

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

XGEVA 120 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetável contém 120 mg de denosumab em 1,7 ml de solução (70 mg/ml).

Denosumab é um anticorpo IgG2 monoclonal humano produzido numa linha celular de mamíferos (CHO) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Cada 1,7 ml de solução contém 78 mg de sorbitol (E420).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a ligeiramente amarela e que poderá conter quantidades vestigiais de partículas proteínáceas translúcidas a brancas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de acontecimentos ósseos (fraturas patológicas, radiação óssea, compressão medular ou cirurgia óssea) em adultos com metástases ósseas de tumores sólidos.

Tratamento de adultos e de adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso que é irressecável ou quando a ressecção cirúrgica é passível de resultar em morbidade grave.

4.2 Posologia e modo de administração

XGEVA deve ser administrado sob a responsabilidade de um profissional de saúde.

Posologia

É necessário administrar diariamente a todos os doentes suplementos de pelo menos 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D, a menos que se verifique hipercalcemia (ver secção 4.4).

Devem ser entregues aos doentes tratados com XGEVA o folheto informativo e o cartão lembrete.

Prevenção de acontecimentos ósseos em adultos com metástases ósseas de tumores sólidos

A dose recomendada é de 120 mg administrados na forma de uma injeção subcutânea única, uma vez de 4 em 4 semanas na coxa, no abdómen ou na face posterior do braço.

Tumor ósseo de células gigantes

A dose recomendada de XGEVA é de 120 mg administrados na forma de uma injeção subcutânea única, uma vez de 4 em 4 semanas na coxa, no abdómen ou na face posterior do braço com doses adicionais de 120 mg nos dias 8 e 15 do tratamento do primeiro mês de terapêutica.

Os doentes no estudo de fase II que foram submetidos a ressecção completa do tumor de células gigantes do osso receberam 6 meses adicionais de tratamento após a cirurgia, de acordo com o protocolo do estudo.

Os doentes com tumor de células gigantes do osso devem ser avaliados em intervalos regulares para determinar se continuam a beneficiar do tratamento. Nos doentes cuja doença está controlada com XGEVA, o efeito de interrupção ou cessação do tratamento não foi avaliado, no entanto dados limitados destes doentes não indicam haver efeito *rebound* após cessação do tratamento.

Doentes com compromisso renal

Não é necessário fazer ajustes da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 4.4 para recomendações sobre monitorização do cálcio, 4.8 e 5.2).

Doentes com compromisso hepático

A segurança e eficácia de denosumab não foram estudadas em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Doentes idosos (idade ≥ 65)

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes idosos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de XGEVA não foram ainda estabelecidas noutros doentes pediátricos (idade < 18 anos) que não os adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso.

XGEVA não é recomendado em doentes pediátricos (idade < 18 anos) que não sejam adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes (ver secção 4.4).

Tratamento em adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso que é irrissecável ou quando a ressecção cirúrgica é passível de resultar em morbidade grave: a posologia é a mesma que nos adultos.

Em estudos em animais, a inibição do RANK/ligando do RANK (RANKL) tem sido associada à inibição do crescimento do osso e ausência de erupção dentária, tendo estas alterações sido parcialmente reversíveis após a interrupção da inibição do RANKL (ver secção 5.3).

Modo de administração

Via subcutânea.

As instruções de utilização, manuseamento e eliminação encontram-se na secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipocalcemia não tratada, grave (ver secção 4.4).

Lesões não cicatrizadas resultantes de cirurgia dentária ou oral.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Suplementação de Cálcio e Vitamina D

É necessário administrar um suplemento de cálcio e vitamina D em todos os doentes a menos que exista hipercalcemia (ver secção 4.2).

Hipocalcemia

A hipocalcemia pré-existente deve ser corrigida antes de se iniciar a terapêutica com XGEVA. A hipocalcemia pode ocorrer em qualquer altura durante o tratamento com XGEVA. Devem ser realizadas monitorizações dos níveis de cálcio (i) antes da dose inicial de XGEVA, (ii) dentro de duas semanas após a dose inicial, (iii) se ocorrerem sintomas suspeitos de hipocalcemia (sobre os sintomas ver secção 4.8). Devem ser consideradas monitorizações adicionais dos níveis de cálcio durante o tratamento de doentes com fatores de risco para desenvolver hipocalcemia, ou se por outro motivo indicado com base na condição clínica do doente.

Os doentes devem ser encorajados a notificar sintomas indicativos de hipocalcemia. No caso de ocorrência de hipocalcemia enquanto decorrer o tratamento com XGEVA, poderá ser necessário administrar um suplemento adicional de cálcio e monitorização adicional.

No período após comercialização, foram notificados casos de hipocalcemia sintomática grave (incluindo casos fatais) (ver secção 4.8), com a maioria dos casos a ocorrer nas primeiras semanas de início do tratamento, mas pode ocorrer mais tarde.

Compromisso renal

Os doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou em diálise apresentam um risco maior de desenvolverem hipocalcemia. Os riscos de desenvolver hipocalcemia e correspondente elevação da hormona paratiroideia aumentam com o aumento do grau de compromisso renal. Recomenda-se monitorização regular dos níveis de cálcio nestes doentes.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

A ONM tem sido frequentemente notificada em doentes a receber XGEVA (ver secção 4.8).

O início do tratamento/novo tratamento deve ser adiado em doentes com lesões abertas, não cicatrizadas, de tecidos moles na boca. Uma avaliação dentária com dentísteria preventiva e uma avaliação individual do risco-benefício são recomendadas antes do tratamento com XGEVA.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados quando é avaliado o risco de um doente desenvolver ONM:

- potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos altamente potentes), a via de administração (maior risco para administração parenteral) e dose cumulativa de terapia de reabsorção óssea.
- cancro, condições comórbidas (por exemplo, anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo.
- terapias concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia da cabeça e pescoço.
- higiene oral deficiente, doença periodontal, próteses mal ajustadas, doença dentária pré-existente, procedimentos dentários invasivos (por exemplo extrações dentárias).

Todos os doentes devem ser encorajados a manter boas práticas de higiene oral, efetuar *check-ups* dentários de rotina e notificar imediatamente qualquer sintoma oral como mobilidade dentária, dor ou edema, ou não cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com XGEVA. Durante o tratamento, só devem ser realizados procedimentos dentários invasivos após uma cuidadosa consideração e deve ser evitada a proximidade com administração de XGEVA.

O plano de gestão de doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em colaboração próxima entre o médico e um dentista ou um cirurgião oral com experiência em ONM. Devem ser consideradas interrupções temporárias do tratamento com XGEVA até a situação estar resolvida e, se possível, os fatores de risco serem mitigados.

Osteonecrose do canal auditivo externo

A osteonecrose do canal auditivo externo tem sido notificada associada à utilização de denosumab. Potenciais fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infecção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com denosumab, que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infecções crônicas do ouvido.

