

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XGEVA 120 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 120 mg de denosumab en 1,7 ml de solución (70 mg/ml).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante.

Excipiente con efecto conocido:

Cada 1,7 ml de solución contiene 78 mg de sorbitol (E420).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, que puede contener cantidades residuales de partículas proteicas de translúcidas a blancas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

Tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Todos los pacientes deben tomar suplementos de al menos 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diarios, a no ser que presenten hipercalcemia (ver sección 4.4).

Los pacientes tratados con XGEVA deben recibir el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

Metástasis óseas de tumores sólidos

La dosis recomendada de XGEVA para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo.

Tumor de células gigantes de hueso

La dosis recomendada de XGEVA para el tratamiento de tumor de células gigantes de hueso es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo con unas dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 de tratamiento.

De acuerdo con el protocolo, los pacientes en el estudio de fase II que presentaban resección completa de tumor de células gigantes de hueso recibieron 6 meses de tratamiento adicional después de la cirugía.

Los pacientes con tumor de células gigantes de hueso se deben evaluar en intervalos regulares para determinar si continúan beneficiándose del tratamiento. En pacientes cuya enfermedad está controlada por XGEVA, no se ha evaluado los efectos de la interrupción o cese de tratamiento, no obstante, los datos limitados en estos pacientes no indican un efecto rebote tras la interrupción del tratamiento.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (para consultar las recomendaciones respecto a la monitorización del calcio, ver sección 4.4, 4.8 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (edad \geq 65)

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

El tratamiento en adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave: la posología es la misma que en los adultos.

XGEVA no está recomendado en pacientes pediátricos (edad < 18) excepto en aquellos adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso.

La seguridad y la eficacia de XGEVA no se ha evaluado en pacientes pediátricos (edad < 18) excepto en adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso.

La inhibición del RANK/ligando del RANK (RANKL) en estudios con animales se ha asociado con la inhibición del crecimiento óseo y con la falta de aparición de la dentición, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la inhibición del RANKL (ver sección 5.3).

Forma de administración

Vía subcutánea.

XGEVA debe ser administrado bajo la responsabilidad de un profesional sanitario.

Para consultar las instrucciones de uso, manipulación y eliminación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipocalcemia grave sin tratar (ver sección 4.4).

Lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suplementos de calcio y vitamina D

Todos los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, a no ser que presenten hipercalcemia (ver sección 4.2).

Hipocalcemia

La hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con XGEVA. La hipocalcemia puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con XGEVA. Se debe monitorizar los niveles de calcio (i) antes de administrar la dosis inicial de XGEVA, (ii) dentro de las dos semanas siguientes tras la administración de la dosis inicial, (iii) en caso de sospecha de aparición de síntomas de hipocalcemia (consultar los síntomas en la sección 4.8). Se debe considerar una monitorización adicional de los niveles de calcio en pacientes con alto riesgo de hipocalcemia, o si por el contrario está indicado en base a la condición clínica del paciente.

Se debe animar a los pacientes a notificar los síntomas indicativos de hipocalcemia. Si se produce hipocalcemia durante el tratamiento con XGEVA, puede ser necesario un suplemento de calcio adicional y una monitorización adicional.

La hipocalcemia sintomática grave ha sido notificada en el ámbito poscomercialización (incluyendo casos con desenlace mortal) (ver sección 4.8), que ocurrieron en la mayoría de los casos en las primeras semanas de iniciar el tratamiento, aunque podría ocurrir posteriormente.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentan un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. El riesgo de desarrollar hipocalcemia y elevaciones asociadas de hormona paratiroidea aumenta a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. El control regular de los niveles de calcio en estos pacientes es especialmente importante.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se han notificado de forma frecuente casos de ONM en pacientes que reciben XGEVA (ver sección 4.8).

El inicio del tratamiento/nuevo periodo de tratamiento se debe retrasar en los pacientes que presenten lesiones no curadas y abiertas en el tejido blando de la boca. Se recomienda la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo y una evaluación individual del beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con XGEVA.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM se deben considerar los siguientes factores de riesgo:

- potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para los compuestos muy potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulativa de tratamiento de resorción ósea.
- cáncer, comorbilidades (p. ej, anemia, coagulopatías, infección), fumar.
- tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello.
- higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, enfermedad dental preexistente, procedimientos dentales invasivos, p. ej. extracciones dentales.

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, a someterse a revisiones dentales rutinarias y a notificar inmediatamente cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación, o úlceras que no se curan o que supuran durante el tratamiento con XGEVA. Mientras se esté en tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar únicamente después de considerarse detenidamente y se deben evitar en periodos cercanos a la administración de XGEVA.

