

## Xgeva(狄迪诺塞麦 denosumab)注射剂完整使用说明书 2010 年 11 月第一版

批准日期: 2010 年 11 月 18 日; 公司: Amgen Inc.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/125320s007lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/125320s007lbl.pdf)

**处方资料的重点。**

**这些重点不包括安全和有效使用 XGEVA 所需的资料。见下文对 XGEVA 请参阅完整处方资料。**

美国最初批准: 2010

### ----- 适应证和用途-----

Xgeva 是一种 RANK 配体(RANKL)抑制剂适用于:

(1) 在有实体瘤骨转移患者中骨骼相关事件的预防(1.1)

使用的重要限制: Xgeva 不适用于在多发性骨髓瘤患者中为预防骨骼相关事件(1.2)

### ----- 剂量和给药方法-----

(1) 在上臂, 大腿, 或腹部皮下注射给予 120 mg 每 4 周 1 次(2.1)

(2) 当需要治疗或预防低钙血症给予钙和维生素 D (2.1)

### ----- 剂型和规格-----

(1) 120 mg/1.7 mL(70 mg/mL)单次使用小瓶(3)

### ----- 禁忌证-----

(1) 无(4)

### ----- 警告和注意事项-----

(1) 接受 Xgeva 患者中可能发生低钙血症, 严重低钙血症。开始 Xgeva 前纠正低钙血症。监视钙水平和用钙和维生素 D 适当补充所有患者(5.1)

(2) 接受 Xgeva 患者中可能发生颌骨坏死。开始 Xgeva 前进行口腔检查。监视症状。用 Xgeva 治疗期间避免侵害性牙科手术(5.2)

### ----- 不良反应-----

(1) 接受 Xgeva 患者中最常见不良反应(每例-患者发生率大于或等于 25%)是疲劳/虚弱, 低磷酸盐血症,和恶心(6.1)

为报告怀疑的不良反应, 联系 Amgen Inc. 公司电话 1-800-77-AMGEN(1-800-772-6436)或 FDA 电话 1-800-FDA-1088 或 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### ----- 特殊人群中使用-----

(1) 妊娠: 根据动物资料, 可能引起胎儿损害。可供利用妊娠监察计划 (8.1)

(2) 哺乳母亲: 乳腺发育和哺乳可能受损。终止药物或哺乳(8.3)

(3) 儿童患者: 未确定安慰性和有效性(8.4)

(4) 肾受损：患者 with 肌酐清除率低于 30 mL/min 或接受透析是低钙血症风险。适当补充钙和维生素 D (8.6)

## **完整处方资料**

### **1 适应证和用途**

#### **1.1 骨转移来自实体瘤**

Xgeva 是适用于在有骨转移来自实体瘤患者中预防骨相关事件。

#### **1.2 使用的重要限制**

Xgeva 是不适用于在有多发性骨髓瘤患者中预防骨相关事件[见临床试验(14)]。

### **2 剂量和给药方法**

#### **2.1 推荐剂量**

The 推荐剂量 of Xgeva is 120 mg administered as a 皮下注射 every 4 weeks 在上臂，上大腿，或 abdomen.

Administer 钙和维生素 D 当需要治疗或预防低钙血症[见警告和注意事项(5.1)].

#### **2.2 制备和给药**

给药前肉眼观测 Xgeva 有无颗粒物质和变色，Xgeva 是一种澄明，无色至淡黄色溶液可能含痕量白色至透明蛋白质颗粒，如溶液变色或云雾状或如溶液含许多颗粒或外来颗粒物质时不要使用。

给药前，Xgeva 可能从冰箱取出和在原始容器内带到室温放置(直至 25°C/77°F)。这一般需要 15 至 30 分钟。不要用任何其它方法加温 Xgeva[见如何供应/贮存和处置(16)]，

用一 27-号针抽吸和 i 注射小瓶全部内容物。不要再次进入小瓶，单次使用或进入后遗弃小瓶，

### **3 剂型和规格**

120 mg/1.7 mL (70 mg/mL)单次使用小瓶.