Fraturas atípicas do fémur

Têm sido notificadas fraturas atípicas do fémur em doentes a receber XGEVA (ver secção 4.8). As fraturas atípicas do fémur podem ocorrer após um traumatismo ligeiro ou sem traumatismo em regiões femorais subtrocantéricas e diafisárias. Estes acontecimentos são caracterizados por alterações radiográficas específicas. Fraturas atípicas do fémur têm também sido notificadas em doentes com certas comorbilidades (por exemplo, deficiência em vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatase) e com a utilização de certos agentes farmacêuticos (por exemplo, bifosfonatos; glucocorticoides, inibidores da bomba de prótons). Estes acontecimentos também ocorreram sem terapia anti-reabsortiva. Fraturas semelhantes notificadas em associação com bifosfonatos são frequentemente bilaterais; por isso o fémur contra-lateral deve ser examinado nos doentes tratados com denosumab que têm uma fratura da diáfise do fémur. A descontinuação do tratamento com XGEVA em doentes com suspeita de terem uma fratura atípica do fémur deve ser considerada após avaliação do doente baseada numa análise individual de risco-benefício. Durante o tratamento com XGEVA, os doentes devem ser aconselhados a notificar novas ou raras dores na coxa, anca ou virilha. Os doentes que apresentem estes sintomas devem ser avaliados para uma fratura incompleta do fémur.

Doentes em desenvolvimento ósseo

XGEVA não é recomendado em doentes em desenvolvimento ósseo (ver secção 4.2). Foi notificada hipercalcemia clinicamente significativa em doentes em desenvolvimento ósseo tratados com XGEVA semanas a meses após descontinuação do tratamento.

Outras

Os doentes em tratamento com XGEVA não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos contendo denosumab (para indicações de osteoporose).

Os doentes em tratamento com XGEVA não devem ser tratados concomitantemente com bifosfonatos.

A malignização do Tumor de Células Gigantes do Osso ou progressão para doença metastática é um acontecimento não frequente e um risco conhecido em doentes com Tumor de Células Gigantes do Osso. Os doentes devem ser monitorizados para sinais radiológicos de malignidade, nova radiolucência ou osteólise. Os dados disponíveis não sugerem um risco aumentado de malignização em doentes com Tumor de Células Gigantes do Osso tratados com XGEVA.

Advertências relativamente a excipientes

XGEVA contém sorbitol. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose não devem utilizar XGEVA.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 120 mg, i.e. é essencialmente "isento de sódio".

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Em ensaios clínicos, XGEVA foi administrado em associação com o tratamento antineoplásico de referência e em indivíduos previamente tratados com bifosfonatos. Não existiram alterações clinicamente relevantes relativamente às concentrações séricas e à farmacodinâmica do denosumab (creatinina ajustada para o N-telopeptídeo urinário, NTxU/Cr) provocadas pela utilização concomitante de quimioterapia e/ou terapia hormonal ou pela exposição prévia a bifosfonatos por via intravenosa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de XGEVA em mulheres grávidas. Um estudo em macacos cinomolgos, com administrações durante a gravidez, demonstrou toxicidade reprodutiva com exposições de AUC 12 vezes superiores à dose utilizada em humanos (ver secção 5.3).

Não é recomendada a utilização de XGEVA em mulheres grávidas e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizem contraceção altamente eficaz. As mulheres devem ser aconselhadas a não engravidar durante e pelo menos 5 meses após tratamento com XGEVA. Quaisquer efeitos de XGEVA são passíveis de serem maiores durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez uma vez que os anticorpos monoclonais são transportados através da placenta de uma forma linear à medida que a gravidez progride, com a maior quantidade a ser transferida durante o terceiro trimestre.

Amamentação

Desconhece-se se denosumab é excretado no leite humano. Estudos com ratinhos *knockout* sugerem que a ausência do RANKL durante a gravidez pode interferir com a maturação da glândula mamária conduzindo a uma alteração do aleitamento no pós-parto (ver secção 5.3). Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com XGEVA tendo em conta o benefício da amamentação para o recém-nascido/lactente e o benefício da terapêutica com XGEVA para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de denosumab na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de XGEVA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No geral o perfil de segurança de XGEVA é consistente em todas as indicações aprovadas.

Tem sido notificada com frequência hipocalcemia após a administração de XGEVA, na maioria dos casos nas 2 primeiras semanas. A hipocalcemia pode ser grave e sintomática (ver secção 4.8 – descrição das reações adversas selecionadas). A diminuição do cálcio sérico foi geralmente bem controlada com suplementação de cálcio e vitamina D. A reação adversa mais comum com XGEVA é dor musculoesquelética.

A segurança de XGEVA foi avaliada em:

- 5.931 doentes com neoplasias avançadas envolvendo o osso, em ensaios clínicos controlados por substância ativa, examinando a eficácia e segurança do XGEVA *versus* o ácido zoledrónico na prevenção da ocorrência de acontecimentos ósseos.
- 523 doentes com tumor de células gigantes do osso a participar em ensaios clínicos de braço único que examinaram a eficácia e segurança de XGEVA.

As reações adversas identificadas nestes ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização são apresentadas na tabela 1.

Resumo em tabela das reações adversas

Utilizou-se a seguinte convenção para a classificação das reações adversas notificadas com base em taxas de incidência em três estudos clínicos de fase III e em dois de fase II (ver tabela 1): muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada agrupamento de frequências e classe de sistemas de órgãos.

Tabela 1: Reações adversas notificadas em doentes com neoplasias avançadas com envolvimento ósseo ou com tumor de células gigantes do osso

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Categoria de frequência	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade a fármacos ¹
	Raros	Reação anafilática ¹
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hipocalcemia ^{1, 2}
	Frequentes	Hipofosfatemia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
	Frequentes	Extração dentária
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Hiperidrose
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética ¹
	Frequentes	Osteonecrose da mandíbula ¹
	Raros Desconhecido	Fratura atípica do fêmur ¹ Osteonecrose do canal auditivo externo ^{3,4}

¹ Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas

² Ver secção outras populações especiais

³ Ver secção 4.4

⁴ Efeito de classe

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipocalcemia

Em três ensaios clínicos de fase III controlados por substância ativa em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo, foi notificada hipocalcemia em 9,6% dos doentes tratados com XGEVA e em 5,0% dos doentes tratados com ácido zoledrónico.

Foi observada uma diminuição de grau 3 nos níveis séricos de cálcio em 2,5% dos doentes tratados com XGEVA e em 1,2% dos doentes tratados com ácido zoledrónico. Foi observada uma diminuição de grau 4 nos níveis séricos de cálcio em 0,6% dos doentes tratados com XGEVA e em 0,2% dos doentes tratados com ácido zoledrónico (ver secção 4.4).

Em dois ensaios clínicos de fase II de braço único em doentes com tumor ósseo de células gigantes, foi notificada hipocalcemia em 5,7% dos doentes. Nenhum dos acontecimentos adversos foi considerado grave.