Se debe establecer el plan de manejo de cada paciente que desarrolle ONM en estrecha colaboración entre el médico que le trata y un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con XGEVA hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo contribuyentes.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con XGEVA (ver sección 4.8). Las fracturas atípicas de fémur pueden ocurrir sin trauma o con trauma leve en la región subtrocantérea y diafisaria del fémur. Estos eventos se identifican mediante hallazgos radiográficos específicos. Las fracturas atípicas de fémur también se han notificado en pacientes que presentan ciertas comorbilidades (p. ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (p. ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin tratamiento con terapia antirresortiva. Las fracturas similares notificadas en asociación con bisfosfonatos son a menudo bilaterales; por lo tanto se debe examinar el fémur contralateral en los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura de la diáfisis del fémur. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con XGEVA en los pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur hasta la evaluación del paciente en base a una evaluación individual del beneficio riesgo. Se debe aconsejar a los pacientes que si experimentan un dolor reciente o inusual en muslo, cadera o ingle durante el tratamiento con XGEVA lo notifiquen. Los pacientes que presenten estos síntomas se deben evaluar para descartar una fractura femoral incompleta.

Otras

Los pacientes tratados con XGEVA no deben ser tratados concomitantemente con otros medicamentos que contengan denosumab (para indicaciones en osteoporosis).

Los pacientes tratados con XGEVA no deberían ser tratados concomitantemente con bisfosfonatos.

La neoplasia maligna del Tumor de Células Gigantes de Hueso o la progresión de la enfermedad metastásica es un evento infrecuente y un riesgo conocido en pacientes con Tumor de Células Gigantes de Hueso. Los pacientes se deben monitorizar para detectar signos radiológicos de malignidad, nueva radiolucencia u osteolisis. Los datos clínicos disponibles no sugieren un mayor riesgo de neoplasia maligna en pacientes con TCG tratados con XGEVA.

Advertencias sobre los excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar XGEVA.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos, XGEVA se ha administrado en combinación con un tratamiento antineoplásico estándar y en sujetos que previamente recibieron bisfosfonatos. No hubo alteraciones clínicamente relevantes en la concentración sérica ni en la farmacodinamia de denosumab (Telopéptido N urinario ajustado a la creatinina, uNTx/Cr) con la quimioterapia concomitante y/o terapia hormonal o con la exposición previa a bisfosfonatos por vía intravenosa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de XGEVA en mujeres embarazadas. En un estudio en macacos, que recibieron dosis de denosumab durante el embarazo con exposiciones de AUC 12 veces superiores a la dosis humana, se ha mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No está recomendado el uso de XGEVA en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos altamente efectivos. Se debe recomendar a las mujeres no quedarse embarazadas durante el tratamiento con XGEVA y al menos 5 meses después. Cualquier efecto de Xgeva es probable que sea mayor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ya que los anticuerpos monoclonales son transportados a través de la placenta de forma lineal mientras el embarazo progresa, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre.

Se anima a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con XGEVA a inscribirse en el programa de Supervisión del Embarazo de Amgen. Los datos de contacto figuran en la sección 6 del prospecto.

Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. Los estudios en ratones *knockout* indican que la ausencia del RANKL durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posparto (ver sección 5.3). La decisión de no amamantar o no seguir el tratamiento con XGEVA debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el recién nacido/lactante y las ventajas del tratamiento con XGEVA para la mujer.

Se anima a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con XGEVA a inscribirse en el programa de Supervisión de la Lactancia de Amgen. Los datos de contacto figuran en la sección 6 del prospecto.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de XGEVA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de XGEVA se evaluó en:

- 5.931 pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea en ensayos clínicos con control activo que examinaron la eficacia y la seguridad de XGEVA en comparación con ácido zoledrónico en la prevención de la aparición de eventos relacionados con el esqueleto.
- 523 pacientes con tumor de células gigantes de hueso en ensayos clínicos de un solo brazo, que examinaban la eficacia y la seguridad de XGEVA.

Las reacciones adversas identificadas en estos ensayos clínicos y de la experiencia poscomercialización se presentan en la tabla 1.

Tabla de reacciones adversas

Para clasificar las reacciones adversas basadas en la tasa de incidencia de tres estudios clínicos de fase III y dos de fase II, se utilizó la convención siguiente (consulte la tabla 1): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación de órganos.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea o tumor de células gigantes de hueso

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastorno del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad al medicamento ¹
	Raras	Reacción anafiláctica ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipocalcemia ^{1,2}
	Frecuentes	Hipofosfatemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Extracción dental
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético ¹
	Frecuente	Osteonecrosis mandibular ¹
	Raras	Fractura atípica de fémur ¹

¹ Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

² Ver sección otras poblaciones especiales

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

En tres ensayos clínicos de fase III con control activo en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, se notificó hipocalcemia en el 9,6% de los pacientes tratados con XGEVA y en el 5,0% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

El 2,5% de los pacientes tratados con XGEVA y el 1,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico experimentaron una disminución de grado 3 de las concentraciones séricas de calcio. El 0,6% de los pacientes tratados con XGEVA y el 0,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico experimentaron una disminución de grado 4 de las concentraciones séricas de calcio (ver sección 4.4).

