

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

XGEVA® 120 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 120 mg Denosumab in 1,7 ml Lösung (70 mg/ml).

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugerzelllinie (CHO) hergestellt wird.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeweils 1,7 ml der Lösung enthalten 78 mg Sorbitol (E 420).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung). Klare, farblose bis schwach gelbe Lösung, die Spuren durchscheinender bis weißer Proteinpartikel enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Prävention von skelettbezogenen Komplikationen (pathologische Fraktur, Bestrahlung des Knochens, Rückenmarkskompression oder operative Eingriffe am Knochen) bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren.

Behandlung von Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

XGEVA ist unter der Verantwortung von medizinischem Fachpersonal anzuwenden.

Dosierung

Ergänzend müssen alle Patienten täglich mindestens 500 mg Calcium und 400 IE Vitamin D erhalten, außer bei bestehender Hyperkalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit XGEVA behandelt werden, sollten die Packungsbeilage und die Patientenerinnerungskarte ausgehändigt bekommen.

Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren

Die empfohlene Dosis beträgt 120 mg. Diese wird einmal alle 4 Wochen als einzelne subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm angewendet.

Riesenzelltumoren des Knochens

Die empfohlene Dosis von XGEVA beträgt 120 mg. Diese wird einmal alle 4 Wochen und in zusätzlichen Dosen von 120 mg an den Tagen 8 und 15 des ersten Behandlungsmonats als einzelne subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm angewendet.

Patienten in der Phase II-Studie, bei denen eine komplette Resektion der Riesenzelltumoren des Knochens durchgeführt wurde, erhielten eine zusätzliche 6-monatige Behandlung nach der Operation entsprechend des Studienprotokolls.

Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens sollten regelmäßig darauf hin untersucht werden, ob sie weiterhin von der Behandlung profitieren. Bei Patienten, deren Erkrankung mit XGEVA beherrscht wird, wurde die Auswirkung einer Unterbrechung oder eines Abbruchs der Therapie nicht untersucht. Allerdings weisen limitierte Daten bei diesen Patienten nicht auf einen Rebound-Effekt nach Abbruch der Behandlung hin.

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen bezüglich der Überwachung von Calcium, 4.8 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Denosumab wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörung nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XGEVA wurden, mit Ausnahme von skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, nicht bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nachgewiesen.

XGEVA wird, mit Ausnahme von skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Behandlung von skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens, die nicht resezierbar sind oder bei denen eine operative Resektion wahrscheinlich zu einer schweren Morbidität führt: Die Dosierung entspricht derjenigen für Erwachsene.

In tierexperimentellen Studien wurde eine Inhibition des RANK/RANK-Liganden (RANKL) mit einer Hemmung des Knochenwachstums und mit einem Fehlen des Zahndurchbruches in Verbindung gebracht, wobei diese Veränderungen nach Beenden der RANKL-Inhibition teilweise reversibel waren (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Die Anleitung für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung ist in Abschnitt 6.6 zu finden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere, unbehandelte Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht verheilte Läsionen aus Zahnoperationen oder Operationen im Mundbereich.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ergänzung mit Calcium und Vitamin D

Eine Ergänzung mit Calcium und Vitamin D ist, außer bei bestehender Hyperkalzämie, bei allen Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Hypokalzämie

Eine bestehende Hypokalzämie muss vor Beginn der XGEVA-Therapie korrigiert werden. Während der XGEVA-Therapie kann Hypokalzämie zu jeder Zeit auftreten. Eine Kontrolle der Calciumspiegel ist (1.) vor der XGEVA-Anfangsdosis, (2.) innerhalb von 2 Wochen nach der Anfangsdosis, (3.) wenn verdächtige Symptome einer Hypokalzämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8 zu Symptomen), durchzuführen. Zusätzliche Kontrollen des Calciumspiegels sollten bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Hypokalzämie während der Therapie oder, sofern sie anderweitig aufgrund des klinischen Zustandes des Patienten indiziert sind, erwogen werden.

Patienten sollten dazu aufgefordert werden, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten. Wenn während der Behandlung mit XGEVA eine Hypokalzämie auftritt, können eine zusätzliche Calciumergänzung sowie zusätzliche Kontrollen erforderlich werden.

Nach Markteinführung wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle traten in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf, sie können jedoch auch später auftreten.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Das Risiko, eine Hypokalzämie und einen begleitenden Parathormon-Anstieg zu entwickeln, erhöht sich mit steigendem Grad der Nierenfunktionsstörung. Eine regelmäßige Kontrolle der Calciumspiegel ist bei diesen Patienten besonders wichtig.

Kieferosteonekrose (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

ONJ wurde häufig bei Patienten berichtet, die mit XGEVA behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Der Beginn der Behandlung/eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten offenen Weichteilläsionen im Mundraum verschoben werden. Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung wird vor der Behandlung mit XGEVA empfohlen.

XGEVA® 120 mg Injektionslösung

AMGEN

Die folgenden Risikofaktoren sollten bei der Einschätzung des Risikos des Patienten für die Entwicklung von ONJ berücksichtigt werden:

- Wirksamkeit des Arzneimittels, welches die Knochenresorption inhibiert (höheres Risiko bei hochwirksamen Präparaten), Art der Anwendung (höheres Risiko für parenterale Anwendung) und kumulative Dosis einer Therapie zur Behandlung der Knochenresorption.
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektionen), Rauchen.
- Begleittherapien: Kortikosteroide, Chemotherapie, Angiogeneseinhibitoren, Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich.
- Schlechte Mundhygiene, Erkrankung des Zahnfleisches, schlecht passende Zahnprothesen, vorbestehende Zahnerkrankung, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen).

Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und unverzüglich jegliche Symptome im Mundraum wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, oder nicht heilende, wunde Stellen oder Ausfluss während der Behandlung mit XGEVA zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung und nicht zeitnah zur XGEVA-Anwendung durchgeführt werden.

Der Behandlungsplan der Patienten, die eine ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Erfahrung mit ONJ entwickelt werden. Bis zum Rückgang des Zustandes und Abschwächung der dazu beitragenden Risikofaktoren sollte, falls möglich, eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit XGEVA erwogen werden.

