

癌骨瓦 注射液

XGEVA[®] (denosumab)

衛署菌疫輸字第000924號

本藥限由醫師使用

1 適應症與用途

1.1 實質腫瘤骨轉移

XGEVA適用於實體腫瘤已有骨轉移之成人病患，預防發生骨骼相關事件。

使用限制

XGEVA並不適用於預防多發性骨髓瘤患者發生骨骼相關事件[參見臨床試驗(14.1)]。

1.2 骨巨細胞瘤

XGEVA適用於治療其骨巨細胞瘤無法以手術切除或手術切除可能導致重症(severe morbidity)的成人
和骨骼發育成熟之青少年患者。

1.3 惡性高血鈣症

XGEVA適用於治療雙磷酸鹽類藥物難治之頑固型惡性高血鈣症[參見臨床試驗(14.3)]。

2 用法用量

本藥限由醫師使用。

2.1 重要用法說明

XGEVA只能由皮下注射(SC)路徑給藥，不能以靜脈注射(IV)、肌肉注射(IM)與皮內注射(ID)方式施打。

2.2 實質腫瘤骨轉移

XGEVA建議劑量為每4週一次於上臂、大腿或腹部皮下注射120毫克。

應補充鈣質與維生素D，以治療或預防低血鈣症[參見警語和注意事項(5.3)]。

2.3 骨巨細胞瘤

XGEVA建議劑量為每4週注射一次120毫克，並且在第一個月治療的第8天及第15天另行注射120毫克，於上臂、大腿或腹部進行皮下注射。

應補充鈣質與維生素D，以治療或預防低血鈣症[參見警語和注意事項(5.3)]。

2.4 惡性高血鈣症

XGEVA 建議劑量為每 4 週一次注射 120 毫克，並且在第一個月治療的第 8 天及第 15 天另行注射 120 毫克；於上臂、大腿或腹部進行皮下注射。

2.5 準備與施打

施打前應目視檢查XGEVA是否有微粒異物或變色的現象。XGEVA為無色至淡黃色的澄清溶液，並可能含有微量的透明至白色的蛋白質微粒。如果溶液有變色或混濁的現象，或溶液中含有許多顆粒或微粒異物，請不要使用。

在施打之前，可先將XGEVA自冰箱中取出，然後讓其在保留於原始包裝盒中的情況下自然達到室溫(最高不超過25°C/77°F)。此過程通常需要15至30分鐘。切勿以任何其他方式將XGEVA加溫[參見包裝規格/貯存與操作(16)]。

請使用27號針頭抽取及注射小瓶中的全部內容物。請勿重複將針頭插入小瓶。請將單次使用後或針頭插過的小瓶予以丟棄。

3 劑型與劑量規格

注射:120毫克/1.7毫升(70毫克/毫升)溶液單次使用小瓶裝。

4 禁忌

4.1 低血鈣症

在開始使用XGEVA治療之前，應先矯治既有的低血鈣症。[參見警語和注意事項(5.3)]。

4.2 過敏

XGEVA禁用於已知會對XGEVA發生具臨床意義之過敏的病患。[參見警語和注意事項(5.2)及不良反應(6.2)]。

5 警語和注意事項

5.1 具有相同活性成分之藥品

XGEVA與Prolia具有相同之活性成分(denosumab)，病患接受XGEVA治療不應再使用Prolia。

5.2 過敏

當使用XGEVA曾有報告具臨床意義之過敏，包括過敏性反應。反應可能包括低血壓、呼吸困難、上呼吸道水腫、嘴唇腫、起疹、搔癢及蕁麻疹。當發生過敏或其他具臨床意義之過敏反應，應給予適當的治療及永久停用XGEVA治療[參見禁忌(4.2)及不良反應(6.2)]。

5.3 低血鈣症

XGEVA可能會引發嚴重有症狀的低血鈣症，且曾有報告死亡的案例。在開始使用XGEVA治療之前，應先矯治既有的低血鈣症。在以XGEVA治療期間，特別是在開始治療後最初的幾個星期，應監測血鈣濃度，並視需要補充鈣、鎂及維生素D。將XGEVA與其他可能會降低血鈣濃度的藥物併用時，應更加頻繁地監測血鈣濃度。請囑咐患者，出現低血鈣症的症狀時，應與健康照護專業人員聯

絡[參見禁忌(4.1)、不良反應(6.1、6.2)與病患諮詢須知(17)]。

在臨床試驗中觀察到隨著腎功能不良程度的增加病患低血鈣的風險也跟著升高，通常伴隨著嚴重腎功能不全(肌酸酐廓清率低於 30 毫升/分鐘及/或正在接受透析治療)及不充分/沒有補充鈣質。應監測血鈣濃度並補充鈣質與維生素 D[參見不良反應(6.1)、特殊族群之使用(8.6)與臨床藥理學(12.3)]。

5.4 顎骨壞死(ONJ)

接受XGEVA治療的患者曾通報發生顎骨壞死(ONJ)，其表現包括顎骨疼痛、骨髓炎、骨炎、骨骼腐蝕、牙齒或牙周感染、牙痛、齒齦潰瘍、或齒齦糜爛。牙科手術後口腔或顎骨持續疼痛或傷口癒合緩慢可能也是ONJ的表現。在針對骨轉移患者所進行的臨床試驗中，較長的denosumab曝藥期會有較高的ONJ發生率[參見不良反應(6.1)]。在這些ONJ患者中，79%有拔牙、口腔衛生不良或是使用牙齒矯正器這些誘發因子的病史。其他會發生ONJ的危險因子包括使用免疫抑制治療、以血管新生抑制劑、全身性皮質類固醇，糖尿病，及牙齦感染。

在開始使用XGEVA治療之前及使用XGEVA治療期間，應定期進行口腔檢查，並採取適當的口腔預防措施。應囑咐患者保持良好的口腔衛生習慣。使用XGEVA治療期間應避免進行侵入性的牙科處置。若要執行侵入性的牙科處置，應考慮暫時中止XGEVA治療，目前並沒有資料建議暫時中止治療的適當期間。

在使用XGEVA期間疑似發生或確定發生ONJ的患者應接受牙醫師或口腔外科醫師的照護。對此類患者，以大範圍的牙科手術來治療ONJ可能會使病情更加惡化。主治醫師的治療判斷，應依據個別患者的風險與效益評估，做出治療計劃。

