru þeir sömu og hjá fullorðnum.

Hömlun á RANK/RANK sameind (RANKL) í dýrarrannsóknum hefur verið tengt hömlun á beinvexti og truflun á tanntöku og þessar breytingar gengu að hluta til baka þegar hlé var gert á RANKL hömlun (sjá kafla 5.3).

Lyfjagiöf

Til notkunar undir húð.

Denosumab Ascend 120 mg/1,7 ml lausn í einnota hettuglasi:

Aðeins heilbrigðisstarfsmaður skal sjá um gjöf 120 mg/1,7 ml hettuglass.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um notkun, meðhöndlun og förgun lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Veruleg, ómeðhöndluð blóðkalsíumlækkun (sjá kafla 4.4).
Ógróin sár eftir tannaðgerðir eða aðgerðir í munni.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Kalsíum og D-vítamín uppbót

Allir sjúklingar þurfa að fá kalsíum og D-vítamín uppbót nema ef um blóðkalsíumlækkun er að ræða (sjá kafla 4.2).

Blóðkalsíumlækkun

Leiðréttta verður blóðkalsíumlækkun áður en meðferð með Denosumab Ascend hefst. Blóðkalsíumlækkun getur komið fram á hvaða tímapunkti sem er meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur. Fylgjast skal með kalsíumpéttni (i) áður en fyrsti skammtur af Denosumab Ascend er gefinn, (ii) innan tveggja vikna eftir fyrsta skammt, (iii) ef einkenni sem gætu bent til blóðkalsíumlækkunar hafa komið fram (sjá einkenni í kafla 4.8). Íhuga skal að fylgjast oftast með kalsíumpéttni meðan á meðferð stendur hjá sjúklingum með áhættuþætti blóðkalsíumlækkunar eða ef klínískt ástand sjúklingsins gefur tilefni til.

Sjúklingar skulu hvattir til að tilkynna um einkenni sem gefa blóðkalsíumlækkun til kynna. Ef blóðkalsíumlækkun kemur fram meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur getur verið nauðsynlegt að taka viðbótarkalsíum og auka eftirlit.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá alvarlegri blóðkalsíumlækkun með einkennum (þ.m.t. banvænni) (sjá kafla 4.8) og hafa flest tilfelli verið á fyrstu vikum eftir upphaf meðferðar, en geta orðið síðar.

Skert nýrnastarfsemi

Meiri hætta er á blóðkalsíumlækkun hjá sjúklingum sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða eru í blóðskilun. Hætta á blóðkalsíumlækkun og meðfylgjandi hækkun á kalkkirtilshormóni vex með aukinni skerðingu á nýrnastarfsemi. Reglulegt eftirlit með kalsíumgildum er sérstaklega mikilvægt hjá þessum sjúklingum.

Beindrep í kjálka

Algengt er að greint hafi verið frá beindrepi í kjálka hjá sjúklingum sem fá denosumab (sjá kafla 4.8).

Fresta skal meðferð/nýrri meðferðarlotu hjá sjúklingum með ógróin, opin sár í mjúkvæf í munni. Mælt er með tannskoðun með fyrirbyggjandi tannlækningum og einstaklingsmiðuðu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með denosumabi er hafin.

Hafa skal eftirfarandi áhættuþætti í huga þegar áhætta sjúklings á að fá beindrep í kjálka er metin:

- hversu kröftuglega lyfið hamlar beineyðingu (meiri hætta fyrir mjög kröftug lyf), íkomuleið (meiri hætta við inndælingu) og uppsafnaður skammtur meðferðar við beineyðingu.
- krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, storkukvillar, sýkingar), reykingar.
- samhliða meðferðir: barksterar, krabbameinslyfjameðferð, hemlar á nýæðamyndun, geislameðferð á höfði og hálsi.
- léleg tannhirða, tannvegssjúkdómar, falskar tennur sem passa illa, tannsjúkdómar sem eru til staðar, tannaðgerðir með inngrípi (t.d. tanndráttur).

Hvetja skal alla sjúklinga að viðhafa góða munnhirðu, fara reglulega í eftirlit hjá tannlækni og tilkynna tafarlaust um öll einkenni í munni svo sem lausar tennur, verk eða þrota, eða sár sem gróa ekki eða útferð úr sárum meðan á meðferð með denosumabi stendur. Meðan á meðferð stendur skal einungis gera tannaðgerðir með inngrípi eftir vandlega íhugun og forðast þær nálægt gjöf Denosumab Ascend.

Gera skal meðferðaráætlun fyrir sjúklinga sem fá beindrep í kjálka í náinni samvinnu meðferðarlæknis og tannlæknis eða munn og kjálkaskurðlæknis með sérþekkingu á beindrepi í kjálka. Þegar það er mögulegt skal íhuga að gera hlé á meðferð með Denosumab Ascend þar til ástandið batnar og dregur á áhættuþáttunum.

Beindrep í hlust

Skýrt hefur verið frá beindrepi í hlust við notkun denosumabs. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í hlust eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í hlust hjá sjúklingum sem nota denosumab og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Greint hefur verið frá afbrigðilegum lærleggsbrotum hjá sjúklingum sem fá denosumab (sjá kafla 4.8). Afbrigðileg lærleggsbrot geta komið fyrir eftir lítinn áverka eða án áverka á undirlærleggsnútt og lærleggsþípu. Ákveðnar niðurstöður á röntgenmyndum eru einkennandi fyrir þessi brot. Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum lærleggsbrotum hjá sjúklingum sem eru með aðra sjúkdóma samhliða (t.d. D-vítamínskort, iktsýki, blóðfosfatasaskort (hypophosphatasia)) og við notkun ákveðinna lyfja (t.d. bisfosfónata, sykurstera, prótónpumpuhemla). Þessi brot hafa einnig komið fyrir þegar ekki er verið að meðhöndla með lyfjum sem vinna gegn beinupplausn. Svipuð brot sem greint hefur verið frá í tengslum við bisfosfónöt eru oft í báðum lærleggjum, því skal einnig skoða hinn lærlegginn hjá sjúklingum sem fá denosumab og hafa fengið brot á lærleggsskafti. Íhuga skal að stöðva Denosumab Ascend meðferð ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða meðan beðið er eftir einstaklingsbundnu mati á ávinningi og áhættu. Brýna skal fyrir sjúklingum að greina frá öllum nýjum eða óvenjulegum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með denosumabi stendur. Sjúklinga með slík einkenni þarf að meta með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Blóðkalsíumhækkun eftir að meðferð er hætt hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum og hjá sjúklingum þar sem beinagrind er í vexti

Greint hefur verið frá klínískt óeðlilegri blóðkalsíumhækkun sem krefst sjúkrahúsinnlagnar og sem leiðir til alvarlegs nýrnaáverka, hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum á meðferð með denosumabi, í vikur til mánuði eftir að meðferð var hætt.

Eftir að meðferð er hætt skal hafa eftirlit með einkennum og teiknum hjá sjúklingum um óeðlilega blóðkalsíumhækkun. Íhuga skal reglulegar mælingar á kalsíumi í sermi og endurmeta þörf sjúklings fyrir kalsíum og D-vítamín uppbót (sjá kafla 4.8).

Ekki er mælt með notkun Denosumab Ascend hjá sjúklingum þar sem beinagrind er í vexti (sjá kafla 4.2). Einnig hefur verið greint frá klínískt óeðlilegri blóðkalsíumhækkun hjá þessum sjúklingahópi vikum til mánuðum eftir að meðferð hefur verið hætt.

Annað

Sjúklingar sem fá Denosumab Ascend eiga ekki að fá samhliða meðferð með öðrum lyfjum sem innihalda denosumab (við beinþynningu).

Sjúklingar sem fá Denosumab Ascend eiga ekki að fá samhliða meðferð með bisfosfónati.

Illkynjun eða þróun í sjúkdóm með meinvörpum er þekkt áhætta en sjaldgæf hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum. Hjá sjúklingum skal með geislagreiningu fylgjast með einkennum um illkynja

sjúkdóm, nýja geislaljómunum eða beineyðingu. Fyrirliggjandi upplýsingar benda ekki til aukinnar hættu á illkynja risafrumuæxli í beinum hjá sjúklingum sem fá meðferð með denosumabi.

Varnaðarorð vegna hjálparefna

Lyfið inniheldur sorbitól. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Lyfið inniheldur 0,17 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi sem jafngildir 0,1 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 120 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 0,17 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 1,7 ml af lausn í hettuglasi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Í klínískum rannsóknum var denosumab notað ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð og hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið bisfosfónat. Engar marktækar klínískar breytingar á lággildi sermispéttni eða á lyfhreifum denosumabs (kreatínín aðlagð N-telopeptíð, uNTX/Cr) komu fram, hvorki við samhliða krabbameinslyfjameðferð og/eða hormónameðferð né eftir fyrri gjöf bisfosfónats í bláæð.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun denosumabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Denosumab Ascend er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar og nota ekki getnaðarvarnir. Ráðleggja skal konum að verða ekki barnshafandi á meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur og ekki í a.m.k. 5 mánuði eftir að henni lýkur. Líklegt er að áhrif Denosumab Ascend séu meiri á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu því einstofna mótefni berast yfir fylgju með línulegum hætti eftir því sem meðgöngu vindur fram og mesta magnið berst yfir á síðasta þriðjungi.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort denosumab skilst út í brjóstamjól. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Rannsóknir á erfðabreyttum („knockout“) músum benda til þess að vöntun á RANKL á meðgöngu geti truflað þroska mjólkurkirtla og leitt til skertrar mjólkurmyndunar eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Denosumab Ascend.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif denosumabs á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Denosumab Ascend hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi

Almennt er samræmi í öryggi fyrir allar samþykktar ábendingar Denosumab Ascend.