Osteonekrose des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Denosumab wurde über Osteonekrose des äußeren Gehörgangs berichtet. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Osteonekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und Chemotherapie und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Denosumab erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohrinfektionen, vorstellig werden.

Atypische Femurfrakturen

Über atypische Femurfrakturen wurde bei Patienten berichtet, die XGEVA erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Atypische Femurfrakturen können in subtrochantären und diaphysären Bereichen des Femurs nach geringem oder ohne Trauma auftreten. Bestimmte radiologische Befunde kennzeichnen diese Ereignisse. Über atypische Femurfrakturen wurde ebenfalls bei Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen (z. B. Vitamin-D-Mangel, Rheumatoide Arthritis, Hypophosphatasie) und mit der Anwendung bestimmter Wirkstoffe (z. B. Bisphosphonate, Glucocorticoide, Protonenpumpen-Inhibitoren) berichtet. Diese Ereignisse sind auch

ohne antiresorptive Therapie aufgetreten. Vergleichbare Frakturen, über die im Zusammenhang mit Bisphosphonaten berichtet wurde, sind häufig bilateral; daher sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Denosumab eine Femurschaftfraktur erlitten haben, der kontralaterale Femur untersucht werden. Abhängig von einer Patientenbeurteilung, die auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Einschätzung basiert, sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ein Abbruch der XGEVA-Therapie erwogen werden. Während der Behandlung mit XGEVA sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leisten-schmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Patienten mit Skelettwachstum

XGEVA wird nicht für Patienten empfohlen, bei denen sich das Skelett im Wachstum befindet (siehe Abschnitt 4.2). Eine klinisch signifikante Hyperkalzämie wurde Wochen bis Monate nach Behandlungsende bei mit XGEVA behandelten Patienten berichtet, deren Skelett sich im Wachstum befand.

Sonstige

Patienten, die mit XGEVA behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig mit anderen Denosumab-enthaltenden Medikamenten (für Osteoporose-Indikationen) behandelt werden.

Patienten, die mit XGEVA behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig mit Bisphosphonaten behandelt werden.

Malignität bei Riesenzelltumoren des Knochens oder Progression zu einer metastasierten Erkrankung ist ein seltenes Ereignis und ein bekanntes Risiko bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens. Patienten sollten hinsichtlich radiologischer Anzeichen von Malignität, neuer Strahlendurchlässigkeit oder Osteolyse überwacht werden. Vorliegende klinische Daten weisen nicht auf ein erhöhtes Risiko einer Malignität bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens hin, die mit XGEVA behandelt wurden.

Warnhinweise für sonstige Bestandteile

XGEVA enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten XGEVA nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 120 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

In klinischen Studien wurde XGEVA in Kombination mit üblichen Antitumor-Behandlungen und bei Patienten, die vorher Bisphosphonate erhalten hatten, angewendet. Es gab keine klinisch relevanten Änderungen in den minimalen Serumkonzentrationen und der Pharmakodynamik von Denosumab (N-Telopeptid im Urin (uNTx/Cr), adjustiert für Kreatinin) durch begleitende Chemothe-

rapie und/oder Hormontherapie oder durch vorherige intravenöse Bisphosphonat-Exposition.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Daten zur Anwendung von XGEVA bei Schwangeren vor. Die Reproduktionstoxizität wurde in einer Studie mit Javaneraffen gezeigt, bei der Denosumab während der gesamten Trächtigkeit in Dosen angewendet wurde, die hinsichtlich der AUC-Expositionen um das 12-fache über der humantherapeutischen Dosis lagen (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von XGEVA während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Frauen sollen darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 5 Monate nach der XGEVA-Behandlung nicht schwanger zu werden. Jegliche Wirkung von XGEVA ist während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft wahrscheinlich größer, da monoklonale Antikörper auf lineare Weise durch die Plazenta transportiert werden, während die Schwangerschaft fortschreitet. Die höchste Menge wird während des dritten Trimesters transferiert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Denosumab in die Muttermilch übergeht. Studien mit Knock-out-Mäusen weisen darauf hin, dass das Fehlen von RANKL während der Schwangerschaft die Reifung der Brustdrüsen und damit die Milchproduktion nach der Geburt beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit XGEVA verzichtet werden soll. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Neugeborene/Kind als auch der Nutzen der XGEVA-Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Denosumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen in Hinsicht auf die Fortpflanzungsfähigkeit hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

XGEVA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Gesamtsicherheitsprofil stimmt in allen zugelassenen Anwendungsgebieten überein.

Über Hypokalzämie wurde häufig nach XGEVA-Anwendung berichtet, meistens innerhalb der ersten beiden Wochen. Eine Hypokalzämie kann schwer und symptomatisch sein (siehe Abschnitt 4.8 – Be-

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen, die bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall oder mit Riesenzelltumoren des Knochens berichtet wurden

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeits-kategorie	Unerwünschte Wirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Arzneimittelüberempfindlichkeit ¹
	Selten	Anaphylaktische Reaktion ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypokalzämie ^{1,2}
	Häufig	Hypophosphatämie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr häufig	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Diarrhö
	Häufig	Zahnextraktion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Hyperhidrose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Muskuloskelettale Schmerzen ¹
	Häufig	Kieferosteonekrose ¹
	Selten	Atypische Femurfraktur ¹
	Nicht bekannt	Osteonekrose des äußeren Gehörgangs ^{3,4}

¹ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen“

² Siehe Abschnitt „Andere spezielle Populationen“

³ Siehe Abschnitt 4.4

⁴ Klasseneffekt

schreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen). Die Abnahmen des Serumcalciums konnten im Allgemeinen mit einer Calcium- und Vitamin D-Ergänzung adäquat gehandhabt werden. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen von XGEVA sind muskuloskelettale Schmerzen.

Die Sicherheit von XGEVA wurde untersucht bei:

- 5.931 Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall in aktiv-kontrollierten klinischen Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von XGEVA versus Zoledronsäure zur Prävention des Auftretens von skelettbezogenen Komplikationen untersuchten.
- 523 Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens in einarmigen klinischen Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von XGEVA untersuchten.

