▼ 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

ZADENVI 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml).

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA- Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Sorbitol (E 420) in jedem ml der Lösung und 0,1 mg Polysorbat 20 (E 432) pro ml Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Farblose bis gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Denosumab signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen.

Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). ZADENVI vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen.

Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glucocorticoid- Langzeittherapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg ZADENVI. Diese wird einmal alle 6 Monate als einzelne subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm angewendet.

Zusätzlich müssen die Patienten angemessen mit Calcium und Vitamin D versorgt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Die optimale Gesamtdauer einer antiresorptiven Behandlung der Osteoporose (einschließlich Denosumab und Bisphosphonate) wurde nicht ermittelt. Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Behandlung sollte, basierend auf dem patientenindividuellen Nutzen und den möglichen Risiken von Denosumab, insbesondere nach 5 oder mehr Jahren der Anwendung, regelmäßig neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen bezüglich der Überwachung von Calcium).

Es liegen keine Daten für Patienten mit systemischer Glucocorticoid-Langzeittherapie und schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate, GFR < 30 ml/min) vor.

Beeinträchtigung der Leber
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Denosumab wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
ZADENVI darf nicht bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren angewendet werden, aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich schwerer Hyperkalzämie und aufgrund einer möglichen Inhibition des Knochenwachstums und des Zahndurchbruches (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Zurzeit vorliegende Daten für Kinder im Alter von 2 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Die Anwendung ist durch eine Person durchzuführen, die in Injektionstechniken angemessen geschult wurde.

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.

Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Ergänzung mit Calcium und Vitamin D

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypokalzämie
Es ist wichtig, Patienten mit Hypokalzämie-Risiko zu erkennen. Bevor mit der Therapie begonnen wird, muss eine Hypokalzämie durch eine ausreichende Zufuhr an Calcium und Vitamin D korrigiert werden. Vor jeder Anwendung wird eine klinische Kontrolle der Calciumspiegel empfohlen sowie bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie innerhalb von zwei Wochen nach der Anfangsdosis. Wenn ein Patient während der Therapie verdächtige Symptome einer Hypokalzämie zeigt, müssen die Calciumspiegel gemessen werden (siehe Abschnitt 4.8 bezüglich Symptome). Patienten sollten dazu aufgefordert werden, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten.

Nach Markteinführung wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie (die mit Hospitalisierung, lebensbedrohlichen Ereignissen und Fällen mit tödlichem Ausgang einherging) berichtet. Zwar traten die meisten Fälle in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf, aber diese sind auch später aufgetreten.

Eine gleichzeitige Glucocorticoid-Therapie stellt ein zusätzliches Risiko für Hypokalzämie dar.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, dass sie eine Hypokalzämie entwickeln. Das Risiko, eine Hypokalzämie und einen begleitenden Parathormon-Anstieg zu entwickeln, erhöht sich mit steigendem Grad der Nierenfunktionsstörung. Über schwere und tödlich verlaufende Fälle wurde berichtet. Bei diesen Patienten sind eine adäquate Einnahme von Calcium und Vitamin D sowie eine regelmäßige Überwachung von Calcium besonders wichtig, siehe oben.

Hautinfektionen
Patienten, die Denosumab erhalten, können Hautinfektionen entwickeln (hauptsächlich bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes), die zu einer Hospitalisierung führen können (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls sie Anzeichen oder Symptome einer bakteriellen Entzündung des Unterhautgewebes entwickeln.

Kieferosteonekrose (osteonecrosis of the jaw, ONJ)
ONJ wurde selten bei Patienten berichtet, die mit Denosumab gegen Osteoporose 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 Denosumab bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

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: Corticosteroide, 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 Denosumab zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung und nicht zeitnah zur Denosumab-Anwendung durchgeführt werden.

Der Behandlungsplan der Patienten, die ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem ONJ-erfahrenen Zahnarzt oder Kieferchirurgen erstellt werden.

Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung sollte erwogen werden, bis sich der Zustand zurückentwickelt hat und sich die Risikofaktoren nach Möglichkeit abgeschwächt haben.

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 Denosumab 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 bei der Anwendung bestimmter Arzneimittel (z. B. Bisphosphonate, Glucocorticoide, Protonenpumpen-Inhibitoren) berichtet. Diese Ereignisse traten auch ohne antiresorptive Therapie auf. Vergleichbare Frakturen, über die im Zusammenhang mit Bisphosphonaten berichtet wurde, waren häufig bilateral; daher sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Denosumab eine Femurschaftfraktur erlitten haben, auch das kontralaterale Femur untersucht werden. Auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Einschätzung sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ein Abbruch der Denosumab-Therapie erwogen werden. Während der Behandlung mit Denosumab sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Langzeitbehandlung mit Antiresorptiva
Die Langzeitbehandlung mit Antiresorptiva (einschließlich Denosumab und Bisphosphonate) kann aufgrund von signifikanter Suppression des Knochenumbaus zu einem erhöhten Risiko von unerwünschten Folgen wie beispielsweise Kieferosteonekrosen und atypischen Femurfrakturen beitragen (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlungsabbruch
Nach dem Absetzen von Denosumab ist mit einer Abnahme der Knochendichte (BMD) zu rechnen (siehe Abschnitt 5.1), was zu einem erhöhten Frakturrisiko führen kann. Daher wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen und eine alternative Behandlung sollte gemäß den klinischen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Denosumab-enthaltenden Arzneimitteln
Patienten, die mit ZADENVI behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig mit anderen Denosumab-enthaltenden Arzneimitteln (zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren) behandelt werden.