Mjög algengt er að greint hafi verið frá blóðkalsíumlækkun eftir gjöf denosumabs, mest á fyrstu 2 vikunum. Blóðkalsíumlækkun getur verið alvarleg og með einkennum (sjá kafla 4.8 – lýsing á völdum aukaverkunum). Almennt var hægt að stjórna kalsíumlækkunum í sermi með uppbót kalsíums og D-vítamíns. Algengasta aukaverkunin við notkun denosumabs er stoðkerfisverkir. Algengt er að tilvik beindreps í kjálka (sjá kafla 4.4 og 4.8 - lýsingu á völdum aukaverkunum) hafi komið fram hjá sjúklingum sem taka denosumab.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem skráðar voru í fjórum III. stigs, tveimur II. stigs klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu eru skilgreindar á eftirfarandi hátt (sjá töflu 1): mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka og líffæraflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1. Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein í beinum, mergæxlagar eða risafrumuæxli í beinum

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Góðkynja, illkynja og óskilgreind æxli (þ.m.t. blöðrur og separ)	Algengar	Nýtt frumkomið illkynja æxli ¹
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Lyfjaofnæmi ¹
	Mjög sjaldgæfar	Bráðaofnæmisviðbrögð ¹
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Blóðkalsíumlækkun ^{1,2}
	Algengar	Blóðfosfatlækkun
	Sjaldgæfar	Blóðkalsíumhækkun eftir að meðferð var hætt hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum ³
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Mæði
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur
	Algengar	Tannúrdráttur
Húð og undirhúð	Algengar	Ofsvitnun
	Sjaldgæfar	Skæningslík lyfjaútpot ¹
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Stoðkerfisverkir ¹
	Algengar	Beindrep í kjálka ¹
	Sjaldgæfar	Afbrigðileg lærleggsbrot ¹
	Tíðni ekki þekkt	Beindrep í hlust ^{3,4}
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Sjaldgæfar	Viðbrögð á stungustað ⁵

¹ Sjá kafla Lýsing á völdum aukaverkunum

² Sjá kafla Aðrir sérstakir hópar

³ Sjá kafla 4.4

⁴ Áhrif lyfjahópsins

⁵ Þar með talið verkur á stungustað.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðkalsíumlækkun

Í klínískum rannsóknum á forvörn gegn einkennum frá beinum kom fram hærri tíðni blóðkalsíumlækkunar hjá sjúklingum sem fengu meðferð með denosumabi, samanborið við zoledronsýru.

Hæsta tíðni blóðkalsíumlækkunar kom fram í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mergæxlager. Tilkynnt var um blóðkalsíumlækkun hjá 16,9% sjúklinga sem fengu meðferð með denosumabi og 12,4% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með zoledronsýru. Þriðja stigs lækkun á magni kalsíums í sermi sást hjá 1,4% sjúklinga sem fengu meðferð með denosumabi og 0,6% sjúklinga sem fengu meðferð með zoledronsýru. Fjórða stigs lækkun á magni kalsíums í sermi sást hjá 0,4% sjúklinga sem fengu meðferð með denosumabi og 0,1% sjúklinga sem fengu meðferð með zoledronsýru.

Í þremur klínískum III. stigs samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein m.a. í beinum var greint frá blóðkalsíumlækkun hjá 9,6% sjúklinga sem fengu denosumab og 5,0% sjúklinga sem fengu zoledronsýru.

Hjá 2,5% sjúklinga sem fengu denosumab og hjá 1,2% sjúklinga sem fengu zoledronsýru kom 3. gráðu lækkun á kalsíumgildi í sermi fram. Hjá 0,6% sjúklinga sem fengu denosumab og hjá 0,2% sjúklinga sem fengu zoledronsýru kom 4. gráðu lækkun á kalsíumgildi í sermi fram (sjá kafla 4.4).

Í tveimur II. stigs eins arms klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum var tilkynnt um blóðkalsíumlækkun hjá 5,7% sjúklinganna. Engin aukaverkunin var talin alvarleg.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá verulegri blóðkalsíumlækkun með einkennum (m.a. banvænni) þar sem flest tilvikin komu fram á fyrstu vikum eftir upphaf meðferðar. Dæmi um hvernig veruleg blóðkalsíumlækkun með einkennum hefur komið fram er lenging á QT-bili, kalkkrampar, flog og breytt andlegt ástand (meðvitundarleysi meðtalið) (sjá kafla 4.4). Einkenni blóðkalsíumlækkunar í klínískum rannsóknum voru meðal annars náladofi eða vöðvastífleiki, vöðvakippir, krampar og sinadráttur.

Beindrep í kjálka

Í klínískum rannsóknum var tíðni beindreps í kjálka hærri þegar útsetning var lengri. Beindrep í kjálka hefur einnig greinst eftir að meðferð með denosumabi var stöðvuð, þar sem meiri hluti tilvika koma fram innan 5 mánaða eftir síðasta skammtinn. Sjúklingar með sögu um beindrep eða beinsýkingu í kjálka, virkan tann- eða kjálkakvilla sem skurðaðgerð þurfti við, skurðaðgerð í tönnum/munni þar sem bataferli var ekki lokið eða ef ífarandi tannaðgerð var áætluð voru útilokaðar frá klínískum rannsóknum.

Í klínískum rannsóknum á forvörn gegn einkennum frá beinum kom fram hærri tíðni beindreps í kjálka hjá sjúklingum sem fengu meðferð með denosumabi, samanborið við zoledronsýru. Hæsta tíðni beindreps í kjálka kom fram í III. stigs rannsókn hjá sjúklingum með mergæxlager. Í tvíblinda meðferðarhluta þessarar rannsóknar var beindrep í kjálka staðfest hjá 5,9% sjúklinga sem fengu meðferð með denosumabi (miðgildi útsetningar 19,4 mánuðir; á bilinu 1 - 52) og hjá 3,2% sjúklinga sem fengu meðferð með zoledronsýru. Við lok tvíblinda meðferðarhluta þessarar rannsóknar var leiðrétt heildartíðni sjúklinga ára staðfests beindreps í kjálka í denosumab hópnum (miðgildi útsetningar 19,4 mánuðir; á bilinu 1 - 52) 2,0 á 100 sjúklingaár á fyrsta ári meðferðar, 5,0 á öðru ári meðferðar og 4,5 eftir það. Miðgildi tíma fram að beindrepi í kjálka var 18,7 mánuðir (á bilinu 1 – 44).

Í byrjun meðferðar í þremur klínískum III. stigs samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein m.a. í beinum var beindrep í kjálka staðfest hjá 1,8% sjúklinga sem fengu denosumab (miðgildi útsetningar var 12,0 mánuðir; á bilinu 0,1 - 40,5) og hjá 1,3% sjúklinga sem fengu zoledronsýru. Klínísk einkenni þessara tilvika voru svipuð hjá meðferðarhópnum. Flestir sjúklingar sem voru með staðfest beindrep í kjálka (81% hjá báðum meðferðarhópnum) voru með

sögu um tanndrátt, ófullnægjandi munnhirðu og/eða notkun tannbúnaðs (dental appliance). Flestir sjúklingar voru á, eða höfðu verið á krabbameinslyfjameðferð.

Í rannsóknunum á sjúklingum með krabbamein í brjósti eða blöðruhálskirtli var veitt framlengd meðferð með denosumabi (miðgildi heildarútsetningar var 14,9 mánuðir; á bilinu 0,1 – 67,2). Beindrep í kjálka var staðfest hjá 6,9% sjúklinga með brjóstakrabbamein og krabbamein í blöðruhálskirtli í framlengdu meðferðinni.

Leiðrétt heildartíðni sjúklinga ára staðfests beindreps í kjálka var 1,1 á 100 sjúklingaár á fyrsta ári meðferðar, 3,7 á öðru ári meðferðar og 4,6 eftir það. Miðgildi tímans sem leið þar til beindrep í kjálka kom fram var 20,6 mánuðir (á bilinu 4 – 53).

Afturskyggn áhorfsrannsókn án slembiröðunar hjá 2.877 krabbameinssjúklingum sem fengu meðferð með denosumabi eða zoledronsýru í Svíþjóð, Danmörku og Noregi sýndi að 5-ára tilvikahlutfall fyrir lækisfræðilega staðfest beindrep í kjálka var 5,7% (95% CI: 4,4; 7,3; miðgildi eftirfylgnitíma 20 mánuðir [á bilinu 0,2 - 60]) hjá sjúklingahópi sem fékk denosumab og 1,4% (95% CI: 0,8; 2,3; miðgildi eftirfylgnitíma 13 mánuðir [á bilinu 0,1 - 60]) hjá öðrum sjúklingahópi sem fékk zoledronsýru. Fimm ára tilvikahlutfall fyrir beindrep í kjálka hjá sjúklingum sem skiptu úr zoledronsýru yfir í denosumab var 6,6% (95% CI: 4,2; 10,0; miðgildi eftirfylgnitíma 13 mánuðir [á bilinu 0,2 - 60]).