En dos ensayos clínicos de fase II de un solo brazo en pacientes con tumor de células gigantes de hueso, se notificó hipocalcemia en un 5,7% de los pacientes. Ninguno de los acontecimientos adversos se consideró grave.

La hipocalcemia sintomática grave ha sido notificada en el ámbito poscomercialización (incluyendo casos con desenlace mortal), que ocurrieron, en la mayoría de los casos, a las primeras semanas de iniciar el tratamiento. Ejemplos de manifestaciones clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado (incluyendo coma) (ver sección 4.4). Los síntomas de hipocalcemia en ensayos clínicos incluyeron parestesias o agarrotamiento muscular, contracciones, espasmos y calambres musculares.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

En los ensayos clínicos, la incidencia de ONM fue más alta con una duración más prolongada de exposición; la ONM ha sido también diagnosticada después de interrumpir el tratamiento con XGEVA, ocurriendo la mayoría de los casos dentro de los 5 meses después de la última dosis. Se excluyeron de los ensayos clínicos pacientes con un historial previo de ONM u osteomielitis de la mandíbula, patología dental o mandibular activa que requiere una cirugía maxilofacial, cirugía dental/oral no curada, o cualquier procedimiento dental invasivo planeado.

En las fases de tratamiento primario de tres ensayos clínicos de fase III con control activo en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, se confirmó ONM en el 1,8% de los pacientes tratados con XGEVA (mediana de exposición de 12,0 meses; rango 0,1 – 40,5) y en el 1,3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Las características clínicas de estos casos fueron similares entre los

grupos de tratamiento. La mayoría de los sujetos con ONM confirmada (81% en ambos grupos de tratamiento) tenían antecedentes de extracciones dentales, higiene bucal deficiente y/o uso de implantes dentales. La mayoría de los sujetos estaban recibiendo o habían recibido quimioterapia.

Los ensayos en pacientes con cáncer de mama o de próstata incluyeron una fase de extensión de tratamiento con XGEVA (mediana de exposición global de 14,9 meses, rango 0,1 – 67,2). Se confirmó ONM en un 6,9% de pacientes con cáncer de mama y próstata durante la extensión de la fase de tratamiento.

La incidencia global ajustada por paciente-año de ONM confirmada fue del 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año y del 4,6% por año a partir de entonces. La mediana de tiempo hasta ONM fue de 20,6 meses (rango: 4 - 53).

En dos ensayos clínicos de fase II de un solo brazo en pacientes con tumor de células gigantes de hueso, la ONM ocurrió en un 2,3% (12 de 523) de pacientes tratados con XGEVA (exposición global mediana de 20,3 meses; rango: 0 - 83,4). La incidencia ajustada por paciente-año de ONM fue de 0,2% durante el primer año de tratamiento y 1,7% en el segundo año. La mediana de tiempo hasta la ONM fue de 19,4 meses (rango: 11 - 40). En base a la duración de la exposición, no hay datos suficientes en pacientes con TCG para valorar el riesgo de ONM más allá de 2 años.

Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el medicamento

En la experiencia poscomercialización, se han notificado eventos de hipersensibilidad, incluyendo en raras ocasiones reacciones anafilácticas, en pacientes que recibían XGEVA.

Fracturas atípicas de fémur

En el programa del ensayo clínico, rara vez se notificaron fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab (ver sección 4.4).

Dolor musculoesquelético

En pacientes que recibían XGEVA en el ámbito poscomercialización, se han notificado casos de dolor musculoesquelético, incluyendo casos graves. En los ensayos clínicos, el dolor musculoesquelético fue muy frecuente tanto en el grupo de denosumab como en el grupo de ácido zoledrónico. El dolor musculoesquelético que provocara la suspensión del tratamiento fue poco frecuente.

Población pediátrica

XGEVA se estudió en un ensayo clínico abierto que reclutó a 18 adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso. En base a estos datos limitados, el perfil de los acontecimientos adversos aparece similar al de los adultos.

Otras poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un ensayo clínico de pacientes sin cáncer avanzado con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis, hubo un riesgo mayor de desarrollar hipocalcemia a falta de administración de suplementos de calcio. El riesgo de desarrollar hipocalcemia durante el tratamiento de Xgeva es mayor a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. En un ensayo clínico en pacientes sin cáncer avanzado, el 19% de los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y un 63% de pacientes en diálisis, desarrollaron hipocalcemia a pesar de tomar suplementos de calcio. La incidencia global de hipocalcemia clínicamente relevante fue de 9%.