Hyperkalzämie bei Kindern und Jugendlichen
ZADENVI darf nicht bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) angewendet werden. Es wurde über schwere Hyperkalzämie berichtet. Einige Fälle in klinischen Studien hatten akutes Nierenversagen als Komplikation.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 0,1 mg Polysorbat 20 (E 432) pro Fertigspritze. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. In diesem Zusammenhang ist an Patienten mit bekannten Allergien zu denken.

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Sorbitol (E420) pro Fertigspritze, entsprechend 46 mg/ml.. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol(oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 60 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde die Pharmakokinetik von Midazolam, das durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird, durch Denosumab nicht beeinflusst. Dies weist darauf hin, dass Denosumab die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nicht beeinflussen sollte.

Es existieren keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Denosumab und einer Hormonersatztherapie (Östrogene). Das Potenzial für eine pharmakodynamische Wechselwirkung wird jedoch als gering eingeschätzt.

Basierend auf den Daten einer Therapiewechselstudie (von Alendronsäure zu Denosumab) wurden die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Denosumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose durch eine vorherige Alendronsäure-Therapie nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegt keine oder nur eine begrenzte Datenmenge zur Anwendung von Denosumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von ZADENVI während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 5 Monate nach der Denosumab-Behandlung nicht schwanger zu werden. Jegliche Wirkung von Denosumab 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. Bei genetisch manipulierten Mäusen, bei denen RANKL durch Gendeletion ausgeschaltet wurde („Knock-out-Maus"), weisen Studien darauf hin, dass das Fehlen von RANKL (das Zielmolekül von Denosumab, siehe Abschnitt 5.1) 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 ZADENVI verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Neugeborene/Kind als auch der Nutzen der Denosumab-Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Denosumab (bei mehr als einem von zehn Patienten beobachtet) sind muskuloskelettale Schmerzen und Schmerzen in den Extremitäten. Gelegentliche Fälle von bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes, seltene Fälle von Hypokalzämie, Überempfindlichkeit, Kieferosteonekrosen und atypischen Femurfrakturen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8 – Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) wurden bei mit Denosumab behandelten Patienten beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Daten in Tabelle 1 beschreiben Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien der Phase II und III bei Patienten mit Osteoporose und Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom, die Hormonablation erhielten, und/oder aus dem Spontanberichtswesen stammen.

Die folgende Konvention wurde für die Klassifikation von Nebenwirkungen verwendet (siehe Tabelle 1): sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1 000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

In einer gepoolten Analyse der Daten aus allen Placebo-kontrollierten Studien der Phase II und Phase III wurde über Influenza-ähnliche Erkrankungen mit einer rohen Inzidenzrate von 1,2 % für Denosumab und 0,7 % für Placebo berichtet. Obwohl dieses Ungleichgewicht in einer gepoolten Analyse beobachtet wurde, wurde es nicht in einer stratifizierten Analyse identifiziert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokalzämie

In zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose trat nach der Anwendung von Denosumab bei etwa 0,05 % (2 von 4.050) der Patienten ein Absinken der Serumcalciumspiegel (weniger als 1,88 mmol/l) auf. Weder in den zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten unter Hormonablationstherapie noch in der Placebo-kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Männern mit Osteoporose wurde ein Absinken der Serumcalciumspiegel (weniger als 1,88 mmol/l) berichtet.

Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von schwerer symptomatischer Hypokalzämie, die mit Hospitalisierung, lebensbedrohlichen Ereignissen und Fällen mit tödlichem Ausgang einherging, berichtet, überwiegend bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hypokalzämie, die Denosumab erhielten, wobei die Mehrzahl der Fälle in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auftrat. Beispiele klinischer Manifestationen schwerer symptomatischer Hypokalzämie schlossen QT-Intervallverlängerungen, Tetanie, Krampfanfälle und veränderte mentale Zustände ein (siehe Abschnitt 4.4). Symptome von Hypokalzämie in klinischen Studien mit Denosumab schlossen Parästhesien oder Muskelsteifheit, Zuckungen, Spasmen und Muskelkrämpfe ein.

Hautinfektionen

In Placebo-kontrollierten Studien der Phase III war die Gesamtinzidenz an Hautinfektionen zwischen der Placebo- und der Denosumab-Gruppe vergleichbar: bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (Placebo [1,2 %, 50 von 4 041] im Vergleich zu Denosumab [1,5 %, 59 von 4.050]); bei Männern mit Osteoporose (Placebo [0,8 %, 1 von 120] im Vergleich zu Denosumab [0 %, 0 von 120]); bei hormonablatierten Mamma- oder Prostatakarzinom-Patienten (Placebo [1,7 %, 14 von 845] im Vergleich zu Denosumab [1,4 %, 12 von 860]). Hautinfektionen, die zur Hospitalisierung führten, wurden bei 0,1 % (3 von 4.041) der postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die Placebo erhielten, berichtet, verglichen mit 0,4 % (16 von 4.050) der Frauen, die Denosumab erhielten. Bei diesen Fällen handelte es sich überwiegend um bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes. In den Mamma- und Prostatakarzinom-Studien waren Hautinfektionen, die als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet wurden, in der Placebo- (0,6 %, 5 von 845) und in der Denosumab-Gruppe (0,6 %, 5 von 860) vergleichbar.