Í fasa III rannsókn hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli án meinvarpa (ekki er ábending fyrir notkun denosumabs hjá þessum sjúklingahópi) sem fengu langtímameðferð til allt að 7 ára var leiðrétt tíðni m.t.t. sjúklinga ára á staðfestu beindrepi í kjálka 1,1 á 100 sjúklingaár á fyrsta ári meðferðar, 3,0 á öðru ári og 7,1 eftir það.

Í langtíma fasa II opinni klínískri rannsókn hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum (rannsókn 6, sjá kafla 5.1), var beindrep í kjálka staðfest hjá 6,8% sjúklinga, m.a. einum unglingi (miðgildi skammtafjölda var 34; á bilinu 4 – 116). Í lok rannsóknarinnar var miðgildi tíma þátttöku í rannsókninni með öryggisefitryggni 60,9 mánuðir (frá 0 – 112,6 mánuðir). Leiðrétt heildartíðni m.t.t. sjúklinga ára á staðfestu beindrepi í kjálka var 1,5 á 100 sjúklingaár (0,2 á 100 sjúklingaár á fyrsta ári meðferðar, 1,5 á öðru ári, 1,8 á þriðja ári, 2,1 á fjórða ári, 1,4 á fimmta ári og 2,2 eftir það). Miðgildi tíma fram að beindrepi í kjálka var 41 mánuður (frá 11 – 96).

Rannsókn 7 var gerð til að fylgjast áfram með einstaklingum með risafrumuæxli í beinum sem fengu meðferð í rannsókn 6 í 5 eða fleiri ár til viðbótar. Greint var frá beindrepi í kjálka hjá 6 sjúklingum (11,8%) af 51 sjúklingi sem fékk lyfið þar sem miðgildi heildarfjölda skammta af denosumabi var 42. Þrjú þessara tilfella af beindrepi í kjálka voru lækisfræðilega staðfest.

Lyfjatengd ofnæmisviðbrögð

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá ofnæmistilvikum, þar með talið mjög sjaldgæfum tilvikum bráðaofnæmisviðbragða hjá sjúklingum sem fengu denosumab.

Afbrigðileg brot á lærlegg

Í allri klínísku rannsóknaráætluninni var í sjaldgæfum tilvikum greint frá afbrigðilegum brotum á lærlegg hjá sjúklingum sem fengu meðferð með denosumabi og áhættan jókst með lengri meðferðartíma. Tilvik hafa komið fram meðan á meðferðinni stóð og í allt að 9 mánuði eftir að henni var hætt (sjá kafla 4.4).

Í klínísku rannsóknaráætluninni fyrir risafrumuæxli í beinum er algengt að greint hafi verið frá afbrigðilegum brotum á lærlegg hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Denosumab Ascend. Í rannsókn 6 var tíðni staðfesta afbrigðilegra brota á lærlegg 0,95% (5/526) hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum. Í eftirfylgnirannsókn 7 var tíðni staðfesta afbrigðilegra brota á lærlegg 3,9% (2/51) sjúklinga sem fengu denosumab.

Stoðkerfisverkir

Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um stoðkerfisverki, þar á meðal svæsna verki, hjá sjúklingum sem fengu denosumab. Í klínískum rannsóknum voru stoðkerfisverkir mjög algengir, bæði í meðferðahópum sem fengu denosumab og zoledronsýru. Í sjaldgæfum tilfellum leiddu stoðkerfisverkir til þess að meðferð var hætt.

Nýtt frumkomið illkynja æxli

Í upphafsfasa tvíblindaðra meðferða í fjórum klínískum III. stigs frumrannsóknum með virkum samanburði hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein m.a. í beinum, var greint frá nýju frumkomnu illkynja æxli hjá 54/3.691 (1,5%) sjúklingi sem fékk denosumab (miðgildi útsetningar var 13,8 mánuðir; á bilinu 1,0 - 51,7) og 33/3.688 (0,9%) sjúklingum sem fengu meðferð með zoledronsýru (miðgildi útsetningar var 12,9 mánuðir; á bilinu 1,0 - 50,8).

Uppsöfnuð tíðni eftir eitt ár var 1,1% fyrir denosumab og 0,6% fyrir zoledronsýru, í sömu röð.

Ekkert meðferðartengt mynstur fyrir einstaka gerðir krabbameina eða hópa krabbameins var sýnilegt.

Hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum var tíðni nýs illkynja æxlis, þar með talin illkynja æxli sem tengjast beinum og utan beina, 3,8% (20/526) í rannsókn 6. Í eftirfylgnirannsókn 7 var tíðnin 11,8% (6/51) sjúklinga sem fengu denosumab.

Skæningslík lyfjaútpot

Greint hefur verið frá skæningslíkum lyfjaútpotum (t.d. flatskæningslíkum viðbrögðum) hjá sjúklingum eftir markaðssetningu.

Börn

Denosumab var rannsakað í opinni rannsókn hjá 28 unglingum með þroskaða beinagrind með risafrumuæxli í beinum. Byggt á þessum takmörkuðu upplýsingum teljast aukaverkanir vera svipaðar og hjá fullorðnum.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá klínískt óeðlilegri blóðkalsíumhækkun hjá börnum eftir að meðferð var hætt (sjá kafla 4.4).

Aðrir sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískri rannsókn á sjúklingum sem ekki voru með langt gengið krabbamein en með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða voru í blóðskilun var meiri hætt á blóðkalsíumlækkun ef þeir fengu ekki kalsíumuppbót. Hættan á blóðkalsíumlækkun á denosumab meðferð eykst með vaxandi skerðingu á nýrnastarfsemi. Í klínískri rannsókn hjá sjúklingum sem ekki voru með langt gengið krabbamein fengu 19% sjúklinganna með alvarlega skerta nýrnastarfsemi blóðkalsíumlækkun (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) og 63% sjúklinga í blóðskilun, þrátt fyrir kalsíumuppbót. Heildarnýgengi klínískt marktækrar blóðkalsíumlækkunar var 9%.

Aukning kalkkirtilshormóns hefur einnig komið fram hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða í blóðskilun, hjá sjúklingum sem fengu denosumab. Sérstaklega mikilvægt er að fylgjast með þéttni kalsíums og gefa nægilegt kalsíum og D-vítamín hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Engin reynsla er af ofskömmun í klínískum rannsóknum. Denosumab hefur verið gefið í klínískum rannsóknum í skömmum sem voru allt að 180 mg á 4 vikna fresti og 120 mg á viku í 3 vikur.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum – Önnur lyf sem hafa áhrif á beinbyggingu og beinmyndun, ATC-flokkur: M05BX04

Denosumab Ascend er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

RANKL er prótein sem gengur í gegnum frumuhimnur eða er leysanlegt. RANKL er nauðsynlegt fyrir myndun, starfsemi og lifun beinátfrumna, sem er eina frumutegundin sem leysir upp bein. Aukin virkni beinátfrumna sem örvuð er af RANKL er aðal milliliður beineyðingar við meinvörp í beinum og mergæxli. Denosumab er einstofna mannamótefni (IgG2) sem beinist að og binst með mikilli sækni og sértækni við RANKL, kemur í veg fyrir milliverkanir RANKL/RANK sem dregur úr fjölda átfrumna og starfsemi þeirra og minnkar þannig endurupptöku beina og beineyðingu af völdum krabbameins.

Risafrumuæxli í beinum einkennast af æxlismyndandi uppistöðufrumum sem tjá RANK sameind og beinætulíkum risafrumum sem tjá RANK. Hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum binst denosumab við RANK sameind sem minnkar marktækt eða kemur í veg fyrir beinætulíkar risafrumur. Þannig minnkar beineyðing og þétt þroskuð ný bein sem ekki eru frumufjölgandi koma í stað frumufjölgandi uppistöðuæxla (tumor stroma).

Lyfhrif

Í II. stigs klínískum rannsóknum á sjúklingum með langt gengið krabbamein, m.a. í beinum, leiddi gjöf denosumabs undir húð á 4 vikna eða 12 vikna fresti til hraðrar lækkunar á beinumsetningarvísu (uNTX/Cr, CTx í sermi) þar sem miðgildisminnkun var u.þ.b. 80% fyrir uNTX/Cr og kom fram innan 1 viku óháð fyrri meðferð með bisfosfónati eða upphafsgildi uNTX/Cr. Í III. stigs klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langt gengna illkynja sjúkdóma sem tengjast beinum var miðgildislækkun uNTX/Cr áfram u.þ.b. 80% í 49 vikur meðferðar með denosumabi (120 mg á 4 vikna fresti).

Ónæmismyndun

Mótefni gegn denosumabi geta myndast meðan á meðferð með denosumabi stendur. Engin sýnileg fylgni milli mótefnamyndunar og lyfjahvarfa, klínískrar svörunar eða aukaverkana hefur komið fram.