Die unerwünschten Wirkungen, die in diesen klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet wurden, sind in Tabelle 1 dargestellt.

Liste der unerwünschten Wirkungen in Tabellenform

Die folgende Konvention wurde, basierend auf den Inzidenzraten in drei klinischen Studien der Phase III und zwei der Phase II, für die Klassifikation der unerwünschten Wirkungen verwendet (siehe Tabelle 1): sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse werden die unerwünschten Wirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Hypokalzämie

In drei aktiv-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten mit fortge-

schrrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall wurde bei 9,6 % der mit XGEVA und bei 5,0 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten über Hypokalzämie berichtet.

Ein Absinken der Serumcalciumspiegel Grad 3 trat bei 2,5 % der mit XGEVA und 1,2 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten auf. Ein Absinken der Serumcalciumspiegel Grad 4 trat bei 0,6 % der mit XGEVA und 0,2 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten auf (siehe Abschnitt 4.4).

In zwei einarmigen klinischen Studien der Phase II bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens wurde bei 5,7 % der Patienten über Hypokalzämie berichtet. Keines der unerwünschten Ereignisse wurde als schwerwiegend eingestuft.

Nach Markteinführung wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie (einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet, wobei die Mehrzahl der Fälle in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auftraten. Beispiele klinischer Manifestationen schwerer symptomatischer Hypokalzämie schlossen QT-Intervallverlängerungen, Tetanie, Krampfanfälle und veränderten mentalen Status (einschließlich Koma) ein (siehe Abschnitt 4.4). In klinischen Studien schlossen die Symptome einer Hypokalzämie Parästhesien oder Muskelsteifheit, Muskelzuckungen, Spasmen und Muskelkrämpfe ein.

Kieferosteonekrose (ONJ)

Die Inzidenz von ONJ war in klinischen Studien bei längerer Expositionsdauer höher. ONJ wurde auch nach dem Ende der Behandlung mit XGEVA diagnostiziert, wobei die Mehrheit der Fälle innerhalb von 5 Monaten nach der letzten Dosis auftrat. Patienten mit einer Vorgeschichte einer ONJ oder Osteomyelitis des Kiefers, bestehendem Zahn- oder Kieferbefund, der eine Operation im Mundbereich erfordert, nicht verheilten operativen Zahn-/Mundeingriffen,

oder jedwedem geplanten invasivem zahnärztlichen Eingriff waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen.

In den primären Behandlungsphasen von drei aktiv-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall wurde ONJ bei 1,8 % der mit XGEVA (mediane Exposition von 12 Monaten; Bereich 0,1–40,5) und 1,3 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten bestätigt. Die klinischen Charakteristika dieser Fälle waren in den Behandlungsgruppen ähnlich. Unter den Patienten mit bestätigter ONJ hatten die meisten (81 % in beiden Behandlungsgruppen) eine Vorgeschichte von Zahnextraktion, schlechter Mundhygiene und/oder dem Einsatz von Zahnersatz. Die meisten Patienten erhielten eine Chemotherapie oder hatten eine erhalten.

Die Studien bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom schlossen eine verlängerte Behandlungsphase mit XGEVA ein (mediane Gesamtexposition von 14,9 Monaten; Bereich 0,1–67,2). Eine ONJ wurde bei 6,9 % der Patienten mit Mamma- und Prostatakarzinom während der verlängerten Behandlungsphase bestätigt.

Die nach Patientenjahren adjustierte Gesamtinzidenz einer bestätigten ONJ lag bei 1,1 % während des ersten Behandlungsjahres, bei 3,7 % im zweiten Jahr und danach bei 4,6 % pro Jahr. Die mediane Zeit bis zum Auftreten einer ONJ betrug 20,6 Monate (Bereich: 4–53).

In zwei einarmigen klinischen Studien der Phase II bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens trat eine ONJ bei 2,3 % (12 von 523) der mit XGEVA behandelten Patienten auf (mediane Gesamtexposition von 20,3 Monaten; Bereich: 0–83,4). Die nach Patientenjahren adjustierte Inzidenz einer ONJ lag bei 0,2 % während des ersten Behandlungsjahres und bei 1,7 % im zweiten Jahr. Die mediane Zeit bis zu einer ONJ lag bei 19,4 Monaten (Bereich: 11–40). Basierend auf der Expositionsdauer liegen für Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens unzureichende Daten vor, um das Risiko einer ONJ über 2 Jahre hinaus zu beurteilen.

In einer Studie der Phase III bei Patienten mit nicht metastasiertem Prostatakarzinom (einer Patientenpopulation, für die XGEVA nicht indiziert ist) und mit längerer Behandlungsexposition von bis zu 7 Jahren, lag die nach Patientenjahren adjustierte Inzidenz einer bestätigten ONJ bei 1,1 % während des ersten Behandlungsjahres, bei 3,0 % im zweiten Jahr und danach bei 7,1 % pro Jahr.

Arzneimittelbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach der Markteinführung wurde bei Patienten, die XGEVA erhielten, über Ereignisse von Überempfindlichkeit, einschließlich seltener Fälle von anaphylaktischen Reaktionen, berichtet.

Atypische Femurfrakturen

Im klinischen Studienprogramm wurde selten über atypische Femurfrakturen bei Patienten berichtet, die mit Denosumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

XGEVA® 120 mg Injektionslösung

AMGEN

Muskuloskelettale Schmerzen

Muskuloskelettale Schmerzen, einschließlich schwerer Fälle, wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit XGEVA behandelt wurden. In klinischen Studien traten muskuloskelettale Schmerzen sehr häufig sowohl in den Denosumab- als auch in den Zoledronsäure-Behandlungsgruppen auf. Muskuloskelettale Schmerzen, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, traten selten auf.

Kinder und Jugendliche

XGEVA wurde in einer offenen Studie untersucht, in die 18 skelettal ausgereifte Jugendliche mit Riesenzelltumoren des Knochens eingeschlossen wurden. Basierend auf diesen limitierten Daten war das Profil der unerwünschten Ereignisse mit dem der Erwachsenen vergleichbar.