En pacientes que recibían XGEVA con insuficiencia renal grave o en diálisis también se ha observado aumento de la hormona paratiroidea. La monitorización de los niveles de calcio y una adecuada ingesta de calcio y vitamina D es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Anexo V.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos. XGEVA se ha administrado en estudios clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada 4 semanas y 120 mg cada semana durante 3 semanas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas – Otros fármacos que afectan la estructura ósea y la mineralización, código ATC: M05BX04

Mecanismo de acción

El RANKL se expresa como una proteína soluble o transmembrana. El RANKL es esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, el único tipo de célula responsable de la resorción ósea. El aumento de la actividad osteoclástica, estimulada por el RANKL, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea metastásica y mieloma múltiple. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por el cáncer.

Los tumores de células gigantes de hueso se caracterizan por la expresión del ligando del RANK por células neoplásicas del estroma y por la expresión del RANK por células gigantes osteoclastos. En pacientes con tumor de células gigantes de hueso, denosumab se une al ligando del RANK, reduciendo significativamente o eliminando las células gigantes osteoclastos. Consecuentemente, la osteólisis se reduce y el estroma del tumor proliferativo se reemplaza por no proliferativo, diferenciándose un tejido denso en el nuevo hueso.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos de fase II realizados en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, las dosis subcutáneas (SC) de XGEVA administradas o cada 4 semanas o cada 12 semanas produjeron una rápida reducción de los marcadores de resorción ósea (uNTx/Cr, CTx sérico), con reducciones medianas de uNTx/Cr de aproximadamente el 80% producidas en el plazo de 1 semana, independientemente del tratamiento previo con bisfosfonatos o el valor basal de uNTx/Cr. En los ensayos clínicos de fase III, las reducciones medianas de uNTx/Cr de aproximadamente el 80% se mantuvieron después de 3 meses de tratamiento en 2.075 pacientes con cáncer avanzado tratados con XGEVA que nunca habían sido tratados con bisfosfonatos por vía I.V.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos no se han observado anticuerpos neutralizantes contra XGEVA. Utilizando un inmunoanálisis sensible, < 1% de los pacientes tratados con denosumab durante un máximo de hasta 3 años dieron un resultado positivo para anticuerpos de unión no neutralizantes sin indicios de alteración de la farmacocinética, de la toxicidad o de la respuesta clínica.

Eficacia clínica en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos

La eficacia y la seguridad de 120 mg de XGEVA por vía SC cada 4 semanas o 4 mg de ácido zoledrónico (dosis ajustada a la función renal reducida) por vía I.V. cada 4 semanas se compararon en tres ensayos aleatorizados, a doble ciego y con control activo en pacientes con neoplasias avanzadas

con afectación ósea que nunca habían sido tratados con bisfosfonatos por vía I.V.: adultos con cáncer de mama (ensayo 1), otros tumores sólidos o mieloma múltiple (ensayo 2) y cáncer de próstata resistente a la castración (ensayo 3). Los pacientes con antecedentes de ONM u osteomielitis de la mandíbula, patología dental o mandibular activa que requería cirugía maxilofacial, cirugía dental u oral sin cicatrizar o un procedimiento dental invasivo previsto no se eligieron para ser incluidos en estos ensayos. Las variables primarias y secundarias evaluaron la aparición de uno o más eventos relacionados con el esqueleto (ERE). En estudios que demuestran la superioridad de XGEVA frente a ácido zoledrónico, se ofreció a los pacientes participar en un ensayo abierto de XGEVA con fase extensión de tratamiento preestablecido de 2 años.

XGEVA redujo el riesgo de desarrollar uno o varios ERE (primero y posteriores) en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos (consulte la tabla 2).

Tabla 2: Resultados de eficacia en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea

	Ensayo 1 cáncer de mama		Ensayo 2 otros tumores sólidos** o mieloma múltiple		Ensayo 3 cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico
n	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primer ERE								
Mediana de tiempo (meses)	NA	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferencia en la mediana de tiempo (meses)	ND		4,2		3,5		8,2	
HR (IC del 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	
Valores p de no inferioridad / superioridad	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Proporción de sujetos (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primer y posteriores ERE*								
Número medio/paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Razón de tasas (IC del 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	
Valor p de superioridad	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR por año	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primer ERE o HCM								
Mediana de tiempo (meses)	NA	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (IC del 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	
Valor p de superioridad	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primera radioterapia ósea								
Mediana de tiempo (meses)	NA	NA	NA	NA	NA	28,6	NA	33,2
HR (IC del 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	