5.5 非典型股骨轉子骨下骨折和股骨骨幹骨折

在接受 XGEVA 治療的患者中曾有發生非典型股骨骨折的報告[參見不良反應(6.1)]。這些骨折可能發生在股骨幹的任何一處(從小粗隆以下到股骨髁上之間)，且皆為橫向或短斜型的方向，並沒有粉碎性骨折的現象。

非典型股骨骨折通常都是在患部只有輕微創傷或無任何創傷的情況下發生。這類骨折可能為雙側骨折，且許多患者都表示患部有前驅性的疼痛症狀，通常都是在發生完全性骨折的數週至數月之前即有大腿隱隱酸痛的現象。有些報告指出，患者在骨折時也正在使用糖皮質激素(如 prednisone)治療。

應囑咐患者，在使用 XGEVA 治療期間，如果大腿、髖部或腹股溝出現新的或異常的疼痛現象，應立即向醫師通報。對任何出現大腿或腹股溝疼痛症狀的患者，都應懷疑可能是發生非典型骨折，並應進行評估，藉以排除是不完全性股骨骨折的可能性。對發生非典型股骨骨折的患者，也應評估對側下肢是否出現骨折的症狀與徵兆。在進行風險/效益評估之前，應考慮視個人狀況停止使用 XGEVA 治療。

5.6 骨骼生長之病患停藥後伴隨高血鈣症

骨骼正在生長的病患接受XGEVA治療時，臨床上曾有發生於停止治療後數週或數月後嚴重高血鈣症的報告。應監測病患高血鈣的病徵和症狀並給於正確的治療。

5.7 胚胎死亡毒性

對孕婦投予XGEVA可能會造成胎兒傷害。根據動物研究的發現，預期XGEVA會造成不良的生殖影響。食蟹猴的研究顯示，出生前接觸denosumab會導致流產、死產及出生後死亡的發生率升高，並會出現缺乏周邊淋巴結、骨骼生長異常及新生兒生長減慢的現象[參見特殊族群之使用(8.1)及(8.7)]。

應囑咐有懷孕可能的女性患者在使用XGEVA治療期間要使用高度有效的避孕方法，並持續到使用最後一劑XGEVA後至少五個月。如果患者在懷孕期間使用XGEVA，或在使用XGEVA期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險。應囑咐患者在治療期間懷孕或疑似懷孕應聯絡其醫生[參見特殊族群之使用(8.1)及(8.7)]。

6 不良反應

下列不良反應除了在下文中會論及之外，在本仿單的其他段落中也有詳細的說明：

- 低血鈣症[參見警語和注意事項(5.3)]
- 顎骨壞死[參見警語和注意事項(5.4)]
- 骨骼正在生長的病患停藥後高血鈣症[參見警語和注意事項(5.6)]

最為常見的不良反應(每位病患發生率高於或等於25%)為疲倦/無力、低磷酸鹽血症及噁心(參見表1)。最為常見的嚴重不良反應為呼吸困難。最常導致停用XGEVA的不良反應為骨壞死及低血鈣症。

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床研究的進行條件差異極大，因此，在一種藥物的臨床研究中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物的臨床試驗中的發生率進行比較，也可能無法反映實務中所觀察到的發生率。

源自實質腫瘤之骨轉移

曾在三項隨機、雙盲、雙虛擬試驗(即試驗1、2和3)中評估過XGEVA的安全性[參見臨床試驗(14.1)]，在這三項試驗中，共有2841位前列腺癌、乳癌或其他實質腫瘤發生骨轉移，或多發性骨髓瘤出現溶骨性病變的患者接受了至少一劑XGEVA的治療。在試驗1、2和3中，患者經隨機分組後即分別接受每4週皮下注射120毫克XGEVA，或每4週靜脈(IV)輸注4毫克(視腎功能減弱的情形調整劑量) zoledronic acid的治療。進入試驗的條件包括血鈣濃度(校正值)為8至11.5 mg/dL (2至2.9毫莫耳/升)，以及肌酸酐廓清率為30毫升/分鐘或更高；曾接受靜脈注射雙磷酸鹽治療的患者，以及有ONJ或顎骨骨髓炎之病史、患有須進行口腔外科手術治療之活動性牙齒疾病或顎骨疾病、牙科/口腔手術傷口尚未癒合、或是計劃要進行任何侵入性牙科處置的患者，都被排除於研究之外。在研究期間，每4週即監測一次血清生化值(包括鈣與磷)含量。建議補充鈣質與維生素D，但並未要求一定要補充。

患者持續使用XGEVA治療的中位期間為12個月(範圍：0.1–41個月)，持續參與研究的中位期間為13個月(範圍：0.1–41個月)。在接受XGEVA治療的患者中，有46%為女性。有85%為白人，5%為西班牙人/拉丁美洲人、6%為亞洲人，並有3%為黑人。中位年齡為63歲(範圍：18–93歲)。接受XGEVA治療的患者有75%同時接受化學治療。

表1. 特定^a不良反應(包含所有嚴重程度)的每位病患發生率(試驗1、2和3的整合結果)

身體系統	XGEVA n = 2841 %	Zoledronic Acid n = 2836 %
胃腸道		
噁心	31	32
腹瀉	20	19
全身		
疲倦/無力	45	46
檢查		
低血鈣症 ^b	18	9
低磷酸鹽血症(Hypophosphatemia) ^b	32	20
神經系統		
頭痛	13	14
呼吸系統		
呼吸困難	21	18
咳嗽	15	15

^a 在試驗1、2和3接受XGEVA治療之患者中的通報率至少為10%，且符合下列任一標準的不良反應：

- 接受XGEVA治療之患者發生率至少高出1%以上，或
- 治療組間的差異(包括正向與負向差異)小於1%，在接受zoledronic acid治療之患者中的發生率較安慰劑組高出5%以上(zoledronic acid的處方資訊)

^b 實驗室檢驗數據，且低於中央實驗室的正常值下限[鈣為8.3–8.5 mg/dL(2.075–2.125毫莫耳/升)，磷為2.2–2.8 mg/dL(0.71–0.9毫莫耳/升)]