No período pós-comercialização, foram notificados casos de hipocalcemia sintomática grave (incluindo casos fatais), com a maioria dos casos a ocorrerem nas primeiras semanas de início do tratamento. Exemplos de manifestações clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluem prolongamento do intervalo QT, tetania, convulsões e estado mental alterado (incluindo coma) (ver secção 4.4). Sintomas de hipocalcemia em estudos clínicos incluíram parestesias ou rigidez muscular, contrações, espasmos ou câibras musculares.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

Em ensaios clínicos, a incidência de ONM foi maior com o tempo de exposição; ONM também foi diagnosticada após a interrupção do tratamento com XGEVA com a maioria dos casos a ocorrer no espaço de 5 meses após a última dose. Foram excluídos dos ensaios clínicos doentes com história prévia de ONM ou osteomielite da mandíbula, com uma condição dentária ou mandibular ativa que requeriam cirurgia oral, com cirurgia dentária/oral não cicatrizada, ou com qualquer tratamento dentário intensivo planeado.

Nas fases de tratamento primárias dos três ensaios clínicos de fase III controlados por substância ativa em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo, foi confirmada ONM em 1,8% dos doentes tratados com XGEVA (mediana de exposição de 12,0 meses; intervalo 0,1 – 40,5) e em 1,3% dos doentes tratados com ácido zoledrónico. As características destes casos foram similares entre os grupos de tratamento. Entre os indivíduos com ONM confirmada, a maioria (81% em ambos os grupos de tratamento) tinham historial de extração dentária, higiene oral deficiente, e/ou utilização de dispositivos médicos dentários. A maioria dos indivíduos estava a ser sujeita ou tinha sido sujeita a quimioterapia.

Os ensaios clínicos em doentes com cancro da mama ou da próstata incluíram uma extensão da fase de tratamento com XGEVA (mediana de exposição global de 14,9 meses; intervalo 0,1 – 67,2). ONM foi confirmada em 6,9% dos doentes com cancro da mama e cancro da próstata durante a fase de extensão do tratamento.

A incidência total ajustada doente-ano da ONM confirmada foi de 1,1% durante o primeiro ano de tratamento, de 3,7% no segundo ano e de 4,6% por ano posteriormente. O tempo mediano para ONM foi de 20,6 meses (intervalo: 4 – 53).

Em dois ensaios clínicos de fase II de braço único em doentes com tumor ósseo de células gigantes, ONM ocorreu em 2,3% (12 de 523) dos doentes tratados com XGEVA (mediana de exposição global de 20,3 meses; intervalo 0 – 83,4). A incidência ajustada doente-ano de ONM foi de 0,2% durante o primeiro ano de tratamento e 1,7% no segundo ano. O tempo mediano até ONM foi de 19,4 meses (intervalo: 11 – 40). Com base no tempo de exposição, os dados são insuficientes em doentes com tumor ósseo de células gigantes para avaliar o risco de ONM para além dos 2 anos.

Num ensaio clínico de fase III em doentes com cancro da próstata não-metastizado (uma população de doentes para a qual o XGEVA não está indicado), com exposição ao tratamento mais prolongada até 7 anos, a incidência ajustada doente-ano de ONM confirmada foi de 1,1% no primeiro ano de tratamento, 3,0% no segundo ano, e 7,1% por ano posteriormente.

Reações de hipersensibilidade relacionadas com o medicamento

No período pós-comercialização, foram notificadas em doentes que receberam XGEVA, reações de hipersensibilidade, incluindo eventos raros de reações anafiláticas.

Fraturas atípicas do fémur

No programa de ensaios clínicos, foram notificadas raramente fraturas atípicas do fémur em doentes tratados com denosumab (ver secção 4.4).

Dor musculoesquelética

Dor musculoesquelética, incluindo casos graves, têm sido notificados em doentes a receber XGEVA na fase pós-comercialização. Nos ensaios clínicos, a dor musculoesquelética foi muito frequente tanto no grupo de tratamento com denosumab como com ácido zoledrónico. A dor musculoesquelética que levou à descontinuação do tratamento em estudo foi pouco frequente.

População pediátrica

XGEVA foi estudado num ensaio aberto que aleatorizou 18 adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso. Com base nestes dados limitados, o perfil de acontecimentos adversos parece ser similar ao dos adultos.

Outras populações especiais

Compromisso renal

Num ensaio clínico com doentes sem neoplasia avançada com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min ou em diálise), houve um risco maior de desenvolver hipocalcemia na ausência de suplementos de cálcio. O risco de desenvolver hipocalcemia durante o tratamento com XGEVA é maior com o aumento do grau de compromisso renal. Num estudo clínico em doentes sem cancro avançado, 19% dos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) e

63% dos doentes em diálise desenvolveram hipocalcemia apesar da suplementação com cálcio. A incidência global de hipocalcemia clinicamente significativa foi de 9%.

Ao mesmo tempo também foi observado o aumento da hormona paratiroideia em doentes a receber XGEVA com compromisso renal grave ou em diálise. A monitorização dos níveis de cálcio e uma adequada toma de cálcio e vitamina D é especialmente importante em doentes com compromisso renal (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas **através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência com sobredosagem nos estudos clínicos. XGEVA foi administrado em estudos clínicos utilizando doses até 180 mg a cada 4 semanas e 120 mg semanalmente durante 3 semanas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para o tratamento de doenças ósseas – Outros medicamentos que afetam a estrutura e mineralização do osso, código ATC: M05BX04

Mecanismo de ação

O RANKL existe na forma de proteína transmembranar ou na forma de proteína solúvel. O RANKL é essencial para a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, o único tipo de célula responsável pela reabsorção óssea. Um aumento da atividade osteoclástica, estimulada pelo RANKL, constitui um mediador chave da destruição óssea na doença metastática com envolvimento ósseo e no mieloma múltiplo. Denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a ocorrência da interação entre o RANKL/RANK e resultando numa redução do número e função dos osteoclastos, diminuindo assim a reabsorção óssea e a destruição óssea induzida pelo cancro.

Os tumores de células gigantes do osso são caracterizados por células do estroma neoplásicas que expressam o RANK ligando e células gigantes de osteoclastos que expressam o RANK. Em doentes com tumor de células gigantes do osso, o denosumab liga-se ao RANK ligando, reduzindo significativamente ou eliminando as células gigantes tipo osteoclastos. Consequentemente, a osteólise é reduzida e o estroma tumoral proliferativo é substituído por novo tecido ósseo denso, não proliferativo, diferenciado.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos de fase II em doentes com neoplasias avançadas com envolvimento ósseo, a terapêutica subcutânea (SC) de XGEVA administrada a cada 4 semanas ou a cada 12 semanas, resultou numa redução rápida nos marcadores de reabsorção óssea (NTxu/Cr, CTx sérico), com uma mediana de redução de aproximadamente 80% para a NTxu/Cr a ocorrer no espaço de uma semana, independentemente do tratamento prévio com bifosfonatos ou do valor de base para o nível de NTxu/Cr. Nos ensaios clínicos de fase III, a mediana das reduções de aproximadamente 80% manteve-se na NTxu/Cr 3 meses após o tratamento em 2.075 doentes com neoplasia em estado avançado tratados com XGEVA e que nunca tenham sido tratados por via intravenosa (IV) com bifosfonatos.