	Ensayo 1 cáncer de mama		Ensayo 2 otros tumores sólidos** o mieloma múltiple		Ensayo 3 cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico
Valor p de superioridad	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

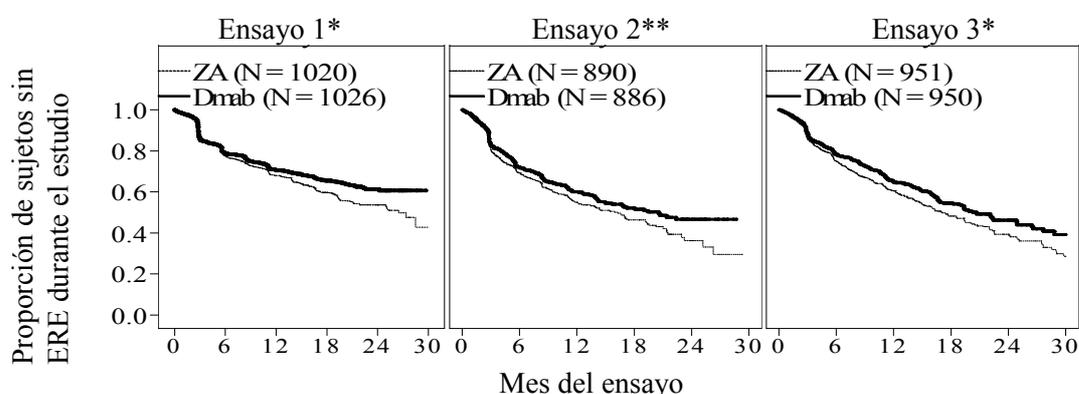
NA = no alcanzado; ND = no disponible; HCM = hipercalcemia tumoral; SMR = tasa de morbilidad esquelética; HR = hazard ratio; RRR = reducción del riesgo relativo † Se presentan valores p ajustados para los estudios 1, 2 y 3 (variables del primer ERE y del primer y posteriores ERE); * Abarca todos los eventos esqueléticos a lo largo del tiempo; sólo se tienen en cuenta los eventos ocurridos \geq 21 días después del evento previo.

** Incluidos el CPNM, el cáncer de células renales, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón microcítico, el cáncer de vejiga, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer genitourinario/GI y otros, excepto el cáncer de próstata y de mama

Figura 1. Gráficos de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer ERE durante el estudio

ZA: 4 mg de ácido zoledrónico Q4W

Dmab: 120 mg de denosumab Q4W



N = Número total de sujetos aleatorizados

*= superioridad estadísticamente significativa; **= no inferioridad estadísticamente significativa

Progresión de la enfermedad y supervivencia global

La progresión de la enfermedad fue similar entre los grupos de XGEVA y ácido zoledrónico en los tres ensayos y en el análisis preespecificado de los tres ensayos combinados.

En todos los tres estudios, la supervivencia global estuvo equilibrada entre los grupos de XGEVA y ácido zoledrónico en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea: pacientes con cáncer de mama (hazard ratio e IC del 95% fue de 0,95 [0,81- 1,11]), pacientes con cáncer de próstata (hazard ratio e IC del 95% fue de 1,03 [0,91-1,17]) y pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple (hazard ratio e IC del 95% fue de 0,95 [0,83- 1,08]). En un análisis post-hoc del ensayo 2 (pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple) se examinó la supervivencia global en los 3 tipos de tumores utilizados para la estratificación (cáncer de pulmón no microcítico, mieloma múltiple y otros). La supervivencia global fue mayor para XGEVA en el cáncer de pulmón no microcítico (hazard ratio [IC del 95%] de 0,79 [0,65- 0,95]; n = 702), mayor para el ácido zoledrónico en el mieloma múltiple (hazard ratio [IC del 95%] de 2,26 [1,13- 4,50]; n = 180) y similar entre los grupos de XGEVA y ácido zoledrónico en otros tipos de tumores (hazard ratio [IC del 95%] de 1,08 [0,90- 1,30]; n = 894). En este ensayo no se controlaron los factores de pronóstico ni los tratamientos antineoplásicos. En un análisis preespecificado combinado de los ensayos 1, 2 y 3, la supervivencia global fue similar entre los grupos de XGEVA y ácido zoledrónico (hazard ratio e IC del 95%: 0,99 [0,91- 1,07]).

Efecto sobre el dolor

El tiempo hasta la mejora del dolor (es decir, disminución ≥ 2 puntos respecto al nivel basal en la puntuación del peor dolor de BPI-SF) fue similar para denosumab y ácido zoledrónico en cada ensayo y en los análisis integrados. En un análisis post-hoc del conjunto de datos combinados, la mediana de tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en la puntuación del peor dolor), en pacientes con dolor leve o sin dolor a nivel basal, se retrasó con XGEVA en comparación con ácido zoledrónico (198 frente a 143 días) ($p = 0,0002$).