Klínísk verkun og öryggi hjá sjúklingum með meinvörp í beinum út frá föstum æxlum

Verkun og öryggi 120 mg denosumabs undir húð á 4 vikna fresti eða 4 mg zoledronsýra (skammtur aðlagður að skertri nýrnastarfsemi) í bláæð á 4 vikna fresti var borið saman í þremur slembuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með virkum samanburði hjá sjúklingum, sem höfðu ekki fengið bisfosfónat í bláæð, með langt gengið krabbamein m.a. í beinum: fullorðnir með brjóstakrabbamein (rannsókn 1), önnur föst æxli eða mergæxli (rannsókn 2) og krabbamein í blöðruhálskirtli sem svaraði ekki vörun (rannsókn 3). Í þessum klínísku samanburðarrannsóknum með virkum samanburði var öryggi metið hjá 5.931 sjúklingi. Sjúklingar með sögu um beindrep í kjálka eða beinbólgu í kjálka, virkan sjúkdóm í tönnum eða kjálka þar sem skurðaðgerð í munni var nauðsynleg, tann/munnskurðaðgerð þar sem sár höfðu ekki enn gróið, eða þegar tannaðgerð var fyrirhuguð, tóku

ekki þátt í rannsóknunum. Aðal- og aukaendapunkturir voru metnir samkvæmt einu eða fleiri einkennum frá beinum (skeletal related events (SREs)). Í rannsóknunum sem sýndu yfirburði denosumabs fram yfir zoledronsýru var sjúklingum boðið denosumab opið í fyrirframskilgreindum 2 ára framlengdum meðferðarfasa. Einkenni frá beinum var skilgreint sem eitthvert af eftirtöldu: sjúkleg beinbrot (á hryggjarlið eða ekki á hryggjarlið), geislameðferð á bein (notkun geislavirkrar samsætu meðtalin), skurðaðgerð á beini eða samfall hryggjarliða (spinal cord compression).

Denosumab dró úr hættu á einkennum frá beinum og framköllun fjölda einkenna frá beinum (fyrstu og síðari) hjá sjúklingum með meinvörp í beinum frá föstum æxlum (sjá töflu 2).

Tafla 2. Verkun hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein m.a. í beinum

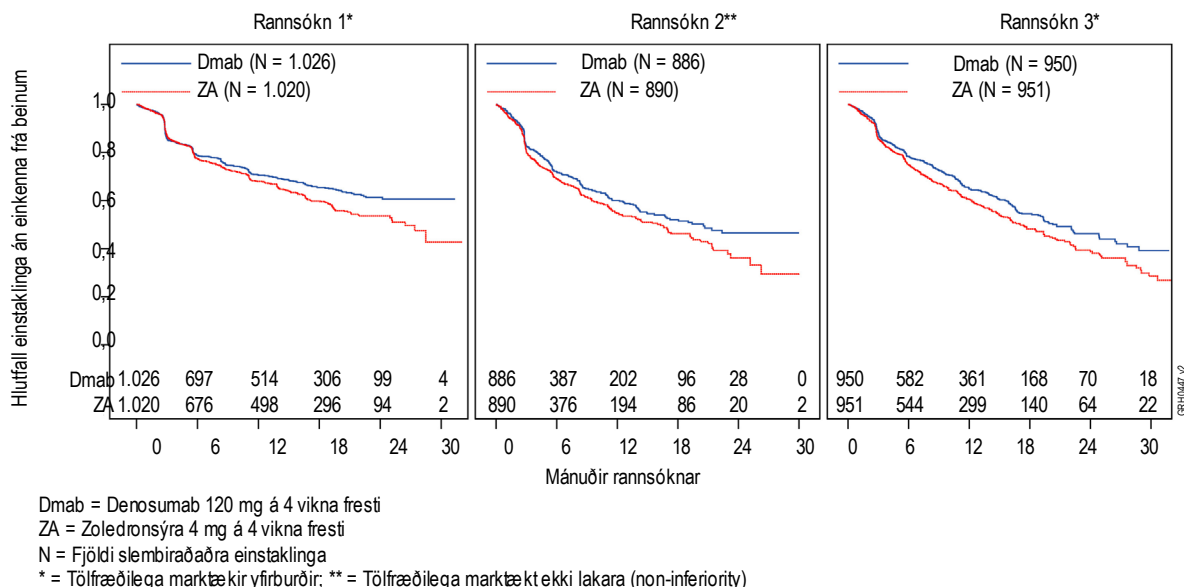
	Rannsókn 1 brjóstakrabbamein		Rannsókn 2 önnur föst æxli** eða mergæxli		Rannsókn 3 krabbamein í blöðruhálskirtli		Öll langt gengin krabbamein	
	Denosumab	Zoledron- sýra	Denosumab	Zoledron- sýra	Denosumab	Zoledron- sýra	Denosumab	Zoledron- sýra
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Fyrstu einkenni frá beinum								
Miðgildi (mánuðir)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Mismunur á miðgildi (mánuðir)	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	
Ekki lakara / Yfirburðir p-gildi	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Hlutfall sjúklinga (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Fyrstu og síðari einkenni frá beinum*								
Meðalfjöldi/sjúklingar	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Tíðni hlutfall (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	
Yfirburðir p-gildi	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR á ári	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Fyrstu einkenni frá beinum eða HCM								
Miðgildi (mánuðir)	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	
Yfirburðir p-gildi	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Fyrsta geislun á bein								
Miðgildi (mánuðir)	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	
Yfirburðir p-gildi	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = not reached (ekki náð); NA = not available (ófáanlegt) HCM = hypercalcaemia of malignancy (blóðkalsíumhækkun vegna illkynja æxlis); SMR = skeletal morbidity rate (tíðni sjúkdómseinkenna frá beinum); HR = Hazard Ratio (áhættuhlutfall); RRR = Relative Risk Reduction (hlutfallsleg áhættuminnkun) [†]Aðlöguð p-gildi koma fram í rannsóknum 1, 2 og 3 (fyrstu SRE og fyrstu og síðari SRE endapunktur); *Öll einkenni frá beinum á tímabilinu, eingöngu einkenni sem koma fram ≥ 21 degi eftir fyrri einkennum eru meðtalin.

**M.a. lungnakrabbamein (NSCLC), nýrnakrabbamein, krabbamein í ristli og endaparmi, lungnakrabbamein af smáfrumugerð, blöðrukrabbamein, krabbamein í höfði og hálsi, krabbamein í

meltingarfærum/þvag- eða kynfærum og önnur krabbamein að undanskildu brjóstakrabbameini og krabbameini í blöðruhálskirtli.

Mynd 1. Kaplan-Meier línurit, einkenni frá beinum (fyrsta í rannsókn) sem fall af tíma



Framrás sjúkdómsins og heildarlífur með meinvörp í beinum frá föstum æxlum (solid tumours)

Framrás sjúkdómsins var svipuð eftir denosumab og zoledronsýru í öllum þremur rannsóknunum og í þremur sameinuðum fyrirfram ákvörðuðum greiningum rannsókna þriggja.

Í rannsóknum 1, 2 og 3 var heildarlífur mitt á milli denosumabs og zoledronsýru hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein m.a. í beinum: sjúklingum með brjóstakrabbamein (áhættuhlutfall og 95% CI var 0,95 [0,81, 1,11]), sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli (áhættuhlutfall og 95% CI var 1,03 [0,91, 1,17]) og hjá sjúklingum með önnur föst æxli eða mergæxli (áhættuhlutfall og 95% CI var 0,95 [0,83, 1,08]). Í eftirá greiningu gagna (post-hoc analysis) í rannsókn 2 (sjúklingar með önnur föst æxli eða mergæxli) var heildarlífur rannsókuð fyrir 3 gerðir æxla (lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð, mergæxli og önnur æxli). Heildarlífur var lengri eftir denosumab við lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (áhættuhlutfall [95% CI] var 0,79 [0,65, 0,95]; n = 702) og lengri eftir zoledronsýru við mergæxli (áhættuhlutfall [95% CI] var 2,26 [1,13, 4,50]; n = 180) og svipuð eftir denosumab og zoledronsýru við aðrar æxlisgerðir (áhættuhlutfall [95% CI] var 1,08 [0,90, 1,30]; n = 894). Rannsóknin náði ekki yfir forspárþætti og æxlishefjandi meðferðir. Í sameinuðum fyrirfram ákvörðuðum greiningum úr rannsóknum 1, 2 og 3 var heildarlífur svipuð eftir denosumab og zoledronsýru (áhættuhlutfall og 95% CI 0,99 [0,91, 1,07]).

Áhrif á verki

Tími þar til dregur úr verkjum (þ.e. ≥ 2 stiga minnkun frá upphafsgildi á verkjakvarðanum BPI-SF (worst pain score)) var svipaður fyrir denosumab og zoledronsýru í öllum rannsóknunum og sameinuðu greiningunum. Í eftirágreiningu gagna (post-hoc analysis) úr sameinuðu gagnasafni var miðgildi tíma þar til verkir versnuðu (> 4 . stig (worst pain score)) hjá sjúklingum með væga eða enga verki í upphafi, lengri fyrir denosumab samanborið við zoledronsýru (198 á móti 143 dögum) ($p = 0,0002$).