### **4 禁忌证**

无。

### **5 警告和注意事项**

#### **5.1 低钙血症**

Xgeva 可引起严重低钙血症。Xgeva 治疗前纠正已存在的低钙血症。必要时监视钙水平和给钙，镁，和维生素 D。当 Xgeva 与也可减低钙水平其它药物给药时监视水平更频。建议患者对低钙血症症状求医[见不良反应(6.1)和患者咨询资料(17)]。

根据临床试验用较低剂量的狄诺塞麦，有肌酐清除率低于 30 mL/min 或接受透析患者是与正常肾功能患者比较处在严重低钙血症较高风险。在一项 55 例患者试验中，无癌症和有不同程度肾受损，接受单剂量 60 mg 狄诺塞麦，8/17 例患者有肌酐清除率低于 30 mL/min 或接受

透析经历纠正的血清钙水平低于 8.0 mg/dL 与之比较正常肾功能患者 0/12 例。在有肌酐清除率低于 30 mL/min 或接受透析患者中尚未评价在推荐给药方案 120 mg 每 4 周 1 次时低钙血症的风险。

## 5.2 颞骨坏死(ONJ)

接受 Xgeva 患者中可能发生颞骨坏死(ONJ)，表现为颞骨痛，骨髓炎，骨炎，骨侵蚀，牙或牙周感染，牙痛，龈溃疡形成，或齿龈侵蚀。持续痛或牙科手术后口或颞骨愈合缓慢可能也是 ONJ 的表现。在临床试验中，2.2% 的接受 Xgeva 患者发生 ONJ，这些患者中，79% 有拔牙史，口腔卫生差，或使用牙科器械[见不良反应(6.1)]。

Xgeva 开始前和 Xgeva 治疗期间定期进行口腔检查和适当预防性适当的预防牙科。提醒患者注意有关口腔卫生习惯。用 Xgeva 治疗期间避免侵害性牙科手术。

用 Xgeva 时被怀疑有或发生 ONJ 患者应接受牙科和口腔外科医生医护。在这些患者中广泛牙科手术治疗 ONJ 可能加重病情。

## 6 不良反应

以下和在说明书任何地方讨论以下不良反应：

- (1) 低钙血症[见警告和注意事项(5.1)]
- (2) 颞骨坏死[见警告和注意事项(5.2)]

最常见不良反应接受 Xgeva 患者中(每例-患者发生率大于或等于 25%)是疲劳/虚弱，低磷酸盐血症，和恶心(见表 1)。

接受 Xgeva 患者中最常见严重不良反应是呼吸困难。

导致停止 Xgeva 最常见不良反应是骨坏死和低钙血症。

### 6.1 临床试验经验

因为临床研究是在广泛不同条件下进行，在临床研究中观察到某个药物不良反应率不能与另一药物临床研究中发生率直接比较而且可能不能预测在临床实践中更广泛患者群的发生率。

在三项随机化，双盲，双模拟试验中评价 Xgeva 的安全性[见临床试验(14)]其中总共 2841 例有来自前列腺癌，乳腺癌，或其它实体瘤骨转移，或来自多发性骨髓瘤溶骨病变患者接受至少一剂 Xgeva。在试验 1，2，和 3 中，患者被随机化至接受或 120 mg Xgeva 每 4 周 1 次皮下注射或 4 mg(对肾功能调整剂量)的唑来膦酸每 4 周 1 次通过静脉(IV)输注。纳入标准包括血清钙(纠正的)从 8 至 11.5 mg/dL(2 至 2.9 mmol/L)和肌酐清除率 30 mL/min 或更高。排除曾接受 IV 双磷酸盐类[bisphosphonates]患者，既往 ONJ 或颞骨骨髓炎患者，一种活动性牙或颞骨需要口腔手术情况，未-愈合牙/口腔手术，或任何计划的有创牙科手术。在本研究期间，每 4 周监测血清化学包括钙和磷。建议补充钙和维生素 D 但不需要。

Xgeva 暴露的中位时间是 12 个月(范围：0.1 – 41)和进行研究-研究中位时间是 13 个月(范围：0.1 – 41)。接受 Xgeva 患者中 46% 是女性。85% 是白人，5% 西班牙/拉丁美洲裔，6% 亚裔，和 3% 黑人。中位年龄是 63 岁(范围：18 – 93)。75% 患者与 Xgeva 同时接受化疗。

表1. 任何严重程度被选定不良反应每-患者发生率(试验1, 2, 和3)

机体系统	Xgeva n = 2841 %	唑来膦酸 n = 2836 %
胃肠道		
恶心	31	32
腹泻	20	19
一般		
疲劳/虚弱	45	46
调查研究		
低钙血症 <sup>b</sup>	18	9
低磷酸盐血症 <sup>b</sup>	32	20
神经学		
头痛	13	14
呼吸		
呼吸困难	21	18
咳嗽	15	15