Eficacia clínica en adultos y en adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso

La seguridad y eficacia de XGEVA se estudió en dos ensayos de fase II abiertos, de un solo brazo (estudios 4 y 5), que reclutaron a 529 pacientes con tumor de células gigantes de hueso tanto no resecable como pacientes en los que la cirugía se asociaba a una morbilidad grave.

El estudio 4 reclutó a 37 pacientes adultos con histología confirmada de tumor de células gigantes de hueso no resecable o recurrente. El criterio de respuesta incluyó la eliminación de células gigantes basadas en histopatología o ausencia de progresión por radiografía.

De los 35 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 85,7% (IC del 95%: 69,7; 95,2) obtuvieron una respuesta al tratamiento de XGEVA. Los 20 pacientes (100%) con valoraciones histológicas respondieron. De los 15 pacientes restantes, las evaluaciones por radiografía de 10 (67%) no mostró progresión de la lesión diana.

El estudio 5 reclutó 507 adultos o adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso y evidencia de enfermedad activa medible.

En la Cohorte 1 (pacientes con enfermedad quirúrgicamente insalvable), no se alcanzó la mediana de tiempo hasta la progresión de la enfermedad, 21 de los 258 pacientes tuvieron progresión de la enfermedad. En la Cohorte 2 (pacientes con enfermedad quirúrgicamente salvable cuya cirugía planeada estaba asociada a morbilidad grave), 209 de los 228 pacientes evaluables tratados con XGEVA no se sometieron a una cirugía hasta los 6 meses. De un total de 225 pacientes en los que se había planeado la cirugía de tumor de células gigantes de hueso (excluyendo únicamente metástasis de pulmón), a 109 no se les realizó cirugía y en 84 la cirugía implicó menor morbilidad que el procedimiento planeado al inicio. La mediana de tiempo hasta la cirugía fue 261 días.

Después del reclutamiento de 305 pacientes en los estudios 4 y 5, se realizó una revisión independiente retrospectiva de datos de imagen radiográfica. Ciento noventa tuvieron al menos 1 una respuesta evaluable y se incluyeron en el análisis (tabla 3). En general, XGEVA alcanzó el objetivo de respuesta tumoral en 71,6% (IC del 95% 64,6; 77,9) de los pacientes (tabla 3) evaluada por cualquier modalidad, con la mayoría de respuestas definidas por una reducción de actividad PET fluorodeoxiglucosa o aumento de la densidad medida en TC/HU, sólo un 25,1% de los pacientes tenían una respuesta por RECIST. La mediana de tiempo hasta la respuesta fue de 3,1 meses (IC del 95% 2,89; 3,65). La duración de la mediana de respuesta no se puede estimar (cuatro pacientes presentaron progresión de enfermedad tras una respuesta objetiva). En 190 sujetos evaluables para respuesta tumoral objetiva 55 sujetos tuvieron cirugía de TCGH, de los cuales, 40 sujetos presentaron una resección completa.

Tabla 3: Respuesta objetiva de tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes de hueso

	Número de pacientes evaluables por respuesta	Número de pacientes con una respuesta objetiva	Proporción (%) (IC del 95%) ¹
En base a la mejor respuesta	190	136	71,6(64,6;;77,9)
RECIST 1.1 ²	187	47	25,1(19,1; 32,0)
EORTC ³	26	25	96,2(80,4; 99,9)
Densidad/tamaño ⁴	176	134	76,1(69,1; 82,2)

¹ IC= Intervalo de Confianza Exacto

² RECIST 1.1: Criterio de Evaluación de respuesta modificada en tumores sólidos para evaluar la carga de tumor en base a la tomografía computerizada (TC)/Resonancia magnética de imagen (RMI)

³ EORTC: Criterio de la Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer para evaluar la respuesta metabólica, utilizando tomografía de emisión positrón fluorodeoxiglucosa (FDG-PET)

⁴ Densidad/tamaño: Criterios *Inverse Choi* modificada para evaluar el tamaño del tumor y la densidad utilizando unidades *Hounsfield* basado en TC/RMI.