Imunogenicidade

Não se observaram anticorpos neutralizantes nos estudos clínicos com XGEVA. Utilizando um doseamento imunológico sensível < 1% dos doentes tratados com denosumab até 3 anos apresentaram

um teste positivo para anticorpos não neutralizantes de ligação sem qualquer evidência de alteração da farmacocinética, toxicidade ou da resposta clínica.

Eficácia clínica em doentes com metástases ósseas de tumores sólidos

A eficácia e segurança de 120 mg de XGEVA SC a cada 4 semanas ou 4 mg de ácido zoledrónico (dose ajustada para a função renal diminuída) IV a cada 4 semanas foram comparadas em três estudos aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por substância ativa, em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo que nunca tinham sido tratados por via IV com bifosfonatos: adultos com cancro da mama (estudo 1), outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo (estudo 2), e cancro da próstata resistente a castração (estudo 3). Doentes com história prévia de ONM ou osteomielite da mandíbula, uma lesão ativa dentária ou da mandíbula que necessite cirurgia oral, cirurgia dentária/oral não cicatrizada, ou qualquer procedimento dentário invasivo planeado, não foram elegíveis para inclusão nestes estudos. Os parâmetros primários e secundários avaliaram a ocorrência de um ou mais acontecimentos ósseos (AOs). Em estudos que demonstram a superioridade do XGEVA em relação ao ácido zoledrónico, foi oferecido XGEVA aos doentes, numa fase pré-especificada de extensão do tratamento por 2 anos.

XGEVA reduziu o risco de desenvolvimento de um AO, e o desenvolvimento de múltiplos AOs (primeiro e subsequente) em doentes com metástases ósseas de tumores sólidos (ver tabela 2).

Tabela 2: Resultados de eficácia em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo

	Estudo 1 cancro da mama		Estudo 2 outros tumores sólidos** ou mieloma múltiplo		Estudo 3 cancro da próstata		Combinado neoplasia avançada	
	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primeiro AO								
Mediana de tempo (meses)	NA	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferença na Mediana de tempo (meses)	ND		4,2		3,5		8,2	
HR (IC 95%) / 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	
Não-inferioridade / Superioridade valores- <i>p</i>	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Proporção de doentes (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primeiro e subsequente AO*								
Mediana do número/doente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Relação da taxa de (IC 95%) / 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	
Superioridade valores- <i>p</i>	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR por Ano	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81

	Estudo 1 cancro da mama		Estudo 2 outros tumores sólidos** ou mieloma múltiplo		Estudo 3 cancro da próstata		Combinado neoplasia avançada	
Primeiro AO ou HCM								
Mediana de tempo (meses)	NA	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (IC 95%) / 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	
Superioridade valores- <i>p</i>	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primeira radiação óssea								
Mediana de tempo (meses)	NA	NA	NA	NA	NA	28,6	NA	33,2
HR (IC 95%) / 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	
Superioridade valor- <i>p</i>	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

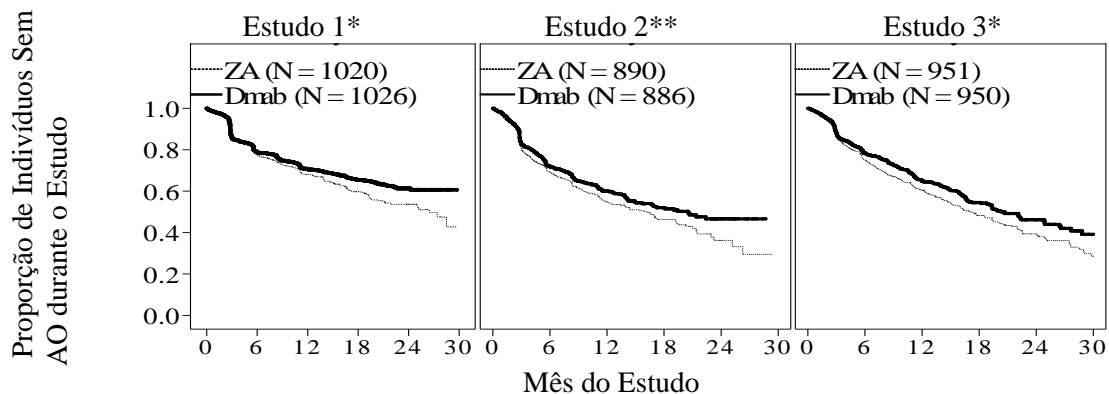
NA = não alcançado; ND = não disponível; HCM = hipercalemia de neoplasia; SMR = taxa de morbidade esquelética; HR = *Hazard Ratio* (Taxa de risco); RRR = Redução do Risco Relativo †Os valores de *p* ajustados são apresentados para os Estudos 1, 2 e 3 (objetivos: primeiro AO e primeiro e subsequentes AOs); *Diz respeito a todos os acontecimentos esqueléticos ao longo do tempo; apenas acontecimentos que ocorram ≥ 21 dias após a contagem do evento anterior.

** Incluindo cancro do pulmão de não-pequenas células, cancro de células renais, cancro colo-retal, cancro do pulmão de pequenas células, cancro da bexiga, cancro da cabeça e pescoço, cancro GI/genito-urinário e outros, excluindo cancro da mama e da próstata

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier referente ao tempo até ocorrência do primeiro Acontecimento Ósseo (AO) no estudo

ZA – Ácido Zoledrónico 4 mg a cada 4 semanas

Dmab – Denosumab 120 mg a cada 4 semanas



N = Número de indivíduos aleatorizados

* = Estatisticamente significativo para superioridade; ** = Estatisticamente significativo para não inferioridade

Progressão da doença e sobrevivência global

Em todos os três estudos e na análise pré-especificada dos três estudos combinados a progressão da doença foi similar entre o grupo do XGEVA e do ácido zoledrónico.

Em todos os três estudos a sobrevivência global foi equilibrada entre XGEVA e o ácido zoledrónico em doentes com neoplasias avançadas com envolvimento ósseo: doentes com cancro da mama (a taxa de risco - *hazard ratio* - e IC 95% foi 0,95 [0,81; 1,11]), doentes com cancro da próstata (a taxa de risco - *hazard ratio* - e IC 95% foi 1,03 [0,91; 1,17]), e doentes com outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo (a taxa de risco - *hazard ratio* - e IC 95% foi 0,95 [0,83; 1,08]). Uma análise

subsequente no estudo 2 (doentes com outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo) examinou a sobrevivência global para os 3 tipos de tumores utilizados para a estratificação (cancro do pulmão de não-pequenas células, mieloma múltiplo, e outro). A sobrevivência global foi mais prolongada para o XGEVA no caso do cancro do pulmão de não-pequenas células (taxa de risco - *hazard ratio* - [IC 95%] de 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) e mais prolongada para o ácido zoledrónico no caso de mieloma múltiplo (taxa de risco - *hazard ratio* - [IC 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) e similar entre o XGEVA e o ácido zoledrónico nos outros tipos de tumor (taxa de risco - *hazard ratio* [IC 95%] de 1,08 (0,90; 1,30); n = 894). Este estudo não efetuou o controlo dos fatores de prognóstico e dos tratamentos antineoplásicos. Numa análise pré-especificada combinada efetuada a partir dos estudos 1, 2 e 3, a sobrevivência global foi similar entre o XGEVA e o ácido zoledrónico (taxa de risco - *hazard ratio* e IC 95% 0,99 [0,91, 1,07]).