Klínísk verkun hjá sjúklingum með mergæxlager (multiple myeloma)

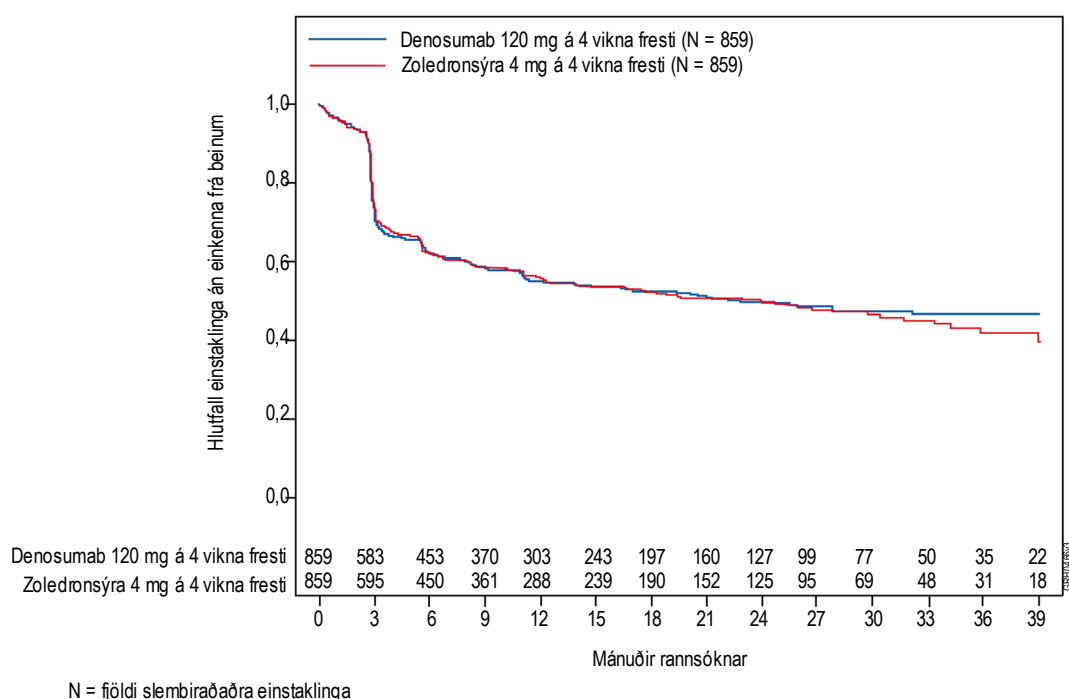
Denosumab var metið í alþjóðlegri, slembiraðaðri (1:1), tvíblindri samanburðarrannsókn með virkum samanburði þar sem denosumab var borið saman við zoledronsýru hjá sjúklingum með nýgreint mergæxlager, rannsókn 4.

Í rannsókninni var 1.718 sjúklingum með mergæxlager og að minnsta kosti eina meinsemd í beini slembiraðað til að fá 120 mg denosumab undir húð á 4 vikna fresti eða 4 mg zoledronsýru í æð (i.v.) á 4 vikna fresti (skammtaaðlögun vegna nýrnastarfsemi). Aðalendapunktur mælingar verkunar var að sýna fram á lyfið væri ekki lakara (non-inferiority) með tilliti til tíma fram að fyrsta tilviki í rannsókninni af einkennum frá beinum, samanborið við zoledronsýru. Annar endapunktur mælingar voru yfirburðir (superiority) í tíma fram að fyrsta tilviki einkenna á bein, yfirburðir í tíma fram að fyrsta og eftirfylgjandi tilviki á einkenna á bein og heildarlífun. Einkenni frá beinum var skilgreint sem eitthvert af eftirtöldu: sjúkleg beinbrot (á hryggjarlið eða ekki á hryggjarlið), geislameðferð á bein (notkun geislavirkrar samsætu meðtalin), skurðaðgerð á beini eða samfall hryggjarliða (spinal cord compression).

Í báðum rannsóknarhópum var ætlunin að 54,5% sjúklinga myndu fara í samgena blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (autologous PBSC transplantation), 95,8% sjúklinga nýttu/ætluðu sér að nýta nýtt lyf gegn mergæxli (novel anti-myeloma agent) (ný meðferð er m.a. bortezomib, lenalidomid eða thalidomid) sem fyrsta valkost meðferðar og 60,7% sjúklinga höfðu áður fengið einkenni frá beinum. Fjöldi sjúklinga í báðum rannsóknarhópum með stig I, stig II og stig III samkvæmt alþjóðlegu stigunarkerfi (International staging system, ISS) var 32,4%, 38,2% og 29,3%, talið í sömu röð.

Miðgildi fjölda skammta sem gefnir voru var 16 fyrir denosumab og 15 fyrir zoledronsýru. Niðurstöður verkunar í rannsókn 4 eru settar fram í mynd 2 og töflu 3.

Mynd 2. Kaplan-Meier línurit yfir tíma fram að fyrsta tilviki einkenna frá beinum í rannsókn hjá sjúklingum með nýgreint mergæxlager



Tafla 3. Niðurstöður verkunar fyrir denosumab samanborið við zoledronsýru hjá sjúklingum með nýgreint mergæxlagar (multiple myeloma)

	Denosumab (N = 859)	Zoledronsýra (N = 859)
Fyrstu einkenni frá beinum		
Fjöldi sjúklinga sem fengu einkenni frá beinum (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Miðgildi tíma fram að einkennum frá beinum (mánuðir)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Fyrsta og eftirfylgjandi einkenni frá beinum		
Meðaltal tilvika/sjúkling	0,66	0,66
Hlutfallstíðni (95% CI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Sjúkdómstíðni vegna beina á ári	0,61	0,62
Fyrstu einkenni frá beinum eða HCM		
Miðgildi (mánuðir)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Fyrsta geislun á bein		
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Heildarlifun		
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = ekki hægt að meta

HCM = blóðkalsíumhækkun vegna illkynja æxlis

Klínísk verkun og öryggi hjá fullorðnum og unglingum með þroskaða beinagrind með risafrumuæxli í beinum

Tvær opnar eins arms II. stigs rannsóknir (rannsóknir 5 og 6) könnuðu öryggi og verkun denosumabs hjá 554 sjúklingum með risafrumuæxli í beinum sem annaðhvort var ekki skurðtækt eða þar sem skurðaðgerð gæti leitt til alvarlegs sjúkdómsástands sem og opin IV. stigs, framskyggn, fjölsetra rannsókn (rannsókn 7) sem veitti sjúklingum sem luku rannsókn 6 langtíma öryggiseftirfylgni. Sjúklingar fengu 120 mg denosumab undir húð á 4 vikna fresti með 120 mg hleðsluskammti á degi 8 og 15. Sjúklingar sem hættu að taka denosumab fóru síðan í öryggiseftirfylgni í minnst 60 mánuði. Endurtekin meðferð með denosumabi meðan á öryggiseftirfylgni stóð var heimiluð hjá sjúklingum sem sýndu svörun við denosumabi í upphafi (t.d. við endurkomu sjúkdóms).

Í rannsókn 5 tóku 37 fullorðnir sjúklingar þátt sem vefjafræðilega höfðu óskurðtæk eða endurkomið risafrumuæxli í beinum. Aðalmælikvarði útkomu rannsóknarinnar var tíðni svörunar, skilgreind sem að minnsta kosti 90% brotthvarf risafrumna miðað við upphafsgildi (eða algjört brotthvarf risafrumna þegar risafrumur voru < 5% æxlisfrumna) eða enginn framgangur í markskemmd samkvæmt geislagreiningu þegar engar vefjameinafræðilegar upplýsingar voru tiltækar. Af 35 sjúklingum sem teknir voru með í greiningu á verkun svöruðu 85,7% (95% CI: 69,7, 95,2) meðferð með denosumabi. Allir 20 sjúklingarnir (100%) sem metnir voru með vefjafræði uppfylltu skilyrði svörunar. Hjá hinum 15 sjúklingunum varð engin versnun hjá 10 (67%) samkvæmt geislagreiningu á markskemmd (target lesion).

Í rannsókn 6 tóku þátt 535 fullorðnir eða unglingar með þroskaða beinagrind með risafrumuæxli í beinum. Meðal þeirra sjúklinga voru 28 á aldrinum 12-17 ára. Sjúklingum var skipt í einn af þremur sjúklingahópum: í hópi 1 voru m.a. sjúklingar með óskurðtækan sjúkdóm (t.d. skemmdir í spjaldlið, mænu eða fjölda skemmda, m.a. meinvörp í lungum); í hópi 2 voru m.a. sjúklingar með skurðtækar skemmdir þar sem áætluð skurðaðgerð tengdist alvarlegu sjúkdómsástandi (t.d. aðgerð í liðum, aflimun eða umfangsmikil aðgerð í grindarholi); í hópi 3 voru m.a. sjúklingar sem höfðu áður tekið þátt í rannsókn 5 og voru fluttir yfir í þessa rannsókn. Aðalmarkmiðið var að meta öryggi denosumabs hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum. Aukaviðiðmið útkomu rannsóknarinnar var m.a. tími fram að framgangi sjúkdómsins (byggt á mati rannsakanda) fyrir hóp 1 og hlutfall sjúklinga sem þurfti ekki aðgerð eftir 6 mánuði fyrir hóp 2.