嚴重礦物質/電解質異常

- 有3.1%使用XGEVA治療的患者和1.3%使用zoledronic acid治療的患者曾發生嚴重的低血鈣症(校正後血鈣濃度低於7 mg/dL或低於1.75毫莫耳/升)。在發生嚴重低血鈣症的患者中，有33%曾發生2次(含)以上的嚴重低血鈣症發作事件，並有16%曾發生3次(含)以上的發作事件[參見警語和注意事項(5.3)及特殊族群之使用(8.6)]。
- 有15.4%使用XGEVA治療的患者和7.4%使用zoledronic acid治療的患者曾發生嚴重的低磷酸鹽血症(血磷濃度低於2 mg/dL或低於0.6毫莫耳/升)。

顎骨壞死(ONJ)

在主要治療階段的試驗1、2和3中，XGEVA組有1.8%的患者確定發生ONJ(平均暴露期為12.0個月；範圍：0.1–40.5個月)，zoledronic acid組也有1.3%的患者確定發生ONJ。對於乳癌(試驗1)及前列腺癌(試驗3)患者的試驗，包含使用XGEVA的開放標示延伸治療期，在此延伸治療期每4週注射一次120毫克的XGEVA(平均整體暴露期為14.9個月；範圍：0.1–67.2個月)。在第一年，以患者-年校正之確診ONJ發生率為1.1%，第二年為3.7%，之後每一年為4.6%。發生ONJ的中位期間為20.6個月(範圍：4–53個月)。[參見警語和注意事項(5.4)]。

在安慰劑控制組、延伸治療期最長達7年的臨床試驗，評估XGEVA對非轉移性前列腺癌之病患(未曾接受XGEVA治療之病患族群)可避免其骨轉移現象。第一年，以患者-年校正之確診ONJ發生率為1.1%，而第二年為3.0%，之後每一年為7.1%。

非典型股骨轉子骨下骨折和股骨骨幹骨折(Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Fracture)

曾有報告指出患者接受 XGEVA 治療後發生非典型股骨骨折[參見警語和注意事項(5.5)]。

骨巨細胞瘤

曾在兩項單組試驗 (即試驗 4 和 5) 共 304 位接受至少一劑 XGEVA 治療罹患骨巨細胞瘤的成人或骨骼發育成熟之青少年中評估過 XGEVA 的安全性[參見臨床試驗(14.2)]。患者每 4 週皮下注射一次 120 毫克的 XGEVA，並且在第一個治療月的第 8 天及第 15 天另行注射 120 毫克的 XGEVA。兩項研究皆排除同時接受雙磷酸鹽治療的患者。試驗 5 亦排除有 ONJ 或顎骨骨髓炎之病史、患有須進行口腔外科手術治療之活動性牙齒疾病或顎骨疾病、牙科/口腔手術傷口尚未癒合、或者計畫要進行任何侵入性牙科處置的患者。在研究期間，每 4 週即監測一次血清生化值，包括鈣與磷。試驗中建議補充鈣質與維生素 D，但並未要求一定要補充。

在 304 位接受 XGEVA 治療的患者中，有 145 位接受 XGEVA 治療的時間超過 1 年、44 位超過 2 年、15 位超過 3 年。患者接受治療的中位數為 14 劑(範圍：1–60 劑)，參加研究的的中位期間為 11 個月(範圍：0–54 個月)。在參加研究的患者中有 58% 為女性並且有 80% 為白人。中位年齡為 33 歲(範圍：13–83 歲)；總計有 10 位患者為骨骼發育成熟之青少年(年齡介於 13–17 歲間)。

接受 XGEVA 治療之骨巨細胞瘤患者的不良反應特性與試驗 1、2 和 3 的報告相當。最常見的不良反應(每位患者的發生率 \geq 10%)為關節痛、頭痛、噁心、背痛、疲倦以及四肢疼痛。最常見的嚴重不良反應為顎骨壞死和骨髓炎(每位患者的發生率 0.7%)。導致停用 XGEVA 的最常見嚴重不良反應為顎骨壞死(每位患者的發生率 0.7%)，以及牙齒膿瘍或牙齒感染(每位患者的發生率 0.7%)。骨骼發育成熟之青少年和成人的不良反應特性相當。

低血鈣症和低磷酸鹽血症

- 有 2.6% 使用 XGEVA 治療的患者曾發生中度低血鈣症(校正後血鈣濃度低於 8–7 mg/dL 或低於 2–1.75 毫莫耳/升)。
- 有 29 位(9.5%) 使用 XGEVA 治療的患者曾發生嚴重的低磷酸鹽血症(血磷濃度低於 2–1 mg/dL 或低於 0.6–0.3 毫莫耳/升)。

顎骨壞死(ONJ)

在試驗 4 和 5 中，接受 XGEVA 治療的 304 位患者中有 4 位(1.3%) 經確認發生 ONJ，發生 ONJ 的中位期間為 16 個月(範圍：13–20 個月)[參見警語和注意事項(5.4)]。

惡性高血鈣症

曾在一項使用 XGEVA 的開放標示單組試驗中(試驗 6)，納入 33 位惡性高血鈣症(已發生或未發生骨轉移)，且對靜脈注射雙磷酸鹽藥物治療為頑固難治的患者[參見臨床試驗(14.3)]。

接受 XGEVA 治療的惡性高血鈣症患者，不良反應特性與試驗 1、2、3、4、5 的報告類似，發生率高於 20% 的不良反應包括噁心(30%)、呼吸困難(27%)、食慾減低(24%)、頭痛(24%)、周邊水腫(24%)、嘔吐(24%)、貧血(21%)、便秘(21%)、腹瀉(21%)。下列不良反應為試驗中通報嚴重程度第 3 級以上的試驗治療相關不良反應：疲倦(3%)、感染(6%)。第 3 級實驗室檢驗值異常包括：患者發

生低血鎂(3%)、低血鉀(3%)、低磷酸鹽血症(76%)。試驗中並沒有患者發生XGEVA治療相關的死亡。

6.2 上市後經驗

以下是核准使用XGEVA後經證實的不良反應。因為這些反應是來自數目無法確定的族群，故通常無法正確估算出其發生頻率及建立與曝藥量間的因果關係。

- 低血鈣症：嚴重症狀性低血鈣症，包括死亡案例[參見禁忌(4.1)及警語和注意事項(5.3)]。
- 過敏，包括全身性過敏反應[參見禁忌(4.2)及警語和注意事項(5.2)]。
- 骨骼肌疼痛，包括嚴重骨骼肌疼痛。曾有陽性再次用藥挑戰的紀錄。