Andere spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörung

In einer klinischen Studie bei Patienten ohne fortgeschrittene Krebserkrankung mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten lag ein höheres Risiko vor, eine Hypokalzämie zu entwickeln, wenn keine Calciumergänzung erfolgte. Das Risiko, eine Hypokalzämie während der XGEVA-Behandlung zu entwickeln, erhöht sich mit steigendem Grad der Nierenfunktionsstörung. In einer klinischen Studie bei Patienten ohne fortgeschrittene Krebserkrankung entwickelten 19 % der Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und 63 % der dialysepflichtigen Patienten eine Hypokalzämie trotz Calciumergänzung. Die Gesamtinzidenz einer klinisch signifikanten Hypokalzämie lag bei 9 %.

Begleitende Erhöhungen der Parathormonspiegel wurden ebenfalls bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei dialysepflichtigen Patienten beobachtet, die XGEVA erhielten. Die Überwachung der Calciumspiegel sowie eine adäquate Einnahme von Calcium und Vitamin D ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besonders wichtig (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel Paul-Ehrlich-Institut Paul-Ehrlich-Str. 51-59 63225 Langen Tel: + 49 6103 77 0 Fax: + 49 6103 77 1234 Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrung mit Überdosierung in klinischen Studien. XGEVA wurde in klinischen Studien in Dosierungen bis zu 180 mg alle 4 Wochen und 120 mg einmal wöchentlich über 3 Wochen angewendet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04

Wirkmechanismus

RANKL tritt als Transmembranprotein oder lösliches Protein auf. RANKL ist essentiell für die Bildung, die Funktion und das Überleben von Osteoklasten, dem einzigen Zelltyp, der für die Knochenresorption verantwortlich ist. Erhöhte Osteoklastenaktivität, stimuliert durch RANKL, ist ein Schlüssel-Mediator des Knochenabbaus bei Knochenmetastasen und Multiplem Myelom. Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2), der mit hoher Affinität und Spezifität an RANKL bindet. Dadurch wird die RANKL/RANK-Interaktion verhindert, woraus sich eine reduzierte Anzahl und Funktion von Osteoklasten ergibt. Infolgedessen wird die Knochenresorption und Tumorinduzierte Knochenzerstörung vermindert.

Riesenzelltumoren des Knochens charakterisieren sich durch neoplastische Stromazellen, die RANK-Ligand exprimieren und Osteoklasten-ähnliche Riesenzellen, die RANK exprimieren. Denosumab bindet bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens an den RANK-Liganden und reduziert oder eliminiert signifikant Osteoklasten-ähnliche Riesenzellen. Folglich wird die Osteolyse reduziert und proliferatives Tumorstroma wird durch nicht-proliferativen, differenzierten, dicht gewobenen neuen Knochen ersetzt.

Pharmakodynamische Wirkungen

In klinischen Studien der Phase II bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall führten subkutane (s.c.) Dosen von XGEVA, angewendet entweder alle 4 Wochen oder alle 12 Wochen, zu einer schnellen Reduktion von Knochenresorptionsmarkern (uNTx/Cr, Serum-CTX) mit medianen Reduktionen von ungefähr 80 % für uNTx/Cr innerhalb von 1 Woche, unabhängig von einer vorausgehenden Bisphosphonat-Therapie oder uNTx/Cr-Werten zu Studienbeginn. In den klinischen Studien der Phase III hielten die medianen uNTx/Cr-Reduktionen von ungefähr 80 % bei 2.075 mit XGEVA behandelten Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen, die i.v.-Bisphosphonat-naiv waren, über 3 Behandlungsmonate an.

Immunogenität

In klinischen Studien wurden keine neutralisierenden Antikörper gegen XGEVA beobachtet. Unter Verwendung eines sensitiven Immunoassays wurden weniger als 1 % der Patienten, die bis zu 3 Jahre mit Denosumab behandelt wurden, positiv auf nicht-neutralisierende, bindende Antikörper getestet. Dabei lag kein Hinweis auf eine veränderte Pharmakokinetik, Toxizität oder das klinische Ansprechen vor.

Klinische Wirksamkeit bei Patienten mit Knochenmetastasen von soliden Tumoren

Die Wirksamkeit und Sicherheit von 120 mg XGEVA s.c. alle 4 Wochen oder 4 mg Zole-

dronsäure (Dosis-angepasst bei reduzierter Nierenfunktion) i.v. alle 4 Wochen wurden in drei randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten Studien bei i.v.-Bisphosphonat-naiven Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall verglichen: Erwachsene mit Mammakarzinom (Studie 1), anderen soliden Tumoren oder Multiplem Myelom (Studie 2) und kastrations-resistentem Prostatakarzinom (Studie 3). Patienten mit einer Vorgeschichte von ONJ oder Osteomyelitis im Kieferbereich, bestehendem Zahn- oder Kieferbefund, der eine Operation im Mundbereich erfordert, nicht verheilte Zahn-/Mundoperation, oder jedweden geplanten invasiven zahnärztlichen Eingriff waren für den Einschluss in diese Studien nicht geeignet. Die primären und sekundären Endpunkte untersuchten das Auftreten von ein oder mehreren skelettbezogenen Komplikationen (SREs, „skeletal related events“). In Studien, die die Überlegenheit von XGEVA gegenüber Zoledronsäure zeigten, wurde Patienten XGEVA unverblindet in einer vorab festgelegten, 2 Jahre dauernden Extensionsbehandlungsphase angeboten.

XGEVA reduzierte bei Patienten mit Knochenmetastasen von soliden Tumoren das Risiko, ein SRE sowie multiple SREs (erstes und folgende) zu entwickeln (siehe Tabelle 2 auf Seite 5).

Siehe Abbildung 1 auf Seite 5

Fortschreiten der Erkrankung und Gesamtüberleben

Das Fortschreiten der Erkrankung war in allen drei Studien und in der planmäßigen kombinierten Analyse aller drei Studien zwischen XGEVA und Zoledronsäure vergleichbar.