Efeito sobre a dor

O tempo até ocorrer melhoria da dor (*i.e.*, diminuição ≥ 2 pontos a partir dos valores base de referência na classificação de pior dor na escala do BPI-SF) foi semelhante para denosumab e ácido zoledrónico em cada estudo e nas análises integradas. Numa análise subsequente do conjunto de dados combinados, a mediana do tempo para o agravamento da dor (> 4 pontos na classificação de pior dor) em doentes com valores de base identificados como dor ligeira ou sem dor foi retardada para o XGEVA comparativamente com o ácido zoledrónico (198 *versus* 143 dias) (p = 0,0002).

Eficácia clínica em adultos e adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso

A segurança e eficácia de XGEVA foi estudada em dois ensaios de fase II abertos, de braço único (estudos 4 e 5) que aleatorizaram 529 doentes com tumor de células gigantes do osso que era ou irrissecável ou para o qual a cirurgia estava associada a morbilidade grave.

O estudo 4 aleatorizou 37 doentes adultos com tumor de células gigantes do osso irrissecável ou recorrente histologicamente confirmado. Os critérios de resposta incluíram eliminação das células gigantes com base na histopatologia ou ausência de progressão por radiografia.

Dos 35 doentes incluídos na análise de eficácia, 85,7% (IC 95%: 69,7; 95,2) tiveram uma resposta ao tratamento com XGEVA. Todos os 20 doentes (100%) com avaliação histológica responderam. Dos restantes 15 doentes, 10 (67%) medições radiográficas mostram nenhuma progressão da lesão afetada.

O estudo 5 aleatorizou 507 doentes adultos ou adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso e evidência de doença ativa mensurável.

Na Coorte 1 (doentes com doença cirurgicamente irrecuperável), o tempo mediano até à progressão da doença não foi atingido, 21 dos 258 doentes tratados tiveram progressão da doença. Na Coorte 2 (doentes com doença cirurgicamente recuperável cuja cirurgia planeada estava associada a morbilidade grave), 209 dos 228 doentes avaliáveis tratados com XGEVA não efetuaram cirurgia até ao mês 6. No global dos 225 doentes cuja cirurgia ao tumor de células gigantes do osso estava planeada (excluindo apenas metástases do pulmão), 109 não efetuaram qualquer cirurgia e 84 realizaram um procedimento com menor morbilidade do que o planeado no período inicial. O tempo mediano até à cirurgia foi de 261 dias.

Após aleatorização dos 305 doentes nos estudos 4 e 5 foi realizada uma revisão retrospectiva independente dos dados imagiológicos radiográficos. Cento e noventa tiveram pelo menos 1 tempo de resposta avaliável e foram incluídos na análise (tabela 3). No global, XGEVA atingiu respostas tumorais objetivas em 71,6% (IC 95% 64,6; 77,9) dos doentes (tabela 3) avaliados por qualquer uma das modalidades, com a maioria das respostas definidas por uma redução na atividade da fluorodeoxiglicose PET ou aumento na densidade medida na CT/HU, apenas 25,1% dos doentes obtiveram uma resposta pelos critérios RECIST. O tempo mediano para a resposta foi de 3,1 meses (IC 95% 2,89; 3,65). A duração mediana de resposta não foi estimável (quatro doentes experienciaram progressão da doença após uma resposta objetiva). Em 190 doentes avaliáveis para resposta tumoral objetiva, 55 doentes realizaram cirurgia a tumor ósseo de células gigantes, dos quais 40 doentes obtiveram recessão completa.

Tabela 3: Resposta objetiva ao tratamento em doentes com tumor de células gigantes do osso

	Número de doentes avaliáveis para resposta	Número de doentes com uma resposta objetiva	Proporção (%) (IC 95%) ¹
Com base na melhor resposta	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)
Densidade/Tamanho ⁴	176	134	76,1(69,1; 82,2)

¹ IC = Intervalo de Confiança Exato

² RECIST 1.1: Critérios do *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* modificados para avaliar a carga tumoral com base em tomografia computadorizada (TC)/imagiologia por ressonância magnética (IRM)

³ EORTC: Critérios da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* modificados para avaliar a resposta metabólica utilizando a tomografia por emissão de positrões com fluordeoxiglicose (FDG-PET)

⁴ Densidade/Tamanho: Critérios de Choi modificados invertidos para avaliar o tamanho e densidade tumoral utilizando as unidades Hounsfield com base na TC/IRM

Efeito sobre a dor

Após aleatorização de 282 doentes, no Estudo 5, coortes 1 e 2 combinadas, foi notificada uma redução clínica significativa na dor mais intensa (i.e., diminuição de ≥ 2 pontos desde o período de base) em 31,4% dos doentes em risco (i.e., aqueles que tinham uma dor mais intensa numa pontuação de ≥ 2 no período de base) em uma semana de tratamento, e $\geq 50\%$ na semana 5. Estas melhorias da dor mantiveram-se em todas as avaliações subsequentes. O tratamento com analgésicos antes do período de base, utilizados no coorte 1 e coorte 2, foram classificados numa escala de sete pontos, onde 74,8% dos doentes notificaram nenhuma ou pouca utilização de analgésicos (i.e., escala de analgésicos ≤ 2) e 25,2% dos doentes utilizaram opioides fortes (i.e., escala de analgésico de 3 a 7).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de submissão de resultados dos estudos com XGEVA na prevenção de acontecimentos ósseos em doentes com metástases ósseas em todos os subgrupos da população pediátrica e subgrupos de população pediátrica com idade inferior a 12 anos no tratamento de tumor de células gigantes do osso (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

No estudo 5, XGEVA foi avaliado num subgrupo de 18 adolescentes (com idades entre 13-17 anos) com tumor de células gigantes do osso que já tinha atingido maturidade óssea definida como pelo menos um osso longo maduro (e.g., encerramento das placas de crescimento epifisárias do úmero) e peso corporal de ≥ 45 kg. Numa análise interina do Estudo 5 foi observada uma resposta objetiva em quatro de seis adolescentes. Uma avaliação de investigadores notificou que todos os 18 doentes adolescentes tiveram uma melhor resposta de doença estável ou melhor (resposta completa em 2 doentes, resposta parcial em 8 doentes, e doença estável em 8 doentes). A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submeter os resultados finais deste estudo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração SC, a biodisponibilidade foi de 62%.

Biotransformação

Denosumab é composto unicamente por aminoácidos e hidratos de carbono como imunoglobulina nativa e é improvável que seja eliminado através de mecanismos de metabolismo hepático. É espetável que o seu metabolismo e eliminação sigam as vias de depuração das imunoglobulinas, resultando na degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais.