Efecto sobre el dolor

Después del reclutamiento de 282 pacientes, en el estudio 5 cohortes 1 y 2 combinadas, se notificó una reducción clínicamente significativa del peor dolor (es decir, disminución ≥ 2 puntos respecto al nivel basal) para 31,4% de pacientes en riesgo (es decir, aquellos que tenían una puntuación del peor dolor ≥ 2 al nivel basal) en 1 semana de tratamiento, y $\geq 50\%$ a la semana 5. Estas mejoras del dolor se mantuvieron en las evaluaciones siguientes. El uso de analgésicos antes del tratamiento basal en la cohorte 1 y en la cohorte 2 se califica en una escala de siete puntos, donde el 74,8% de los pacientes informó de no uso o uso esporádico de analgésicos (es decir, la puntuación de uso de analgésicos ≤ 2) y el 25,2% de los pacientes utilizaba opioides fuertes (es decir, la puntuación de uso de analgésicos de 3 a 7).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con XGEVA en los diferentes grupos de la población pediátrica en prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas y subgrupos de población pediátrica por debajo de 12 años en el tratamiento de tumor de células gigantes de hueso (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

En el estudio 5, XGEVA se evaluó en un subgrupo de 18 pacientes adolescentes (13-17 años) con tumor de células gigantes de hueso que habían alcanzado madurez esquelética definida por presentar al menos 1 hueso largo maduro (p ej., húmero con la placa de crecimiento epifisaria cerrada) y peso corporal de ≥ 45 kg. Se observó respuesta objetiva en cuatro de los seis pacientes adolescentes evaluados en un análisis interino del estudio 5. El informe de evaluación por los investigadores notificó que los 18 pacientes adolescentes tenían como mejor respuesta de enfermedad estable o mejor (respuesta completa en 2 pacientes, respuesta parcial en 8 pacientes, y enfermedad estable en 8 pacientes). La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados finales de este estudio.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración SC, la biodisponibilidad fue del 62%.

Biotransformación

Denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos e hidratos de carbono como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine a través de mecanismos metabólicos hepáticos. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Eliminación

En sujetos con cáncer avanzado, que recibieron múltiples dosis de 120 mg cada 4 semanas, se observó una acumulación aproximadamente 2 veces mayor en las concentraciones séricas de denosumab y el estado de equilibrio se alcanzó al cabo de 6 meses, lo que coincide con una farmacocinética independiente del tiempo. En sujetos con tumor de células gigantes de hueso que recibieron 120 mg cada 4 semanas con dosis de carga en el día 8 y 15, los niveles de estado estacionario se alcanzaron en el primer mes de tratamiento. Entre las semanas 9 y 49, los niveles valle medianos variaron menos del 9%. En los sujetos que interrumpieron el tratamiento con 120 mg cada 4 semanas, la semivida media fue de 28 días (intervalo de 14 a 55 días).

Un análisis farmacocinético de la población no indicó cambios clínicamente significativos en la exposición sistémica de denosumab en estado de equilibrio en relación con la edad (de 18 a 87 años), la raza/etnia (negros, hispanos, asiáticos y caucásicos), el sexo o el tipo de tumor sólido. El aumento del peso corporal se asoció con disminuciones en la exposición sistémica y viceversa. Las alteraciones no se consideraron clínicamente relevantes, ya que los efectos farmacodinámicos basados en los marcadores de remodelado óseo fueron constantes en un amplio intervalo de pesos corporales.

Linealidad/No linealidad

Denosumab presentó una farmacocinética no lineal con una dosis superior respecto a una amplia gama de dosis, pero aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en exposiciones de dosis de 60 mg (o 1 mg/kg) y mayores. La no linealidad probablemente se debe a una vía importante de eliminación mediada por células diana saturables en concentraciones bajas.

Insuficiencia renal

En ensayos realizados con denosumab (60 mg, n = 55 y 120 mg, n = 32) en pacientes sin cáncer avanzado pero con distintos grados de función renal, incluidos los pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de denosumab; en consecuencia no se requiere el ajuste de dosis para insuficiencia renal. No es necesario realizar una monitorización de la función renal con XGEVA.

Insuficiencia hepática

No se realizó ningún ensayo específico en pacientes con insuficiencia hepática. En general, los anticuerpos monoclonales no se eliminan por metabolismo hepático. No se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de denosumab.

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Los ensayos clínicos controlados de XGEVA en pacientes mayores de 65 años con neoplasias avanzadas con afectación ósea revelaron una eficacia y una seguridad similares entre los pacientes mayores y los más jóvenes. No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

No se evaluó el perfil farmacocinético en poblaciones pediátricas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Como la actividad biológica de denosumab en animales es específica de los primates no humanos, la evaluación de ratones manipulados genéticamente (*knockout*) o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía RANK/RANKL, como OPG-Fc y RANK-Fc, se utilizaron para evaluar las propiedades farmacodinámicas de denosumab en modelos de roedores.

En modelos de ratones con metástasis óseas de cáncer de mama humano con receptores estrogénicos positivos y negativos, cáncer de próstata y cáncer de pulmón no microcítico, OPG-Fc redujo las lesiones osteolíticas, osteoblásticas y osteolíticas/osteoblásticas, retrasó la formación de metástasis

óseas *de novo* y redujo el crecimiento tumoral esquelético. Cuando en estos modelos se combinó OPG-Fc con terapia hormonal (tamoxifeno) o quimioterapia (docetaxel), se produjo una inhibición aditiva del crecimiento tumoral esquelético en el cáncer de mama, próstata y pulmón, respectivamente. En un modelo de ratón con tumor mamario inducido, RANK-Fc redujo la proliferación epitelial mamaria inducida por hormonas y retrasó la formación de tumores.