<sup>a</sup> of在试验1, 2, 和3中接受Xgeva患者报道至少10%, 和符合以下标准之一的不良反应:

- (1) 在Xgeva-治疗患者中发生率至少大于1%, 或
- (2) 组间差别(任何一种方向)低于1%和用唑来膦酸治疗患者中与安慰剂比较发生率大于5%以上(美国对唑来膦酸处方资料)。

<sup>b</sup> 对钙实验室来源和低于中央实验室低于正常低限[8.3 – 8.5 mg/dL(2.075 – 2.125 mmol/L)和对磷2.2 – 2.8 mg/dL (0.71 – 0.9 mmol/L)]

### 严重矿物质/电解质异常

(1) 用 Xgeva 治疗患者严重低钙血症(纠正的血清钙低于 7 mg/dL 或低于 1.75 mmol/L)发生 3.1%和用唑来膦酸治疗患者 1.3%。经历严重低钙血症患者之中, 33%经历 2 或更多严重低钙血症发作和 16%经历 3 或更多次发作[见警告和注意事项(5.1)和特殊人群中使用 (8.6)]。

(2) 用 Xgeva 治疗患者发生严重低磷酸盐血症(血清磷低于 2 mg/dL 或低于 0.6 mmol/L) 15.4%和用唑来膦酸治疗患者为 7.4%。

### 颌骨坏死

在试验 1, 2, 和 3 主要治疗期中, 在 Xgeva 组患者中确证 ONJ 为 1.8%和在唑来膦酸组中 1.3%患者[见警告和注意事项(5.2)]。在每项试验中 被包括约 4 个月延伸治疗期, 当事件发生时在接受 Xgeva 患者中确证 ONJ 的发生率为 2.2%。至 ONJ 中位时间为 14 个月(范围: 4 – 25)。

### 6.2 免疫原性

如同所有治疗性蛋白, 存在免疫原性的潜能。用一种电化学发光桥接免疫分析, 低于 1%(7/2758 例)用狄诺塞麦治疗骨转移患者用 30-180 mg 每 4 周或每 12 周直至 3 年对结合抗体检测阳性。当用基于细胞化学发光体外生物学分析评估检测阳性患者均无中和抗体。伴结合抗体的发生没有药代动力学图形, 毒性图形, 或临床反应改变的证据。

抗体形成的发生率是高度依赖于分析的灵敏度和特异性。此外, 某种分析观察到的抗体阳性发生率(包括中和抗体)可能受几种因子影响包括分析方法学, 样品处理, 采样时间, 同时用药, 和所患疾病。因为这些理由, 比较对狄诺塞麦抗体的发生率与其它产品抗体的发生率可能是误导。

## 7 药物相互作用

未曾用 Xgeva 进行正式的药物-药物相互作用试验。

在临床试验在有乳癌骨转移患者中，Xgeva 与标准抗癌治疗联用给药。在有和无既往静脉双磷酸盐类治疗患者中，1 和 3 个月时血清狄诺塞麦浓度，和在 3 个月时骨更新标志物 uNTx/Cr(肌酐纠正的尿 N-末端端肽)的减低相似。

没有证据表明各种抗癌治疗影响狄诺塞麦全身暴露和药效动力学效应，同时化疗和/或激素治疗不影响在 1 和 3 个月时血清狄诺塞麦浓度。接受同时化疗和/或激素治疗患者间 uNTx/Cr 从基线至 3 个月中位减低相似 [见临床药理学(12.2)]。

## 8 特殊人群中使用

### 8.1 妊娠：类别 C

在妊娠妇女中没有适当和对照良好的 Xgeva 试验。妊娠期间只有潜在效益公正地胜于对胎儿潜在风险才应使用 Xgeva。鼓励 Xgeva 治疗期间成为妊娠妇女纳入 Amgen 公司的妊娠监察计划。为纳入患者或其医生应电话 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436)。

在一项胚胎发育研究中，食蟹猴在器官形成期接受皮下狄诺塞麦每周剂量根据体重(mg/kg)直至比推荐人用剂量 120 mg 每 4 周 1 次较高 6.5-倍。未观察到母体毒性或胎儿危害的证据。但是，这项研究只评估在头三个月期间胎儿毒性，而未检查胎儿淋巴结。在动物中未曾评估潜在不良发育效应来自第二和第三个三个月期间暴露的结果[见非临床毒理学(13.2)]。