Í hópi 1 voru 28 af 260 sjúklingum sem fengu meðferð (10,8%) með framgang sjúkdóms við lokagreiningu. Í hópi 2 höfðu 219 af 238 (92,0%; 95% CI: 87,8%; 95,1%) sjúklingum sem hægt var að meta og sem fengu meðferð með denosumabi ekki farið í skurðaðgerð eftir 6 mánuði. Af þeim 239 sjúklingum í hópi 2 með staðsetningu markskemmdar við upphafsgildi eða meðan á rannsókninni stóð sem var ekki í lungum eða mjúkvæf, gátu samtals 82 einstaklingar (34,3%) komist hjá aðgerð meðan á rannsókninni stóð. Á heildina litið voru niðurstöður verkunar hjá unglingum með þroskaða beinagrind svipaðar og það sem sást hjá fullorðnum.

Í rannsókn 7 tóku 85 fullorðnir sjúklingar þátt sem tekið höfðu þátt í og lokið rannsókn 6. Sjúklingum var leyft að fá meðferð með denosumabi vegna risafrumuæxlis í beinum og öllum sjúklingum var fylgt eftir í 5 ár. Aðalmarkmiðið var að meta langtíma öryggi denosumabs hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum.

Áhrif á verki

Í lokagreiningum hjá rannsóknarhópum 1 og 2 var tilkynnt um minnkun mestu verkja sem hafði klíniska þýðingu (þ.e. minnkun um ≥ 2 stig frá upphafsgildi) hjá 30,8% sjúklinga í áhættu (þ.e. þeirra sem höfðu skor mestu verkja ≥ 2 við upphafsgildi) á fyrstu viku meðferðar og $\geq 50\%$ eftir 5 vikur. Þessi áhrif á minnkun verkja hélst við allt síðara mat.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur denosumab hjá einum eða fleiri undirhópum barna til að koma í veg fyrir aukaverkanir tengdar beinum hjá sjúklingum sem eru með beinmeinvörp og undirhópa barna undir 12 ára aldri við meðferð á risafrumuæxli í beinum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Denosumab var metið í rannsókn 6 hjá undirhópi 28 unglunga (13-17 ára að aldri), sem höfðu náð beinþroska, með risafrumuæxli í beinum sem skilgreint var sem a.m.k. 1 fullvaxið langt bein (t.d. lokuð vaxtarlína upphandlegsbeins) og líkamsþyngd ≥ 45 kg. Einn sjúklingur á unglingsaldri með óskurðtækan sjúkdóm (N = 14) var með endurkominn sjúkdóm við upphafsmeðferð. Þrettán af þeim 14 sjúklingum með skurðtækan sjúkdóm þar sem aðgerð tengdist alvarlegu sjúkdómsástandi höfðu ekki farið í aðgerð eftir 6 mánuði.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir gjöf undir húð var aðgengi 62%.

Umbrot

Denosumab er eingöngu samsett úr aminosýrum og kolvetnum eins og upprunalegt immunoglobulín og brotthvarf þess með umbrotsferlum í lifur er ólíklegt. Gert er ráð fyrir að umbrot þess og brotthvarf

fylgi úrhreinsunarleiðum immunoglobulíns, sem leiðir til niðurbrots í stuttar peptíðkeðjur og einstakar amínósýrur.

Brotthvarf

Hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein sem fengu marga 120 mg skammta á 4 vikna fresti kom u.þ.b. 2 föld samsöfnuð þéttni denosumabs í ljós í sermi og jafnvægi var náð á 6 mánuðum sem er í samræmi við að lyfjahlvörf eru óháð tíma. Hjá þátttakendum með mergæxlager sem fengu 120 mg 4 hverja viku var innan við 8% munur á miðgildi lægstu þéttni á milli mánaða 6 og 12. Hjá sjúklingum með risafrumuæxli í beinum sem fengu 120 mg á 4 vikna fresti með hleðsluskammti á 8 og 15 degi náðist jafnvægi (steady-state) á fyrsta mánuði meðferðar. Á milli 9 og 49 viku var munur á miðgildi lægstu þéttni minna en 9%. Hjá sjúklingum sem hættu að taka 120 mg á 4 vikna fresti var meðalhelmingunartími 28 dagar (á bilinu 14 til 55 dagar).

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum benti ekki til klínískt marktækra breytinga á útsetningu fyrir denosumabi við jafnvægi með tilliti til aldurs (18 til 87 ár), kynþáttar/þjóðernis (menn af svörtum uppruna, spænskum, asískum og hvítum voru rannsakaðir), kyns eða gerða fastra æxla eða sjúklinga með mergæxlager. Aukin líkamsþyngd tengdist minnkaðri útsetningu og öfugt. Hins vegar er þessi tilhneiging ekki talin vera klínískt mikilvæg þar sem lyfhrifin samkvæmt beinumsetningarvísnum voru í samræmi á breiðu líkamsþyngdarbili.

Línulegt/ólínulegt samband

Denosumab sýndi ólínuleg lyfjahlvörf á breiðu skammtabili, en aukningu á útsetningu í skömmtum sem voru 60 mg (eða 1 mg/kg) eða stærri, var nálægt því að vera í hlutfalli við skammt. Þessi ólínulegu lyfjahlvörf eru sennilega vegna mettanlegrar stýrðrar útskilnaðarleiðar, sem er mikilvæg við lága þéttni.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsóknum á denosumabi (60 mg, n = 55 og 120 mg, n = 32) hjá sjúklingum sem ekki voru með langt gengið krabbamein, með mismunandi mikla nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingar í blóðskilun, hafði skert nýrnastarfsemi engin áhrif á lyfjahlvörf denosumabs. Því þarf ekki að aðlaga skammta vegna skertrar nýrnastarfsemi. Ekki er þörf á að fylgjast með nýrnastarfsemi við gjöf denosumabs.

Skert lifrastarfsemi

Engin sérstök rannsókn var gerð hjá sjúklingum með skerta lifrastarfsemi. Almennt verður brotthvarf einstofna mótefna ekki með efnaskiptaferlum í lifur. Ekki er búist við að skert lifrastarfsemi hafi áhrif á lyfjahlvörf denosumabs.

Aldraðir

Enginn heildarmunur var á öryggi og verkun hjá öldruðum og yngri sjúklingum. Klínískar samanburðarrannsóknir á denosumabi hjá sjúklingum eldri en 65 ára með langt gengið krabbamein, sem náði til beina, gáfu til kynna að öryggi og verkun væri svipað hjá eldri og yngri sjúklingum. Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Börn

Hjá unglingum með þroskaða beinagrind (12-17 ára) með risafrumuæxli í beinum sem fengu 120 mg á 4 vikna fresti með hleðsluskammti á degi 8 og 15 voru lyfjahlvörf denosumabs svipuð og þau sem sáu hjá fullorðnum sjúklingum með risafrumuæxli í beinum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Þar sem líffræðileg virkni denosumabs hjá dýrum er sértæk fyrir primata, aðra en menn (nonhuman primates), var mat gert á erfðabreyttum músum eða aðrir líffræðilegir RANK/RANKL hemlar eins og OPG-Fc og RANK-Fc notaðir til þess að meta eiginleika denosumabs í nagdýralíkönnum.

Í músalíkönnum (meinvörp í beinum) með estrogen jákvæðan viðtaka og neikvæðan fyrir manna brjóstakrabbameini, krabbameini í blöðruhálskirtli og lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumgerð, dró OPG-Fc úr beineyðingu, beinkímfrumum og beineyðandi/beinkímfrumna skemmdum, seinkaði myndun *de novo* meinvarpa í beinum og dró úr æxlisvexti í beinum. Þegar OPG-Fc var sameinað hormónameðferð (tamoxifen) eða krabbameinslyfjameðferð (docetaxel) í þessum líkönnum varð viðbótarhömlun á æxlisvexti í beinum við brjóstakrabbamein, krabbamein í blöðruhálskirtli og lungnakrabbamein. Við framköllun æxlis í mjólkurkirtli í músalíkani dró RANK-Fc úr hormónaörvaðri fjölgun brjóstapækjufrumna og seinkaði æxlismyndun.

Stöðluð próf til að rannsaka hugsanlegar eiturverkanir á erfðafni hafa ekki verið gerð þar sem slík próf eiga ekki við fyrir þessa sameind. Hins vegar er ólíklegt að denosumab geti valdið eiturverkunum á erfðafni, vegna eiginleika þess.

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif denosumabs hafa ekki verið metin í langtímarannsóknum á dýrum.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta hjá öpum (cynomolgus monkeys) höfðu skammtar af denosumabi sem gáfu 2,7 til 15 falt meiri útsetningu fyrir lyfinu en ráðlagðir skammtar fyrir menn hvorki áhrif á lífeðlisfræði hjarta- og æðakerfis né æxlun kvendýra eða karldýra og höfðu ekki eiturverkanir á einstök líffæri.

Í rannsókn á cynomolgus öpum, sem fengu denosumab á tímabili sem svarar til fyrsta þriðjungs meðgöngu, kom í ljós að allt að 9 föld sú útsetning sem á sér stað hjá mönnum olli ekki eiturverkunum hjá móðurdýri eða hafði skaðvænleg áhrif á fóstrið á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þótt eitlar fóstursins hafi ekki verið rannsakaðir.