In allen drei Studien war das Gesamtüberleben zwischen XGEVA und Zoledronsäure bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall vergleichbar: Patientinnen mit Mammakarzinom (Hazard Ratio und 95 % KI betrugen 0,95 [0,81; 1,11]), Patienten mit Prostatakarzinom (Hazard Ratio und 95 % KI betrugen 1,03 [0,91; 1,17]), und Patienten mit anderen soliden Tumoren oder Multiplem Myelom (Hazard Ratio und 95 % KI betrugen 0,95 [0,83; 1,08]). Eine Post-hoc-Analyse von Studie 2 (Patienten mit anderen soliden Tumoren oder Multiplem Myelom) untersuchte das Gesamtüberleben für die 3 für die Stratifikation verwendeten Tumorentitäten (nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom, Multiples Myelom und andere). Das Gesamtüberleben war länger für XGEVA bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (Hazard Ratio [95 % KI] von 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702), länger für Zoledronsäure bei Multiplem Myelom (Hazard Ratio [95 % KI] von 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) und vergleichbar zwischen XGEVA und Zoledronsäure bei anderen Tumorentitäten (Hazard Ratio [95 % KI] von 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894). Diese Studie war nicht kontrolliert in Bezug auf prognostische Faktoren und anti-neoplastische Behandlungen. In einer planmäßigen kombinierten Analyse der Studien 1, 2 und 3 war das Gesamtüberleben zwischen XGEVA und Zoledronsäure vergleichbar (Hazard Ratio und 95 % KI 0,99 [0,91; 1,07]).

Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall

	Studie 1 Mammakarzinom		Studie 2 Andere solide Tumoren** oder Multiples Myelom		Studie 3 Prostatakarzinom		Fortgeschrittene Krebserkrankungen kombiniert	
	XGEVA	Zoledron- säure	XGEVA	Zoledron- säure	XGEVA	Zoledron- säure	XGEVA	Zoledron- säure
N	1026	1020	886	890	950	951	2.862	2.861
Erstes SRE								
Mediane Zeit (Monate)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Differenz der medianen Zeit (Monate)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95 % KI)/RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95)/18		0,84 (0,71; 0,98)/16		0,82 (0,71; 0,95)/18		0,83 (0,76; 0,90)/17	
Nicht-Unterlegenheit/ Überlegenheit p-Werte	< 0,0001†/0,0101†		0,0007†/0,0619†		0,0002†/0,0085†		< 0,0001/< 0,0001	
Anteil an Patienten (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Erstes und folgendes SRE*								
Mittelwert Anzahl/Patient	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Rate Ratio (95 % KI)/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	
Überlegenheit p-Wert	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	
SMR pro Jahr	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Erstes SRE oder erste HCM								
Mediane Zeit (Monate)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95 % KI)/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	
Überlegenheit p-Wert	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Erste Knochenbestrahlung								
Mediane Zeit (Monate)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95 % KI)/RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94)/26		0,78 (0,63; 0,97)/22		0,78 (0,66; 0,94)/22		0,77 (0,69; 0,87)/23	
Überlegenheit p-Wert	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = nicht erreicht; NA = nicht verfügbar; HCM = Tumor-Hyperkalzämie; SMR = skelettale Morbiditätsrate; HR = Hazard Ratio; RRR = Relative Risikoreduktion

† Adjustierte p-Werte sind für Studien 1, 2 und 3 dargestellt (Endpunkte erstes SRE und erstes und folgendes SRE);

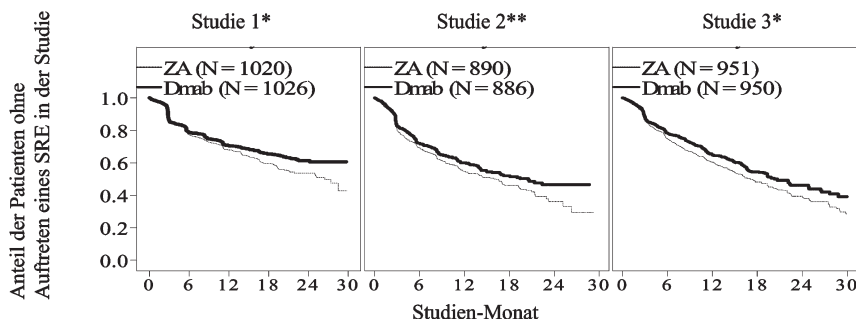
* Alle skelettalen Ereignisse über die Zeit gewertet; nur Ereignisse, die ≥ 21 Tage nach dem vorausgegangenen Ereignis auftraten, wurden gezählt.

** Einschließlich NSCLC, Nierenzellkarzinom, kolorektales Karzinom, kleinzelliges Bronchialkarzinom, Blasenkarzinom, Kopf-Hals-Tumoren, GI/ Urogenitalkarzinom und andere, ausgenommen Mamma- und Prostatakarzinom

Abbildung 1.
Kaplan-Meier Kurven der Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE in der Studie

ZA – Zoledronsäure 4 mg q4w

Dmab – Denosumab 120 mg q4w



N = Anzahl randomisierter Patienten

* = Statistisch signifikante Überlegenheit

** = Statistisch signifikante Nicht-Unterlegenheit

Wirkung auf Schmerzen

Die Zeit bis zur Linderung von Schmerzen (d. h. Abnahme um ≥ 2 Punkte des BPI-SF Worst Pain Score seit Studienbeginn) war zwischen Denosumab und Zoledronsäure in jeder Studie und in den integrierten Ana-

lysen vergleichbar. In einer Post-hoc-Analyse des kombinierten Datensatzes war die mediane Zeit bis zur Verschlimmerung von Schmerzen (> 4 Punkte im Worst Pain Score) bei Patienten mit mäßigem oder keinem Schmerz zu Studienbeginn bei XGEVA

im Vergleich zu Zoledronsäure verzögert (198 versus 143 Tage) (p = 0,0002).