在遗传工程化小鼠其中 RANK 配体(RANKL)基因被去掉(一只“敲除小鼠”)，缺少 RANKL 引起胎儿淋巴结发育不全和导致出生后出牙和骨生长的受损，妊娠敲除 RANKL 小鼠也显示母体乳腺成熟变化，导致产后哺乳受损[见特殊人群中使用 (8.3)]。

### 8.3 哺乳母亲

不知道 Xgeva 是否被排泄至人乳。因为许多药物被排泄在人乳中和因为在哺乳婴儿中来自 Xgeva 潜在的严重不良反应，应做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲的重要性。

根据动物研究在妊娠小鼠中缺乏 RANK/RANKL 信号通路曾显示母体乳腺成熟改变，导致产后的哺乳受损，妊娠期间母体暴露与 Xgeva 乳腺发育可能受损和哺乳[见非临床毒理学(13.2)]。

### 8.4 儿童使用

尚未确定在儿童患者中 Xgeva 的安全性和有效性。用 Xgeva 治疗可能损害有开放生长板儿童的骨生长和可能抑制恒齿萌发延迟。

在新生大鼠中，RANKL 与骨保护素[osteoprotegerin]结合至 Fc 的构建(OPG-Fc)的抑制作用，在剂量小于或等于 10 mg/kg 是伴随骨生长和牙萌出的抑制作用，青春猴给予狄诺塞麦高于推荐人用剂量 120 mg 皮下 4 周 1 次(根据体重 mg/kg) (10 和 50 mg/kg dose)的 5 和 25 倍有异常生长板[见非临床毒理学(13.2)]。

## 8.5 老年人使用

在试验 1, 2, 和 3 中, 接受 Xgeva 1260 例(44%)患者是 65 岁或以上。这些患者和较年轻患者间未观察到安全性和疗效的总体差别。

## 8.6 肾受损

在 55 例无癌症和有不同程度肾功能 who 接受单剂量 60 mg 狄诺塞麦患者的一项试验中, 有肌酐清除率低于 30 mL/min 或接受透析患者中, 用狄诺塞麦与正常肾功能患者比较是处于严重低钙血症更高风险。尚未在有肌酐清除率低于 30 mL/min 或接受透析患者中评价在推荐给药方案 120 mg 每 4 周 1 次时低钙血症的风险[见警告和注意事项(5.1), 不良反应(6.1), 和临床药理学(12.3)]。

## 10 药物过量

没有用 Xgeva 药物过量的经验。

## 11 一般描述

Xgeva(狄诺塞麦)是一种与人 RANKL 结合的人 IgG2 单抗。狄诺塞麦的分子量 147 kDa 和在遗传工程化哺乳动物(中国仓鼠)细胞中生产。

Xgeva 是一种无菌, 无防腐剂, 澄明, 无色至淡黄色溶液。

每只单次使用 Xgeva 小瓶含 120 mg 狄诺塞麦, 4.6% 山梨醇, 18 mM 醋酸盐, 注射用水(USP), 和氢氧化钠至 pH 5.2。

## 12 临床药理学

### 12.1 作用机制

Xgeva 与 RANKL 结合, 一种对破骨细胞形成, 功能, 和生存重要的穿膜或可溶性蛋白, 破骨细胞负责骨的再吸收。Xgeva 预防 RANKL 活化在破骨细胞及其前体细胞的表面的受体, 增加被 RANKL 刺激的破骨细胞活性, 在有骨转移实体瘤是骨病理学中的介导体。

### 12.2 药效动力学

在乳癌和骨转移患者中, 开始皮下给予 Xgeva 120 mg 后 1 周内 uNTx/Cr 的中位减低为 82%。在试验 1, 2, 和 3 中, 在 2075 例 Xgeva-治疗患者中 uNTx/Cr 从基线至 3 个月的中位减低约 80%。

### 12.3 药代动力学

皮下给药后, 生物利用度为 62%。在 60 mg 剂量以下, 狄诺塞麦显示非线性药代动力学, 但在较高剂量暴露接近剂量-正比例增加。在癌症转移至骨患者中用多次皮下剂量 120 mg 每 4 周 1 次, 观察到血清狄诺塞麦浓度积蓄直至 2.8-倍和在 6 个月达到稳态。在推荐 Xgeva 剂量时, 在稳态时, 均数  $\pm$  SD 血清谷浓度为  $20.5 \pm 13.5 \mu\text{g/mL}$ , 而平均消除半衰期为 28 天。