Kieferosteonekrose

In klinischen Studien bei Patienten mit Osteoporose und bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie mit insgesamt 23.148 Patienten wurde selten (bei 16 Patienten) über ONJ berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Dreizehn dieser ONJ-Fälle traten bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose während der Verlängerung der klinischen Phase-III-Studie nach Denosumab-Behandlung von bis zu 10 Jahren auf. Die Inzidenz von ONJ lag bei 0,04 % nach 3 Jahren, bei 0,06 % nach 5 Jahren und bei 0,44 % nach 10 Jahren Behandlung mit Denosumab. Das Risiko von ONJ stieg mit der Dauer der Exposition gegenüber Denosumab.

Das Risiko von ONJ wurde auch in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 76.192 postmenopausalen Frauen, die eine Behandlung mit Denosumab neu begonnen hatten, untersucht. Die Inzidenz von ONJ

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Osteoporose und bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie berichtet wurden

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Harnwegsinfektion
	Häufig	Infektion der oberen Atemwege
	Gelegentlich	Divertikulitis[1]
	Gelegentlich	Bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes[1]
	Gelegentlich	Infektion der Ohren
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Arzneimittelüberempfindlichkeit[1]
	Selten	Anaphylaktische Reaktion[1]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hypokalzämie[1]
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Ischiassyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Obstipation
	Häufig	Bauchbeschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag
	Häufig	Ekzeme
	Häufig	Alopezie
	Gelegentlich	Lichenoide Arzneimittelexantheme[1]
	Sehr selten	Hypersensitivitätsvaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Gliederschmerzen
	Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems[1]
	Selten	Kieferosteonekrose[1]
	Selten	Atypische Femurfrakturen[1]
	Nicht bekannt	Osteonekrose des äußeren Gehörgangs[2]

[1] Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen".
[2] Siehe Abschnitt 4.4.

betrug 0,32 % (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,26; 0,39) bei Patienten, die Denosumab bis zu 3 Jahren anwendeten, und 0,51 % (95%-KI: 0,39; 0,65) bei Patienten, die Denosumab bis zu einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren anwendeten.

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

Divertikulitis
In einer einzelnen Placebo-kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit Prostatakarzinom, die eine Androgendeprivationstherapie (*androgen deprivation therapy*, ADT) erhielten, wurde ein Ungleichgewicht bei dem unerwünschten Ereignis Divertikulitis beobachtet (1,2 % Denosumab, 0 % Placebo). Bei postmenopausalen Frauen oder bei Männern mit Osteoporose sowie bei Frauen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, die eine Therapie mit Aromatasehemmern erhielten, war die Inzidenz von Divertikulitis zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Arzneimittelbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen
Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die Denosumab erhielten, seltene Ereignisse von arzneimittelbedingter Überempfindlichkeit, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Schwellung des Gesichts, Erythem und anaphylaktischer Reaktionen, berichtet.

Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
Muskuloskelettale Schmerzen, einschließlich schwerer Fälle, wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Denosumab erhielten. In klinischen Studien traten muskuloskelettale Schmerzen sehr häufig sowohl in den Placebo- als auch in den Denosumab-Gruppen auf. Muskuloskelettale Schmerzen, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, traten selten auf.

Lichenoide Arzneimittelexantheme
Lichenoide Arzneimittelexantheme (z. B. Lichen planus-artige Reaktionen) wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet.

Andere spezielle Populationen

Kinder und Jugendliche
Denosumab darf nicht bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) angewendet werden. Es wurde über schwere Hyperkalzämie berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Einige Fälle in klinischen Studien hatten akutes Nierenversagen als Komplikation.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung
In klinischen Studien hatten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder Dialysepatienten ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln, wenn sie keine begleitende Calciumergänzung erhielten. Eine angemessene Calcium- und Vitamin D-Aufnahme ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei Dialysepatienten 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 Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien gibt es keine Erfahrungen mit Überdosierungen. Denosumab wurde in klinischen Studien in Dosierungen von bis zu 180 mg alle 4 Wochen angewendet (kumulative Dosis von bis zu 1.080 mg über 6 Monate), wobei keine zusätzlichen Nebenwirkungen beobachtet wurden.

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

ZADENVI ist ein biologisch/biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