No se han evaluado las pruebas estándar para investigar el potencial de genotóxico de denosumab, ya que estas pruebas no son relevantes para esta molécula. Sin embargo, por su naturaleza, es poco probable que denosumab tenga potencial genotóxico.

El potencial carcinogénico de denosumab no se ha evaluado en estudios a largo plazo en animales.

En estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas en macacos, dosis de denosumab que provocaron una exposición sistémica de 2,7 hasta 15 veces mayor que la dosis recomendada en humanos no tuvieron impacto en la fisiología cardiovascular, la fertilidad masculina o femenina ni produjeron toxicidades en órganos diana específicos.

En un estudio en macacos que recibieron dosis de denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre de embarazo, las dosis de denosumab provocaron una exposición sistémica 9 veces mayor que la dosis recomendada en humanos, no indujo toxicidad materna ni daño fetal durante un periodo equivalente al primer trimestre, aunque los ganglios linfáticos fetales no se examinaron.

En otro estudio en macacos, que recibieron dosis de denosumab durante el embarazo, con exposiciones sistémicas de 12 veces superiores a la dosis en humanos, se observó un incremento de nacimientos de fetos muertos y de mortalidad postnatal; crecimiento anormal del hueso, que dio lugar a una resistencia ósea disminuida, reducción de la hematopoyesis, y mala alineación dental; ausencia de los ganglios linfáticos periféricos; y disminución de crecimiento del recién nacido. No se ha establecido una dosis sin efecto adverso en la reproducción. Tras un periodo de 6 meses después del nacimiento, los cambios relacionados con el hueso, mostraron recuperación y no hubo ningún efecto en la dentición. Sin embargo, los efectos en los ganglios linfáticos y la mala alineación dental persistieron, y en un animal se observó, una mineralización de mínima a moderada en múltiples tejidos (relación incierta con el tratamiento). No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos fueron poco frecuentes durante el parto. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal.

En estudios preclínicos de calidad ósea realizados en monos tratados con denosumab a largo plazo, la disminución del remodelado óseo se asoció con la mejora de la resistencia ósea y de la histología ósea normal.

En ratones macho modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética), sometidos a una fractura transcortical, denosumab retrasó la eliminación de cartílago y la remodelación del callo de la fractura en comparación con el grupo control, aunque no afectó negativamente a la fuerza biomecánica.

En estudios preclínicos, los ratones *knockout* sin RANK o RANKL presentaron ausencia de lactación debido a la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante el embarazo) y mostraron una alteración en la formación de los ganglios linfáticos. Los ratones recién nacidos con inactivación genética del RANK/RANKL presentaron una disminución del peso corporal, una reducción del crecimiento óseo, placas de crecimiento alteradas y ausencia de dentición. También se observó una reducción del crecimiento óseo, placas de crecimiento alteradas y ausencia de dentición en estudios de ratas recién nacidas tratadas con inhibidores del RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la dosis de inhibidor del RANKL. En primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab 2,7 y 15 veces (dosis de 10 y 50 mg/kg) se observaron placas de crecimiento anómalas en la exposición clínica. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab puede alterar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas e inhibir la dentición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial*

Hidróxido sódico (para ajuste del pH)*

Sorbitol (E420)

Agua para preparaciones inyectables

* La solución tampón de acetato se forma mezclando ácido acético con hidróxido sódico

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de validez

3 años.

XGEVA puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 30 días en el envase original. Una vez fuera de la nevera, XGEVA debe utilizarse dentro de este plazo de 30 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 1,7 ml en un vial de un solo uso (vidrio de tipo I) con tapón (elastomérico recubierto con fluoropolímero) y precinto (aluminio) con una cápsula de cierre del tipo flip-off.

El tamaño del envase es de uno, tres o cuatro viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución de XGEVA debe examinarse visualmente antes de su administración. La solución puede contener cantidades residuales de partículas proteicas de translúcidas a blancas. No inyecte la solución si está turbia o descolorida. No agitar excesivamente. Para evitar molestias en la zona de la administración, antes de inyectar, deje que el vial alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de inyectarla y realice la inyección lentamente. Inyecte todo el contenido del vial. Para la administración de denosumab se recomienda utilizar una aguja del calibre 27. No reinserte la aguja en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/703/001
EU/1/11/703/002
EU/1/11/703/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 13 julio 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2015

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.