进行一项群体药代动力学分析评价人口特征指标的影响。狄诺塞麦清除率和分布容积与体重成正比例。重复皮下给予 120 mg 每 4 周 1 次至 45 kg 和 120 kg 受试者后稳态暴露分别较高和较低于典型 66 kg 受试者暴露的 48%和 46%。

## 特殊人群

狄诺塞麦的药代动力学不受年龄，性别，和种族的影响。尚未评估儿童患者中狄诺塞麦的药代动力学。

肝受损：未进行临床试验评价肝受损对狄诺塞麦药代动力学的影响。

肾受损：在一项试验 55 例有不同程度肾功能受试者，包括在透析受试者，肾受损的程度对狄诺塞麦的药代动力学和药效动力学没有影响[见特殊人群中使用 (8.6)]。

## 13 非临床毒理学

### 13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

#### 致癌性

未曾在长期动物研究中评价狄诺塞麦的致癌性潜能。

#### 致突变性

未曾评价狄诺塞麦的遗传毒性潜能。

#### 生育力受损

狄诺塞麦对猴在 (根据体重 mg/kg)高于人剂量 120 mg 皮下给药每 4 周 1 次所观察到暴露的 6.5-至 25-倍时，雌性生育力或雄性生殖器官无影响。

### 13.2 动物毒理学和/或药理学

狄诺塞麦是一种通过 RANKL 的抑制作用的破骨骨再吸收抑制剂。青春期非人灵长类 treated 用每月狄诺塞麦剂量大于推荐人用剂量 120 mg 的 5 倍有异常生长板。因为在动物中狄诺塞麦的生物学活性是对非人灵长类特异性的，遗传工程化(敲除)小鼠的评价或使用 RANK/RANKL 通路的其它生物学抑制剂，OPG-Fc 和 RANK-Fc，提供在啮齿类模型中 RANK/RANKL 通路抑制作用另外安全性资料。一项研究在 2-周龄大鼠给予 RANKL 抑制剂 OPG-Fc 显示减低骨生长，改变生长板，和损害萌芽[eruption]。当用 RANKL 抑制剂给药终止在这模型中这些变化是部分可逆的。新生鼠 RANK/RANKL 敲除小鼠也表现出减低骨生长和缺乏牙萌出。RANK/RANKL 敲除小鼠还表现出缺乏淋巴结形成，以及由于乳腺成熟的抑制 缺乏哺乳(妊娠期间小叶-小泡[lobulo-alveolar]腺体发育) [见特殊人群中使用 (8.3, 8.4)]。

## 14 临床试验

在三项国际，随机化(1:1)，双盲，阳性对照，比较 Xgeva 与唑来膦酸非劣效试验中证实 Xgeva 为预防骨骼相关事件在有实体瘤骨转移患者的安全性和 有效性。在所有三项试验中，患者被随机化接受 120 mg Xgeva 皮下每 4 周 1 次或 4 mg 唑来膦酸静脉(IV)每 4 周 1 次(对肾功能调整剂量)。排除肌酐清除率低于 30 mL/min 患者。在每项试验中，主要结果测量是证实至首次骨骼-相关事件(SRE)时间当与唑来膦酸比较时是非劣效。支持性结果测量是至首次 SRE 时间的优越性和至首次和随后 SRE 时间的优越性；如果主要结果测量是统计上显著对这些结果测量的检验发生。由下列任何一种定义一种 SRE：病理性骨折，对骨辐 射治疗，对骨手术，或压迫脊髓。

试验 1 纳入 2046 例患者 with 晚期乳癌和骨转移。按既往 SRE 史(是或否)，随机化前 6

周内接受化疗(是或否), 既往使用口服双磷酸盐类(是或否), 和地区(日本或其他国家)随机化分层。40%患者有一种既往 SRE, 40% 接受化疗随机化前 6 周内, 5%既往接受口服双磷酸盐类, 和 7%在日本纳入。中位年龄为 57 岁, 80%患者是白人, 和 99%患者是妇女。对狄诺塞麦给药中位剂数为 18 和对唑来膦酸为 17 剂。