6.3 免疫生成性

和所有的治療用蛋白質製劑一樣，本品也可能具有免疫刺激性。利用一種電化學發光橋接免疫分析法(electrochemiluminescent bridging immunoassay)進行檢測之後，在使用劑量範圍為每4週或每12週30-180毫克之denosumab治療長達3年的骨轉移患者中，結合性抗體檢測結果呈陽性反應的比例不到1% (7/2758)，而且試驗4和5的304位骨巨細胞瘤患者中無人呈陽性反應。再利用一種以化學發光細胞為基礎的體外生物分析法對這些結合性抗體檢測結果呈陽性反應的患者進行評估，結果並無任何患者的中和性抗體檢測結果呈陽性反應。並無任何證據顯示生成結合性抗體會使藥物動力學概況、毒性概況或臨床反應發生改變。

生成抗體的發生率極為倚賴分析方法的敏感度與專一性。此外，所觀察到的陽性抗體(包括中和性抗體)檢測結果的發生率可能會受到多種因素的影響，包括分析的方法、樣本的處理方式、採樣的時間點、併用的藥物、以及潛在疾病。基於這些原因，將denosumab引發抗體的情形和其他產品引發抗體的發生率進行比較可能會造成誤導。

7 藥物交互作用

目前尚未針對XGEVA進行過任何正式的藥物-藥物交互作用試驗。

目前並無任何證據顯示各種不同的抗癌藥物會影響denosumab的全身曝藥量與藥效學作用。在先前曾接受靜脈注射雙磷酸鹽藥物治療的患者中，治療1個月及3個月後的血清denosumab濃度，以及治療3個月後的骨代謝指標uNTx/Cr(以肌酸酐進行校正後的尿中氮端胜肽)降低程度，都和先前未曾接受靜脈注射雙磷酸鹽藥物治療的患者相當，而且未因合併化學治療及(或)荷爾蒙治療而發生改變。

8 特殊族群之使用

8.1 懷孕

妊娠用藥分級D [參見警語和注意事項(5.7)]

風險摘要

對孕婦授予XGEVA可能會造成胎兒傷害。根據動物研究的發現，XGEVA被認為會造成不良的生殖影響。食蟹猴的研究顯示，出生前接觸denosumab會導致流產、死產及出生後死亡的發生率升高，並會出現缺乏周邊淋巴結、骨骼生長異常及新生兒生長速度減慢的現象。

目前尚無任何適當且控制良好的對孕婦使用XGEVA的研究。應囑咐女性患者在使用XGEVA治療期間要避免懷孕。如果患者在懷孕期間使用本藥，或在使用本藥期間懷孕，應告知患者胎兒可能面臨的風險。

懷孕應撥打電話00801611483通報台灣安進藥品有限公司。

臨床考量

XGEVA的影響在第二與第三孕期可能會較大。隨著妊娠的進展，單株抗體會依線性模式轉移通過胎盤，且以第三孕期的轉移量最大。

如果患者在接受XGEVA治療期間懷孕，應衡量繼續或停止使用XGEVA治療的風險與效益。

動物研究資料

曾針對食蟹猴與利用基因移除方式消除RANK配體(RANKL)表現的基因工程小鼠(「基因剔除小鼠」)研究過denosumab對胎兒發育的影響。對食蟹猴於懷孕期間皮下注射投予藥理活性劑量的denosumab之後發現，妊娠期間流產、死產及出生後死亡的發生率有升高的現象。在子代中的其他發現還包括腋下、腹股溝、下顎與腸繫膜缺乏淋巴結；骨骼生長異常、骨骼強度降低、造血功能降低、牙齒發育不良及齒列不齊；以及新生兒生長速度減慢。在出生後至一個月大期間，嬰兒的血液中可檢測出denosumab(濃度為母體濃度的22-621%)。

經過出生後至6個月大的復原期之後，骨骼性質與強度方面的影響都會恢復正常；在牙齒生長方面並無任何不良影響，但牙齒發育不良的現象仍相當明顯；腋下與腹股溝仍缺乏淋巴結，但下顎與腸繫膜已出現淋巴結，只是還很小；此外，有一隻復原後的動物有多重組織出現輕至中度的礦化現象(mineralization)。並無任何證據顯示生產前有母體傷害；在生產過程中偶爾曾發生母體不良影響。母體的乳腺發育都很正常。這項研究並未確立胎兒的NOAEL劑量(無明顯不良影響劑量)，因為僅評估了50毫克/公斤一種劑量。

在RANKL基因剔除小鼠中，缺乏RANKL(denosumab的作用目標)也會導致胎兒淋巴結發育不良，並會影響仔鼠出生後的齒列及骨骼生長。懷孕的RANKL基因剔除小鼠會出現母體乳腺成熟作用改變，繼而導致泌乳減少的現象[參見特殊族群之使用(8.3)及非臨床毒理學(13.2)]。

8.3 授乳母親

目前並不確知XGEVA是否會分泌進入人類的乳汁。在投予最後一劑denosumab的1個月後，食蟹猴的母乳中會出現濃度可檢測的denosumab(乳汁：血清比率 $\leq 0.5\%$)。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且XGEVA可能會使餵哺母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應，因此應考慮本藥對母親的重要性，然後做出是要停止餵哺母乳還是停用本藥的決定。

針對缺乏RANK/RANKL訊息傳導路徑之懷孕小鼠所進行的動物研究顯示，母體乳腺成熟作用會發生改變，繼而導致產後泌乳減少，根據這些研究，母體在懷孕期間使用XGEVA可能會影響乳腺發育及泌乳作用。不過，在懷孕期間投予denosumab的食蟹猴中，母體的乳腺發育都很正常，泌乳作用也未受到任何影響。在出生前接觸過denosumab的雌性子代中，6個月大時的乳腺組織病理學檢查結果都很正常；不過，並未充分評估過其乳腺發育與泌乳作用[參見非臨床毒理學(13.2)]。

8.4 兒童之使用

除了骨骼發育成熟的青少年骨巨細胞瘤患者外，XGEVA在兒童病患中的安全性及有效性尚未確立，因此僅建議使用XGEVA治療患有骨巨細胞瘤之骨骼發育成熟的青少年[參見適應症與用途(1.2)]。