Eliminação

Em doentes com cancro avançado, que receberam doses múltiplas de 120 mg a cada 4 semanas observou-se uma acumulação de aproximadamente 2 vezes nas concentrações séricas de denosumab,

tendo o estado estacionário sido alcançado por 6 meses, o que é consistente com a farmacocinética tempo-independente. Em doentes com tumor de células gigantes do osso que receberam 120 mg a cada 4 semanas com uma dose de carga nos dias 8 e 15, foram atingidos níveis estáveis dentro do primeiro mês de tratamento. Entre as semanas 9 e 49, os níveis medianos alteraram em menos de 9%. Em indivíduos que descontinuaram as 120 mg a cada 4 semanas, a semivida mediana foi de 28 dias (variando entre 14 e 55 dias).

A análise farmacocinética populacional não indicou alterações clinicamente significativas na exposição sistémica de denosumab no estado de equilíbrio no que diz respeito à idade (18 a 87 anos), raça/etnicidade (foram analisados Negros, Hispânicos, Asiáticos e Caucasianos), género ou tipo de tumor sólido. O aumento de peso corporal foi associado à diminuição da exposição sistémica, e vice-versa. As alterações não foram consideradas clinicamente relevantes, uma vez que os efeitos farmacodinâmicos baseados nos marcadores de remodelação óssea foram consistentes num intervalo alargado de peso corporal.

Linearidade/não linearidade

Num amplo intervalo de doses, o denosumab apresentou uma farmacocinética não linear, contudo, o aumento é aproximadamente proporcional para exposição a doses de 60 mg (ou 1 mg/kg) e superiores. A não linearidade deve-se provavelmente a uma importante via de eliminação saturada, mediada por valores alvo a baixas concentrações.

Compromisso renal

Em estudos com denosumab (60 mg, n = 55 e 120 mg, n = 32) em doentes sem neoplasia em estado avançado mas com graus variáveis da função renal, incluindo doentes a fazer diálise, o grau de compromisso renal não teve qualquer efeito na farmacocinética do denosumab; logo não é necessário ajustes de dose para compromisso renal. Não é necessário efetuar monitorização renal com doses de XGEVA.

Compromisso hepático

Não se efetuou qualquer estudo específico em doentes com compromisso hepático. Em geral, os anticorpos monoclonais não são eliminados através de mecanismos de metabolismo hepático. Não é de esperar que a farmacocinética de denosumab seja afetada pelo compromisso hepático.

População geriátrica

Na sua globalidade não foram observadas diferenças entre os doentes idosos e os doentes mais jovens relativamente à segurança ou eficácia. Estudos clínicos controlados de XGEVA em doentes de idade superior a 65 anos, com neoplasias avançadas com envolvimento ósseo revelaram eficácia e segurança semelhante nos doentes idosos e jovens. Nos doentes idosos não é necessário efetuar ajuste da dose.

População pediátrica

O perfil farmacocinético nas populações pediátricas não foi avaliado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dado que a atividade biológica do denosumab em animais é específica para primatas não-humanos, a avaliação de organismos geneticamente modificados como ratinhos (*knockout*) ou a utilização de outros inibidores biológicos da via RANK/RANKL, tais como o composto de osteoprotegerina ligada à OPG-Fc e a RANK-Fc, foram utilizados para avaliar as propriedades farmacodinâmicas do denosumab em modelos de roedores.

Em modelos de rato com metástases ósseas do cancro da mama humano com recetor de estrogénio positivo e negativo, cancro da próstata e cancro do pulmão de não-pequenas células, a OPG-Fc reduziu as lesões osteolíticas, osteoblásticas e osteolíticas/osteoblásticas, retardou a formação de novas metástases ósseas, e reduziu o crescimento tumoral esquelético. Quando a OPG-Fc foi associada a terapia hormonal (tamoxifeno) ou quimioterapia (docetaxel) nestes modelos, ocorreu uma inibição aditiva do crescimento tumoral ósseo, respetivamente no cancro da mama, próstata e pulmão. Num

modelo animal de indução de tumor mamário em ratos, a RANK-Fc reduziu a proliferação no epitélio mamário resultante de indução hormonal e atrasou a formação do tumor.

Não foram avaliados testes padrão para investigar o potencial de genotoxicidade de denosumab, já que os referidos testes não são relevantes para esta molécula. Contudo, dada a sua natureza, é improvável que denosumab possua qualquer potencial de genotoxicidade.

O potencial carcinogénico de denosumab não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida em macacos cinomolgos, as doses de denosumab que resultaram em exposições sistémicas 2,7 a 15 vezes superiores à dose humana recomendada não tiveram impacto na fisiologia cardiovascular, na reprodução masculina ou feminina, nem produziram toxicidade específica em órgãos alvo.

Num estudo com macacos cinomolgos com administração de denosumab durante um período equivalente ao primeiro trimestre de gravidez, as doses de denosumab resultaram em exposições sistémicas 9 vezes superiores à dose humana recomendada não induziram toxicidade materna ou danos fetais durante o período equivalente ao primeiro trimestre, apesar dos gânglios linfáticos fetais não terem sido examinados.

Num outro estudo em macacos cinomolgos com exposição sistémica a doses de denosumab 12 vezes mais elevadas do que em humanos durante a gravidez, aumentou o número de nados mortos e a mortalidade pós-natal; um crescimento anormal do osso resultando na redução da força do osso, redução da hematopoiese e mau alinhamento da dentição; ausência de gânglios linfáticos periféricos; e redução do crescimento neonatal. Não foi estabelecido um grau de frequência de efeitos adversos para efeitos reprodutores. Depois de um período de 6 meses após o nascimento, as alterações relacionadas com o osso mostraram melhorias e não existiu qualquer efeito na erupção da dentição. No entanto, persistiram os efeitos nos gânglios linfáticos e mau alinhamento dentário, e mineralização mínima a moderada em tecidos múltiplos foi observada num animal (sem certeza de existir relação com o tratamento). Não houve evidência de danos maternos anteriores ao parto, efeitos adversos maternos ocorreram de uma forma não frequente durante o parto. O desenvolvimento da glândula mamária materna foi normal.

Em estudos pré-clínicos sobre a qualidade do osso em macacos a fazerem tratamento a longo prazo com denosumab, as diminuições da remodelação óssea foram associadas a melhoria da resistência óssea e a histologia normal do osso.

Em ratinhos macho modificados por engenharia genética de modo a exprimirem o huRANKL (ratinhos *knock-in*), os quais foram sujeitos a fratura transcortical, denosumab atrasou a remoção de cartilagem e a remodelação do calo da fratura em comparação com o controlo, mas a resistência biomecânica não foi adversamente afetada.