Í annarri rannsókn á cynomolgus öpum, sem fengu denosumab yfir meðgöngutímabilið í 12 sinnum hærri útsetningu en skammtur fyrir menn, varð aukning á andvana fæðingum og dánartíðni eftir fæðingu, óeðlilegum beinvexti sem dró úr styrk beina, blóðfrumnamyndun minnkaði, aukning varð á tíðni bitskekkju; vöntun á útlægum eitlum; og það dró úr vexti nýbura. Þar sem aðeins ein skammtastærð var prófuð, var ekki hægt að staðfesta við hvaða styrk eiturverkun á æxlun verður. Á 6 mánaða tímabili eftir fæðingu komu fram batamerki með tilliti til breytinga á beinum og engin áhrif höfðu orðið á uppkomu tanna. En áhrifin á eitla og bitskekkja voru ennþá til staðar og lítil til miðlungsmikil steinefnaútfelling í fjölda vefja sást hjá einu dýri (tengsl við meðferðina óljós). Það komu ekki í ljós neinar vísbendingar um skaðleg áhrif á móðurdýr fyrir got, eiturverkun á móðurdýr kom sjaldan fram meðan á goti stóð. Þroski mjólkurkirtla móðurdýrs var eðlilegur.

Í forklínískum rannsóknum á beingæðum hjá öpum á langtíma meðferð með denosumabi var minnkun beinumsetningar í tengslum við aukinn styrk beina og eðlilega vefjafræði beina.

Hjá karlkyns músum sem voru erfðabreyttar til þess að tjá huRANKL („knock-in“ mýs), sem voru útsettar fyrir „transcortical“ beinbrotum, hægði denosumab á fjarlægingu brjósks og nýmyndun beinvefjar við brotið miðað við samanburðarhóp, en engin skaðleg áhrif voru á lífaflfræðilegan (biomechanical) styrk beinsins.

Í forklínískum rannsóknum sem gerðar voru hjá „knockout“ músum sem ekki höfðu RANK eða RANKL var engin mjólkurmyndun vegna hömlunar á myndun mjólkurkirtla („lobulo-alveolar“ kirtlamyndun á meðgöngu) og truflun á myndun eitla. Nýfæddar RANK/RANKL erfðabreyttar („knockout“) mýs voru léttari, höfðu skertan beinvöxt, breyttar vaxtarlínur og tóku ekki tennur. Hjá nýgotnum rottuungum kom hömlun á beinvöxt, breyting á vaxtarlínunum og hömlun á tanntöku í tengslum við hömlun á RANKL í ljós þessar breytingar voru að hluta til afturkræfar þegar gjöf

RANKL hemla var hætt. Stálpaðir primatar sem fengu denosumab skammta sem voru 2,7 og 15 falt (10 og 50 mg/kg skammtar) það sem á sér stað við klíniska útsetningu fyrir lyfinu höfðu óeðlilegar vaxtarlínur. Því getur meðferð með denosumabi skert beinvöxt hjá börnum með opnar vaxtarlínur og getur jafnframt hamlað tanntöku.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hettuglas

Ísediksýra*

Natríumhýdroxíð (til stillingar á pH)*

Sorbitól

Pólýsorbitat 20

Vatn fyrir stungulyf

* Asetat jafnalausn myndast við blöndun ediksýru og natríumhýdroxíðs

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, þar sem rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Þegar Denosumab Ascend hefur verið tekið úr kæli má geyma lyfið við stofuhita (allt að 25 °C) í allt að 30 daga í upprunalegu íláti, ekki má setja það aftur í kæli. Það verður að nota það innan þessa 30 daga tímabils.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C til 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas

1,7 ml af lausn í einnota hettuglasi (úr gleri af gerð I) með tappa (brómóbútýlgúmmí) og innsigli (ál) með hettu.

Pakkningar með einu hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

- Áður en Denosumab Ascend er gefið skal skoða lausnina. Gefið ekki inndælinguna ef lausnin er skýjuð, ef um litabreytingar er að ræða eða ef hún inniheldur margar agnir eða aðskotaefni.
- Hristið ekki.
- Til að forðast óþægindi á stungustað skal láta hettuglasið ná stofuhita (allt að 25 °C) áður en inndælingin er gefin og dæla lyfinu rólega inn.
- Öllu innihaldi hettuglassins skal dælt inn.
- Mælt er með 27 G nál fyrir gjöf denosumabs.
- Ekki skal stinga aftur í hettuglasið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Ascend GmbH, Sebastian-Kneipp-Straße 41, Niederursel, Frankfurt Am Main, Hessen, Þýskaland 60439.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2052/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

XX/XX/XXXX

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Enzene Biosciences Limited, Plot No. A/22 A/1/2, MIDC Chakan Industrial Area, Phase II, Khalumbre Village, Khed Taluka, Pune 410501, Indland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

ADOH B.V. Godfried Bomansstraat 31, Nijmegen, Gelderland, 6543 JA, Holland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (Sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.
- Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu

Markaðsleyfishafi skal tryggja að áminningarkort fyrir sjúklinga varðandi beindrep í kjálki verði útbúið.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ HETTUGLASI**

1. HEITI LYFS

Denosumab Ascend 120 mg stungulyf, lausn
denosumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 120 mg af denosumabi í 1,7 ml af lausn (70 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Ísediksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól, pólýsorbit 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.
1 einnota hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar undir húð.
Hristið ekki.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Ascend GmbH, Sebastian-Kneipp-Straße 41, Niederursel, Frankfurt Am Main, Hessen, Þýskaland 60439.

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/26/2052/001

13. LOTUNÚMER

Lot #

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Á ekki við.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Denosumab Ascend 120 mg stungulyf
denosumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1,7 ml

6. ANNÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Denosumab Ascend 120 mg stungulyf, lausn denosumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðinginn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn afhendir þér áminningarkort fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita af fyrir og á meðan meðferð með Denosumab Ascend stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Denosumab Ascend og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Denosumab Ascend
3. Hvernig nota á Denosumab Ascend
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Denosumab Ascend
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Denosumab Ascend og við hverju það er notað

Denosumab Ascend inniheldur denosumab, prótein (einstofna mótefni) sem hægir á beineyðingu af völdum krabbameins sem hefur náð til beina (meinvarpa í beinum) eða af völdum risafrumuæxlis í beinum.

Denosumab Ascend er notað hjá fullorðnum með langt gengið krabbamein til þess að koma í veg fyrir alvarlega fylgikvilla meinvarpa í beinum (t.d. beinbrot, þrýsting á mænu eða nauðsyn geislameðferðar eða skurðaðgerðar).

Denosumab Ascend er einnig notað til að meðhöndla risafrumuæxli í beinum sem ekki er unnt að fjarlægja með skurðaðgerð eða þegar skurðaðgerð er ekki besti valkostur hjá fullorðnum og unglingum þar sem bein eru hætt að vaxa.

2. Áður en byrjað er að nota Denosumab Ascend

Ekki má nota Denosumab Ascend

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir denosumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Þér er ekki gefið Denosumab Ascend ef kalsíumgildi í blóði er mjög lágt og þú hefur ekki fengið meðferð við því.

Þér er ekki gefið Denosumab Ascend ef þú ert með ógróin sár eftir aðgerð á tönnum eða í munni.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Denosumab Ascend er notað.

Kalk og D-vítamínuppbót

Meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur skaltu taka kalk og D-vítamínuppbót nema ef kalsíumgildi í blóði er hátt. Læknirinn ræðir þetta við þig. Ef kalsíumgildi í blóði er lágt getur læknirinn ákveðið að gefa þér kalsíumuppbót áður en meðferð með Denosumab Ascend hefst.

Lágt kalsíumgildi í blóði

Láttu læknum tafarlaust vita ef þú færð krampa, kippi eða sinadrátt og/eða dofa eða náladofa í fingur, tær eða í kringum munn og/eða flog, ringlun eða missir meðvitund meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur. Hugsanlega er kalsíumgildi í blóði lágt.

Skert nýrnastarfsemi

Láttu læknum vita ef þú ert með eða hefur fengið alvarlegan nýrnasjúkdóm, nýrnabilun eða hefur þurft á blóðskilun að halda, en það getur aukið hættu á lágu kalsíumgildi í blóði, sérstaklega ef þú færð ekki kalsíumuppbót.

Vandamál tengd munni, tönnum eða kjálka

Algenzt er að greint hafi verið frá aukaverkun sem kallast beindrep í kjálka (beinskemmdir í kjálka) (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá sjúklingum sem fengu denosumab með inndælingu vegna sjúkdóms sem tengdist krabbameini. Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð hefur verið stöðvuð.