曾在一項使用XGEVA的開放標示試驗中納入10位骨骼發育成熟的青少年骨巨細胞瘤患者(年齡介於13-17歲間)，骨骼發育成熟的定義為至少有1根成熟的長骨(例如股骨骨骺生長板封閉)以及體重 ≥ 45 公斤[參見適應症與用途(1.2)及臨床試驗(14.2)]；依據實質腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, 簡稱RECIST 1.1)修訂版執行之回溯性獨立影像學反應評估顯示，總計在六位可評估的青少年患者中有兩位(33%)出現客觀反應，骨骼發育成熟之青少年和成人的不良反應特性

相當[參見不良反應(6.1)及臨床試驗(14.2)]。

使用XGEVA治療可能會影響生長板尚未閉合之兒童的骨骼生長，也可能會抑制齒列生長。在初生大鼠中，以一種由蝕骨細胞抑制因子(osteoprotegerin)與Fc結合而成的結構(OPG-Fc) (在 ≤ 10 毫克/公斤的劑量下)抑制RANKL (XGEVA的作用目標)，結果會伴隨發生骨骼生長及牙齒生長受到抑制的現象。在投予劑量較人類建議劑量(每4週一次投予120毫克)高出5倍及25倍(10及50毫克/公斤)之denosumab (以體重[毫克/公斤]為比較基礎)的青春靈長類動物中，曾發現生長板異常的現象，一般認為這和denosumab的藥理活性相符合。

在出生前接觸過denosumab的食蟹猴中曾發現骨骼異常、造血功能降低、齒列不齊、新生兒生長速度減慢、以及腋下、腹股溝、下顎與腸繫膜缺乏淋巴結的現象。有些骨骼異常的現象在出生後便會因停止接觸藥物而恢復正常；不過，在出生6個月之後，仍有腋下與腹股溝缺乏淋巴結的現象[參見特殊族群之使用(8.1)]。

8.5 老年人之使用

在試驗1、2和3接受XGEVA治療的患者中，有1260位患者(44%)的年齡為65歲(含)以上。在這些患者與較年輕的患者之間，並未發現任何安全性或療效方面的整體性差異。

8.6 腎功能不全

曾在沒有癌症及腎功能程度變異相當大的患者中執行兩個臨床試驗。

在第一個試驗中，55位腎功能程度變異相當大的患者(範圍從正常到需要透析的末期腎病)接受單一60毫克皮下劑量的denosumab，在第二個試驗中，32位嚴重腎功能不全的患者(肌酸酐廓清率低於30毫升/分鐘及/或正在接受透析治療)被給予二劑120毫克皮下劑量的denosumab，在兩個試驗中都觀察到隨著腎功能不良程度的增加及不充分/沒有補充鈣質，病患發展出低血鈣的風險也跟著較大。96%患者其低血鈣的嚴重程度為輕度到中度，應監測血鈣濃度並補充鈣質與維生素D。[參見警語和注意事項(5.3)、不良反應(6.1)及臨床藥理學(12.3)]。

8.7 男性及女性生殖風險

避孕

女性

勸告患者須預防懷孕及進行生育計畫，告知有懷孕可能的女性患者在使用XGEVA治療期間要使用高度有效的避孕方法，並持續到使用最後一劑XGEVA後至少五個月。應囑咐患者在治療期間或使用最後一劑XGEVA後五個月內若懷孕或疑似懷孕應去聯絡其醫生[參見特殊族群之使用(8.1)及病患諮詢須知(17)]。

男性

Denosumab在精液出現的程度尚未明瞭。當以XGEVA治療之男性與其懷孕的另一半在未受保護的性行為下，是有可能將胎兒暴露在denosumab下。須告知男性患者此項可能的風險。

10 過量

目前尚無任何XGEVA使用過量的經驗。

11 性狀說明

XGEVA (denosumab)是一種會與人類RANKL 結合的人類IgG2單株抗體。Denosumab的分子量約為147 kDa，並且是透過基因工程技術在哺乳類動物(中國倉鼠卵巢)的細胞中製造而得。

XGEVA為無菌、不含防腐劑、無色至淡黃色的澄清溶液。

每支單次使用小瓶裝的XGEVA含有120毫克denosumab、醋酸(18 mM)、山梨醇(4.6%)、注射用水(USP)，並以氫氧化鈉將pH值調整至5.2。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

XGEVA會與RANKL結合，RANKL是一種對蝕骨細胞(會產生骨溶蝕作用的細胞，進而調節鈣從骨頭的釋出)之形成、功能與存活極為重要的穿膜蛋白或可溶性蛋白。當實質腫瘤發生骨轉移的情況，蝕骨細胞的活性因RANKL的刺激而升高，乃是發生骨骼病變的主要媒介因素；同樣地，骨巨細胞瘤含有會表現RANKL的基質細胞，而且類似蝕骨細胞之巨細胞會表現RANK接受體，並且透過RANK接受體傳遞訊息，導致骨溶解和腫瘤生長。XGEVA可阻止RANKL活化其接受體，亦即蝕骨細胞、其前驅物以及類似蝕骨細胞之巨細胞表面上的RANK。

12.2 藥效學

在發生骨轉移的乳癌患者中，初次皮下注射XGEVA 120毫克後1週內的uNTx/Cr降低程度中位數(median reduction)為82%。在試驗1、2和3的2075位使用XGEVA治療的患者中，從基礎期到第3個月的uNTx/Cr降低程度中位數約為80%。

12.3 藥物動力學

皮下注射後的生體可用率為62%。Denosumab的藥物動力學在低於60毫克的劑量下會呈非線性動力學，但在較高的劑量下，其曝藥量大致會以與劑量成正比之關係升高。

以每4週皮下注射120毫克的方式投予多重劑量之後，可觀察到血清中的denosumab濃度蓄積達2.8倍，並且會在6個月內達到穩定狀態。治療6個月後，穩定狀態的血清低谷濃度平均值(±標準差)可達20.5(±13.5)微克/毫升。

在每4週皮下注射一次120毫克，並且在第一個月治療的第8天及第15天另行注射120毫克後，治療的第8天和第15天以及注射第一劑藥物後一個月的血清低谷濃度平均值(±標準差)分別為19.0(±24.1)、31.6(±27.3)、36.4(±20.6)微克/毫升，而且在開始治療後3個月達到穩定狀態，血清低谷濃度為23.4(±12.1)微克/毫升，平均排除半衰期為28天。