Wirkmechanismus

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2), der mit hoher Affinität und Spezifität an RANKL bindet. Dadurch wird RANKL daran gehindert, seinen Rezeptor RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen zu aktivieren. Durch die Unterbrechung der RANKL/RANK-Interaktion werden die Bildung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten inhibiert und dadurch die Knochenresorption sowohl im kortikalen als auch im trabekulären Knochen vermindert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Denosumab führte zu einer schnellen Reduktion des Knochenumsatzes und erreichte einen Nadir für den Knochenresorptionsmarker Serumtyp 1 C-Telopeptid (CTX) (Reduktion um 85 %) innerhalb von 3 Tagen mit einer anhaltenden Reduktion über das gesamte Dosierungsintervall. Am Ende jedes Dosierungsintervalls waren die CTX-Reduktionen teilweise von einer maximalen Senkung von ≥ 87 % auf ca. ≥ 45 % (Bereich 45 bis 80 %) abgeschwächt. Dies spiegelt die Reversibilität der Wirkung von Denosumab auf den Knochenumbau bei abfallenden Serumspiegeln wider. Diese Effekte blieben bei kontinuierlicher Behandlung bestehen. In der Regel erreichten die Knochenumsatzmarker innerhalb von 9 Monaten nach der letzten Dosis wieder die Werte vor Behandlung. Nach Wiederaufnahme der Behandlung waren die CTX-Reduktionen durch Denosumab vergleichbar mit denjenigen bei Patienten, die erstmalig mit Denosumab behandelt wurden.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Denosumab kann es zur Bildung von Antikörpern gegen Denosumab kommen. Es wurde keine offensichtliche Korrelation zwischen der Entwicklung von Antikörpern und der Pharmakokinetik, dem klinischen Ansprechen oder unerwünschten Ereignissen festgestellt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Denosumab einmal alle 6 Monate wurden für 3 Jahre bei postmenopausalen Frauen untersucht (7.808 Frauen im Alter von 60 bis 91 Jahren, von denen 23,6 % prävalente vertebrale Frakturen hatten). Diese wiesen einen Ausgangswert der Knochenmineraldichte-(*bone mineral density*, BMD-)T-Scores zwischen −2,5 und −4,0 im Bereich der Lendenwirbelsäule oder der Gesamthüfte und eine mittlere absolute 10-Jahre-Frakturwahrscheinlichkeit von 18,60 % (Dezile: 7,9 – 32,4 %) für die typischen osteoporotischen Frakturen und 7,22 % (Dezile: 1,4 – 14,9 %) für Hüftfrakturen auf. Frauen mit anderen Erkrankungen oder unter Behandlung mit Therapeutika, die einen Einfluss auf die Knochen haben könnten, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Die Frauen erhielten täglich als Ergänzung Calcium (mindestens 1.000 mg) und Vitamin D (mindestens 400 I. E.).

Auswirkungen auf vertebrale Frakturen
Nach 1, 2 und 3 Jahren reduzierte Denosumab signifikant das Risiko für neue vertebrale Frakturen ($p < 0{,}0001$) (siehe Tabelle 2).

Auswirkungen auf Hüftfrakturen
Denosumab zeigte eine relative Risikoreduktion von 40 % (0,5 % absolute Risikore-

Tabelle 2: Die Auswirkungen von Denosumab auf das Risiko für neue vertebrale Frakturen

	Anteil der Frauen mit Frakturen (%)		Absolute Risikoreduktion (%) (95%-KI)	Relative Risikoreduktion (%) (95%-KI)
	Placebo n = 3.906	Denosumab n = 3.902		
0 – 1 Jahr	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0 – 2 Jahre	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0 – 3 Jahre	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0{,}0001$; ** $p < 0{,}0001$ – exploratorische Analyse

duktion) für eine Hüftfraktur über 3 Jahre ($p < 0{,}05$). Die Inzidenz von Hüftfrakturen nach 3 Jahren war 1,2 % in der Placebo-Gruppe verglichen mit 0,7 % in der Denosumab-Gruppe.

In einer Post-hoc-Analyse bei Frauen >75 Jahre wurde eine relative Risikoreduktion von 62 % mit Denosumab beobachtet (1,4 % absolute Risikoreduktion, $p < 0{,}01$).

Auswirkung auf alle klinischen Frakturen
Denosumab verringerte Frakturen signifikant über alle Frakturtypen/-gruppen hinweg (siehe Tabelle 3).

Bei Frauen mit einer Ausgangs-BMD am Schenkelhals von ≤ – 2,5 reduzierte Denosumab das Risiko nicht-vertebraler Frakturen (35 % relative Risikoreduktion, 4,1 % absolute Risikoreduktion, $p < 0{,}001$, exploratorische Analyse).
Unabhängig von dem Ausgangswert der 10-Jahre-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur wurde eine konsistente Reduktion der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen, nicht-vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen mit Denosumab über 3 Jahre beobachtet.

Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte
Im Vergleich zu Placebo erhöhte Denosumab die BMD nach 1, 2 und 3 Jahren signifikant an allen Skelettlokalisationen. Nach 3 Jahren erhöhte Denosumab die BMD um 9,2 % an der Lendenwirbelsäule, 6,0 % an der Gesamthüfte, 4,8 % am Schenkelhals, 7,9 % am Hüft-Trochanter, 3,5 % am distalen Drittel des Radius und 4,1 % im gesamten Körper (alle $p < 0{,}0001$).

In klinischen Studien, die die Auswirkungen einer Unterbrechung der Behandlung mit Denosumab untersuchten, kehrte die BMD ungefähr auf Werte vor der Behandlung zurück und blieb innerhalb von 18 Monaten nach der letzten Dosis oberhalb der Werte der Placebo-Gruppe. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Denosumab erforderlich ist, um den Behandlungseffekt des Arzneimittels aufrechtzuerhalten. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Denosumab führte zu Erhöhungen der BMD vergleichbar mit der ersten Denosumab-Anwendung.

Offene Verlängerungsstudie zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose
Insgesamt 4.550 Frauen (2.343 Denosumab und 2.207 Placebo), die in der oben beschriebenen Zulassungsstudie nicht mehr als eine Dosis des Prüfpräparates ausgelassen und die Studienvisite zum Monat 36 abgeschlossen hatten, stimmten der Aufnahme in eine auf 7 Jahre angelegte multinationale, multizentrische, offene, einarmige Verlängerungsstudie zur Evaluierung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Denosumab zu. Alle Frauen in der Verlängerungsstudie sollten alle 6 Monate 60 mg Denosumab sowie täglich Calcium (mindestens 1 g) und Vitamin D (mindestens 400 I. E.) erhalten. Es schlossen insgesamt 2.626 Patientinnen die Verlängerungsstudie ab (d. h. 58 % der Frauen, die in die Verlängerungsstudie, bzw. 34 % der Frauen, die in die pivotale Zulassungsstudie aufgenommen wurden).