Em estudos pré-clínicos realizados em ratinhos *knockout* com falta de RANK ou RANKL, observou-se a ausência de lactação devido à inibição da maturação das glândulas mamárias (desenvolvimento lóbulo-alveolar da glândula durante a gravidez) tendo também apresentado insuficiente formação de gânglios linfáticos. Os ratinhos recém-nascidos *knockout* com RANK ou RANKL apresentaram diminuição do peso corporal, redução do crescimento ósseo, alteração das placas de crescimento e ausência de erupção dentária. Foram também observadas reduções do crescimento ósseo, alteração das placas de crescimento e diminuição da erupção dentária em estudos de ratinhos recém-nascidos administrados com inibidores do RANKL, tendo estas alterações sido parcialmente reversíveis quando a administração do inibidor do RANKL foi descontinuada. Os primatas adolescentes aos quais se administrou uma dose de denosumab 2,7 e 15 vezes (dose de 10 e 50 mg/kg) superior à exposição clínica apresentaram placas de crescimento anormais. Assim, o tratamento com denosumab pode comprometer o crescimento ósseo em crianças com placas de crescimento abertas e pode inibir a erupção da dentição.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético, glacial*

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)*

Sorbitol (E420)

Água para preparações injetáveis

* O tampão de acetato é formado misturando ácido acético com hidróxido de sódio

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

XGEVA pode ser conservado até 30 dias à temperatura ambiente (até 25°C) na embalagem de origem. Uma vez retirado do frigorífico, XGEVA deve ser utilizado no prazo de 30 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,7 ml de solução em frasco para injetáveis de utilização única (vidro tipo I) com rolha (fluoropolímero revestido elastomericamente) e selo (alumínio) destacável.

Embalagem com uma, três ou quatro unidades.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da administração, a solução de XGEVA deve ser inspecionada visualmente. A solução pode conter quantidades vestigiais de partículas proteínicas translúcidas a esbranquiçadas. Não injete a solução se esta estiver turva ou descolorada. Não agite excessivamente. Para evitar desconforto no local de injeção, permita que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente (até 25°C) antes de injetar e injete lentamente. Injete o conteúdo total do frasco para injetáveis. É recomendável a utilização de uma agulha de calibre 27 gauge para a administração de denosumab. Não torne a perfurar o frasco para injetáveis.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/703/001

EU/1/11/703/002

EU/1/11/703/003

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 13 de julho de 2011

Data da última renovação: 4 de abril de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemanha

Amgen Inc. (ATO)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320
Estados Unidos da América

Amgen Manufacturing Limited (AML)
State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Porto Rico 00777

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subseqüentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá assegurar que o cartão lembrete relacionado com a osteonecrose da mandíbula é implementado.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

XGEVA 120 mg solução injetável
denosumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de denosumab em 1,7 ml de solução (70 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Ácido acético, glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420) e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 frasco para injetáveis de utilização única.

3 frascos para injetáveis de utilização única.

4 frascos para injetáveis de utilização única.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via subcutânea.

Não agitar excessivamente.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/703/001– 1 embalagem
EU/1/11/703/002– 4 embalagens
EU/1/11/703/003– 3 embalagens

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

xgeva

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

XGEVA 120 mg injetável
denosumab

SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1,7 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

XGEVA 120 mg solução injetável denosumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- O seu médico vai-lhe dar um cartão lembrete, que contém informações de segurança importantes que você precisa de saber antes e durante o seu tratamento com XGEVA.

O que contém este folheto:

1. O que é XGEVA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar XGEVA
3. Como utilizar XGEVA
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar XGEVA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é XGEVA e para que é utilizado

XGEVA contém denosumab, uma proteína (anticorpo monoclonal) que atua de modo a abrandar a destruição do osso causada pelo facto do cancro se ter espalhado para o osso (metástases ósseas) ou por tumor de células gigantes do osso.

XGEVA é utilizado em adultos com cancro para evitar complicações graves causadas por metástases ósseas (e.g. fratura, pressão da espinal medula ou a necessidade de receber radioterapia ou ser submetido a cirurgia). XGEVA também é utilizado para tratar tumor de células gigantes do osso, que não pode ser tratado através de cirurgia ou quando a cirurgia não é a melhor opção, em adultos e adolescentes cujos ossos já pararam de crescer.

2. O que precisa de saber antes de utilizar XGEVA

Não utilize XGEVA

- se tem alergia ao denosumab ou a qualquer outro componente de XGEVA.

O seu profissional de saúde não lhe administrará XGEVA se tiver um nível muito baixo de cálcio no seu sangue e caso este baixo nível de cálcio não tenha sido tratado.

O seu profissional de saúde não lhe irá administrar XGEVA se tiver lesões abertas, não cicatrizadas, originadas por cirurgia dentária ou oral.

Advertências e precauções

Suplementação de cálcio e vitamina D

Deve tomar suplementos de cálcio e de vitamina D enquanto estiver em tratamento com XGEVA a menos que a sua concentração de cálcio no sangue seja elevada. O seu médico irá falar consigo sobre esta questão. Se o nível de cálcio no seu sangue estiver baixo, o seu médico pode decidir dar-lhe suplementos de cálcio antes de iniciar o tratamento com XGEVA.

Níveis baixos de cálcio no sangue

Por favor, informe o seu médico imediatamente se tiver espasmos, contrações, ou câibras nos músculos e/ou dormência ou formigamento nos seus dedos das mãos e dos pés ou em torno da sua boca e/ou convulsões, confusão ou perda de consciência durante o tratamento com XGEVA. Poderá ter níveis baixos de cálcio no seu sangue.

Informe o seu médico se tem ou teve problemas graves nos rins, insuficiência renal ou se já precisou de diálise, o que poderá aumentar o seu risco de vir a ter níveis baixos de cálcio no sangue, especialmente se não tomar suplementos de cálcio.

Problemas com a sua boca, dentes ou mandíbula

Um efeito secundário denominado osteonecrose da mandíbula (lesões ósseas na mandíbula) tem sido frequentemente notificado (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes a receber injeções de XGEVA para doenças oncológicas. A osteonecrose da mandíbula também pode surgir após ter interrompido o tratamento.

É importante que tente prevenir que a osteonecrose da mandíbula se desenvolva uma vez que pode ser uma situação médica dolorosa que pode ser difícil de tratar. De forma a reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, há algumas precauções que deve tomar.

Antes de receber tratamento, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se tem algum problema na sua boca ou dentes. O seu médico deve adiar o início do seu tratamento se tiver lesões abertas, não cicatrizadas, na sua boca, originadas por procedimentos dentários ou cirurgia oral. O seu médico poderá recomendar um exame dentário antes de iniciar o seu tratamento com XGEVA.

Enquanto estiver a ser tratado, deve manter uma boa higiene oral e efetuar *check-ups* dentários de rotina. Se usar próteses dentárias deve assegurar-se que estas estão ajustadas.

Se estiver a fazer um tratamento dentário ou se for submetido a cirurgia dentária (por exemplo, remoção de um dente), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e diga ao seu dentista que está a ser tratado com XGEVA.

Contacte imediatamente o seu médico e dentista se tiver qualquer problema com a sua boca ou dentes, tais como dentes a abanar, dor ou inchaço, ferida que não cicatriza ou supuração, uma vez que estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

Os doentes que estão a fazer quimioterapia e/ou radioterapia, estão a tomar esteróides ou medicamentos antiangiogénicos (utilizados no tratamento do cancro), estão a realizar cirurgia dentária, que não efetuam tratamentos dentários de rotina ou têm doença das gengivas, são fumadores podem ter um risco acrescido de desenvolver osteonecrose da mandíbula.

Fraturas ósseas invulgares da coxa

Algumas pessoas desenvolveram fraturas invulgares no seu osso da coxa durante o tratamento com XGEVA. Contacte o seu médico se sentir uma dor nova ou invulgar na sua anca, virilha ou coxa.