特殊族群

體重：有一項群體藥物動力學分析曾評估過人口統計學特性的影響。Denosumab的廓清率及分佈體積會與體重成正比。對45公斤及120公斤重的受試者重複每4週皮下注射120毫克之劑量後的穩定狀態曝藥量分別要比典型66公斤重之受試者的曝藥量高出48%及降低46%。

年齡、性別及種族：Denosumab的藥物動力學並不會因年齡、性別或種族而受到影響。

兒童患者：目前尚未評估過denosumab在兒童患者中的藥物動力學表現。

肝功能不全：目前尚無任何臨床試驗評估過肝功能不全對denosumab之藥物動力學的影響。

腎功能不全：在針對87位腎功能程度不同之患者(包括洗腎患者)所進行的臨床試驗中，腎功能不全的程度並未對denosumab的藥物動力學與藥效學造成任何影響[參見特殊族群之使用(8.6)]。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未在長期動物研究中評估過denosumab的致癌性。目前尚未評估過denosumab的基因毒性。

當處在依據體重換算(毫克/公斤)為人類建議量(每4週一次皮下注射120毫克) 6.5-25倍高的劑量下，denosumab並不會對母猴的生育力或公猴的生殖器官造成任何影響。

13.2 動物毒理學及(或)藥理學

Denosumab是一種透過抑制RANKL之方式產生作用的蝕骨細胞骨溶蝕作用抑制劑。

由於denosumab在動物中的生物活性僅可見於非人類的靈長類動物，因此，對基因工程(基因剔除)小鼠進行評估或使用其他的RANK/RANKL途徑生物抑制劑(即OPG-Fc與RANK-Fc)，應可額外提供齧齒類動物模型中之RANK/RANKL途徑抑制作用的安全性相關資訊。一項針對2週大之大鼠投予RANKL抑制劑OPG-Fc的研究顯示有骨骼生長作用減弱、生長板改變、以及長牙不全的現象。在此模型中，當停止投予RANKL抑制劑時，這些變化都可部份逆轉。新生的RANK/RANKL基因剔除小鼠也會出現骨骼生長作用減弱及長牙不全的現象。RANK/RANKL基因剔除小鼠也會出現淋巴結生成作用不足的現象，並會因乳腺成熟(懷孕期間的小葉乳泡腺發育)受到抑制而出現泌乳不足的現象[參見特殊族群之使用(8.3), (8.4)]。

14 臨床試驗

14.1 實質腫瘤骨轉移

使用XGEVA預防實質腫瘤骨轉移患者發生骨骼相關事件(SREs)的療效與安全性已在三項針對XGEVA與zoledronic acid進行比較的跨國、隨機(1:1)、雙盲、以活性藥物進行對照的不劣性研究中獲得證實。在這三項研究中，患者都是在隨機分組後分別接受每4週皮下注射120毫克XGEVA，或每4週靜脈(IV)輸注4毫克zoledronic acid(視腎功能減弱的情形調整劑量)的治療。肌酸酐廓清率低於30毫升/分鐘的患者都被排除於研究之外。在各項試驗中，主要的結果評估指標為證實首度發生骨骼相關事件(SRE)之時間和zoledronic acid相比較的不劣性。輔助性(supportive)結果評估指標為首度發生骨骼相關事件(SRE)之時間的較優性，以及首度發生與後續再度發生SRE之時間的較優性；如果主要結果評估指標具有統計意義，即針對這些輔助結果評估指標進行檢定。SRE的定義如下：病理性骨折、骨骼放射治療、骨骼手術或脊髓壓迫。

試驗1收錄了2046位發生骨轉移的後期乳癌患者。隨機分組時並依先前發生SRE的病史(有或無)、隨機分組前6週內接受化學治療的情形(有或無)、先前使用口服雙磷酸鹽藥物的情形(有或無)、以及地區(日本或其他國家)對患者進行分層。有40%的患者先前曾發生SRE，40%曾在隨機分組前6週內接受化學治療，5%先前曾使用口服雙磷酸鹽藥物，並有7%是來自日本。中位年齡為57歲，有80%的患者為白人，並有99%的患者為女性。投藥劑量中位數為denosumab 18劑，zoledronic acid 17劑。

試驗2收錄了1776位實質腫瘤(不包括乳癌與去勢抗性前列腺癌)骨轉移成人患者與多發性骨髓瘤成人患者。隨機分組時並依先前發生SRE的情形(有或無)、隨機分組時正在使用全身性抗癌藥物治療的情形(有或無)、以及腫瘤類型(非小細胞肺癌、骨髓瘤或其他)對患者進行分層。有87%的患者在隨機分組時正在接受全身性抗癌藥物治療，52%先前曾發生SRE，有64%的患者為男性，87%為白人，且中位年齡為60歲。共有40%的患者患有非小細胞肺癌，10%患有多發性骨髓瘤，9%患有腎細胞癌，並有6%患有小細胞肺癌。其他腫瘤類型在所受錄之患者中所佔的比例皆低於5%。Denosumab與

zoledronic acid的投藥劑量中位數皆為7劑。

試驗3收錄了1901位發生骨轉移的去勢抗性前列腺癌男性患者。隨機分組時並依先前發生SRE的情形、PSA濃度(低於10 ng/mL或10 ng/mL [含]以上)、以及隨機分組前6週內接受化學治療的情形(有或無)對患者進行分層。有26%的患者先前曾發生SRE，有15%之患者的PSA低於10 ng/mL，並有14%曾在隨機分組前6週內接受化學治療。平均年齡為71歲，並有86%的患者為白人。投藥劑量中位數為denosumab 13劑，zoledronic acid 11劑。

在患有乳癌或去勢抗性前列腺癌(CRPC)並發生骨轉移的患者中，和zoledronic acid相比較，XGEVA可延遲隨機分組後首度發生SRE的時間(表2)。在因其他實質腫瘤而發生骨轉移或因多發性骨髓瘤而出現溶骨性病變的患者中，就延遲隨機分組後首度發生SRE之時間的效果而言，XGEVA的表現並不劣於zoledronic acid。