Mikilvægt er að koma í veg fyrir að beindrep í kjálka þróist þar sem það getur verið sársaukafullt ástand sem getur verið erfitt að meðhöndla. Til að lágmarka hættu á að fá beindrep í kjálka ættir þú að grípa til nokkurra varúðarráðstafana:

- Fyrir meðferð skaltu láta læknum/hjúkrunarfræðinginn (heilbrigðisstarfsmann) vita ef þú ert með einhver vandamál tengd munni eða tönnum. Læknirinn á að seinka meðferðinni ef þú ert með ógróin sár í munni eftir aðgerðir á tönnum eða í munni. Læknirinn gæti mælt með skoðun hjá tannlækni áður en þú byrjar meðferð með Denosumab Ascend.
- Meðan á meðferð stendur áttu að viðhalda góðri munnhirðu og fara reglulega í tannskoðun. Ef þú notar gervitennur skaltu ganga úr skugga um að þær passi vel.
- Ef þú ert í meðferð hjá tannlækni eða tannaðgerð er fyrirhuguð (t.d. tanndráttur) skaltu láta læknum vita um tannmeðferðina, og tannlæknum vita að þú sért í meðferð með Denosumab Ascend.
- Láttu læknum og tannlæknum tafarlaust vita ef vandamál í tengslum við munn eða tennur gera vart við sig, t.d. tannlos, verkur eða þroti, sár sem gróa ekki eða útferð úr sári, þar sem þetta gætu verið einkenni um beindrep í kjálka.

Sjúklingar í krabbameinslyfjameðferð og/eða geislameðferð, sem nota stera eða lyf sem hamla æðamyndun (notuð til að meðhöndla krabbamein), fara í tannaðgerð, fara ekki reglulega til tannlæknis, eru með tannholdssjúkdóma eða sem reykja, geta verið í meiri hættu á að þróa með sér beindrep í kjálka.

Óvenjuleg brot á lærlegg

Sumir sjúklingar hafa fengið óvenjuleg brot á lærlegg meðan á meðferð með denosumabi stendur. Hafið samband við læknum ef vart verður við nýjan eða óvenjulegan verk í mjöðm, nára eða læri.

Hátt gildi kalsíums í blóði eftir að meðferð með Denosumab Ascend er hætt

Sumir sjúklingar með risafrumuæxli í beinum hafa fengið óeðlilega há gildi kalsíums í blóði vikum eða mánuðum eftir að meðferð var hætt. Læknirinn mun fylgjast með teiknum og einkennum hárra gilda kalsíums í blóði eftir að þú hættir að fá Denosumab Ascend.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Denosumab Ascend hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára nema hjá unglingum með rísafrumuæxli í beinum þegar bein eru hætt að vaxa. Notkun denosumabs hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum og unglingum með annað krabbamein sem hefur breiðst út til beina.

Notkun annarra lyfja samhliða Denosumab Ascend

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils. Einkum er mikilvægt að láta lækinn vita ef þú færð meðferð með

- öðru lyfi sem inniheldur denosumab
- bisfosfónati

Ekki má nota Denosumab Ascend ásamt öðrum lyfjum sem innihalda denosumab eða bisfosfónöt.

Meðganga og brjóstgjöf

Rannsóknir á denosumabi hafa ekki verið gerðar á meðgöngu. Mikilvægt er að þú látir lækinn vita ef þú ert þunguð, telur að þú gætir verið þunguð eða ef þungun er fyrirhuguð. Ekki er mælt með notkun Denosumab Ascend á meðgöngu. Konur á barneignaraldri eiga að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur og í a.m.k. 5 mánuði eftir að meðferð með Denosumab Ascend er hætt.

Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur eða innan 5 mánaða eftir að meðferð með Denosumab Ascend er hætt skaltu segja lækni þínu frá því.

Ekki er vitað hvort denosumab skilst út í brjóstamjólk. Mikilvægt er að þú látir lækinn vita ef þú ert með barn á brjósti eða fyrirhugar að hafa barn á brjósti. Læknirinn hjálpar þér að ákveða hvort rétt sé að hætta brjóstgjöf eða hætta notkun Denosumab Ascend, með ávinning af brjóstgjöf fyrir barnið og ávinning af notkun Denosumab Ascend fyrir móðurina í huga.

Ef þú ert með barn á brjósti meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur skaltu segja lækni þínu frá því.

Leitið ráða hjá lækni þínu eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Denosumab Ascend hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Denosumab Ascend inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 78,2 mg af sorbitóli í hverju hettuglasi.

Denosumab Ascend inniheldur pólýsorbát 20

Lyfið inniheldur 1,7 mg af pólýsorbati 20 í hverju hettuglasi.

Denosumab Ascend inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 120 mg skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Denosumab Ascend inniheldur pólýsorbát

Lyfið inniheldur 0,17 mg af pólýsorbati 20 í hverjum 1,7 ml af lausn í hettuglasi. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækni þínu frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Denosumab Ascend

Gjöf Denosumab Ascend á að vera á ábyrgð læknis.

Ráðlagður skammtur af Denosumab Ascend er 120 mg sem gefinn er á 4 vikna fresti með einni inndælingu undir húð. Denosumab Ascend á að gefa í læri, kvið eða upphandlegg. Ef þú ert í meðferð við risafrumuæxli í beinum muntu fá aukaskammt 1 viku og 2 vikum eftir fyrsta skammt.

Ekki má hrista glasið.

Þú ættir einnig að taka kalk og D-vítamín á meðan þú ert í meðferð með Denosumab Ascend, nema ef þú ert með of mikið kalsíum í blóði. Læknirinn ræðir þetta við þig.

Ef þú hefur frekari spurningar varðandi notkun lyfsins skaltu leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Ef eitthvert eftirtalinna einkenna kemur fram meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur skaltu **tafarlaust láta lækinn vita** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- krampar, kippir, sinadráttur, dofi eða náladofi í fingrum, tám eða í kringum munn og/eða flog, ringlun eða missir meðvitundar. Það gæti verið merki um lágt kalsíumgildi í blóði. Lítið kalsíum í blóði getur einnig valdið breytingu á hjartslætti sem nefnist lenging QT-bils, sem kemur fram á hjartalínuriti.

Láttu lækinn og tannlækinn vita tafarlaust ef þú finnur fyrir einhverju eftirtalinna einkenna meðan á meðferð með Denosumab Ascend stendur eða eftir að lækinn hefur stöðvað meðferðina (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- þrálátur verkur í munni og/eða kjálka og/eða þroti eða sár sem gróa ekki í munni eða kjálka, útferð úr sári, dofi eða þyngslatilfinning í kjálka eða tannlos, getur verið merki um beinskemmdir í kjálka (beindrep).

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- verkir í beinum, liðamótum og/eða vöðvum sem stundum eru svæsni,
- mæði,
- niðurgangur.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- lágt fosfatgildi í blóði (blóðfosfatlækkun),
- tanndráttur,
- mikil svíamyndun,
- hjá sjúklingum með langt gengið krabbamein: myndun nýrra tegunda af krabbameini.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- há kalsíumgildi í blóði (blóðkalsíumhækkun) eftir að meðferð sjúklinga með risafrumuæxli í beinum er hætt,
- nýr eða óvenjulegur verkur í mjöðm, nára eða læri (þetta geta verið snemmbúnar vísbendingar um hugsanlegt brot í lærlegg),
- fram geta komið útbrot í húð eða sár í munni (skæningslík lyfjaútbrot),
- viðbrögð á stungustað, þar með talið verkur í kringum stungustaðinn þar sem inndælingin var gefin.

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð (til dæmis hvæsandi öndun eða öndunarerfiðleikar, þroti í andliti, vörum, tungu, hálsi eða annars staðar í líkamanum, útbrot, kláði eða ofsakláði í húðinni). Í mjög sjaldgæfum tilvikum geta ofnæmisviðbrögðin verið alvarleg.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum):

- Talaðu við lækinn ef þú finnur fyrir sársauka í eyra, útferð frá eyra og/eða sýkingu í eyra. Þetta geta verið einkenni um beinskemmdir í eyranu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Denosumab Ascend

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Hettuglasið má taka úr kæli til að það nái stofuhita (allt að 25°C) fyrir inndælingu. Þá verður inndælingin þægilegri. Eftir að hettuglasið hefur náð stofuhita (allt að 25°C), má ekki setja það aftur í kæli og skal nota það innan 30 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Denosumab Ascend inniheldur

- Virka innihaldsefnið er denosumab. Hvert hettuglas inniheldur 120 mg af denosumabi í 1,7 ml af lausn (sem samsvarar 70 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru ísedíksýra, natríumhýdroxíð, sorbitól, pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Denosumab Ascend og pakkningastærðir

Denosumab Ascend er stungulyf, lausn (stungulyf).

Denosumab Ascend er tær, litlaus eða fölgul lausn án sýnilegra agna.

Hver pakkning inniheldur eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Ascend GmbH, Sebastian-Kneipp-Straße 41, Niederursel, Frankfurt Am Main, Hessen, Þýskaland 60439.

Framleiðandi

Godfried Bomansstraat 31, Nijmegen, Gelderland, 6543 JA, Holland.

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

- Áður en Denosumab Ascend er gefið skal skoða lausnina. Lausnin getur innihaldið vott af gagnsæjum eða hvítum próteinögnum. Gefið ekki inndælinguna ef lausnin er skýjuð, ef um litabreytingar er að ræða eða ef hún inniheldur margar agnir eða aðskotaefni.
- Hristið ekki.
- Til að forðast óþægindi á stungustað skal láta hettuglasið ná stofuhita (allt að 25 °C) áður en inndælingin er gefin og dæla lyfinu rólega inn.
- Öllu innihaldi hettuglassins skal dælt inn.
- Mælt er með 27 G nál fyrir gjöf denosumabs.
- Ekki skal stinga aftur í hettuglasið.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.