试验 2 纳入 1776 例有实体瘤和有骨转移多发性骨髓瘤成年除乳癌和去睾丸耐药前列腺癌。按既往 SRE(是或否), 随机化时全身抗癌治疗(是或否), 和肿瘤 类型(非小细胞肺癌, 骨髓瘤, 或其它)随机化分层。87%在随机化时接受全身抗癌治疗, 52%有一种既往 SRE, 64%患者是男性, 87%是白人, 和中位 年龄是 60 岁。总共 40%患者有非小细胞肺癌, 10%有多发性骨髓瘤, 9%有肾细胞癌, 和 6%有小细胞肺癌。其它肿瘤类型各组成低于 5% 的纳入人群。对狄诺塞麦和唑来膦酸给药中位剂数为 7 剂。

试验 3 纳入 1901 例有去睾丸耐药前列腺癌和骨转移男性。按既往 SRE, 前列腺特异性抗原(PSA)水平(低于 10 ng/mL 或 10 ng/mL 或更高)和随机化前 6 周内接受化疗(是或否)随机化分层。26%患者有一种既往 SRE, 15%患者有 PSA 低于 10 ng/mL, 和 14%随机化前 6 周内接受化疗。中位年龄为 71 岁和 86%患者为白人。对狄诺塞麦给药中位剂数 13 和对唑来膦酸 11 剂。

在患者有乳癌或有骨转移去睾丸耐药前列腺癌(CRPC)中当与唑来膦酸比较时 Xgeva 延迟至随机化首次 SRE 时间(表 2)。在有骨转移患者中由于其它实体瘤或由于多发性骨髓瘤溶骨性病变, Xgeva 对唑来膦酸延迟至随机化首次 SRE 时间是非劣效性。

总生存和无进展生存组间是相似在所有三项试验中。在多发性骨髓瘤患者一项子组分析中 Xgeva 有较高死亡率(危害比[95% CI]2.26 [1.13, 4.50]; n = 180)。

表2. 对Xgeva与唑来膦酸比较疗效结果

	试验 1 转移乳癌		试验 2 转移实体瘤或 多发性骨髓瘤		试验 3 转移CRPC <sup>a</sup>	
	Xgeva	唑来膦酸	Xgeva	唑来膦酸	Xgeva	唑来膦酸
N	1026	1020	886	890	950	951
首次-研究SRE						
SREs患者数(%)	315 (30.7)	372 (36.5)	278 (31.4)	323(36.3)	341(35.9)	386(40.6)
首次SRE组分						
对骨辐射	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)
对骨手术	12 (1.2)	8 (0.8)	13 (1.5)	19 (2.1)	1 (0.1)	4 (0.4)
脊髓压迫	9 (0.9)	7 (0.7)	24 (2.7)	21 (2.4)	26 (2.7)	36 (3.8)
对SRE中位时间(月)	NR <sup>b</sup>	26.4	20.5	16.3	20.7	17.1
危害比(95% CI)	0.82 (0.71, 0.95)		0.84 (0.71, 0.98)		0.82 (0.71, 0.95)	
是非劣效p-值	< 0.001		< 0.001		< 0.001	
优越性p-值	0.010		0.060		0.008	
首次和随后SRE <sup>d</sup>						
平均数/患者	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61
率比 (95% CI)	0.77 (0.66, 0.89)		0.90 (0.77, 1.04)		0.82 (0.71, 0.94)	
优越性p-值 <sup>e</sup>	0.001		0.145		0.009	

<sup>a</sup>CRPC = 去睾丸耐药前列腺癌。

<sup>b</sup>NR = 未达到。

<sup>c</sup>只有狄诺塞麦对唑来膦酸试验内显示非劣效性后才进行优越性检验。

<sup>d</sup>随机化后所有骨骼事件; 新事件定义是发生在前面事件后≥ 21天。

<sup>e</sup>展示调整的p-值。

## 16 如何供应/贮藏和处理

Xgeva 是在单次使用小瓶中供应。

120 mg/1.7 mL 每盒 1 小瓶 NDC 55513-730-01

贮藏 Xgeva 在冰箱内在 2°C 至 8°C(36°F 至 46°F)在原始盒内。不要冻结，一旦从冰箱取出，Xgeva 必须不要暴露在温度 25°C/77°F 以上或直接光线和必须在 14 天内使用。遗弃 Xgeva 在 14 天未使用者。不要用标签有效日期后过期的 Xgeva。

保护 Xgeva 避光和热。