Crianças e adolescentes

XGEVA não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, excepto para adolescentes com tumor de células gigantes do osso cujos ossos pararam de crescer. A utilização

de XGEVA não foi estudada em crianças e adolescentes com outros cânceros que se espalham para o osso.

Outros medicamentos e XGEVA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. É especialmente importante que informe o seu médico se estiver a ser tratado com

- outro medicamento contendo denosumab
- um bifosfonato

Não deve tomar XGEVA conjuntamente com outros medicamentos contendo denosumab ou bifosfonatos.

Gravidez e amamentação

XGEVA não foi testado em mulheres grávidas. É importante informar o seu médico se estiver grávida, achar que está grávida, ou planejar engravidar. Não é recomendado utilizar XGEVA se estiver grávida. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos de contraceção eficazes enquanto estiverem em tratamento com XGEVA e pelo menos até 5 meses após ter parado o tratamento com XGEVA.

Se ficar grávida durante o tratamento com XGEVA ou a menos de 5 meses após ter parado o tratamento com XGEVA, por favor informe o seu médico.

Desconhece-se se XGEVA é excretado no leite materno. É importante informar o seu médico se estiver a amamentar ou se planejar fazê-lo. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deverá parar de amamentar ou se deverá parar de utilizar XGEVA, tendo em consideração o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de XGEVA para a mãe.

Se está a amamentar durante o tratamento com XGEVA, por favor informe o seu médico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de XGEVA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

XGEVA contém sorbitol

Se o seu médico lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento, uma vez que contém sorbitol (E420).

XGEVA contém sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 120 mg, i.e. é essencialmente "isento de sódio".

3. Como utilizar XGEVA

A dose recomendada de XGEVA é de 120 mg administrada uma vez a cada 4 semanas, através de uma injeção única debaixo da pele (subcutânea). XGEVA será injetado na sua coxa, abdómen ou na face posterior do braço. Se está a ser tratado para tumor de células gigantes do osso, irá receber uma dose adicional 1 semana e 2 semanas após a primeira dose.

XGEVA deve ser administrado sob a responsabilidade de um profissional de saúde.

Não agite excessivamente.

Deve também tomar suplementos de cálcio e de vitamina D enquanto estiver a ser tratado com XGEVA. O seu médico irá falar consigo sobre este assunto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe por favor o seu médico imediatamente se desenvolver algum dos seguintes sintomas enquanto estiver a ser tratado com XGEVA:

- espasmos, contrações dos músculos, câibras dos músculos, dormência ou formigamento nos dedos das mãos e dos pés ou à volta da sua boca e/ou convulsões, confusão ou perda de consciência. Estes podem ser sinais de que está com níveis baixos de cálcio no sangue. Níveis baixos de cálcio no sangue podem também originar alterações no ritmo do seu coração denominado prolongamento do intervalo QT que pode ser visto através de um eletrocardiograma (ECG).

Informe por favor o seu médico ou dentista imediatamente caso tenha algum destes sintomas enquanto estiver a ser tratado com XGEVA ou depois de ter interrompido o seu tratamento:

- dor na boca e/ou mandíbula, inchaço ou ferida na boca ou mandíbula que não cicatriza, supuração, dormência ou sensação de peso na mandíbula, ou dente a abanar podem ser sinais de lesão óssea no maxilar (osteonecrose).

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor no osso, articulação e/ou músculo que pode por vezes ser grave,
- falta de ar,
- diarreia.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- níveis baixos de cálcio no sangue (hipocalcemia),
- níveis baixos de fosfato no sangue (hipofosfatemia),
- dor continuada e/ou ferida da boca ou mandíbula que não cicatriza (osteonecrose da mandíbula),
- extração de um dente,
- transpiração aumentada.

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):

- reações alérgicas (por exemplo, pieira ou dificuldade em respirar; inchaço da face, lábios, língua, garganta ou outras partes do corpo; erupção na pele, comichão e urticária na pele). Em casos raros, as reações alérgicas podem ser graves,
- dor nova ou invulgar na sua anca, virilha ou coxa (isto pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura do osso da coxa).

Desconhecidos (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis):

- Fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infeção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesão óssea no ouvido.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar XGEVA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

O frasco para injetáveis pode ficar fora do frigorífico até atingir a temperatura ambiente (até 25°C) antes de ser injetado. Assim tornará a injeção mais confortável. Uma vez fora do frigorífico para atingir a temperatura ambiente (até 25°C), o seu frasco para injetáveis deve ser utilizado no prazo de 30 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de XGEVA

- A substância ativa é denosumab. Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de denosumab em 1,7 ml de solução (correspondendo a 70 mg/ml).
- Os outros componentes são ácido acético, glacial, hidróxido de sódio, sorbitol (E420) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de XGEVA e conteúdo da embalagem

XGEVA é uma solução injetável num frasco para injetáveis.

Cada embalagem contém um frasco para injetáveis, três ou quatro frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

XGEVA é uma solução límpida, incolor a ligeiramente amarelada. Pode conter pequenas quantidades de partículas translúcidas a esbranquiçadas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante:

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Países Baixos

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Países Baixos

Fabricante:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Antes da administração, a solução de XGEVA deve ser inspecionada visualmente. A solução poderá conter quantidades vestigiais de partículas proteínáceas translúcidas a esbranquiçadas. Não injete a solução se esta se encontrar turva ou descolorada. Não agite excessivamente. Para evitar desconforto no local de injeção, permita que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente (25°C) antes de injetar e injete lentamente. Injete o conteúdo total do frasco para injetáveis. É recomendável a utilização de uma agulha de calibre 27 gauge para a administração de denosumab. Não torne a perfurar o frasco para injetáveis.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para denosumab (indicado na prevenção de acontecimentos ósseos associados a metástases ósseas e no tumor de células gigantes do osso), as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Não foram notificados casos de osteonecrose do canal auditivo externo para XGEVA. A osteonecrose do canal auditivo externo foi notificada em doentes tratados com denosumab (Prolia). O mecanismo subjacente é considerado similar ao da osteonecrose da mandíbula. A osteonecrose do canal auditivo externo está identificada como um risco para os bifosfonatos há alguns anos, no entanto, foi inicialmente considerada como um potencial risco para denosumab com base em apenas dois casos, um dos quais de radionecrose. A osteonecrose do canal auditivo externo está incluída nas reações adversas ao medicamento (RAMs) para os bifosfonatos, ou é proposto que esta seja incluída nas RAMs, tanto na indicação para a osteoporose como nas indicações para o cancro, como um efeito de classe. Por razões de consistência, a osteonecrose do canal auditivo externo deverá também ser incluída nas reações adversas ao medicamento (RAMs) de XGEVA, e deve ser incluída uma advertência importante nas informações do produto, semelhante à advertência que consta nas informações do produto dos bifosfonatos.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a denosumab (indicado na prevenção de acontecimentos ósseos associados a metástases ósseas e no tumor de células gigantes do osso), o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) denosumab (indicado na prevenção de acontecimentos ósseos associados a metástases ósseas e no tumor de células gigantes do osso) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.