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen und skelettal ausgereiften Jugendlichen mit Riesenzelltumoren des Knochens

Die Sicherheit und Wirksamkeit von XGEVA wurden in zwei offenen, einarmigen Studien der Phase II (Studien 4 und 5) untersucht, die 529 Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens einschlossen, welche entweder nicht resezierbar waren oder bei denen eine Operation zu einer schweren Morbidität geführt hätte.

Studie 4 schloss 37 erwachsene Patienten mit histologisch bestätigten nicht-resezierbaren oder rezidierten Riesenzelltumoren des Knochens ein. Die Ansprechkriterien schlossen die histopathologisch nachgewiesene Elimination von Riesenzellen oder das radiologisch nachgewiesene Fehlen einer Progression ein.

Von den 35 in die Wirksamkeitsanalyse eingeschlossenen Patienten zeigten 85,7 % (95 % KI: 69,7; 95,2) ein Ansprechen auf die XGEVA-Behandlung. Alle 20 Patienten (100 %) mit einer histologischen Auswer-

XGEVA® 120 mg Injektionslösung

AMGEN

Tabelle 3: Objektives Ansprechen der Behandlung bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens

	Anzahl der für das Ansprechen auswertbaren Patienten	Anzahl der Patienten mit einem objektiven Ansprechen	Anteil (%) (95 % KI) ¹
Auf dem besten Ansprechen basierend	190	136	71,6 (64,6; 77,9)
RECIST 1.1 ²	187	47	25,1 (19,1; 32,0)
EORTC ³	26	25	96,2 (80,4; 99,9)
Dichte/Größe ⁴	176	134	76,1 (69,1; 82,2)

¹ KI = exaktes Konfidenzintervall

² RECIST 1.1: veränderte Kriterien für die Bewertung des Ansprechens bei soliden Tumoren (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) zur Beurteilung der Tumormasse basierend auf Computertomographie (CT)/Magnetresonanztomographie (MRT)

³ EORTC: veränderte Kriterien der Europäischen Gesellschaft für Forschung und Behandlung von Krebs (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) zur Beurteilung des metabolischen Ansprechens mittels Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie (FDG-PET)

⁴ Dichte/Größe: veränderte inverse Choi-Kriterien zur Beurteilung der Tumorgöße und -dichte mittels Hounsfield-Einheiten, basierend auf CT/MRT

tung sprachen an. Bei den verbleibenden 15 Patienten zeigte sich bei 10 (67 %) keine Progression der Targetläsion in den radiologischen Untersuchungen.

Studie 5 schloss 507 Erwachsene oder skelettal ausgereifte Jugendliche mit Riesenzelltumoren des Knochens und Nachweis einer messbaren aktiven Erkrankung ein.

In Kohorte 1 (Patienten mit operativ nicht heilbarer Erkrankung) wurde die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht erreicht; 21 von 258 behandelten Patienten hatten eine Krankheitsprogression. In Kohorte 2 (Patienten mit operativ heilbarer Erkrankung, deren geplante Operation zu einer schweren Morbidität geführt hätte), hatten sich 209 der 228 auswertbaren Patienten, die mit XGEVA behandelt wurden, bis zum Monat 6 keiner Operation unterzogen. Von insgesamt 225 Patienten, bei denen eine Operation der Riesenzelltumoren des Knochens (nur mit Ausnahme von Lungenmetastasen) geplant war, wurde bei 109 keine Operation und bei 84 ein zu weniger Morbidität führendes Verfahren als zu Studienbeginn geplant durchgeführt. Die mediane Zeit bis zur Operation betrug 261 Tage.

Nach Einschluss von 305 Patienten in die Studien 4 und 5 wurde eine retrospektive, unabhängige Bewertung der radiologischen bildgebenden Daten durchgeführt. Einhundertundneunzig hatten mindestens einen auswertbaren Ansprechzeitpunkt und wurden in die Analyse aufgenommen (Tabelle 3). Insgesamt wurde mit XGEVA bei 71,6 % (95 % KI: 64,6; 77,9) der Patienten (Tabelle 3) ein objektives Tumoransprechen erreicht, welches mit einem Beliebigen der Verfahren gemessen wurde; das Ansprechen wurde in der Mehrzahl der Fälle als Reduktion der Fluordesoxyglukose-PET-Aktivität oder Erhöhung der Dichte, gemessen in CT/HU, definiert; nur 25,1 % der Patienten hatten ein Ansprechen nach RECIST. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 3,1 Monaten (95 % KI: 2,89; 3,65). Die mediane Dauer des Ansprechens war nicht schätzbar (vier Patienten zeigten eine Krankheitsprogression nach einem objektiven Anspre-

chen). Von 190 Patienten, die bezüglich des objektiven Tumoransprechens auswertbar waren, unterzogen sich 55 Patienten einer Operation der Riesenzelltumoren des Knochens. Von diesen hatten 40 Patienten eine komplette Resektion.

Wirkung auf Schmerzen

Nach Einschluss von 282 Patienten, kombiniert in den Kohorten 1 und 2 von Studie 5, wurde bei 31,4 % der Risikopatienten (d. h. denjenigen, die zu Studienbeginn einen Worst Pain Score von ≥ 2 hatten) innerhalb einer Behandlungswoche und bei ≥ 50 % in Woche 5 eine klinisch bedeutende Reduktion des schlimmsten Schmerzes (d. h. Abnahme um ≥ 2 Punkte seit Studienbeginn) berichtet. Diese Verbesserungen des Schmerzes blieben bei allen nachfolgenden Untersuchungen erhalten. Die Vorbehandlung mit Analgetika wurde bei Studienbeginn in den Kohorten 1 und 2 auf einer Sieben-Punkte-Skala bewertet, wobei 74,8 % der Patienten berichteten, keine oder leichte Analgetika (d. h. Analgetika-Score ≤ 2) und 25,2 % der Patienten starke Opiode (d. h. Analgetika-Score 3 bis 7) einzunehmen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für XGEVA eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Patienten mit Knochenmetastasen und in der pädiatrischen Altersklasse unter 12 Jahren bei der Behandlung von Riesenzelltumoren des Knochens gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