Bei Patienten, die bis zu 10 Jahre mit Denosumab behandelt wurden, erhöhte sich die BMD gegenüber dem Ausgangswert der pivotalen Studie um 21,7 % an der Lendenwirbelsäule, 9,2 % an der Gesamthüfte, 9,0 % am Schenkelhals, 13,0 % am Trochanter und 2,8 % am distalen Drittel des Radius. Der mittlere BMD-T-Score an der Lendenwirbelsäule lag am Ende der Studie bei – 1,3 bei Patienten, die 10 Jahre behandelt wurden.

Die Inzidenz von Frakturen wurde als Sicherheitsendpunkt analysiert, aber die Wirksamkeit bei der Frakturprävention kann wegen einer hohen Abbruchrate und dem offenen Studiendesign nicht abgeschätzt werden. Die kumulative Inzidenz neuer vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen lag bei Patienten, die 10 Jahre mit Denosumab behandelt wurden (n = 1 278) bei etwa 6,8 % bzw. 13,1 %.
Patienten, die aus jeglichen Gründen die Studie nicht abgeschlossen haben, zeigten während der Behandlung höhere Frakturraten.

13 gesicherte Fälle von Kieferosteonekrosen (ONJ) und 2 gesicherte Fälle von atypischen Femurfrakturen traten während der Verlängerungsstudie auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern mit Osteoporose

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Denosumab einmal alle 6 Monate für 1 Jahr wurden bei 242 Männern im Alter von 31 bis 84 Jahren untersucht. Patienten mit einer eGFR <30 ml/min/1,73 m^2 wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Männer erhielten eine tägliche Ergänzung mit Calcium (mindestens 1.000 mg) und Vitamin D (mindestens 800 I. E.).

Die primäre Wirksamkeitsvariable war die prozentuale Änderung der BMD an der Lendenwirbelsäule. Die Wirksamkeit bezüglich Frakturen wurde nicht evaluiert. Denosumab erhöhte die BMD signifikant an allen gemessenen Skelettlokalisationen nach 12 Monaten im Vergleich zu Placebo: um 4,8 % an der Lendenwirbelsäule, 2,0 % an der Gesamthüfte, 2,2 % am Schenkelhals, 2,3 % am Hüft-Trochanter und 0,9 % am distalen Drittel des Radius (alle $p < 0{,}05$). Denosumab erhöhte die BMD an der Lendenwirbelsäule bei 94,7 % der Männer nach 1 Jahr gegenüber dem Ausgangswert.
Nach 6 Monaten wurden signifikante BMD-Anstiege an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte, Schenkelhals und Hüft-Trochanter beobachtet ($p < 0{,}0001$).

Knochenhistologie bei postmenopausalen Frauen und Männern mit Osteoporose

Bei 62 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder niedriger Knochenmasse, die entweder Osteoporosetherapie-naiv waren oder von einer vorherigen Alendronsäure-Therapie zu einer nachfolgenden 1- bis 3-jährigen Behandlung mit Denosumab wechselten, wurde die Knochenhistologie untersucht. 59 Frauen nahmen an der Knochenbiopsie-Substudie zum Monat 24 (n = 41) und/oder zum Monat 84 (n = 22) der Verlängerungsstudie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose teil. Bei 17 Männern mit Osteoporose wurde die Knochenhistologie ebenfalls nach 1 Jahr der Behandlung mit Denosumab untersucht. Ergebnisse von Knochenbiopsien zeigten sowohl eine normale Architektur als auch eine normale Qualität des Knochens. Es fanden sich keine Hinweise auf Mineralisationsdefekte, Geflechtknochen oder Knochenmarkfibrosen. Histomorphometrische Befunde aus der Verlängerungsstudie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zeigten, dass die antiresorptiven Wirkungen von Denosumab, gemessen mittels Aktivierungsfrequenz und Knochenbildungsraten, über diesen Zeitraum aufrechterhalten wurden.

Tabelle 3: Die Auswirkungen von Denosumab auf das Risiko klinischer Frakturen über 3 Jahre

	Anteil der Frauen mit Frakturen (%)+		Absolute Risikoreduktion (%) (95%-KI)	Relative Risikoreduktion (%) (95%-KI)
	Placebo n = 3.906	Denosumab n = 3.902		
Alle klinischen Frakturen[1]	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinische vertebrale Frakturen	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Nicht-vertebrale Frakturen[2]	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Typische nicht-vertebrale Frakturen[3]	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Typische Osteoporose-bedingte Frakturen[4]	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

* $p \leq 0{,}05$; ** $p = 0{,}0106$ *(sekundärer Endpunkt war in die Korrektur für Multiplizität eingeschlossen)*; *** $p \leq 0{,}0001$
\+ Ereignisraten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen nach 3 Jahren.
1 Einschließlich klinischer vertebraler Frakturen und nicht-vertebraler Frakturen.
2 Frakturen der Wirbelkörper, des Schädels, des Gesichts, der Mandibula, der Mittelhand und der Finger- und Zehenglieder ausgeschlossen.
3 Einschließlich Frakturen des Beckens, des distalen Femurs, der proximalen Tibia, der Rippen, des proximalen Humerus, des Unterarms und der Hüfte.
4 Einschließlich klinischer vertebraler Frakturen, Frakturen der Hüfte, des Unterarms und des Humerus gemäß WHO-Definition.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Knochenschwund im Zusammenhang mit Androgenentzug

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Denosumab einmal alle 6 Monate für 3 Jahre wurden bei Männern mit histologisch bestätigtem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, die eine ADT erhielten (1.468 Männer im Alter von 48 bis 97 Jahren) und die ein erhöhtes Frakturrisiko aufwiesen (definiert als >70 Jahre oder <70 Jahre mit einem BMD-T-Score <–1,0 an der Lendenwirbelsäule, der Gesamthüfte oder am Schenkelhals oder eine vorbestehende osteoporotische Fraktur), untersucht. Alle Männer erhielten als tägliche Ergänzung Calcium (mindestens 1.000 mg) und Vitamin D (mindestens 400 I. E.).