在這三項試驗中，各治療組的整體存活時間與無惡化存活時間都大致相當。在針對多發性骨髓瘤患者所進行的子群分析中，XGEVA組的死亡率較高(風險比率[95% CI]為2.26 [1.13, 4.50]；n=180)。

表2. XGEVA與 Zoledronic Acid的療效相關研究結果及比較

	試驗1 轉移性乳癌		試驗2 轉移性實質腫瘤或 多發性骨髓瘤		試驗3 轉移性CRPC ^a	
	XGEVA	Zoledronic Acid	XGEVA	Zoledronic Acid	XGEVA	Zoledronic Acid
N	1026	1020	886	890	950	951
研究期間首度發生的SRE						
發生SREs的病患人數 (%)	315 (30.7)	372 (36.5)	278 (31.4)	323 (36.3)	341 (35.9)	386 (40.6)
首度發生之SRE的性質						
骨骼放射治療	82 (8.0)	119 (11.7)	119 (13.4)	144 (16.2)	177 (18.6)	203 (21.3)
病理性骨折	212 (20.7)	238 (23.3)	122 (13.8)	139 (15.6)	137 (14.4)	143 (15.0)
骨骼手術	12 (1.2)	8 (0.8)	13 (1.5)	19 (2.1)	1 (0.1)	4 (0.4)
脊髓壓迫	9 (0.9)	7 (0.7)	24 (2.7)	21 (2.4)	26 (2.7)	36 (3.8)
發生SRE的中位時間 (月)	NR ^b	26.4	20.5	16.3	20.7	17.1
風險比率(95% CI)	0.82 (0.71, 0.95)		0.84 (0.71, 0.98)		0.82 (0.71, 0.95)	
不劣性p值	< 0.001		< 0.001		< 0.001	
較優性p值 ^c	0.010		0.060		0.008	
首度發生與後續再度發生的SRE^d						
平均發生次數/病患	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61
發生率比值(95% CI)	0.77 (0.66, 0.89)		0.90 (0.77, 1.04)		0.82 (0.71, 0.94)	
較優性p值 ^e	0.001		0.145		0.009	

^a CRPC=去勢抗性前列腺癌。

^b NR=未達到。

^c 只有在denosumab在試驗中的表現確定不劣於zoledronic acid之後才進行較優性檢定。

^d 隨機分組後所發生的所有骨骼事件；新事件的定義為在前次事件經過≥21天後所發生的事件。

^e 此欄所列者為校正後的p值。

14.2 骨巨細胞瘤

有兩項開放標示試驗(即試驗4和5)顯示使用XGEVA治療罹患骨巨細胞瘤的成人或骨骼發育成熟之青少年的安全性及有效性，這兩項試驗納入組織學檢查證實患有可測量之巨細胞瘤，且腫瘤為復發性、無法切除，或者已排定之手術可能導致重症(severe morbidity)的患者；患者每4週皮下注射一次120毫克的XGEVA，並且在第一個治療週期的第8天及第15天另行注射120毫克的XGEVA。

試驗4為一個執行於37位罹患無法切除或復發性骨巨細胞瘤之成人患者的單組、藥效學、及概念驗證試驗，患者必須經由組織學檢查證實罹患骨巨細胞瘤，而且在納入試驗前28天內藉由電腦斷層(CT)或磁振造影(MRI)等影像學檢查顯示其腫瘤可量測；試驗4納入之患者於基礎期時接受CT或MRI檢查評估骨巨細胞瘤，之後在XGEVA治療期間每季接受一次上述檢查。

試驗5為一項平行世代的概念驗證及安全性試驗，這項試驗針對282位成人或骨骼發育成熟之青少年執行，組織學檢查證實這群患者罹患骨巨細胞瘤，且證據顯示其具有可測得之活動性病變；試驗5納入10位13-

17歲的患者[參見特殊族群之使用(8.4)]，患者納入試驗後分入三個世代之一：世代1納入170位罹患手術無法治癒之疾病的患者(例如薦骨或脊椎部位疾病、肺轉移)、世代2納入101位罹患手術可治癒之疾病且試驗主持人判定已該手術可能導致重症的患者(例如關節切除術、截肢或半骨盆切除術)、世代3納入11位先前曾參與試驗4的患者。患者依照其主治醫師決定的時間間隔接受影像學檢查，以評估疾病狀態。

獨立審查委員會針對納入試驗4和5中並接受治療的187位病患評估客觀反應，這群病患為可取得基礎期和至少一次基礎期後的影像學評估結果者(有27位來自納入試驗4的37位患者，有160位及270位分別來自試驗5的世代1及2的患者)；主要療效指標為利用實質腫瘤反應評估標準(RECIST

1.1)修訂版評估之客觀反應率。

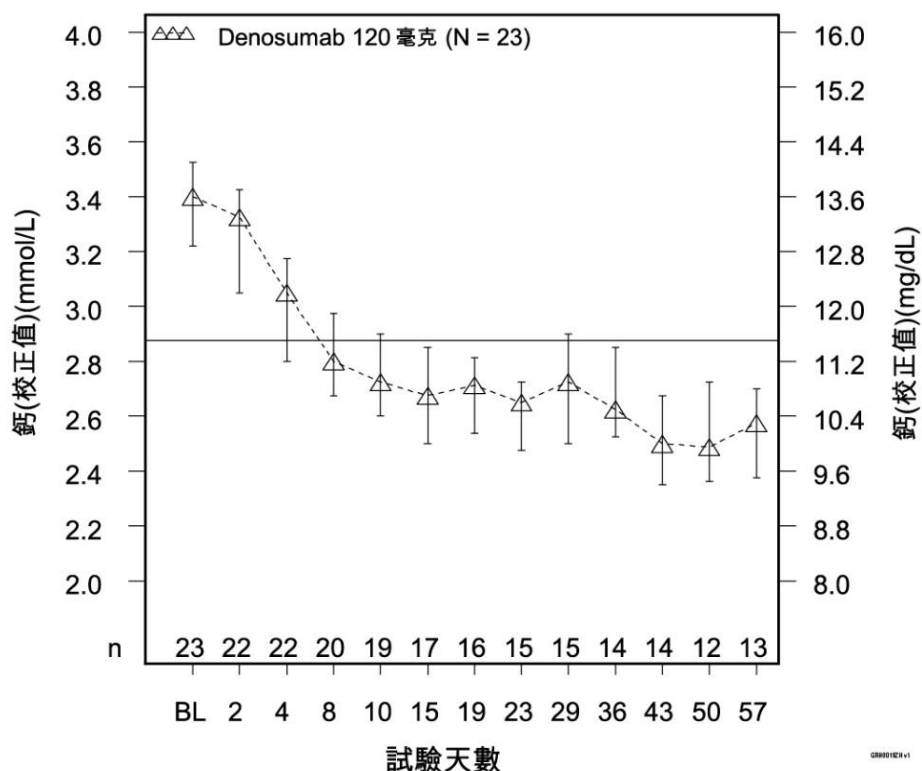
整體客觀反應率(RECIST 1.1)為25% (95% CI: 19, 32)，所有反應皆為部分反應；產生反應的中位時間估計值為3個月；47位產生部分反應之患者的中位追蹤期間為20個月(範圍：2-44個月)，其中51%(24/47)的反應期間至少持續8個月；三位患者在產生客觀反應後出現病情惡化。

14.3 惡性高血鈣症

一項開放標示單組試驗(試驗6)已證明XGEVA的安全性和療效，該項試驗納入33位惡性高血鈣症(已發生或未發生骨轉移)，對靜脈注射雙磷酸鹽藥物治療為頑固難治的患者。患者每4週一次皮下注射120毫克XGEVA，並在第一個月治療的第8天及第15天另外注射120毫克XGEVA。

在這項試驗中，頑固型惡性高血鈣症定義為：在開始XGEVA治療前7天至30天，曾接受靜脈注射雙磷酸鹽藥物治療，但白蛋白校正後血鈣濃度仍 > 12.5 mg/dL (3.1 mmol/L)。主要的結果評估指標為達到反應的患者比例，反應定義為施用XGEVA後10天內，校正後血鈣濃度(CSC) ≤ 11.5 mg/dL (2.9 mmol/L)。療效資料摘述說明於圖1及表3。同時接受化療並未影響患者對XGEVA的反應。

圖 1：各次回診時有治療反應之患者的校正後血鈣濃度(中位數和四分位距)



N = 接受 ≥ 1 劑試驗藥物治療後產生治療反應的患者人數

n = 基準點及關注時間點的資料皆完整，且達到治療反應的患者人數

表 3：對雙磷酸鹽藥物治療有抗性之惡性高血鈣症患者的療效

	N = 33	比例 (%) (95% CI)
第10天以內有治療反應(CSC ≤ 11.5 mg/dL)的患者	21	63.6 (45.1, 79.6)
第57天以內有治療反應的患者	23	69.7 (51.3, 84.4)
第10天以內有完全治療反應(CSC ≤ 10.8 mg/dL)的患者	12	36.4 (20.4, 54.9)
第57天以內有完全治療反應的患者	21	63.6 (45.1, 79.6)

達到治療反應(CSC ≤ 11.5 mg/dL)的中位時間為9天(95% CI: 8, 19)，治療反應持續的中位時間為104天(95% CI: 7, 無法估算)。達到完全治療反應(CSC ≤ 10.8 mg/dL)的中位時間為23天(95% CI: 9, 36)，完全治療反應持續的中位時間為34天(95% CI: 1, 134)。

16 包裝規格/貯存與操作

XGEVA為單次使用小瓶裝。

120毫克/1.7毫升	每盒1瓶裝
-------------	-------

請將XGEVA連同原始包裝盒貯存於2°C至8°C (36°F至46°F)的冰箱中。切勿冷凍。一旦自冰箱中取出

之後，即不可讓XGEVA暴露於超過25°C/77°F以上的溫度或接觸直射光線，且必須於14天內使用。若未在14天內使用，則應將XGEVA丟棄。在印於標籤上的有效日期之後，請勿使用XGEVA。

請避免讓XGEVA接觸直射光線與熱源。

請避免用力振搖XGEVA。

17 病患諮詢須知

請囑咐患者，如果發生下列任一事件，即應與健康照護專業人員聯絡：

- 過敏反應的症狀，包括起疹、蕁麻疹、搔癢、嘴唇腫、呼吸急促、低血壓及呼吸道水腫[參見禁忌(4.2)、警語和注意事項(5.2)及不良反應(6.2)]
- 低血鈣症的症狀，包括皮膚感覺異常或肌肉僵硬、抽搐、痙攣或抽筋[參見禁忌(4.1)、警語和注意事項(5.3)及不良反應(6.1)]
- ONJ的症狀，包括顎骨、口腔或牙齒疼痛、麻木、腫脹或流出液體[參見警語和注意事項(5.4)及不良反應(6.1)]
- 牙科手術後，口腔或顎骨持續疼痛或癒合緩慢[參見警語和注意事項(5.4)]
- 非典型股骨骨折的症狀，包括出現新的或異常的大腿、髖部、腹股溝疼痛現象[參見警語和注意事項(5.5)]
- 骨骼正在生長的病患停藥後出現高血鈣的症狀包括：噁心、嘔吐、頭痛、警覺減弱[參見警語和注意事項(5.6)及不良反應(6)]
- 懷孕或餵哺母乳[參見警語和注意事項(5.7)及特殊族群之使用(8.1, 8.3)]

請囑咐患者：

- 若於先前使用XGEVA或Prolia出現嚴重過敏反應，應避免使用XGEVA治療[參見禁忌(4.2)及警語和注意事項(5.2)]。
- 務必保持良好的口腔衛生習慣，並定期接受牙科照護
- 務必告知牙醫師他們正在使用XGEVA
- 使用XGEVA治療期間應避免進行侵入性的牙科處置
- 在XGEVA治療期間或於最後一劑治療後的5個月內，使用高度有效的避孕方法以避免女性的生殖風險

請告知患者，市面上另有一種產品Prolia®的主成分也是denosumab。患者如果正在使用Prolia，應告知他們的健康照護人員。

AMGEN®

製造廠(成品與原料藥)廠名：Amgen Manufacturing, Limited

製造廠(成品與原料藥)廠址：State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777

原料藥廠廠名：Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

原料藥廠廠址：Birkendorfer Strasse 65, 88397 Biberach an der Riss, Germany

藥商：台灣安進藥品有限公司

地址：台北市松山區民生東路三段 133 號 5 樓

修訂日期: June 2017

版本：TWXGEPI02