In Studie 5 wurde XGEVA in einer Gruppe von 18 jugendlichen Patienten (im Alter von 13–17 Jahren) mit Riesenzelltumoren des Knochens untersucht, die eine Ausreifung des Skeletts – definiert über mindestens einen ausgereiften langen Knochen (z. B. geschlossene epiphysäre Wachstumsfuge des Humerus) und mit einem Körpergewicht ≥ 45 kg – erreicht haben. Ein objektives Ansprechen wurde bei vier von sechs aus-

wertbaren jugendlichen Patienten in einer Zwischenanalyse der Studie 5 beobachtet. Eine Einschätzung der Prüfarzte ergab, dass alle 18 jugendlichen Patienten als bestes Ansprechen eine stabile Erkrankung oder besser hatten (komplettes Ansprechen bei 2 Patienten, partielles Ansprechen bei 8 Patienten und stabile Erkrankung bei 8 Patienten). Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage der Endergebnisse dieser Studie gewährt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach s.c. Anwendung betrug die Bioverfügbarkeit 62 %.

Biotransformation

Denosumab ist als natives Immunglobulin ausschließlich aus Aminosäuren und Kohlenhydraten aufgebaut und es ist unwahrscheinlich, dass es über den Mechanismus des hepatischen Metabolismus ausgeschieden wird. Es ist zu erwarten, dass die Metabolisierung und Elimination dem Weg des Abbaus von Immunglobulinen folgt und in der Degradierung zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren resultiert.

Elimination

Bei Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung, die wiederholte Dosierungen von 120 mg alle 4 Wochen erhielten, wurde eine ungefähr 2-fache Akkumulation der Denosumab-Serumkonzentrationen beobachtet. Ein Steady-State wurde nach 6 Monaten erreicht, was der zeitunabhängigen Pharmakokinetik entsprach. Bei Patienten mit Riesenzelltumoren des Knochens, die 120 mg alle 4 Wochen mit einer Aufsattdosis an den Tagen 8 und 15 erhielten, wurde ein Steady-State innerhalb des ersten Monats der Behandlung erreicht. Zwischen Woche 9 und 49 variierten die medianen Talspiegel um weniger als 9 %. Bei Patienten, die die Anwendung von 120 mg alle 4 Wochen abgebrochen haben, betrug die mittlere Halbwertszeit 28 Tage (Bereich 14 bis 55 Tage).

Eine Populations-pharmakokinetische Analyse gab keine Hinweise auf klinisch signifikante Änderungen der systemischen Exposition von Denosumab im Steady-State in Bezug auf Alter (18 bis 87 Jahre), Rasse/ethnische Zugehörigkeit (Schwarzafrikaner, Hispanier, Asiaten und Kaukasier wurden untersucht), Geschlecht oder Entität solider Tumore. Ein steigendes Körpergewicht war mit einer verminderten systemischen Exposition assoziiert, und umgekehrt. Die Änderungen wurden nicht als klinisch relevant angesehen, da auf Knochenumsatzmarkern basierende pharmakodynamische Wirkungen über einen breiten Körpergewichtsbereich konsistent waren.

Linearität/Nicht-Linearität

Denosumab zeigte eine nicht-lineare Pharmakokinetik mit Dosen über einen breiten Dosierungsbereich, jedoch annähernd Dosis-proportionale Anstiege nach Exposition mit Dosen von 60 mg (oder 1 mg/kg) und höher. Die Nicht-Linearität resultiert wahrscheinlich aus einem bei niedrigen Konzentrationen wichtigen, sättigbaren Zielstruktur-vermittelten Eliminationsweg.

Nierenfunktionsstörung

In Studien mit Denosumab (60 mg, n = 55 und 120 mg, n = 32) bei Patienten ohne fortgeschrittene Krebserkrankung, aber mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktion, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, hatte der Grad der Nierenfunktionsstörung keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Denosumab. Daher ist eine Dosisanpassung bei Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig. Es ist keine Überwachung der Nierenfunktion bei der XGEVA-Anwendung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Es wurde keine spezifische Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Im Allgemeinen werden monoklonale Antikörper nicht über den Mechanismus des hepatischen Metabolismus eliminiert. Es wird nicht davon ausgegangen, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Denosumab beeinflusst.

Ältere Patienten

Insgesamt wurden keine Unterschiede bezüglich Sicherheit oder Wirksamkeit zwischen geriatrischen Patienten und jüngeren Patienten beobachtet. Kontrollierte klinische Studien mit XGEVA bei Patienten im Alter von über 65 Jahren mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen mit Knochenbefall zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit bei älteren und jüngeren Patienten. Es ist keine Dosisanpassung für ältere Patienten erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Das pharmakokinetische Profil wurde bei Kindern und Jugendlichen nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Da die biologische Aktivität von Denosumab bei Tieren spezifisch für nicht-menschliche Primaten ist, wurde die Untersuchung von genetisch veränderten („Knockout“) Mäusen oder die Anwendung von anderen biologischen Inhibitoren des RANK/RANKL-Signalwegs, wie OPG-Fc und RANK-Fc, verwendet, um die pharmakodynamischen Eigenschaften von Denosumab in Nagetier-Modellen zu evaluieren.

In Maus-Modellen zu Knochenmetastasen von Östrogenrezeptor-positivem und -negativem menschlichem Mammakarzinom, Prostatakarzinom und nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom, reduzierte OPG-Fc osteolytische, osteoblastische und osteolytisch/osteoblastische Läsionen, verzögerte die Entstehung von *de novo* Knochenmetastasen und reduzierte das Tumorwachstum im Skelett. Wenn OPG-Fc in diesen Modellen mit Hormontherapie (Tamoxifen) oder Chemotherapie (Docetaxel) kombiniert wurde, gab es eine additive Hemmung von Tumorwachstum im Skelett bei Mamma-, Prostata- oder Bronchialkarzinom. In einem Maus-Modell zur Tumorinduktion in der Brustdrüse reduzierte RANK-Fc die hormoninduzierte Proliferation des Brustdrüsenepithels und verzögerte die Tumor-Entstehung.