Denosumab erhöhte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nach 3 Jahren signifikant die BMD an allen gemessenen Skelettlokalisationen: um 7,9 % an der Lendenwirbelsäule, 5,7 % an der Gesamthüfte, 4,9 % am Schenkelhals, 6,9 % am Hüft-Trochanter, 6,9 % am distalen Drittel des Radius und 4,7 % am gesamten Körper (alle p <0,0001). In einer prospektiv geplanten exploratorischen Analyse wurde 1 Monat nach der initialen Dosis eine signifikante Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule, der Gesamthüfte, am Schenkelhals und am Hüft-Trochanter beobachtet.

Denosumab zeigte eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für neue vertebrale Frakturen: 85 % (1,6 % absolute Risikoreduktion) nach 1 Jahr, 69 % (2,2 % absolute Risikoreduktion) nach 2 Jahren und 62 % (2,4 % absolute Risikoreduktion) nach 3 Jahren (alle p <0,01).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Knochenschwund im Zusammenhang mit einer adjuvanten Therapie mit Aromataseinhibitoren

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab einmal alle 6 Monate für 2 Jahre wurden bei Frauen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom (252 Frauen im Alter zwischen 35 und 84 Jahren) untersucht. Diese wiesen einen Ausgangs-BMD-T-Score zwischen –1,0 und –2,5 an der Lendenwirbelsäule, an der Gesamthüfte oder am Schenkelhals auf. Alle Frauen erhielten als tägliche Ergänzung Calcium (mindestens 1.000 mg) und Vitamin D (mindestens 400 I. E.).

Die primäre Wirksamkeitsvariable war die prozentuale Änderung der BMD an der Lendenwirbelsäule. Die Wirksamkeit bezüglich Frakturen wurde nicht evaluiert. Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo erhöhte Denosumab nach 2 Jahren signifikant die BMD an allen gemessenen Skelettlokalisationen: um 7,6 % an der Lendenwirbelsäule, 4,7 % an der Gesamthüfte, 3,6 % am Schenkelhals, 5,9 % am Hüft-Trochanter, 6,1 % am distalen Drittel des Radius und 4,2 % am gesamten Körper (alle p <0,0001).

Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glucocorticoid-Therapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Denosumab wurden bei 795 Patienten (70 % Frauen und 30 % Männern) im Alter zwischen 20 und 94 Jahren untersucht, die mit einer täglichen oralen Gabe von ≥7,5 mg Prednison (oder einem vergleichbaren Arzneimittel) behandelt wurden.

Es wurden zwei Subpopulationen untersucht: Glucocorticoid-Weiterbehandlung (tägliche Dosis von ≥7,5 mg Prednison oder einem Äquivalent im Zeitraum von ≥3 Monaten vor Aufnahme in die Studie; n = 505) und Glucocorticoid-Neubehandlung (tägliche Dosis von ≥7,5 mg Prednison oder einem Äquivalent im Zeitraum von <3 Monaten vor Aufnahme in die Studie; n = 290). Die Patienten wurden randomisiert (1 : 1), um über einen Zeitraum von 2 Jahren entweder alle 6 Monate 60 mg Denosumab subkutan oder einmal täglich 5 mg Risedronat oral (aktive Kontrolle) zu erhalten. Die Patienten erhielten täglich als Ergänzung Calcium (mindestens 1.000 mg) und Vitamin D (mindestens 800 I. E.).

Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte (BMD)

In der Subpopulation mit Glucocorticoid-Weiterbehandlung zeigte Denosumab eine größere Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu Risedronat nach 1 Jahr (Denosumab 3,6 %, Risedronat 2,0 %; p <0,001) und nach 2 Jahren (Denosumab 4,5 %, Risedronat 2,2 %; p <0,001). In der Subpopulation mit Glucocorticoid-Neubehandlung zeigte Denosumab eine größere Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu Risedronat nach 1 Jahr (Denosumab 3,1 %, Risedronat 0,8 %; p <0,001) und nach 2 Jahren (Denosumab 4,6 %, Risedronat 1,5 %; p <0,001).

Außerdem zeigte Denosumab eine signifikant größere mittlere prozentuale BMD-Erhöhung ab Studienbeginn im Vergleich zu Risedronat an der Gesamthüfte, am Schenkelhals und am Hüft-Trochanter.

Die Studie war nicht dafür ausgelegt, einen Unterschied bei Frakturen aufzuzeigen. Nach 1 Jahr lag die Häufigkeit neuer radiologischer vertebraler Frakturen bei 2,7 % (Denosumab) versus 3,2 % (Risedronat). Die Häufigkeit von nicht-vertebralen Frakturen lag bei 4,3 % (Denosumab) versus 2,5 % (Risedronat). Nach 2 Jahren lagen die entsprechenden Zahlen bei 4,1 % versus 5,8 % für neue radiologische vertebrale Frakturen und bei 5,3 % versus 3,8 % für nicht-vertebrale Frakturen. Die meisten Frakturen traten in der Subpopulation mit Glucocorticoid-Weiterbehandlung auf.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta im Alter von 2 bis 17 Jahren, 52,3 % männlich, 88,2 % kaukasische Abstammung, wurde eine einarmige Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik durchgeführt. Insgesamt erhielten 153 Patienten anfänglich 1 mg/kg Denosumab subkutan (s.c.) bis maximal 60 mg alle 6 Monate über einen Zeitraum von 36 Monaten. Sechzig Patienten wechselten zur Anwendung alle 3 Monate.

Bei der Anwendung alle 3 Monate betrug in Monat 12 die Veränderung des Z-Scores der KMD der Lendenwirbelsäule gegenüber Baseline 1,01 (0,12) (kleinste Quadrate (LS)-Mittelwerte; *standard error*, SE).

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse während der Anwendung alle 6 Monate waren Arthralgie (45,8 %), Schmerzen in den Gliedmaßen (37,9 %), Rückenschmerzen (32,7 %) und Hyperkalzurie (32,0 %). Hyperkalzämie wurde während der Anwendung alle 6 Monate (19 %) und während der Anwendung alle 3 Monate (36,7 %) berichtet. Schwere unerwünschte Ereignisse einer Hyperkalzämie (13,3 %) wurden während der Anwendung alle 3 Monate berichtet.

In einer Verlängerungsstudie (N = 75) wurden schwere unerwünschte Ereignisse einer Hyperkalzämie (18,5 %) während der Anwendung alle 3 Monate beobachtet.

Die Studien wurden aufgrund des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse und von Krankenhausaufenthalten, bedingt durch eine Hyperkalzämie, vorzeitig beendet (siehe Abschnitt 4.2).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie, die bei 24 Kindern und Jugendlichen mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose im Alter von 5 bis 17 Jahren zur Beurteilung der Veränderung des Z-Scores der KMD der Lendenwirbelsäule gegenüber Baseline durchgeführt wurde, wurden die Sicherheit und Wirksamkeit nicht ermittelt. Daher darf Denosumab für dieses Anwendungsgebiet nicht angewendet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Denosumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Knochenschwund, der mit der ablativen Therapie der Sexualhormone verbunden ist, und in pädiatrischen Altersklassen unter 2 Jahren bei der Behandlung von Osteoporose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Anwendung einer Dosis von 1,0 mg/kg, die annähernd der zugelassenen Dosis von 60 mg entspricht, betrug die auf AUC basierende Exposition 78 % im Vergleich zu einer intravenösen Anwendung bei gleicher Dosierung. Bei einer subkutanen Dosis von 60 mg trat die maximale Denosumab-Serumkonzentration (C_{max}) von 6 µg/ml (Bereich 1 bis 17 µg/ml) nach 10 Tagen (Bereich 2 bis 28 Tage) auf.

Biotransformation

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

Elimination

Nach dem Erreichen von C_{max} nahmen die Serumspiegel mit einer Halbwertszeit von

26 Tagen (Bereich 6 bis 52 Tage) über einen Zeitraum von 3 Monaten (Bereich 1,5 bis 4,5 Monate) ab. Sechs Monate nach Anwendung konnten bei 53 % der Patienten keine messbaren Mengen von Denosumab nachgewiesen werden.

Bei wiederholter subkutaner Dosierung von 60 mg einmal alle 6 Monate wurde keine Akkumulation oder Veränderung der Denosumab-Pharmakokinetik beobachtet. Die Pharmakokinetik von Denosumab war bei Frauen und Männern vergleichbar und wurde nicht durch die Bildung von Denosumab-bindenden Antikörpern beeinflusst. Alter (28 bis 87 Jahre), ethnische Zugehörigkeit und Krankheitsstatus (geringe Knochenmasse oder Osteoporose, Prostata- oder Mammakarzinom) scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Denosumab zu haben.

Basierend auf der AUC und der C_{max} wurde ein Trend zwischen höherem Körpergewicht und geringerer Exposition beobachtet. Da die pharmakodynamischen Effekte, basierend auf Knochenumsatzmarkern und Anstieg der BMD, konsistent über einen breiten Bereich des Körpergewichtes waren, wird dieser Trend jedoch nicht als klinisch bedeutsam eingestuft.

Linearität/Nicht-Linearität

In Studien zum Dosierungsbereich wies Denosumab eine nicht-lineare, dosisabhängige Pharmakokinetik auf. Dabei war die Clearance bei höheren Dosierungen oder Konzentrationen geringer, aber der Expositionsanstieg für Dosierungen ab 60 mg und höher war ungefähr proportional zur Dosis.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

In einer Studie bei 55 Patienten mit unterschiedlichem Grad der Nierenfunktion, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, hatte der Grad der Nierenfunktionsstörung keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Denosumab.

Beeinträchtigung der Leber

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

Kinder und Jugendliche

ZADENVI darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

In einer Phase-III-Studie mit pädiatrischen Patienten mit Osteogenesis imperfecta (N = 153) wurden maximale Konzentrationen von Denosumab im Serum an Tag 10 in allen Altersgruppen beobachtet. Bei der Anwendung alle 3 Monate und alle 6 Monate wurde beobachtet, dass die mittleren Talkonzentrationen von Denosumab im Serum bei Kindern im Alter von 11 bis 17 Jahren höher waren; Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren wiesen die niedrigsten mittleren Talkonzentrationen auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei Einmalgabe oder wiederholter Anwendung bei Javaneraffen wurden Denosumab-Dosierungen verwendet, die – verglichen mit der empfohlenen humantherapeutischen Dosis – in einer 100- bis 150-fach höheren systemischen Exposition resultierten. Diese Dosierungen hatten keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Physiologie, die männliche oder weibliche Fertilität und verursachten keine spezifischen Toxizitäten an Zielorganen.

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 unwahrscheinlich, dass Denosumab genotoxisches Potenzial besitzt.

Das karzinogene Potenzial von Denosumab wurde nicht in Langzeitstudien mit Tieren untersucht.

In präklinischen Studien mit Knockout-Mäusen ohne RANK oder RANKL wurde beim Fötus eine Beeinträchtigung der Lymphknotenbildung beobachtet. Ebenso wurde bei Knockout-Mäusen ohne RANK oder RANKL eine fehlende Milchproduktion aufgrund einer Hemmung der Brustdrüsenreifung (lobulo-alveoläre Drüsenentwicklung während der Trächtigkeit) beobachtet.

In einer Studie mit Javaneraffen, bei denen Denosumab während eines dem ersten Trimester entsprechenden Zeitraums mit AUC-Expositionen angewendet wurde, die bis zu 99-fach höher waren als die humantherapeutische Dosis (60 mg alle 6 Monate), gab es keinen Nachweis mütterlicher oder fetaler Schädigung. Fetale Lymphknoten wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer weiteren Studie bei Javaneraffen, bei denen Denosumab während der gesamten Trächtigkeit mit AUC-Expositionen angewendet wurde, die 119-fach höher waren als die humantherapeutische Dosis (60 mg alle 6 Monate), gab es einen Anstieg von Fehlgeburten und postnataler Mortalität; abnormes Knochenwachstum mit dem Ergebnis reduzierter Knochenstärke, reduzierte Hämatopoese und Zahnfehlstellungen; Fehlen von peripheren Lymphknoten; vermindertes neonatales Wachstum. Es wurde kein NOAEL (*no observed adverse effect level* – Dosis ohne beobachtete schädigende Wirkung) für den Einfluss auf die Reproduktion ermittelt. Nach einem Zeitraum von 6 Monaten nach der Geburt zeigte sich eine Wiederherstellung der knochenbezogenen Veränderungen, und es gab keine Auswirkungen auf den Zahndurchbruch. Die Auswirkungen auf Lymphknoten und Zahnfehlstellungen persistierten jedoch, und bei einem Tier wurde geringe bis mäßige Mineralisierung in mehreren Geweben beobachtet (Zusammenhang mit der Behandlung ungewiss). Es gab keinen Nachweis für eine maternale Schädigung vor der Entbindung; gelegentlich traten unerwünschte maternale Effekte während der Entbindung auf. Die Entwicklung der maternalen Brustdrüse war normal.

In präklinischen Studien zur Knochenqualität bei Affen unter Langzeitbehandlung mit Denosumab ging eine Reduktion des Knochenumsatzes mit einer Verbesserung der Knochenfestigkeit und mit normaler Knochenhistologie einher. Bei ovarektomierten Affen, die mit Denosumab behandelt wurden, waren die Calciumspiegel vorübergehend verringert und die Parathormonspiegel vorübergehend erhöht.

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

Knockout-Mäuse (siehe Abschnitt 4.6) ohne RANK oder RANKL zeigten reduziertes Körpergewicht, reduziertes Knochenwachstum und Fehlen des Zahndurchbruchs. Bei neonatalen Ratten ging die RANKL-Inhibition (Ziel der Denosumab-Therapie) mit hohen Dosierungen eines Konstrukts aus Osteoprotegerin, das an Fc gebunden war (OPG-Fc), mit einer Inhibition des Knochenwachstums und des Zahndurchbruchs einher. Diese Änderungen waren in diesem Modell teilweise reversibel, wenn die Anwendung von RANKL-Inhibitoren abgesetzt wurde. Adoleszente Primaten, die mit den 27- und 150-fachen (10 und 50 mg/kg Dosis) Dosierungen der klinischen Exposition 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)
Polysorbat 20 (E 432)
Wasser für Injektionszwecke

* Der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet. Lösung mit pH zwischen 5,0 und 5,5.

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

ZADENVI kann nach der Entnahme aus dem Kühlschrank im Originalbehältnis bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) bis zu 30 Tage aufbewahrt werden. Es muss innerhalb dieser 30-Tage-Frist verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch aus Glas Typ I mit 29-Gauge-Injektionsnadel, hergestellt aus rostfreiem Stahl, mit einem fluorpolymerbeschichteten

Kolbenstopfen aus Brombutyl und mit Nadelschutz.

Packungsgröße mit einer Fertigspritze in einem Umkarton (Fertigspritze mit Nadelschutz)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

- Vor der Anwendung sollte die Lösung untersucht werden. Injizieren Sie die Lösung nicht, falls sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist.
- Nicht schütteln.
- Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte die Fertigspritze vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25 °C) annehmen und die Injektion soll langsam erfolgen.
- Den gesamten Inhalt der Fertigspritze injizieren.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1937/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Juni 2025

10. STAND DER INFORMATION

09/2025

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

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin