ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XGEVA 120 mg soluzione iniettabile
XGEVA 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 120 mg di denosumab in 1,7 mL di soluzione (70 mg/mL).
Ogni siringa preriempita contiene 120 mg di denosumab in 1,0 mL di soluzione (120 mg/mL).

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in una linea cellulare di mammifero (cellule ovariche da criceto cinese) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti
Ogni 1,7 mL di soluzione contiene 78 mg di sorbitolo (E420).
Ogni 1,0 mL di soluzione contiene 37 mg di sorbitolo (E420) e 6,1 mg di L-fenilalanina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla che può contenere tracce di particelle proteinacee da traslucide a bianche.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbilità.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

XGEVA deve essere somministrato sotto la responsabilità di un operatore sanitario.

Posologia

La supplementazione di almeno 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno è necessaria in tutti i pazienti, tranne nel caso in cui sia presente ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Ai pazienti in trattamento con XGEVA deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda promemoria paziente.

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso
La dose raccomandata è 120 mg somministrati come iniezione sottocutanea singola, una volta ogni 4 settimane nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio.

Tumore a cellule giganti dell'osso
La dose raccomandata di XGEVA è 120 mg, somministrati come iniezione sottocutanea singola, una volta ogni 4 settimane nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio, con ulteriori dosi da 120 mg ai giorni 8 e 15 di trattamento nel primo mese di terapia.

I pazienti nello studio di fase II che sono stati sottoposti a resezione completa del tumore a cellule giganti dell'osso hanno ricevuto ulteriori 6 mesi di trattamento dopo l'intervento chirurgico, come previsto dal protocollo di studio.

I pazienti affetti da tumore a cellule giganti dell'osso devono essere valutati ad intervalli regolari per determinare se continuano a trarre beneficio dal trattamento. Nei pazienti nei quali la malattia è controllata da XGEVA, l'effetto dell'interruzione o della sospensione del trattamento non è stato valutato, tuttavia i dati limitati in questi pazienti non indicano un effetto rebound a seguito della sospensione del trattamento.

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 per raccomandazioni sul monitoraggio dei livelli di calcio, 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica
La sicurezza e l'efficacia di denosumab non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
La sicurezza e l'efficacia di XGEVA non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (età < 18) ad eccezione degli adolescenti (di età dai 12 ai 17 anni) con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso.

XGEVA non è raccomandato nei pazienti pediatrici (età < 18) ad eccezione degli adolescenti (di età dai 12 ai 17 anni) con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento di adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o nei quali la resezione chirurgica può provocare severa morbidità: la posologia è la stessa usata per gli adulti.

In studi condotti su animali, l'inibizione del RANK/RANK ligando (RANKL) è stata associata all'inibizione della crescita ossea ed alla mancata eruzione dentale e questi cambiamenti si sono rivelati parzialmente reversibili dopo l'interruzione dell'inibizione di RANKL (vedere paragrafo 5.3).

<u>Modo di somministrazione</u>

Per uso sottocutaneo.

XGEVA 120 mg/1,7 mL di soluzione in flaconcino monouso:
La somministrazione del flaconcino da 120 mg/1,7 mL deve essere eseguita esclusivamente da un operatore sanitario.

XGEVA 120 mg/1,0 mL di soluzione in siringa preriempita:
La somministrazione mediante la siringa preriempita da 120 mg/1,0 mL può essere effettuata da un paziente o da un caregiver adeguatamente formato da un operatore sanitario sulle tecniche di iniezione. La prima auto-somministrazione con la siringa preriempita di XGEVA deve essere supervisionata da un operatore sanitario.

Per le istruzioni sull'uso, sulla manipolazione e sullo smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia severa, non trattata (vedere paragrafo 4.4).

Lesioni non guarite da chirurgia dentale o orale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Supplemento di Calcio e Vitamina D

È importante che tutti i pazienti assumano un adeguato apporto di calcio e vitamina D, eccetto in caso di ipercalcemia (vedere paragrafo 4.2).

Ipocalcemia

L'ipocalcemia pre-esistente deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con XGEVA. L'ipocalcemia può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia con XGEVA. Il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato prima della dose iniziale di XGEVA, entro le due settimane successive alla dose iniziale, nel caso si manifestino sintomi sospetti di ipocalcemia (vedere paragrafo 4.8 per i sintomi). Un monitoraggio aggiuntivo dei livelli di calcio deve essere considerato durante la terapia nei pazienti con fattori di rischio per l'ipocalcemia, o se diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente.

I pazienti devono essere incoraggiati a riferire i sintomi indicativi di ipocalcemia. Se si sviluppa ipocalcemia durante la somministrazione di XGEVA, si rendono necessari un ulteriore supplemento di calcio e un monitoraggio addizionale.

Durante l'utilizzo post-marketing, è stata riportata ipocalcemia sintomatica severa (compresi casi fatali) (vedere paragrafo 4.8), con la maggior parte dei casi verificatisi nelle prime settimane dall'inizio della terapia, ma che possono manifestarsi successivamente.

Compromissione renale

I pazienti con severa compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min) o sottoposti a dialisi hanno un rischio maggiore di sviluppare ipocalcemia. Il rischio di sviluppare ipocalcemia e conseguenti innalzamenti dei livelli di ormone paratiroideo, aumenta con l'aumentare del grado di compromissione renale. Un regolare monitoraggio dei livelli di calcio è particolarmente importante in questi pazienti.

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

ONJ è stata riportata comunemente nei pazienti in trattamento con XGEVA (vedere paragrafo 4.8).

L'inizio del trattamento/nuovo trattamento deve essere posticipato nei pazienti con lesioni non guarite, aperte, dei tessuti molli nella bocca. Si raccomanda una visita odontoiatrica con profilassi dentale e una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale prima del trattamento con denosumab.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare ONJ:

- la potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (il rischio è più elevato con farmaci più potenti), via di somministrazione (il rischio è più elevato con la somministrazione per via parenterale) e la dose cumulativa della terapia del riassorbimento osseo.
- tumore, condizioni di comorbilità (per esempio anemia, coagulopatie, infezione), fumo.
- terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa-collo.
- scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, preesistente malattia dentale, procedure dentali invasive (per esempio estrazioni dentali).

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, ad effettuare dei controlli odontoiatrici periodici e a riportare immediatamente ogni sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore o la mancata guarigione di piaghe della bocca o la presenza di secrezioni durante il trattamento con denosumab. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive devono essere eseguite solamente dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di XGEVA.

La gestione dei pazienti che sviluppano l'ONJ deve essere effettuata in stretta collaborazione tra il medico e un dentista o un chirurgo maxillo-facciale con esperienza nel trattamento dell'ONJ. L'interruzione temporanea del trattamento con XGEVA deve essere considerata fino a risoluzione della condizione e, dove possibile, a mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riportata osteonecrosi del canale uditivo esterno con l'uso di denosumab. Tra i possibili fattori di rischio per l'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi, la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere considerata in pazienti in trattamento con denosumab che presentino sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Fratture atipiche del femore

Nei pazienti trattati con denosumab sono stati riportati casi di fratture femorali atipiche (vedere paragrafo 4.8). Le fratture femorali atipiche possono verificarsi con traumi minimi o senza traumi nelle regioni subtrocanteriche e diafisarie del femore. Questi eventi sono caratterizzati da specifici reperti radiografici. Fratture femorali atipiche sono state riportate anche in pazienti con alcune condizioni di comorbilità (per esempio carenza di vitamina D, artrite reumatoide, ipofosfatasia) ed in caso di utilizzo di determinati medicinali (per esempio bifosfonati, glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica). Questi eventi si sono verificati anche in assenza di terapia antiriassorbitiva. Fratture analoghe, riportate in associazione all'uso di bifosfonati, sono spesso bilaterali; pertanto, il femore controlaterale deve essere valutato in pazienti trattati con denosumab che hanno subito una frattura della diafisi femorale. In pazienti con sospetta frattura femorale atipica deve essere considerata l'interruzione della terapia con XGEVA, in attesa della valutazione del paziente basata sull'analisi del rapporto beneficio/rischio individuale. Durante il trattamento con denosumab, i pazienti devono essere avvertiti di riferire l'insorgenza di nuovi o insoliti dolori alla coscia, all'anca o all'inguine. I pazienti che presentano tali sintomi devono essere valutati per una frattura femorale incompleta.

Ipercalcemia dopo interruzione del trattamento in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso e nei pazienti con apparato scheletrico in crescita

Ipercalcemia clinicamente significativa che richieda il ricovero in ospedale e complicata da lesione renale acuta è stata riportata in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso trattati con XGEVA dopo settimane-mesi successivi all'interruzione del trattamento.

Dopo l'interruzione del trattamento, monitorare i pazienti per segni e sintomi di ipercalcemia, considerare la valutazione periodica del calcio nel siero e valutare di nuovo le necessità di supplementazione di calcio e vitamina D del paziente (vedere paragrafo 4.8).

XGEVA non è raccomandato nei pazienti con apparato scheletrico in crescita (vedere paragrafo 4.2). Ipercalcemia clinicamente significativa è stata riportata anche in questo gruppo di pazienti dopo settimane-mesi successivi all'interruzione del trattamento.

Altri

I pazienti che sono in trattamento con XGEVA non devono essere trattati contemporaneamente con altri medicinali contenenti denosumab (per le indicazioni di osteoporosi).

I pazienti che sono in trattamento con XGEVA non devono essere trattati contemporaneamente con i bifosfonati.

La degenerazione a malattia maligna del tumore a cellule giganti dell'osso o la progressione metastatica della malattia sono eventi non frequenti e rappresentano un rischio noto nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso. I pazienti devono essere monitorati per segni radiologici di malignità, nuova radiotrasparenza o osteolisi. I dati clinici disponibili non suggeriscono un rischio aumentato di malignità nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso trattati con XGEVA.

Avvertenze per gli eccipienti

Questo medicinale contiene sorbitolo. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 120 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Pazienti con fenilchetonuria (PKU)

XGEVA 120 mg/1,7 mL di soluzione in flaconcino monouso non contiene fenilalanina. Ai pazienti con PKU deve essere somministrato XGEVA dal flaconcino monouso contenente 120 mg in 1,7 mL di soluzione.

Ogni siringa preriempita monodose di XGEVA 120 mg/1,0 mL di soluzione contiene 6,1 mg di fenilalanina. La fenilalanina può essere dannosa per i pazienti con fenilchetonuria (PKU), una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Negli studi clinici, XGEVA è stato somministrato in associazione a trattamenti anti-tumorali standard ed in pazienti precedentemente trattati con bifosfonati. Non vi sono state alterazioni cliniche rilevanti nella concentrazione sierica minima e nella farmacodinamica di denosumab (N-telopeptide urinario aggiustato per la creatinina, uNTX/Cr) dovute alla terapia ormonale e/o alla chemioterapia concomitante o ad una precedente somministrazione endovenosa di bifosfonati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di denosumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di XGEVA non è raccomandato nelle donne in gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le donne devono essere avvisate di evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con XGEVA e per almeno 5 mesi dopo il trattamento. È probabile che eventuali effetti di XGEVA siano maggiori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, dal momento che gli anticorpi monoclonali vengono trasportati attraverso la placenta in modo lineare con l'avanzare della gravidanza, con una maggiore quantità che viene trasferita durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se denosumab sia escreto nel latte materno umano. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti su topi knockout suggeriscono che l'assenza del RANKL durante la gravidanza può interferire con la maturazione della ghiandola mammaria, causando alterazioni dell'allattamento dopo il parto (vedere paragrafo 5.3). Si deve decidere se astenersi dall'allattamento con latte materno o dalla terapia con XGEVA, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il neonato/lattante e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di denosumab sulla fertilità umana. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

XGEVA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza generale è coerente in tutte le indicazioni approvate per XGEVA.

L'ipocalcemia è stata riportata molto comunemente in seguito alla somministrazione di XGEVA per lo più entro le prime 2 settimane. L'ipocalcemia può essere severa e sintomatica (vedere paragrafo 4.8 - descrizione di reazioni avverse selezionate). Le diminuzioni delle concentrazioni di calcio nel siero sono generalmente gestite in maniera appropriata con supplemento di calcio e vitamina D. Le reazioni avverse più comuni con XGEVA sono dolore muscoloscheletrico. Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 – descrizione di reazioni avverse selezionate) sono stati osservati comunemente in pazienti trattati con XGEVA.

Tabella delle reazioni avverse

Per la classificazione delle reazioni avverse basate sui tassi di incidenza in quattro studi clinici di fase III, due di fase II e nell'ambito postmarketing è stata utilizzata la seguente convenzione (vedere tabella 1): molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza e classificazione per sistemi ed organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate in pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, mieloma multiplo o con tumore a cellule giganti dell'osso

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categoria di Frequenza	Reazioni avverse
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Nuovo tumore primitivo[1]
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità al farmaco[1]
	Raro	Reazione anafilattica[1]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Ipocalcemia[1, 2]
	Comune	Ipofosfatemia
	Non comune	Ipercalcemia dopo interruzione del trattamento in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso[3]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto Comune	Diarrea
	Comune	Estrazione dentale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi
	Non comune	Eruzioni lichenoidi da farmaci[1]
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico[1]
	Comune	Osteonecrosi della mandibola/mascella[1]
	Non comune	Frattura atipica del femore[1]
	Non nota	Osteonecrosi del canale uditivo esterno[3,4]

[1] Vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate
[2] Vedere paragrafo Altre popolazioni speciali
[3] Vedere paragrafo 4.4
[4] Effetto di classe

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipocalcemia
Negli studi clinici di prevenzione degli eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE) è stata osservata una maggiore incidenza di ipocalcemia tra i pazienti trattati con denosumab rispetto all'acido zoledronico.

La più alta incidenza di ipocalcemia è stata osservata in uno studio di fase III in pazienti con mieloma multiplo. L'ipocalcemia è stata riportata nel 16,9% dei pazienti trattati con XGEVA e nel 12,4% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 3 dei livelli sierici di calcio è stata riscontrata nell'1,4% dei pazienti trattati con XGEVA e nello 0,6% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 4 dei livelli sierici di calcio è stata riscontrata nello 0,4% dei pazienti trattati con XGEVA e nello 0,1% dei pazienti trattati con acido zoledronico.

In tre studi clinici di fase III con controllo attivo, in pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, è stata riportata l'ipocalcemia nel 9,6% dei pazienti trattati con XGEVA e nel 5,0% dei pazienti trattati con acido zoledronico.

Una diminuzione di grado 3 nei livelli sierici del calcio è stata rilevata nel 2,5% dei pazienti trattati con XGEVA e nell'1,2% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 4 nei livelli sierici del calcio è stata rilevata nello 0,6% dei pazienti trattati con XGEVA e nello 0,2% dei pazienti trattati con acido zoledronico (vedere paragrafo 4.4).

In due studi clinici di fase II a braccio singolo in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso, l'ipocalcemia è stata riportata nel 5,7% dei pazienti. Nessuno degli eventi avversi è stato considerato grave.

Durante l'utilizzo post-marketing, è stata riportata una severa ipocalcemia sintomatica (compresi casi fatali), con la maggior parte dei casi verificatisi nelle prime settimane dall'inizio della terapia. Esempi di manifestazioni cliniche di ipocalcemia sintomatica severa hanno incluso prolungamento dell'intervallo QT, tetania, crisi convulsive e alterazione dello stato mentale (incluso il coma) (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di ipocalcemia negli studi clinici hanno incluso parestesie o rigidità dei muscoli, contrazioni, spasmi e crampi muscolari.

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)
Negli studi clinici, l'incidenza di ONJ è stata più alta con una durata di esposizione più lunga; ONJ è stata anche diagnosticata dopo la fine del trattamento con XGEVA con la maggioranza dei casi verificatasi entro 5 mesi dopo l'ultima dose. I pazienti con un'anamnesi di ONJ o osteomielite della mandibola/mascella, con flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva che richiede un intervento chirurgico, un esito di chirurgia dentale/orale non risolta, o pazienti per i quali erano state pianificate procedure odontoiatriche invasive, sono stati esclusi dagli studi clinici.

Una maggiore incidenza di ONJ tra pazienti trattati con denosumab rispetto all'acido zoledronico è stata osservata negli studi clinici di prevenzione degli eventi SRE. La più alta incidenza di ONJ è stata osservata in uno studio di fase III in pazienti con mieloma multiplo. Nella fase di trattamento in doppio cieco di questo studio, l'ONJ è stata confermata nel 5,9% dei pazienti trattati con XGEVA (esposizione mediana di 19,4 mesi, range 1 - 52) e nel 3,2% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Al completamento della fase di trattamento in doppio cieco di questo studio, l'incidenza aggiustata per paziente-anno di ONJ confermata nel gruppo XGEVA (esposizione mediana di 19,4 mesi, range 1 - 52) è stata 2,0 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, 5,0 nel secondo anno ed in seguito 4,5. Il tempo mediano per l'ONJ è stato di 18,7 mesi (range: 1 - 44).

Nelle fasi di trattamento primario di tre studi clinici di fase III con controllo attivo, in pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, l'ONJ è stata confermata nell'1,8% dei pazienti trattati con XGEVA (esposizione mediana di 12,0 mesi; range: 0,1 - 40,5) e nell'1,3% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Le caratteristiche cliniche di questi casi erano simili tra i gruppi di trattamento. Tra i pazienti con ONJ confermata, la maggior parte (81% in entrambi i gruppi di trattamento) aveva una storia di estrazioni dentali, scarsa igiene orale, e/o uso di un apparecchio dentale. La maggior parte dei pazienti riceveva o aveva ricevuto chemioterapia.

Gli studi clinici su pazienti con cancro della mammella o della prostata includevano una fase di estensione del trattamento con XGEVA (esposizione complessiva mediana di 14,9 mesi; range: 0,1 - 67,2). L'ONJ è stata confermata nel 6,9% dei pazienti con cancro della mammella e cancro della prostata durante la fase di estensione del trattamento.

L'incidenza complessiva di ONJ confermata, aggiustata per paziente-anno, è stata di 1,1 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, di 3,7 durante il secondo anno e di 4,6 successivamente. Il tempo mediano all'insorgenza di ONJ è stato di 20,6 mesi (range: 4 - 53).

Uno studio osservazionale, retrospettivo, non randomizzato su 2 877 pazienti con cancro trattati con XGEVA o acido zoledronico in Svezia, Danimarca e Norvegia ha mostrato che le proporzioni di incidenza a 5 anni di ONJ clinicamente confermata erano del 5,7% (IC al 95%: 4,4 - 7,3; tempo di follow-up mediano di 20 mesi [range 0,2 - 60]) in una coorte di pazienti in trattamento con XGEVA e dell'1,4% (IC al 95%: 0,8 - 2,3; tempo di follow-up mediano di 13 mesi [range 0,1 - 60]) in una coorte separata di pazienti in trattamento con acido zoledronico. La proporzione di incidenza a 5 anni di ONJ in pazienti che passavano dal trattamento con acido zoledronico al trattamento con XGEVA era del 6,6% (IC al 95%: 4,2 - 10,0; tempo di follow-up mediano di 13 mesi [range 0,2 - 60]).

In uno studio clinico di fase III, in pazienti con cancro della prostata non metastatico (una popolazione di pazienti per la quale XGEVA non è indicato), con un'esposizione al trattamento più lunga fino a

7 anni, l'incidenza di ONJ confermata, corretta per paziente-anno, è stata di 1,1 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, di 3,0 nel secondo anno e di 7,1 successivamente.

In uno studio clinico di fase II in aperto, a lungo termine in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso (studio 6, vedere paragrafo 5.1), l'ONJ è stata confermata nel 6,8% dei pazienti, incluso un adolescente (numero mediano di 34 dosi; range 4 - 116). Al completamento dello studio, il tempo mediano nello studio, compresa la fase di follow-up per la sicurezza, è stato di 60,9 mesi (range: 0 - 112,6). L'incidenza di ONJ confermata, aggiustata per paziente-anno, è stata complessivamente di 1,5 per 100 pazienti-anno (0,2 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, 1,5 nel secondo anno, 1,8 nel terzo anno, 2,1 nel quarto anno, 1,4 nel quinto anno e 2,2 successivamente). Il tempo mediano all'insorgenza di ONJ è stato di 41 mesi (range: 11 - 96).

Lo studio 7 è stato condotto per continuare a monitorare i soggetti con GCTB sottoposti a trattamento nello studio 6 per un periodo aggiuntivo minimo di 5 anni. È stata riportata ONJ in 6 pazienti (11,8%) dei 51 pazienti esposti, con 42 dosi totali mediane di denosumab. Tre di questi casi di ONJ sono stati confermati clinicamente.

Reazioni di ipersensibilità al farmaco
Durante l'utilizzo post-marketing, in pazienti in trattamento con XGEVA sono stati riportati eventi di ipersensibilità, compresi rari eventi di reazioni anafilattiche.

Fratture atipiche del femore
Nel programma di sviluppo clinico complessivo, le fratture femorali atipiche sono state riportate con frequenza non comune nei pazienti trattati con XGEVA e il rischio aumentava con una durata del trattamento più lunga. Gli eventi si sono verificati durante il trattamento e fino a 9 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Nel programma di sviluppo clinico per GCTB, le fratture femorali atipiche sono state riportate con frequenza comune nei pazienti trattati con XGEVA. Nello studio 6, l'incidenza di AFF confermata è stata dello 0,95% (5/526) nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso. Nello studio 7 di follow-up, l'incidenza di AFF confermata è stata del 3,9% (2/51) dei pazienti esposti a denosumab.

Dolore muscoloscheletrico
Nell'ambito post-marketing il dolore muscoloscheletrico, inclusi casi severi, è stato riportato nei pazienti trattati con XGEVA. Negli studi clinici, il dolore muscoloscheletrico è stato molto comune in entrambi i gruppi di trattamento con denosumab e con acido zoledronico. Il dolore muscoloscheletrico che ha portato all'interruzione del trattamento è stato non comune.

Nuovo tumore primitivo
Nelle fasi di trattamento primario in doppio cieco di quattro studi clinici di fase III con controllo attivo, in pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, l'insorgenza di un nuovo tumore primitivo è stata riportata in 54/3691 (1,5%) pazienti trattati con XGEVA (esposizione mediana di 13,8 mesi; range: 1,0 – 51,7) e 33/3688 (0,9%) dei pazienti trattati con acido zoledronico (esposizione mediana di 12,9 mesi; range: 1,0 – 50,8).

L'incidenza cumulativa a un anno è stata dell'1,1% per denosumab e dello 0,6% per l'acido zoledronico, rispettivamente.

Non è stato rilevato alcun pattern correlato al trattamento né per singoli tumori né per raggruppamenti di neoplasie.

Nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso, l'incidenza di nuova neoplasia maligna, incluse neoplasie maligne che coinvolgono l'osso e al di fuori dell'osso, è stata del 3,8% (20/526) nello studio 6. Nello studio 7 di follow-up, l'incidenza è stata dell'11,8% (6/51) dei pazienti esposti a denosumab.

Eruzioni lichenoidi da farmaci
Nell'ambito post-marketing, nei pazienti sono state riportate eruzioni lichenoidi da farmaci (ad esempio reazioni simil-lichen planus).

Popolazione pediatrica

XGEVA è stato studiato in uno studio clinico in aperto che ha arruolato 28 adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso. Sulla base di questi dati limitati, il profilo di eventi avversi appare essere simile a quello negli adulti.

Ipercalcemia clinicamente significativa dopo interruzione del trattamento è stata riportata in ambito post-marketing in pazienti pediatrici (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Compromissione renale
In uno studio clinico in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) senza un tumore in stadio avanzato o sottoposti a dialisi, vi è stato un rischio maggiore di sviluppare ipocalcemia in assenza di supplementazione di calcio. Il rischio di sviluppare ipocalcemia durante il trattamento con XGEVA è maggiore con l'aumento del grado di compromissione renale. In uno studio clinico in pazienti non affetti da tumore in stadio avanzato, il 19% dei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) e il 63% dei pazienti sottoposti a dialisi hanno sviluppato ipocalcemia nonostante la supplementazione di calcio. L'incidenza complessiva di ipocalcemia clinicamente significativa è stata del 9%.

Conseguenti innalzamenti dei livelli dell'ormone paratiroideo sono stati osservati anche in pazienti con compromissione renale severa o che ricevono dialisi, trattati con XGEVA. Il monitoraggio dei livelli di calcio e un'adeguata supplementazione di calcio e vitamina D sono particolarmente importanti nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici. Nel corso degli studi clinici, XGEVA è stato somministrato a dosi fino a 180 mg ogni 4 settimane e 120 mg alla settimana per 3 settimane.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per trattamento delle malattie delle ossa – altri farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossea, codice ATC: M05BX04

Meccanismo d'azione

RANKL è una proteina e si presenta in forma transmembrana o in forma solubile. RANKL è essenziale per la formazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti, l'unico tipo cellulare responsabile del riassorbimento osseo. L'aumento dell'attività osteoclastica, stimolata da RANKL, è un mediatore chiave della distruzione dell'osso nella malattia ossea metastatica e nel mieloma multiplo. Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) che ha come target e lega il RANKL

con elevata affinità e specificità, prevenendo il verificarsi dell'interazione RANKL/RANK, riducendo così il numero e la funzione degli osteoclasti, con conseguente diminuzione del riassorbimento osseo e della distruzione ossea indotta dal cancro.

I tumori a cellule giganti dell'osso sono caratterizzati da cellule stromali neoplastiche che esprimono il RANK ligando e cellule giganti simili agli osteoclasti che esprimono il RANK. Nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso, denosumab si lega al RANK ligando, riducendo in modo significativo o eliminando le cellule giganti simili agli osteoclasti. Conseguentemente, l'osteolisi è ridotta e lo stroma proliferativo del tumore è sostituito da osso nuovo a struttura densa, non proliferativo, differenziato.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici di fase II in pazienti affetti da neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, la somministrazione per via sottocutanea (s.c.) di XGEVA ogni 4 settimane (Q4W) o ogni 12 settimane ha determinato una rapida riduzione dei marker del riassorbimento osseo (uNTX/Cr, CTx sierico), con diminuzioni mediane pari a circa l'80% per l'uNTX/Cr entro 1 settimana, indipendentemente da una precedente terapia con bifosfonati o dal livello di uNTX/Cr basale. Negli studi clinici di fase III di pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, riduzioni mediane pari a circa l'80% dell'uNTX/Cr sono state mantenute durante le 49 settimane del trattamento con XGEVA (120 mg ogni Q4W).

Immunogenicità

Negli studi clinici, in pazienti con tumori in stadio avanzato o in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso, non sono stati osservati anticorpi neutralizzanti verso denosumab. Sulla base dei risultati di un immunoassay sensibile, meno dell'1% dei pazienti trattati con denosumab fino a un massimo di 3 anni è risultato positivo per gli anticorpi non neutralizzanti senza alcuna evidenza di alterazione del profilo farmacocinetico, tossicologico o della risposta clinica.

Efficacia clinica e sicurezza in pazienti con metastasi ossee da tumori solidi

Efficacia e sicurezza di XGEVA 120 mg s.c., somministrato ogni 4 settimane o di acido zoledronico 4 mg e.v. (con aggiustamento della dose per funzionalità renale ridotta), somministrato ogni 4 settimane, sono state confrontate nell'ambito di tre studi randomizzati in doppio cieco, con controllo attivo, su pazienti naïve al trattamento con bifosfonati e.v. e affetti da neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso: pazienti adulti con cancro della mammella (studio 1), altri tumori solidi o mieloma multiplo (studio 2) e cancro della prostata resistente alla castrazione (studio 3). All'interno di questi studi clinici attivi controllati, la sicurezza è stata valutata in 5 931 pazienti. I pazienti con anamnesi pregressa di ONJ o osteomielite mandibolare/mascellare, flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva richiedente un intervento di chirurgia orale, una condizione dentale/orale non risolta in seguito a intervento chirurgico o pazienti che avevano in programma interventi dentali invasivi non erano eleggibili per l'arruolamento in questi studi. Gli endpoint primari e secondari hanno valutato la comparsa di uno o più eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE). Negli studi in cui è stata dimostrata la superiorità di XGEVA, rispetto all'acido zoledronico, ai pazienti è stata offerta una fase di estensione di trattamento pre-specificata, in aperto con XGEVA per 2 anni. Un SRE è stato definito come uno dei seguenti eventi: frattura patologica (vertebrale o non vertebrale), radioterapia all'osso (compreso l'uso di radioisotopi), chirurgia per l'osso o compressione del midollo spinale.

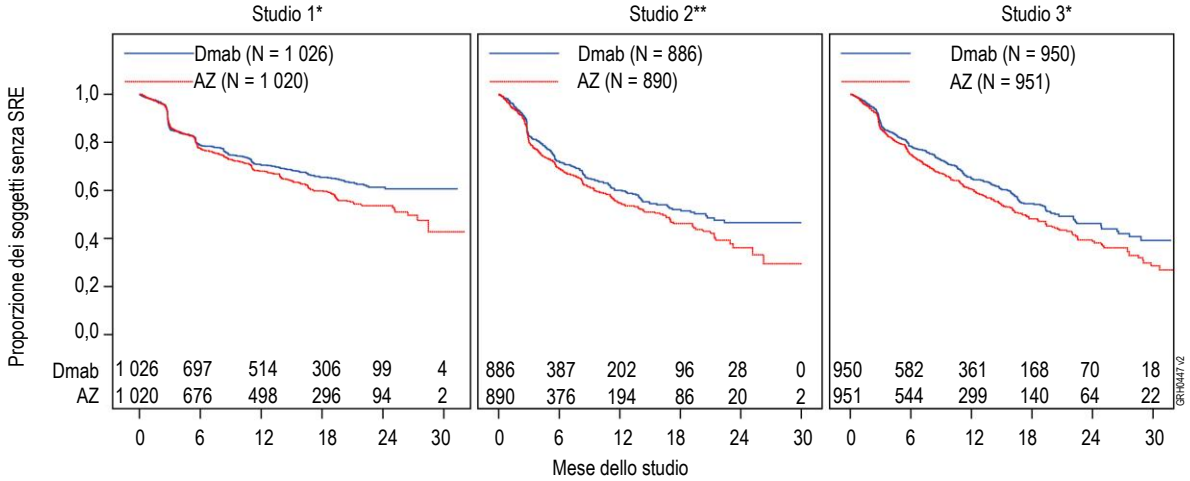
XGEVA ha ridotto il rischio di sviluppare SRE e di sviluppare SRE multipli (primo e successivi) in pazienti con metastasi ossee di tumori solidi (vedere tabella 2).

Tabella 2: Risultati relativi all'efficacia in pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso

	Studio 1 cancro della mammella		**Studio 2 altri tumori solidi** o mieloma multiplo**		**Studio 3 cancro della prostata**		**Analisi combinata tumori in stadio avanzato**	
	XGEVA	acido zoledronico	XGEVA	acido zoledronico	XGEVA	acido zoledronico	XGEVA	acido zoledronico
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Primo SRE								
Tempo mediano (mesi)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Differenza dei tempi mediani (mesi)	ND		4,2		3,5		8,2	
HR (IC al 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	
Valori di p di non inferiorità /superiorità	< 0,0001† / 0,0101†		0,0007† / 0,0619†		0,0002† / 0,0085†		< 0,0001 / < 0,0001	
Percentuale di pazienti (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primo e successivi SRE*								
Numero medio/paziente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Rate ratio (IC al 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	
Valore di p di superiorità	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	
SMR per anno	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primo SRE o HCM								
Tempo mediano (mesi)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (IC al 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	
Valore di p di superiorità	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Prima radioterapia ossea								
Tempo mediano (mesi)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (IC al 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	
Valore di p di superiorità	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = non raggiunto; ND = non disponibile; HCM = ipercalcemia maligna; SMR = tasso di morbilità scheletrica;
HR = hazard ratio; RRR = riduzione del rischio relativo †Per gli studi 1, 2 e 3 sono presentati valori di p aggiustati (endpoint: primo SRE, e primo e successivi SRE); *Comprende tutti gli eventi scheletrici nel corso del tempo; sono considerati solo gli eventi che si sono verificati ≥ 21 giorni dopo l'evento precedente.
**Inclusi NSCLC, carcinoma renale, cancro del colon retto, carcinoma polmonare a piccole cellule, cancro della vescica, cancro testa-collo, cancro gastrointestinale/urogenitale e altri tipi di cancro, tranne il cancro della mammella e della prostata.

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier del tempo di comparsa del primo SRE nel corso dello studio



Dmab = Denosumab 120 mg Q4W
AZ = Acido zoledronico 4 mg Q4W
N = Numero di soggetti randomizzati
* = Statisticamente significativo per superiorità; ** = Statisticamente significativo per non inferiorità

Progressione della malattia e sopravvivenza globale con metastasi ossee da tumori solidi

La progressione di malattia è risultata simile tra XGEVA e acido zoledronico in tutti e tre gli studi e nell'analisi pre-specificata combinata di tutti e tre gli studi.

Negli studi 1, 2 e 3, la sopravvivenza globale tra XGEVA e acido zoledronico è stata bilanciata nei pazienti affetti da neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso: pazienti con cancro della mammella (hazard ratio e IC al 95%: 0,95 [0,81- 1,11]), pazienti con cancro della prostata (hazard ratio e IC al 95%: 1,03 [0,91- 1,17]) e pazienti con altri tumori solidi o mieloma multiplo (hazard ratio e IC al 95%: 0,95 [0,83- 1,08]). In un'analisi post-hoc dello studio 2 (pazienti con altri tumori solidi o mieloma multiplo) è stata esaminata la sopravvivenza globale per i tre tipi di tumore utilizzati per la stratificazione (carcinoma polmonare non a piccole cellule, mieloma multiplo e altro). La sopravvivenza globale è risultata maggiore per XGEVA nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (hazard ratio [IC al 95%] di 0,79 [0,65- 0,95]; n = 702), maggiore per l'acido zoledronico nel mieloma multiplo (hazard ratio [IC al 95%] di 2,26 [1,13- 4,50]; n = 180) e simile per XGEVA e acido zoledronico negli altri tipi di tumore (hazard ratio [IC al 95%] di 1,08 [0,90- 1,30]; n = 894). In questo studio non sono stati verificati i fattori prognostici e i trattamenti antineoplastici. In un'analisi pre-specificata combinata degli studi 1, 2 e 3, la sopravvivenza globale è risultata simile tra XGEVA e acido zoledronico (hazard ratio e IC al 95%: 0,99 [0,91- 1,07]).

Effetti sul dolore

Il tempo di miglioramento del dolore (per es. riduzione ≥ 2 punti rispetto al basale, nel punteggio del dolore con peggiore intensità del questionario BPI-SF) è risultato simile per denosumab e acido zoledronico in ogni studio e nelle analisi integrate. In un'analisi post-hoc dell'insieme di dati combinato, il tempo mediano di peggioramento del dolore (> 4 punti nel punteggio del dolore con peggiore intensità) in pazienti con dolore lieve o assente al basale è stato ritardato per XGEVA rispetto all'acido zoledronico (198 vs. 143 giorni) (p = 0,0002).

Efficacia clinica in pazienti con mieloma multiplo

XGEVA è stato valutato in uno studio internazionale, randomizzato (1:1), in doppio cieco, con controllo attivo che confrontava XGEVA con acido zoledronico in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, studio 4.

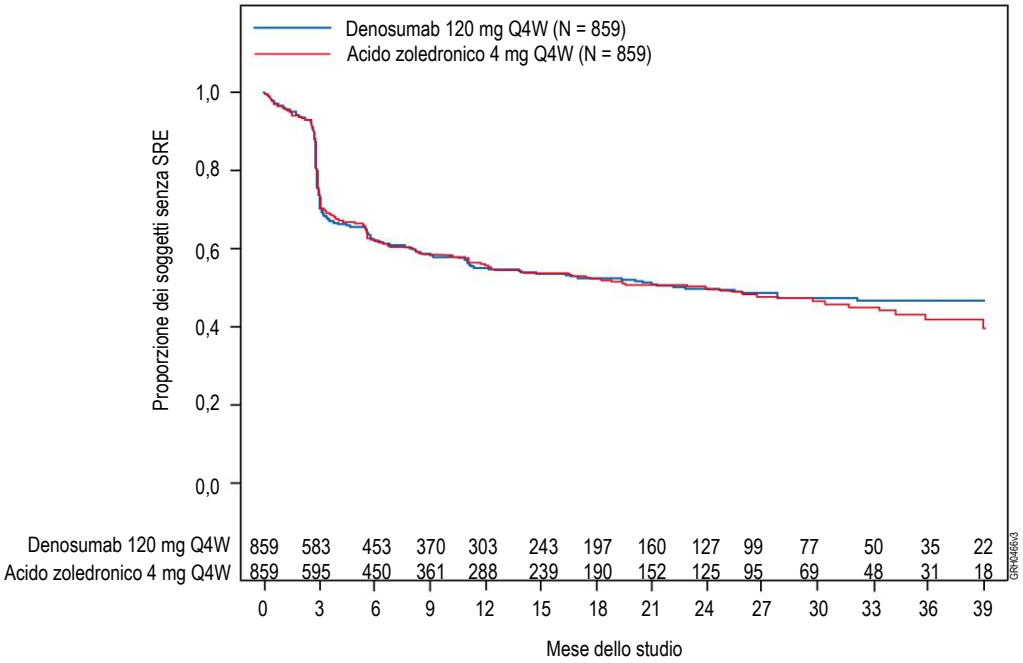
In questo studio, 1 718 pazienti con mieloma multiplo, con almeno una lesione ossea, sono stati randomizzati a ricevere 120 mg di XGEVA per via sottocutanea ogni 4 settimane (Q4W) o 4 mg di acido zoledronico per via endovenosa (e.v.) ogni 4 settimane (con dose aggiustata per la funzionalità renale). La misura dell'outcome primario era la dimostrazione di non inferiorità del tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico correlato (SRE) rispetto all'acido zoledronico. Le misure di outcome secondari includevano la superiorità al tempo di insorgenza del primo SRE, la superiorità sull'insorgenza del primo e successivo SRE e la sopravvivenza globale. Un SRE è stato definito come uno dei seguenti: frattura patologica (vertebrale o non vertebrale), radioterapia all'osso (compreso l'uso di radioisotopi), chirurgia per l'osso o compressione del midollo spinale.

Tra tutti e due i bracci di studio, il 54,5% dei pazienti si è sottoposto a trapianto autologo di PBSC, nel 95,8% dei pazienti si è utilizzato/programmato l'impiego di un nuovo agente anti-mieloma (le nuove terapie includono bortezomib, lenalidomide o talidomide) nella terapia di prima linea e il 60,7% dei pazienti aveva un precedente SRE. Il numero di pazienti in entrambi i bracci di studio con stadio ISS I, stadio II e stadio III alla diagnosi era 32,4%, 38,2% e 29,3%, rispettivamente.

Il numero mediano di dosi somministrate era 16 per XGEVA e 15 per acido zoledronico.

I risultati di efficacia dello studio 4 sono presentati nella figura 2 e nella tabella 3.

Figura 2: Diagramma di Kaplan-Meier per il tempo di insorgenza del primo SRE nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi



N = numero di soggetti randomizzati

Tabella 3: Risultati dell'efficacia di XGEVA rispetto all'acido zoledronico in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi

	XGEVA (N = 859)	**Acido Zoledronico (N = 859)**
Primo SRE		
Numero di pazienti che hanno avuto SREs (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Tempo mediano allo SRE (mesi)	22,8 (14,7, NS)	23,98 (16,56-33,31)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,98 (0,85-1,14)	
Primo e successivo SRE		
Numero medio di eventi/pazienti	0,66	0,66
Rapporto di frequenza (IC al 95%)	1,01 (0,89-1,15)	
Tasso di morbilità scheletrica per anno	0,61	0,62
Primo SRE o HCM		
Tempo mediano (mesi)	22,14 (14,26-NS)	21,32 (13,86-29,7)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,98 (0,85-1,12)	
Prima radiazione all'osso		
Hazard ratio (IC al 95%)	0,78 (0,53-1,14)	
Sopravvivenza globale		
Hazard ratio (IC al 95%)	0,90 (0,70-1,16)	

NS = non stimabile
HCM = ipercalcemia maligna

Efficacia clinica e sicurezza negli adulti e negli adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso

La sicurezza e l'efficacia di XGEVA sono state studiate in due studi clinici di fase II in aperto, a braccio singolo (studi 5 e 6) nei quali sono stati arruolati 554 pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso che era o non resecabile o per i quali la chirurgia avrebbe costituito severa morbilità e in uno studio prospettico, multicentrico, in aperto di fase IV (studio 7) che ha fornito un follow-up per la sicurezza a lungo termine per i pazienti che avevano completato lo studio 6. I pazienti hanno ricevuto 120 mg di XGEVA per via sottocutanea ogni 4 settimane con una dose di carico di 120 mg ai giorni 8 e 15. I pazienti che hanno interrotto il trattamento con XGEVA sono poi entrati nella fase di follow-up per la sicurezza per un minimo di 60 mesi. Per i pazienti che inizialmente hanno mostrato una risposta a XGEVA era consentito ripetere il trattamento con XGEVA durante il follow-up per la sicurezza (per esempio nel caso di malattia ricorrente).

Lo studio 5 ha arruolato 37 pazienti adulti con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile confermato istologicamente o tumore a cellule giganti dell'osso ricorrente. La misura dell'outcome principale nello studio era il tasso di risposta, definito come almeno un'eliminazione del 90% delle cellule giganti rispetto al basale (o eliminazione completa delle cellule giganti nei casi in cui esse rappresentino < 5% delle cellule tumorali) oppure un'assenza di progressione della lesione target sulla base di referti radiologici nei casi in cui non era disponibile l'istopatologia. Dei 35 pazienti inclusi nell'analisi di efficacia, l'85,7% (IC al 95%: 69,7 - 95,2) ha avuto una risposta al trattamento con XGEVA. Tutti i 20 pazienti (100%) sottoposti a valutazione istologica soddisfacevano i criteri di risposta. Nei restanti 15 pazienti, 10 (67%) referti radiologici hanno mostrato assenza di progressione della lesione target.

Lo studio 6 ha arruolato 535 adulti o adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso. Di questi pazienti, 28 avevano un'età dai 12 ai 17 anni. I pazienti sono stati assegnati a una delle tre coorti: la coorte 1 includeva pazienti con malattia non resecabile chirurgicamente (per esempio lesione sacrale, spinale o lesioni multiple, comprese metastasi polmonari); la coorte 2 includeva pazienti con malattia resecabile chirurgicamente, ma per i quali la chirurgia prevista era associata a severa morbilità (per esempio resezione articolare, amputazione dell'arto o emipelvectomia); la coorte 3 includeva pazienti che avevano partecipato in precedenza allo studio 5 ed erano passati in questo studio. L'obiettivo primario era la valutazione del profilo di sicurezza di denosumab in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso. Le misure di outcome secondari dello studio includevano il tempo alla progressione della malattia (in base alla valutazione dello sperimentatore) per la coorte 1 e la proporzione di pazienti non sottoposti a chirurgia al mese 6 per la coorte 2.

Nella coorte 1 all'analisi finale, 28 su 260 pazienti trattati (10,8%) presentavano progressione della malattia. Nella coorte 2, 219 su 238 (92,0%; IC al 95%: 87,8%, 95,1%) pazienti valutabili trattati con XGEVA non sono stati sottoposti a chirurgia al mese 6. Dei 239 pazienti nella coorte 2 nei quali la lesione target al basale o l'area in studio non era localizzata ai polmoni o al tessuto molle, un totale di 82 soggetti (34,3%) è stato in grado di evitare l'intervento chirurgico nel corso dello studio. Nel complesso, i risultati di efficacia in adolescenti con apparato scheletrico maturo erano simili a quelli osservati negli adulti.

Lo studio 7 ha arruolato 85 pazienti adulti che avevano precedentemente partecipato e completato lo studio 6. Ai pazienti è stato consentito di ricevere il trattamento con denosumab per GCTB e tutti i pazienti sono stati monitorati per 5 anni. L'obiettivo primario era la valutazione del profilo di sicurezza a lungo termine di denosumab in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso.

Effetto sul dolore

Nelle coorti combinate 1 e 2 all'analisi finale, è stata riportata una riduzione clinicamente significativa del peggior dolore (cioè ≥ 2 punti di diminuzione rispetto al basale) nel 30,8% dei pazienti a rischio (cioè quelli che hanno avuto un punteggio associato al peggior dolore ≥ 2 al basale) entro 1 settimana di trattamento e ≥ nel 50% alla settimana 5. Questi miglioramenti dal punto di vista del dolore sono rimasti invariati anche nelle successive valutazioni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha derogato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con XGEVA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti con metastasi ossee e nei sottogruppi della popolazione pediatrica sotto i 12 anni per il trattamento del tumore a cellule giganti dell'osso (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Nello studio 6, XGEVA è stato valutato in un sottogruppo di 28 pazienti adolescenti (età dai 13 ai 17 anni) con tumore a cellule giganti dell'osso che avevano raggiunto la maturità scheletrica definita come almeno un osso lungo maturo (per es. omero con disco epifisario di accrescimento chiuso) e peso corporeo ≥ 45 kg. Un paziente adolescente con malattia non resecabile chirurgicamente (N = 14) ha presentato ricorrenza della malattia durante il trattamento iniziale. Tredici dei 14 pazienti con malattia resecabile chirurgicamente per i quali la chirurgia prevista era associata a severa morbilità non sono stati sottoposti a chirurgia al mese 6.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità è stata pari al 62%.

Biotrasformazione

Denosumab è composto unicamente da aminoacidi e carboidrati come le immunoglobuline native ed è improbabile che venga eliminato tramite meccanismi del metabolismo epatico. È prevedibile che il metabolismo e l'eliminazione del farmaco seguano le vie della clearance delle immunoglobuline, ossia una degradazione in piccoli peptidi e in singoli aminoacidi.

Eliminazione

In pazienti con tumore in stadio avanzato, che hanno ricevuto dosi multiple di 120 mg ogni 4 settimane è stato osservato un accumulo di circa 2 volte nelle concentrazioni sieriche di denosumab e lo steady-state è stato raggiunto entro 6 mesi; ciò è in linea con una farmacocinetica tempo-indipendente. Nei pazienti con mieloma multiplo che hanno ricevuto 120 mg ogni 4 settimane, la mediana della concentrazione minima variava di meno dell'8% tra i mesi 6 e 12. Nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso che hanno ricevuto 120 mg ogni 4 settimane con una dose di carico ai giorni 8 e 15, i livelli steady-state sono stati raggiunti entro il primo mese di trattamento. Tra le settimane 9 e 49, i livelli mediani sono variati di meno del 9%. Nei pazienti che hanno interrotto l'assunzione di 120 mg ogni 4 settimane, l'emivita media è stata di 28 giorni (range: 14 - 55 giorni).

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato variazioni clinicamente significative nell'esposizione sistemica di denosumab allo steady-state relativamente a età (18 - 87 anni), etnia/gruppo etnico (sono stati studiati soggetti di etnia nera, ispanica, asiatica e bianca), sesso o tipo di tumore solido o pazienti con mieloma multiplo. L'aumento di peso è stato associato a riduzioni dell'esposizione sistemica e viceversa. Le alterazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti, in quanto gli effetti farmacodinamici basati sui marcatori del turnover osseo sono stati costanti in un ampio range di peso corporeo.

Linearità/non linearità

Denosumab ha evidenziato una farmacocinetica non lineare a diversi livelli di dose, ma per dosi di 60 mg (o 1 mg/kg) e superiori ha manifestato aumenti nell'esposizione approssimativamente proporzionali alla dose. La non linearità è dovuta probabilmente ad un meccanismo di eliminazione target mediato saturabile, importante alle basse concentrazioni.

Compromissione renale

In studi con denosumab (60 mg, n = 55 e 120 mg, n = 32) in pazienti non affetti da tumore in stadio avanzato, ma con vari gradi di funzionalità renale, inclusi pazienti in dialisi, il grado di compromissione renale non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di denosumab; non è quindi richiesto un aggiustamento della dose in caso di compromissione renale. Non è necessario il monitoraggio renale quando si riceve XGEVA.

Compromissione epatica

Non è stato eseguito nessuno studio specifico sui pazienti con funzionalità epatica compromessa. In generale, gli anticorpi monoclonali non vengono eliminati tramite metabolismo epatico. È prevedibile che la farmacocinetica di denosumab non sia influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica.

Anziani

Complessivamente non sono state osservate differenze nella sicurezza e nell'efficacia tra i pazienti geriatrici e i pazienti più giovani. Studi clinici controllati di XGEVA in pazienti di età superiore a 65 anni, con neoplasie in stadio avanzato con coinvolgimento osseo, hanno dimostrato simile efficacia e sicurezza in soggetti più anziani e più giovani. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

In adolescenti (età dai 12 ai 17 anni) con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso che hanno ricevuto 120 mg ogni 4 settimane con una dose di carico ai giorni 8 e 15, la farmacocinetica di denosumab era simile a quella osservata nei pazienti adulti con GCTB.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché l'attività biologica di denosumab negli animali è specifica dei primati non umani, per valutare le proprietà farmacodinamiche di denosumab in modelli di roditori è stato fatto ricorso a valutazioni di topi geneticamente modificati (knockout) o all'impiego di altri inibitori biologici della via RANK/RANKL, quali OPG-Fc e RANK-Fc.

In modelli murini di metastasi ossee di cancro della mammella umano, positivo e negativo ai recettori per gli estrogeni, cancro della prostata e carcinoma polmonare non a piccole cellule, l'OPG-Fc ha ridotto le lesioni osteolitiche, osteoblastiche e osteolitiche/osteoblastiche, ha ritardato la formazione di metastasi ossee *de novo* e ha ridotto la crescita tumorale dell'apparato scheletrico. In questi modelli, quando l'OPG-Fc è stato associato alla terapia ormonale (tamoxifene) o alla chemioterapia (docetaxel) si è riscontrata un'ulteriore inibizione della crescita tumorale dell'apparato scheletrico, rispettivamente, nel cancro della mammella e nel cancro della prostata o del polmone. In un modello murino di induzione del tumore della mammella, RANK-Fc ha ridotto la proliferazione indotta da ormoni nell'epitelio mammario e ha ritardato la formazione del tumore.

Non sono stati effettuati test standard per indagare la potenziale genotossicità di denosumab, in quanto tali test non sono rilevanti per questa molecola. Tuttavia, date le sue caratteristiche, è improbabile che denosumab abbia un potenziale genotossico.

La potenziale cancerogenicità di denosumab non è stata valutata in studi a lungo termine sugli animali.

In studi di tossicità con dosi singole e ripetute condotti su scimmie cynomolgus, le dosi di denosumab che risultavano in un'esposizione sistemica 2,7 - 15 volte superiori rispetto alla dose umana raccomandata non hanno avuto alcun impatto sulla fisiologia cardiovascolare, sulla fertilità maschile o femminile, o prodotto tossicità d'organo specifica.

In uno studio sulle scimmie cynomolgus a dosi multiple di denosumab durante il periodo equivalente al primo trimestre di gravidanza, dosi di denosumab che risultavano in un'esposizione sistemica 9 volte superiori rispetto alla dose umana raccomandata, non hanno indotto tossicità nella madre o danni per il feto in un periodo equivalente al primo trimestre; i linfonodi del feto non sono tuttavia stati esaminati.

In un altro studio sulle scimmie cynomolgus alle quali è stato somministrato denosumab durante la gravidanza, ad un'esposizione sistemica di 12 volte superiore alla dose dell'uomo, c'è stato un aumento di natimortalità e di mortalità post-natale; una crescita anormale dell'osso con conseguente ridotta resistenza ossea, ridotta ematopoiesi e malallineamento dentale; assenza di linfonodi periferici; e ridotta crescita neonatale. Non è stato stabilito un livello di dose che possa essere negativo agli effetti riproduttivi. In seguito, a 6 mesi dopo la nascita, i cambiamenti relativi all'osso hanno dimostrato una ripresa e non c'è stato nessun effetto sull'eruzione dentale. Tuttavia, gli effetti sui linfonodi ed il malallineamento dentale persistevano, ed è stata osservata in un animale una mineralizzazione da minima a moderata in tessuti multipli (correlazione al trattamento incerta). Non c'era evidenza di danni materni prima del travaglio. Gli effetti avversi materni si sono verificati non frequentemente durante il travaglio. Lo sviluppo della ghiandola mammaria materna è stato normale.

In studi preclinici sulla qualità ossea condotti in scimmie trattate a lungo termine con denosumab, la riduzione del turnover osseo si è accompagnata ad un miglioramento della resistenza ossea e ad una normale istologia.

In topi di sesso maschile geneticamente modificati per esprimere RANKL umano (topi knock-in) e sottoposti a frattura transcorticale, denosumab ritardava la rimozione della cartilagine e il rimodellamento del callo osseo rispetto al gruppo di controllo, ma la resistenza biomeccanica non veniva negativamente influenzata.

Nel corso degli studi preclinici, nei topi knockout che non esprimevano RANK or RANKL è stata osservata assenza della lattazione dovuta all'inibizione della maturazione della ghiandola mammaria (sviluppo delle strutture lobulo-alveolari della ghiandola mammaria durante la gravidanza), nonché una compromissione della formazione dei linfonodi. I topi neonati knockout per RANK/RANKL mostravano calo ponderale, riduzione della crescita ossea, alterazione delle cartilagini di accrescimento e mancata eruzione dentale. La riduzione della crescita ossea, l'alterazione delle cartilagini di accrescimento e la compromissione dell'eruzione dentale sono state osservate anche in studi su ratti neonati a cui venivano somministrati inibitori di RANKL; tali alterazioni erano parzialmente reversibili in seguito all'interruzione della somministrazione dell'inibitore di RANKL. Primati in fase adolescenziale trattati con dosi di denosumab 2,7 e 15 volte (dosi da 10 e 50 mg/kg) presentavano anomalie delle cartilagini di accrescimento. Pertanto, il trattamento con denosumab può compromettere la crescita ossea nei bambini con cartilagini di accrescimento aperte e inibire l'eruzione dentale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Flaconcino
Acido acetico glaciale*
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)*
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili
* Il tampone acetato si ottiene miscelando acido acetico e sodio idrossido

Siringa preriempita
Acido acetico glaciale*
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)*
Sorbitolo (E420)
L-fenilalanina‡
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili
* Il tampone acetato si ottiene miscelando acido acetico e sodio idrossido
‡ Contenuta solo nella siringa preriempita monodose contenente 120 mg di denosumab in 1,0 mL di soluzione

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino
4 anni.

Siringa preriempita
3 anni.

Una volta tolto dal frigorifero, XGEVA può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) fino a 30 giorni nella confezione originale; non ricollocarlo in frigorifero. Deve essere utilizzato entro questo periodo di 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Tenere il flaconcino o la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino
Soluzione da 1,7 mL in un flaconcino monouso (di vetro di tipo I) con tappo (rivestito con fluoropolimero elastomerico) e sigillo (alluminio) con cappuccio flip-off.

Confezioni da uno, tre o quattro flaconcini.

Siringa preriempita
1 mL di soluzione in una siringa preriempita monouso realizzata in vetro di tipo I con tappo a stantuffo (elastomero bromobutilico) e ago in acciaio inossidabile calibro 27, con protezione automatica dell'ago.
Confezione da una, tre o quattro siringhe preriempite con protezioni dell'ago.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- La scatola contiene un foglio illustrativo con istruzioni complete per l'uso e la manipolazione.
- Prima della somministrazione, la soluzione di XGEVA deve essere ispezionata visivamente. La soluzione può contenere tracce di particelle proteinacee da traslucide a bianche. Non iniettare la soluzione se è torbida, presenta un'alterazione del colore o se contiene molte particelle o particolato estraneo.
- Non agitare.
- Per evitare problemi nel sito di iniezione, lasciare che il flaconcino o la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C) prima dell'iniezione e iniettare lentamente.
- Deve essere iniettato l'intero contenuto del flaconcino o della siringa preriempita.
- Se si utilizza il flaconcino, per la somministrazione di denosumab è raccomandato un ago di acciaio calibro 27.
- Il flaconcino non deve essere riutilizzato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/703/001
EU/1/11/703/002
EU/1/11/703/003
EU/1/11/703/004
EU/1/11/703/005
EU/1/11/703/006

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2011
Data dell'ultimo rinnovo: 4 Aprile 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
USA

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che una scheda promemoria paziente riguardo l'osteonecrosi della mandibola/mascella venga implementata.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XGEVA 120 mg soluzione iniettabile
denosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 120 mg di denosumab in 1,7 mL di soluzione (70 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.
1 flaconcino monouso
3 flaconcini monouso
4 flaconcini monouso

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso sottocutaneo.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/703/001 1 flaconcino monouso
EU/1/11/703/002 4 flaconcini monouso
EU/1/11/703/003 3 flaconcini monouso

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

XGEVA 120 mg soluzione iniettabile
denosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1,7 mL

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XGEVA 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
denosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Siringa preriempita da 1 mL contenente 120 mg di denosumab (120 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), L-fenilalanina, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili. Contiene fenilalanina, consultare il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.
1 siringa preriempita monouso con protezione automatica dell'ago.
3 siringhe preriempite monouso con protezioni automatiche dell'ago.
4 siringhe preriempite monouso con protezioni automatiche dell'ago.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/703/004 1 siringa preriempita monouso con protezione automatica dell'ago
EU/1/11/703/005 3 siringhe preriempite monouso con protezioni automatiche dell'ago
EU/1/11/703/006 4 siringhe preriempite monouso con protezioni automatiche dell'ago

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

XGEVA

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

SIRINGA PRERIEMPITA IN CONFEZIONE BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

XGEVA 120 mg soluzione iniettabile
denosumab

2. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

s.c.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON PROTEZIONE DELL'AGO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

XGEVA 120 mg soluzione iniettabile
denosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

XGEVA 120 mg soluzione iniettabile
denosumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le darà una scheda promemoria paziente che contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con XGEVA.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è XGEVA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare XGEVA
3. Come usare XGEVA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare XGEVA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è XGEVA e a cosa serve

XGEVA contiene denosumab, una proteina (anticorpo monoclonale) che agisce per diminuire la distruzione ossea causata dalla diffusione del tumore a livello osseo (metastasi ossee) o per il tumore a cellule giganti dell'osso.

XGEVA è usato in adulti con tumore avanzato per prevenire gravi complicazioni causate dalle metastasi ossee (ad es. frattura, pressione sul midollo osseo o necessità di ricevere radioterapia o chirurgia).

XGEVA è usato anche nel trattamento del tumore a cellule giganti dell'osso, che non può essere trattato chirurgicamente o dove la chirurgia non rappresenta l'opzione migliore, negli adulti e negli adolescenti le cui ossa hanno smesso di crescere.

2. Cosa deve sapere prima di usare XGEVA

Non usi XGEVA

- se è allergico a denosumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

L'operatore sanitario non le somministrerà XGEVA qualora lei avesse un livello molto basso di calcio nel sangue che non è stato trattato.

L'operatore sanitario non le somministrerà XGEVA se lei ha delle ferite non guarite da chirurgia dentale o orale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare XGEVA.

Supplemento di calcio e vitamina D
Deve prendere supplementi di calcio e vitamina D mentre è in trattamento con XGEVA, eccetto nel caso in cui i livelli di calcio nel sangue siano alti. Il medico ne discuterà con lei. Se il livello di calcio nel sangue è basso, il medico può decidere di darle supplementi di calcio prima di iniziare il trattamento con XGEVA.

Bassi livelli di calcio nel sangue
Informi il medico immediatamente se durante il trattamento con XGEVA avverte spasmi, contrazioni o crampi muscolari, e/o un intorpidimento o un formicolio alle dita delle mani e dei piedi o intorno alla bocca e/o crisi convulsive, confusione o perdita di coscienza. Potrebbe avere bassi livelli di calcio nel sangue.

Compromissione renale
Informi il medico se soffre o ha mai sofferto di gravi problemi renali, insufficienza renale o se è stato sottoposto a dialisi in quanto queste condizioni possono aumentare il rischio di avere bassi livelli di calcio nel sangue, specialmente se non assume supplementi di calcio.

Problemi alla bocca, ai denti o alla mandibola/mascella
Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riportato comunemente (può verificarsi fino ad 1 soggetto su 10) in pazienti che hanno ricevuto iniezioni di XGEVA per condizioni correlate al tumore. L'osteonecrosi della mandibola/mascella può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento.

È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella deve prendere alcune precauzioni:

- Prima di ricevere il trattamento, informi il medico/l'infermiere (operatore sanitario) se ha dei disturbi alla bocca o ai denti. Il medico deve ritardare l'inizio del trattamento se ha delle ferite in bocca non guarite a seguito di procedure dentali o chirurgia orale. Il medico può chiederle di sottoporsi ad una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con XGEVA.
- Durante il trattamento è necessario mantenere una buona igiene orale e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se si portano protesi è necessario assicurarsi che queste siano inserite correttamente.
- Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o ha in previsione di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con XGEVA.
- Contatti immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca o ai denti, come dondolamento dei denti, dolore o gonfiore, o la mancata guarigione di piaghe della bocca o presenza di secrezioni, in quanto questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

I pazienti che sono sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia, che stanno assumendo steroidi o medicinali anti-angiogenetici (utilizzati per il trattamento del tumore), che sono sottoposti a chirurgia dentale, che non ricevono cure dentarie di routine, che soffrono di problemi alle gengive o che sono fumatori possono avere un rischio più alto di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella.

Fratture insolite dell'osso della coscia (femore)
Alcune persone hanno sviluppato fratture insolite del femore durante il trattamento con XGEVA. Contatti il medico se avverte un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine, o alla coscia.

Alti livelli di calcio nel sangue dopo la sospensione del trattamento con XGEVA
Alcuni pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso hanno sviluppato alti livelli di calcio nel sangue settimane-mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il medico la controllerà alla ricerca di segni e sintomi di alti livelli di calcio dopo che avrà interrotto l'assunzione di XGEVA.

Bambini e adolescenti

XGEVA non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni eccetto per gli adolescenti con tumore a cellule giganti dell'osso le cui ossa hanno smesso di crescere. L'utilizzo di XGEVA in bambini e adolescenti con altri tumori che hanno invaso le ossa non è stato studiato.

Altri medicinali e XGEVA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo include medicinali ottenuti senza prescrizione medica. In particolare, è importante che informi il medico se sta assumendo

- un altro medicinale contenente denosumab
- un bifosfonato

Non deve assumere XGEVA insieme ad altri medicinali contenenti denosumab o bifosfonati.

Gravidanza e allattamento

XGEVA non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È importante che lei comunichi al medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. L'uso di XGEVA non è raccomandato se è in corso una gravidanza. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci mentre assumono XGEVA e per almeno 5 mesi dopo l'interruzione del trattamento con XGEVA.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con XGEVA o meno di 5 mesi dopo aver interrotto il trattamento con XGEVA, per favore informi il medico.

Non è noto se XGEVA sia escreto nel latte materno. È importante che lei informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare con latte materno. Il medico la aiuterà quindi a decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o l'assunzione di XGEVA, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio dell'assunzione di XGEVA per la madre.

Se sta allattando con latte materno durante il trattamento con XGEVA, per favore informi il medico.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

XGEVA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

XGEVA contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 78 mg di sorbitolo per flaconcino.

XGEVA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 120 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare XGEVA

XGEVA deve essere somministrato sotto la responsabilità di un operatore sanitario.

La dose raccomandata di XGEVA è 120 mg somministrata una volta ogni 4 settimane, come singola iniezione sotto la pelle (sottocutanea). XGEVA sarà iniettato nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. Se è in trattamento per tumore a cellule giganti dell'osso, riceverà una dose addizionale 1 settimana e 2 settimane dopo la prima dose.

Non agitare.

Durante il trattamento con XGEVA deve assumere anche supplementi di calcio e vitamina D a meno che lei non abbia un eccesso di calcio nel sangue. Il medico ne discuterà con lei.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con XGEVA nota la comparsa di uno qualunque di questi sintomi (possono interessare più di 1 soggetto su 10):

- spasmi, contrazioni, crampi muscolari, intorpidimento o formicolio alle dita delle mani e dei piedi o intorno alla bocca e/o crisi convulsive, confusione o perdita di coscienza. Questi segni potrebbero indicare bassi livelli di calcio nel sangue. Bassi livelli di calcio nel sangue possono anche portare ad un cambiamento nel ritmo cardiaco chiamato prolungamento del tratto QT, che è visto mediante elettrocardiogramma (ECG).

Informi immediatamente il medico e il dentista se, durante il trattamento con XGEVA o dopo l'interruzione del trattamento con XGEVA, nota la comparsa di uno qualunque di questi sintomi (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 10):

- dolore persistente al cavo orale e/o alla mandibola/mascella, e/o gonfiore o mancata guarigione di piaghe nella bocca o, nella mandibola/mascella, presenza di secrezioni, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella, o dondolamento di un dente in quanto questi segni potrebbero indicare una grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella (osteonecrosi).

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 soggetto su 10):

- dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli talvolta grave,
- respiro affannoso (dispnea),
- diarrea.

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 10):

- bassi livelli di fosfato nel sangue (ipofosfatemia),
- estrazione di un dente,
- sudorazione eccessiva,
- in pazienti con tumore avanzato: sviluppo di un'altra forma di tumore.

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 100):

- alti livelli di calcio nel sangue (ipercalcemia) dopo l'interruzione del trattamento in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso,

- un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine o alla coscia (questo potrebbe essere un segnale precoce di una possibile frattura dell'osso della coscia),
- eruzione che può verificarsi sulla pelle o piaghe nella bocca (eruzioni lichenoidi da farmaci).

Effetti indesiderati rari (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 1 000):
- reazioni allergiche (es. respiro sibilante o difficoltà respiratorie; gonfiore del viso, labbra, lingua, gola o altre parti del corpo; eruzioni, prurito o orticaria sulla pelle). In rari casi le reazioni allergiche possono essere gravi.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- informi il medico se manifesta dolore all'orecchio, perdite dall'orecchio, e/o un'infezione dell'orecchio. Questi potrebbero essere segni di danno all'osso dell'orecchio.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare XGEVA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino può essere lasciato fuori dal frigorifero in modo tale da raggiungere la temperatura ambiente (fino a 25°C) prima dell'iniezione. Questo renderà l'iniezione più confortevole. Una volta che il flaconcino ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C), non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere utilizzato entro 30 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene XGEVA

- Il principio attivo è denosumab. Ogni flaconcino contiene 120 mg in 1,7 mL di soluzione (corrispondenti a 70 mg/mL).
- Gli altri componenti sono acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di XGEVA e contenuto della confezione

XGEVA è una soluzione iniettabile (iniettabile).

XGEVA è una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla. Essa può contenere tracce di particelle proteinacee da traslucide a bianche.

Ogni confezione contiene uno, tre o quattro flaconcini monouso.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

Produttore
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublino
Irlanda

Produttore
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +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

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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 Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

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 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

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

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- Prima della somministrazione, la soluzione di XGEVA deve essere ispezionata visivamente. La soluzione può contenere tracce di particelle proteinacee da traslucide a bianche. Non iniettare la soluzione se è torbida, presenta un'alterazione del colore o se contiene molte particelle o particolato estraneo.
- Non agitare.
- Per evitare disagio nel sito di iniezione, lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25°C) prima dell'iniezione e iniettare lentamente.
- Deve essere iniettato l'intero contenuto del flaconcino.
- Per la somministrazione di denosumab è raccomandato un ago di acciaio calibro 27.
- Il flaconcino non deve essere riutilizzato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

XGEVA 120 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
denosumab

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le darà una scheda promemoria paziente che contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con XGEVA.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è XGEVA e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare XGEVA
3. Come usare XGEVA
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare XGEVA
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è XGEVA e a cosa serve

XGEVA contiene denosumab, una proteina (anticorpo monoclonale) che agisce per diminuire la distruzione ossea causata dalla diffusione del tumore a livello osseo (metastasi ossee) o per il tumore a cellule giganti dell'osso.

XGEVA è usato in adulti con tumore avanzato per prevenire gravi complicazioni causate dalle metastasi ossee (ad es. frattura, pressione sul midollo osseo o necessità di ricevere radioterapia o chirurgia).

XGEVA è usato anche nel trattamento del tumore a cellule giganti dell'osso, che non può essere trattato chirurgicamente o dove la chirurgia non rappresenta l'opzione migliore, negli adulti e negli adolescenti le cui ossa hanno smesso di crescere.

2. Cosa deve sapere prima di usare XGEVA

Non usi XGEVA

- se è allergico a denosumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

L'operatore sanitario non le somministrerà XGEVA qualora lei avesse un livello molto basso di calcio nel sangue che non è stato trattato.

L'operatore sanitario non le somministrerà XGEVA se lei ha delle ferite non guarite da chirurgia dentale o orale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare XGEVA.

Supplemento di calcio e vitamina D
Deve prendere supplementi di calcio e vitamina D mentre è in trattamento con XGEVA, eccetto nel caso in cui i livelli di calcio nel sangue siano alti. Il medico ne discuterà con lei. Se il livello di calcio nel sangue è basso, il medico può decidere di darle supplementi di calcio prima di iniziare il trattamento con XGEVA.

Bassi livelli di calcio nel sangue
Informi il medico immediatamente se durante il trattamento con XGEVA avverte spasmi, contrazioni o crampi muscolari, e/o un intorpidimento o un formicolio alle dita delle mani e dei piedi o intorno alla bocca e/o crisi convulsive, confusione o perdita di coscienza. Potrebbe avere bassi livelli di calcio nel sangue.

Compromissione renale
Informi il medico se soffre o ha mai sofferto di gravi problemi renali, insufficienza renale o se è stato sottoposto a dialisi in quanto queste condizioni possono aumentare il rischio di avere bassi livelli di calcio nel sangue, specialmente se non assume supplementi di calcio.

Problemi alla bocca, ai denti o alla mandibola/mascella
Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riportato comunemente (può verificarsi fino ad 1 soggetto su 10) in pazienti che hanno ricevuto iniezioni di XGEVA per condizioni correlate al tumore. L'osteonecrosi della mandibola/mascella può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento.

È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella deve prendere alcune precauzioni:

- Prima di ricevere il trattamento, informi il medico/l'infermiere (operatore sanitario) se ha dei disturbi alla bocca o ai denti. Il medico deve ritardare l'inizio del trattamento se ha delle ferite in bocca non guarite a seguito di procedure dentali o chirurgia orale. Il medico può chiederle di sottoporsi ad una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con XGEVA.
- Durante il trattamento è necessario mantenere una buona igiene orale e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se si portano protesi è necessario assicurarsi che queste siano inserite correttamente.
- Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o ha in previsione di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con XGEVA.
- Contatti immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca o ai denti, come dondolamento dei denti, dolore o gonfiore, o la mancata guarigione di piaghe della bocca o presenza di secrezioni, in quanto questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

I pazienti che sono sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia, che stanno assumendo steroidi o medicinali anti-angiogenetici (utilizzati per il trattamento del tumore), che sono sottoposti a chirurgia dentale, che non ricevono cure dentarie di routine, che soffrono di problemi alle gengive o che sono fumatori possono avere un rischio più alto di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella.

Fratture insolite dell'osso della coscia (femore)
Alcune persone hanno sviluppato fratture insolite del femore durante il trattamento con XGEVA. Contatti il medico se avverte un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine, o alla coscia.

Alti livelli di calcio nel sangue dopo la sospensione del trattamento con XGEVA
Alcuni pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso hanno sviluppato alti livelli di calcio nel sangue settimane-mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il medico la controllerà alla ricerca di segni e sintomi di alti livelli di calcio dopo che avrà interrotto l'assunzione di XGEVA.

Bambini e adolescenti

XGEVA non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni eccetto per gli adolescenti con tumore a cellule giganti dell'osso le cui ossa hanno smesso di crescere. L'utilizzo di XGEVA in bambini e adolescenti con altri tumori che hanno invaso le ossa non è stato studiato.

Altri medicinali e XGEVA

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo include medicinali ottenuti senza prescrizione medica. In particolare, è importante che informi il medico se sta assumendo

- un altro medicinale contenente denosumab
- un bifosfonato

Non deve assumere XGEVA insieme ad altri medicinali contenenti denosumab o bifosfonati.

Gravidanza e allattamento

XGEVA non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È importante che lei comunichi al medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. L'uso di XGEVA non è raccomandato se è in corso una gravidanza. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci mentre assumono XGEVA e per almeno 5 mesi dopo l'interruzione del trattamento con XGEVA.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con XGEVA o meno di 5 mesi dopo aver interrotto il trattamento con XGEVA, per favore informi il medico.

Non è noto se XGEVA sia escreto nel latte materno. È importante che lei informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare con latte materno. Il medico la aiuterà quindi a decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o l'assunzione di XGEVA, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio dell'assunzione di XGEVA per la madre.

Se sta allattando con latte materno durante il trattamento con XGEVA, per favore informi il medico.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

XGEVA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

XGEVA contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 37 mg di sorbitolo per siringa preriempita.

XGEVA contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 120 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

XGEVA siringa preriempita contiene fenilalanina

Questo medicinale contiene 6,1 mg di fenilalanina per siringa preriempita.

Fenilalanina può esserle dannosa se è affetto da fenilchetonuria, una rara malattia genetica che causa l'accumulo di fenilalanina perché il corpo non riesce a smaltirla correttamente.

3. Come usare XGEVA

Per istruzioni su come iniettare XGEVA, legga il paragrafo alla fine di questo foglio.

La dose raccomandata di XGEVA è 120 mg somministrata una volta ogni 4 settimane, come singola iniezione sotto la pelle (sottocutanea). Può iniettare la siringa preriempita di XGEVA nella coscia o nell'addome (evitando l'area di 5 cm intorno all'ombelico). La prima auto-somministrazione con la siringa preriempita di XGEVA deve essere supervisionata da un operatore sanitario. Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, XGEVA può essere iniettato nella coscia, nell'addome o nella zona esterna della parte superiore del braccio. Lei o il suo caregiver dovete essere formati sulle tecniche di iniezione da un operatore sanitario. Se è in trattamento per tumore a cellule giganti dell'osso, riceverà una dose addizionale 1 settimana e 2 settimane dopo la prima dose.

Non agitare.

Durante il trattamento con XGEVA deve assumere anche supplementi di calcio e vitamina D a meno che lei non abbia un eccesso di calcio nel sangue. Il medico ne discuterà con lei.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con XGEVA nota la comparsa di uno qualunque di questi sintomi (possono interessare più di 1 soggetto su 10):

- spasmi, contrazioni, crampi muscolari, intorpidimento o formicolio alle dita delle mani e dei piedi o intorno alla bocca e/o crisi convulsive, confusione o perdita di coscienza. Questi segni potrebbero indicare bassi livelli di calcio nel sangue. Bassi livelli di calcio nel sangue possono anche portare ad un cambiamento nel ritmo cardiaco chiamato prolungamento del tratto QT, che è visto mediante elettrocardiogramma (ECG).

Informi immediatamente il medico e il dentista se, durante il trattamento con XGEVA o dopo l'interruzione del trattamento con XGEVA, nota la comparsa di uno qualunque di questi sintomi (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 10):

- dolore persistente al cavo orale e/o alla mandibola/mascella, e/o gonfiore o mancata guarigione di piaghe nella bocca o, nella mandibola/mascella, presenza di secrezioni, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella, o dondolamento di un dente in quanto questi segni potrebbero indicare una grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella (osteonecrosi).

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 soggetto su 10):

- dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli talvolta grave,
- respiro affannoso (dispnea),
- diarrea.

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 10):

- bassi livelli di fosfato nel sangue (ipofosfatemia),
- estrazione di un dente,

- sudorazione eccessiva,
- in pazienti con tumore avanzato: sviluppo di un'altra forma di tumore.

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 100):
- alti livelli di calcio nel sangue (ipercalcemia) dopo l'interruzione del trattamento in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso,
- un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine o alla coscia (questo potrebbe essere un segnale precoce di una possibile frattura dell'osso della coscia),
- eruzione che può verificarsi sulla pelle o piaghe nella bocca (eruzioni lichenoidi da farmaci).

Effetti indesiderati rari (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 1 000):
- reazioni allergiche (es. respiro sibilante o difficoltà respiratorie; gonfiore del viso, labbra, lingua, gola o altre parti del corpo; eruzioni, prurito o orticaria sulla pelle). In rari casi le reazioni allergiche possono essere gravi.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
- informi il medico se manifesta dolore all'orecchio, perdite dall'orecchio, e/o un'infezione dell'orecchio. Questi potrebbero essere segni di danno all'osso dell'orecchio.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare XGEVA

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La siringa preriempita può essere lasciata fuori dal frigorifero in modo tale da raggiungere la temperatura ambiente (fino a 25°C) prima dell'iniezione. Questo renderà l'iniezione più confortevole. Una volta che la siringa preriempita ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C), non deve essere rimessa in frigorifero e deve essere utilizzata entro 30 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene XGEVA

- Il principio attivo è denosumab. Ogni siringa preriempita contiene 120 mg di denosumab in 1 mL di soluzione (corrispondenti a 120 mg/mL).
- Gli altri componenti sono acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), L-fenilalanina, polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di XGEVA e contenuto della confezione

XGEVA è una soluzione iniettabile (iniettabile).

XGEVA è una soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla. Essa può contenere tracce di particelle proteinacee da traslucide a bianche.

Ogni confezione contiene una, tre o quattro siringhe preriempite con protezioni dell'ago.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

Produttore
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublino
Irlanda

Produttore
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +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

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

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

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

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

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 Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +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 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

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

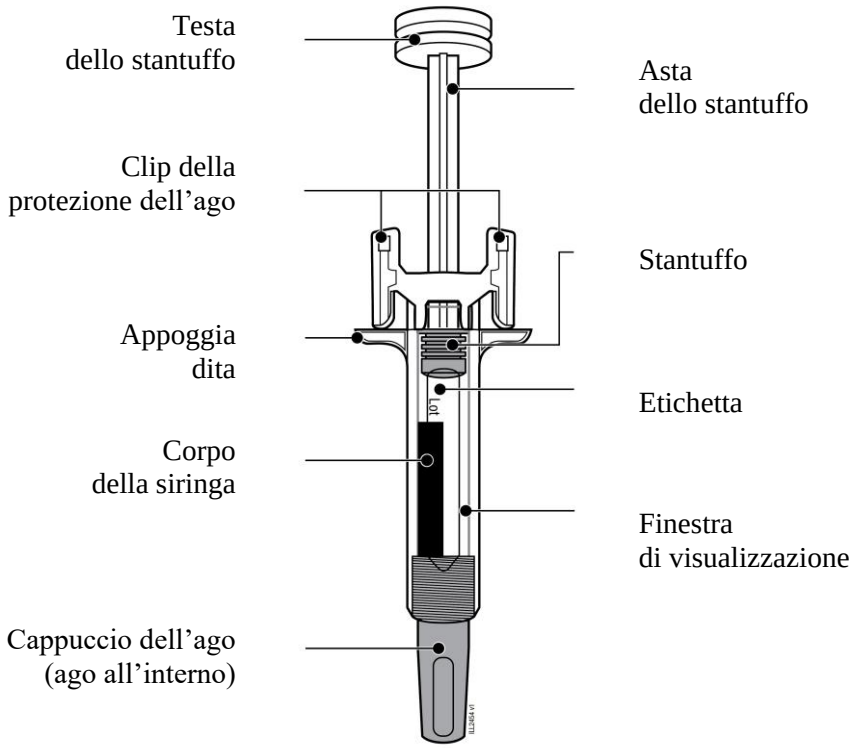
Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, http://www.ema.europa.eu/.

Istruzioni per l'uso

Presentazione della siringa preriempita con protezione automatica dell'ago



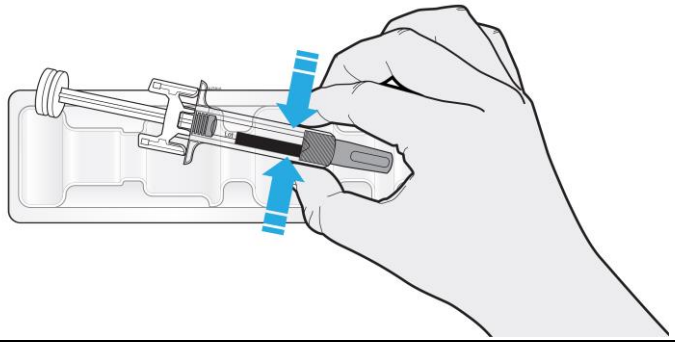
1. Informazioni importanti che deve conoscere prima di iniettare XGEVA

Utilizzo della siringa preriempita XGEVA:

- È importante che non provi a praticarsi l'iniezione a meno che non abbia ricevuto una formazione adeguata dal suo medico o operatore sanitario.
- XGEVA viene somministrato tramite iniezione nel tessuto appena sotto la pelle (iniezione sottocutanea).
- **Non** usi la siringa preriempita se la scatola è danneggiata o il sigillo è rotto.
- **Non** agiti la siringa preriempita.
- **Non** rimuova il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita finché non è pronto per eseguire l'iniezione.
- **Non** usi la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura. Una parte della siringa preriempita potrebbe essere rotta anche se la rottura non è visibile. Se disponibile, usi una nuova siringa preriempita e chiami il medico o l'operatore sanitario.

Importante: tenga la siringa preriempita e il contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

2.	Preparare il necessario per eseguire l'iniezione di XGEVA
2a	**Afferri la siringa preriempita dal corpo e la rimuova dal vassoio.**



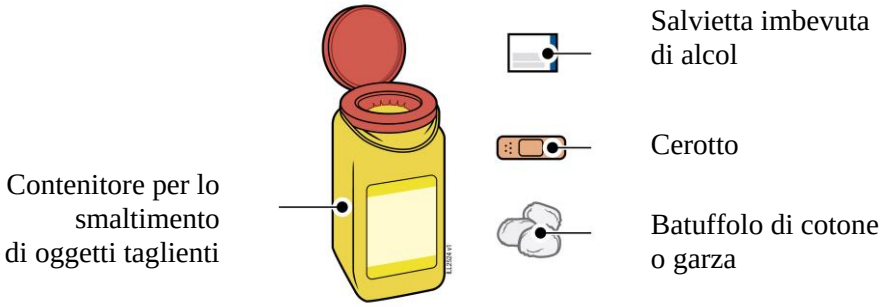
- **Non** la afferri dall'asta dello stantuffo, dall'appoggia dita o dal cappuccio dell'ago.
- **Non** afferri le clip della protezione dell'ago.
- Ricollochi le siringhe preriempite inutilizzate in frigorifero.

2b	**Attenda 30 minuti per consentire alla siringa preriempita di raggiungere la temperatura ambiente.**

ATTENDERE
30
minuti

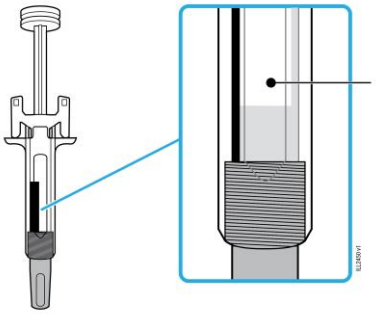
- La siringa preriempita deve scaldarsi naturalmente.
- **Non** la riscaldi con acqua calda, in microonde o alla luce solare diretta.
- **Non** agiti in nessun momento la siringa preriempita.
- L'uso della siringa preriempita a temperatura ambiente assicura un'iniezione più confortevole.
- Una volta che la siringa preriempita ha raggiunto la temperatura ambiente, non deve essere rimessa in frigorifero e deve essere utilizzata entro 30 giorni.

2c	**Prenda e posizioni gli oggetti necessari per l'iniezione su una superficie pulita e ben illuminata.**



- Siringa preriempita XGEVA (temperatura ambiente)
- Contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti
- Salvietta imbevuta di alcol
- Cerotto
- Batuffolo di cotone o garza

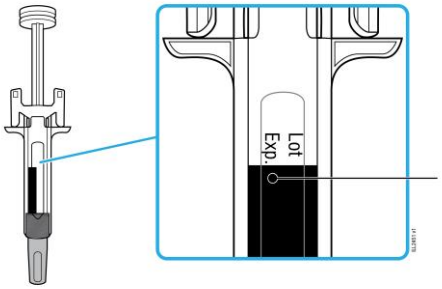
3.	Prepararsi per l'iniezione
3a	**Ispezioni il medicinale.**



- Deve essere limpido, da incolore a leggermente giallo.
- Può contenere tracce di particelle proteinacee da traslucide a bianche.
- È normale vedere delle bolle d'aria nella siringa preriempita.
- **Non** usi la siringa se il medicinale appare torbido, presenta un'alterazione del colore o se contiene molte particelle o particolato estraneo.

Importante: se il medicinale appare torbido, presenta un'alterazione del colore o contiene molte particelle o particolato estraneo, chiami il medico o l'operatore sanitario.

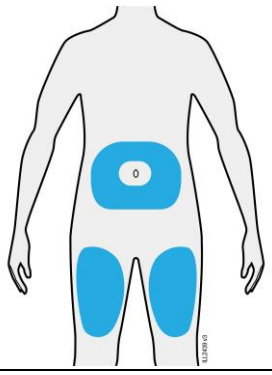
3b	**Controlli la data di scadenza (Scad.) e ispezioni la siringa preriempita.**



- **Non** usi la siringa se è stata superata la data di scadenza.
- **Non** usi la siringa preriempita nelle situazioni seguenti:
  - il cappuccio dell'ago è mancate o allentato;
  - sono presenti incrinature o parti rotte;
  - la siringa è caduta su una superficie dura.

Importante: in tutti i casi, chiami il medico o l'operatore sanitario.

3c	**Esegua l'iniezione in una delle sedi seguenti.**



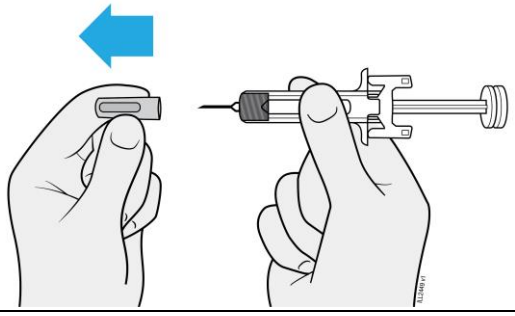
- Esegua l'iniezione nella coscia o nell'addome (evitando l'area di 5 cm intorno all'ombelico).
- Se l'iniezione viene eseguita da un'altra persona, il medicinale può essere iniettato nella coscia, nell'addome o nella zona esterna della parte superiore del braccio.
- Si lavi accuratamente le mani con acqua e sapone.
- Pulisca la sede dell'iniezione con una salvietta imbevuta di alcol.
- Lasci asciugare la pelle.
- **Non** tocchi nuovamente la zona prima di eseguire l'iniezione.

Importante: eviti le aree con cicatrici, smagliature o dove la pelle è dolente, contusa, arrossata o indurita.

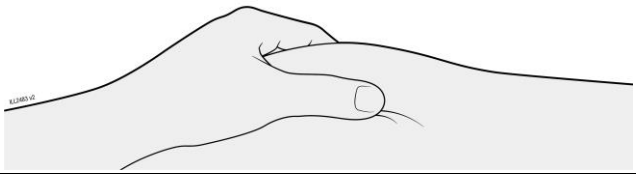
4.	**Iniettare XGEVA**

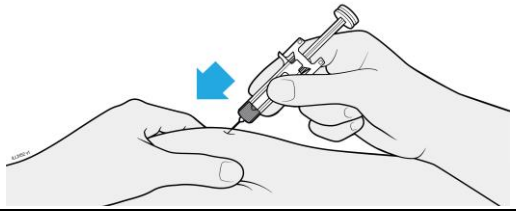
Importante: rimuova il cappuccio dell'ago solo quando è possibile effettuare l'iniezione immediatamente (entro 5 minuti), per evitare che il medicinale si secchi.

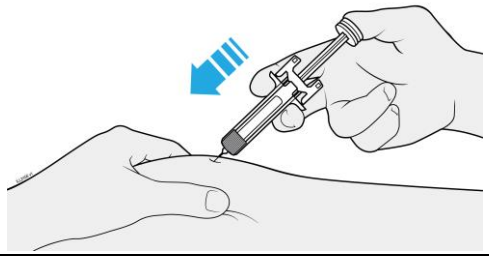
4a	**Tolga il cappuccio dell'ago in direzione rettilinea tenendo il corpo della siringa preriempita.**

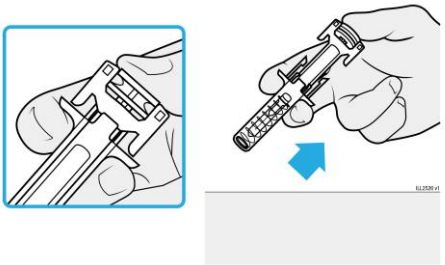


- **Non** ruoti né pieghi il cappuccio dell'ago.
- Non riposizioni **mai** il cappuccio dell'ago, poiché tale operazione potrebbe danneggiare l'ago.
- Dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago, l'ago **non** deve entrare in contatto con nulla.
- Dopo aver rimosso il cappuccio dell'ago, **non** posizioni la siringa preriempita senza cappuccio su alcuna superficie.
- **Non** cerchi di eliminare le bolle d'aria presenti nella siringa preriempita. La presenza di bolle d'aria è normale.
- La fuoriuscita di una goccia di medicinale è normale.

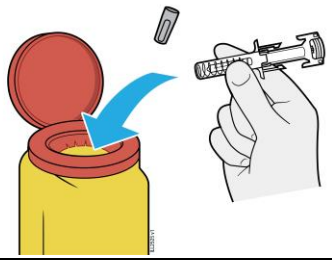
4b	**Afferri tra due dita la pelle attorno alla sede dell'iniezione prima di eseguire l'iniezione.**
PIZZICARE	
	
• Tenga la pelle tra il pollice e l'indice per creare una plica in cui praticare l'iniezione. • Se possibile, tale plica deve avere una larghezza di circa 5 cm.	

4c	**Inserisca l'ago nella plica.**
INSERIRE	
	
• Inserisca l'ago nella plica in posizione perpendicolare o con un'angolazione di 45 gradi. • **Non** posizioni il dito sull'asta dello stantuffo mentre inserisce l'ago, poiché ciò potrebbe causare perdita di medicinale.	

4d	**Prema lentamente la testa dello stantuffo verso il basso finché questa non si trova completamente tra le clip della protezione dell'ago. Potrebbe avvertire o sentire uno "scatto".**
INIETTARE	
	
• **Non** tiri mai indietro lo stantuffo. • **Non** rimuova l'ago prima di aver somministrato tutto il medicinale.	

4e	**Continui a fare pressione sulla testa dello stantuffo ed estragga l'ago dalla pelle.**
SOLLEVARE	
	
• Continui a fare pressione sulla testa dello stantuffo ed estragga l'ago dalla pelle. • Dopo aver rimosso l'ago, rilasci la pelle. • Rimuova lentamente il pollice dalla testa dello stantuffo. In questo modo, la siringa preriempita vuota si muoverà all'indietro finché tutto l'ago non sarà completamente coperto dall'apposita protezione. • **Non** strofini la sede dell'iniezione. • Se fuoriesce del sangue, faccia pressione con un batuffolo di cotone o una garza. Applichi un cerotto se necessario.	

5.	**Concludere l'operazione e smaltire XGEVA**
Importante: non riposizioni mai il cappuccio dell'ago.	

5a	**Getti la siringa preriempita usata e il cappuccio dell'ago nel contenitore per lo smaltimento di oggetti taglienti.**
	
• I medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.	
Non ricicli la siringa preriempita e non la getti nei rifiuti domestici.	
• **Non** riutilizzi la siringa preriempita.	