Standardtests zur Untersuchung des genotoxischen Potenzials von Denosumab wurden nicht durchgeführt, da solche Tests für dieses Molekül nicht relevant sind. Bedingt durch seine Eigenschaften ist es jedoch un-

wahrscheinlich, dass Denosumab ein genotoxisches Potenzial besitzt.

Das karzinogene Potenzial von Denosumab wurde nicht in tierexperimentellen Langzeitstudien untersucht.

In Studien zur Toxizität mit einmaliger oder wiederholter Anwendung bei Javaneraffen hatten Denosumab-Dosierungen, die in einer 2,7- bis 15-fach höheren systemischen Exposition der empfohlenen humantherapeutischen Dosis resultierten, keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Physiologie, die männliche oder weibliche Fertilität und verursachten keine spezifischen Toxizitäten an Zielorganen.

In einer Studie mit Javaneraffen, die im Zeitraum, der dem ersten Trimester einer Schwangerschaft entspricht, mit Denosumab behandelt wurden, verursachten Denosumab-Dosierungen, die in einer 9-fach höheren systemischen Exposition der empfohlenen humantherapeutischen Dosis resultierten, keine Toxizität im Muttertier oder Schädigung des Fötus während einer Periode, die dem ersten Trimester entsprach, wobei fötale Lymphknoten nicht untersucht wurden.

In einer anderen Studie mit Javaneraffen, bei denen Denosumab während der gesamten Trächtigkeit in Dosierungen angewendet wurde, die hinsichtlich der systemischen Exposition um das 12-fache über der humantherapeutischen Dosis lagen, kam es zu vermehrten Totgeburten und postnataler Mortalität, abnormem Knochenwachstum, welches in einer reduzierten Knochenstärke resultierte, reduzierter Hämatopoese und Zahnfehlstellung, Fehlen von peripheren Lymphknoten sowie verringertem Wachstum der Neugeborenen. Es wurde kein NOAEL (no observed adverse effect level – Dosis ohne beobachtete schädigende Wirkung) für den Einfluss auf die Reproduktion ermittelt. Sechs Monate nach der Geburt regenerierten sich die Knochenveränderungen und es zeigte sich keine Wirkung auf den Zahndurchbruch. Allerdings blieb die Wirkung auf die Lymphknoten und die Zahnfehlstellung bestehen und in einem Tier wurde eine minimale bis mäßige Mineralisierung in mehreren Geweben beobachtet (nicht sicher, ob diese mit der Behandlung zusammenhängt). Es zeigte sich kein Hinweis auf eine Schädigung des Muttertieres vor der Geburt; schädliche Wirkungen auf das Muttertier traten während der Geburt selten auf. Die Entwicklung der mütterlichen Milchdrüsen verlief normal.

In präklinischen Studien zur Knochenqualität bei Affen unter Langzeitbehandlung mit Denosumab ging eine Reduktion des Knochenumsatzes mit einer Verbesserung der Knochenstärke und mit normaler Knochenhistologie einher.

In transgenen männlichen Mäusen, die humanen RANK-Liganden (huRANKL) exprimieren („Knockin-Mäuse“) und bei denen eine transkorticale Fraktur ausgelöst worden war, verzögerte Denosumab im Vergleich zur Kontrolle den Abbau des Knorpels und den Umbau des Fraktur-Kallus. Die biomechanische Stärke war jedoch nicht nachteilig beeinflusst.

Knockout-Mäuse ohne RANK oder RANKL zeigten in präklinischen Studien eine fehlende Milchproduktion aufgrund einer Hemmung der Brustdrüsenreifung (lobulo-alveoläre Drüsenentwicklung während der Schwangerschaft) und eine Beeinträchtigung der Lymphknotenbildung. Neonatale RANK/RANKL Knockout-Mäuse zeigten ein reduziertes Körpergewicht, reduziertes Knochenwachstum, veränderte Wachstumsfugen und ein Fehlen des Zahndurchbruchs. Reduziertes Knochenwachstum, veränderte Wachstumsfugen und eine Beeinträchtigung des Zahndurchbruchs wurden ebenfalls in Studien bei neonatalen Ratten beobachtet, denen RANKL-Inhibitoren verabreicht wurden. Diese Veränderungen waren nach Absetzen des RANKL-Inhibitors partiell reversibel. Adoleszente Primaten, die mit 2,7- und 15-fach (10 und 50 mg/kg Dosis) über der klinischen Exposition liegenden Dosierungen von Denosumab behandelt wurden, zeigten abnormale Wachstumsfugen. Daher könnte die Behandlung mit Denosumab bei Kindern mit offenen Wachstumsfugen zu einem beeinträchtigten Knochenwachstum und zu einer Hemmung des Zahndurchbruchs führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99 %*
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)*
Sorbitol (E 420)
Wasser für Injektionszwecke
* Der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

XGEVA kann in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) bis zu 30 Tage aufbewahrt werden. Einmal aus dem Kühlschrank entnommen, muss XGEVA innerhalb dieser 30-Tagesfrist verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1,7 ml Lösung in einer Durchstechflasche zum Einmalgebrauch (Typ I Glas) mit einem Stopfen (Fluoropolymer-beschichtetes Elastomer) und einem Siegel (Aluminium) mit Abziehschnappdeckel.

Packungsgröße mit einer, drei oder vier Durchstechflasche(n).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

XGEVA® 120 mg Injektionslösung

AMGEN

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung sollte die XGEVA-Lösung optisch untersucht werden. Die Lösung kann Spuren durchscheinender bis weißer Proteinpartikel enthalten. Wenden Sie die Lösung nicht an, falls sie trübe oder verfärbt ist. Nicht übermäßig schütteln. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte die Durchstechflasche vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreichen und die Injektion sollte langsam erfolgen. Den gesamten Inhalt der Durchstechflasche injizieren. Für die Anwendung von Denosumab wird eine 27 Gauge Nadel empfohlen. Stechen Sie nicht wiederholt in die Durchstechflasche.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Juli 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. April 2016

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Durchstechflasche (1,7 ml) mit 120 mg Denosumab
3 Durchstechflaschen (1,7 ml) mit 120 mg Denosumab

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

AMGEN GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt