

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ 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.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de XGEVA 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.

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).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). La experiencia en pacientes sometidos a diálisis o con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) es limitada (ver sección 4.4 para recomendaciones relacionadas con la monitorización del calcio).

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 ≥ 65)

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

Población pediátrica

XGEVA no está recomendado en pacientes pediátricos (edad < 18) ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de XGEVA en estos pacientes. 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).

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, y ocurre con mayor frecuencia en los primeros 6 meses de administración. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o que reciben diálisis presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda controlar los niveles de calcio en estos pacientes. Si se produce hipocalcemia durante el tratamiento con XGEVA, puede ser necesario un suplemento de calcio adicional.

La hipocalcemia sintomática grave ha sido notificada en el ámbito poscomercialización (incluyendo casos con desenlace mortal) (ver sección 4.8).

Osteonecrosis mandibular

Han sucedido casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes tratados con XGEVA. En los ensayos clínicos, la incidencia de ONM fue más elevada a mayor duración de la exposición (ver sección 4.8).

Los pacientes que desarrollaron ONM en los ensayos clínicos generalmente presentaron factores de riesgo conocidos de ONM, como procedimientos dentales invasivos (p. ej., extracciones dentales, implantes dentales, cirugía oral), una higiene bucal deficiente u otra enfermedad dental preexistente, neoplasias avanzadas, infecciones o tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en la cabeza y el cuello). En pacientes con patologías dentales o mandibulares activas (descritas más arriba) se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con XGEVA. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar someterse a procedimientos dentales invasivos.

Durante el tratamiento con XGEVA debe mantenerse una buena práctica de higiene bucal. Los pacientes que puedan tener o desarrollar ONM durante el tratamiento con XGEVA deben ser tratados por un dentista o cirujano maxilofacial. En estos pacientes, la cirugía dental extensiva para tratar ONM puede empeorar su estado.

Se debe realizar una evaluación del beneficio/riesgo a nivel individual antes de prescribir XGEVA en pacientes con cierto riesgo de desarrollar ONM, y en pacientes que han desarrollado ONM durante el tratamiento con XGEVA.

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 (ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (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.

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.

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 y se basó 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.

Las reacciones adversas se presentan en la tabla 1.

Lista tabulada de reacciones adversas

Para clasificar las reacciones adversas notificadas en tres estudios clínicos de fase III y uno 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

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
	Frecuentes	Hipofosfatemia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea
	Frecuentes	Extracción dental
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Hiperhidrosis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Osteonecrosis mandibular ¹
	Raras	Fractura atípica de fémur ¹

¹ Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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).

Los síntomas de hipocalcemia en ensayos clínicos incluyen parestesias o rigidez muscular, sacudidas, espasmos y calambres musculares.

La hipocalcemia sintomática grave ha sido notificada en el ámbito poscomercialización (incluyendo casos con desenlace mortal).

Osteonecrosis mandibular (ONM)

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. Además, 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). La incidencia ajustada por paciente-año de ONM confirmada fue del 1,1% durante el primer año de tratamiento y del 4,1% a partir de entonces. La mediana de tiempo hasta ONM fue de 20,6 meses (rango: 4 - 53). Se excluyeron pacientes con ciertos factores de riesgo identificados de ONM de la participación de estos ensayos pivotaes.

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).

Otras poblaciones especiales

En un ensayo clínico realizado en pacientes sin cáncer avanzado con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis, se observó que había un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia en ausencia de suplementos de calcio.

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.

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 oral, 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	
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.

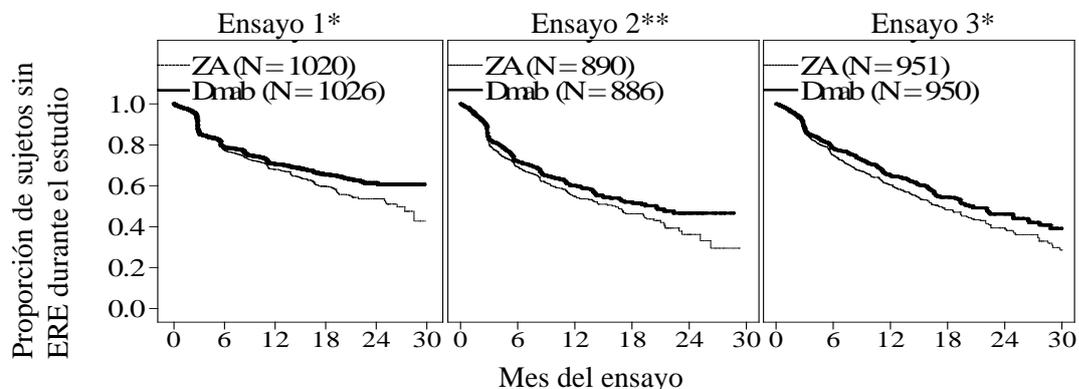
** Incluidos el CPNM, el cáncer de células renales, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón microcítico, el

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) ($p = 0,0002$).

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 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

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

Con 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 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 un ensayo realizado en 55 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. No es necesario realizar un control renal al recibir 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 período 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 período 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 lóbulos-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

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico

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

Amgen Inc. (ACO)
(Longmont Facility)
4000 Nelson Road, Longmont, CO 80503
Estados Unidos

Amgen Inc. (ACO)
(LakeCentre Facility)
5550 Airport Boulevard, Boulder, CO 80301
Estados Unidos

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

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

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

XGEVA 120 mg solución inyectable
denosumab

2. PRINCIPIO ACTIVO

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, hidróxido sódico, sorbitol (E420) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 vial de un solo uso.
3 viales de un solo uso.
4 viales de un solo uso.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
No agitar excesivamente.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/703/001 – 1 envase
EU/1/11/703/002 – 4 envase
EU/1/11/703/003 – 3 envase

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

xgeva

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

XGEVA 120 mg inyectable
denosumab

SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,7 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

XGEVA 120 mg solución inyectable denosumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es XGEVA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar XGEVA
3. Cómo usar XGEVA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de XGEVA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es XGEVA y para qué se utiliza

XGEVA contiene denosumab, una proteína (anticuerpo monoclonal) que frena la destrucción ósea que se produce cuando el cáncer se disemina por los huesos (metástasis ósea).

XGEVA se utiliza en adultos con cáncer para prevenir las complicaciones graves causadas por las metástasis óseas (p. ej., fracturas, presión en la médula espinal o la necesidad de recibir radioterapia o cirugía).

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar XGEVA

No use XGEVA

- si es alérgico (hipersensible) a denosumab o a cualquiera de los demás componentes de XGEVA.

Su médico no le administrará XGEVA si tiene un nivel muy bajo de calcio en su sangre que no ha sido tratado.

Advertencias y precauciones

Suplementos de calcio y vitamina D

Debe tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con XGEVA a no ser que sus niveles de calcio en sangre sean elevados. Su médico le explicará este aspecto. Si su nivel de calcio en

sangre es bajo, puede que su médico decida recetarle suplementos de calcio antes de empezar el tratamiento con XGEVA.

Concentraciones bajas de calcio en sangre

Contacte inmediatamente con su médico si experimenta espasmos, tics o calambres en los músculos y/o entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y de los pies o alrededor de la boca durante el tratamiento con XGEVA. Es posible que su nivel de calcio en sangre sea bajo.

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas renales graves, insuficiencia renal o si ha necesitado someterse a diálisis, ya que esto puede aumentar el riesgo de bajada de la concentración de calcio en sangre si no toma suplementos de calcio.

Problemas con la boca, los dientes y la mandíbula

Contacte inmediatamente con su médico y dentista si tiene problemas con la boca o los dientes, como dientes flojos, dolor o inflamación durante el tratamiento con XGEVA. Los pacientes que se sometan a quimioterapia, tomen esteroides, se sometan a un procedimiento dental, no realicen revisiones dentales periódicas o tengan alguna enfermedad en las encías pueden tener un mayor riesgo de desarrollar problemas mandibulares.

Es importante mantener una buena higiene bucal durante el tratamiento con XGEVA

Su médico decidirá si debe realizarse una revisión dental antes de empezar el tratamiento con XGEVA.

Si está en tratamiento dental o va a someterse a una intervención dental, comuníquese a su dentista que está en tratamiento con XGEVA.

Fracturas inusuales del hueso del muslo

Algunas personas han desarrollado fracturas inusuales del hueso del muslo durante el tratamiento con XGEVA. Contacte con su médico si presenta dolor reciente o inusual en la cadera, ingle o muslo.

Niños y adolescentes

XGEVA no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se ha estudiado el uso de XGEVA en niños y adolescentes.

Uso de XGEVA con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta. Es muy importante que informe a su médico si está siendo tratado con

- otro medicamento que contenga denosumab
- un bisfosfonato

No debería tomar XGEVA junto con otros medicamentos que contengan denosumab o bisfosfonatos.

Embarazo y lactancia

XGEVA no se ha probado en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedarse embarazada. No se recomienda utilizar XGEVA durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con XGEVA.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con XGEVA, por favor, informe a su médico. Usted podría ser inscrita en un programa de Supervisión del Embarazo de Amgen. Los datos de contacto del representante local de Amgen figuran en la sección 6 del prospecto.

Se desconoce si XGEVA se excreta en la leche materna. Es importante que le comunique a su médico si está en período de lactancia o si planea estarlo. Su médico le ayudará a decidir sobre si debe abandonar la lactancia, o si debe dejar de usar XGEVA, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de XGEVA para la madre.

Si está en periodo de lactancia durante el tratamiento con XGEVA, por favor, informe a su médico. Usted podría ser inscrita en un programa de Supervisión de la Lactancia de Amgen. Los datos de contacto del representante local de Amgen figuran en la sección 6 del prospecto.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

XGEVA contiene sorbitol

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de usar este medicamento, ya que contiene sorbitol (E420).

XGEVA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 120 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar XGEVA

La dosis recomendada de XGEVA es 120 mg administrada una vez cada 4 semanas en una única inyección debajo de la piel (vía subcutánea). XGEVA se inyectará en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo.

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

No agitar excesivamente.

También debe tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con XGEVA. Su médico le explicará este aspecto.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, XGEVA puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si aparece alguno de estos síntomas durante el tratamiento con XGEVA:

- espasmos, tics o calambres en los músculos y/o entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y los pies o alrededor de la boca. Estos síntomas pueden ser un signo de que sus niveles de calcio en sangre son bajos.

Informe a su médico y dentista inmediatamente si aparece alguno de estos síntomas durante el tratamiento con XGEVA:

- dolor en la boca y/o en la mandíbula, inflamación o úlceras que no se curan en la boca o en la mandíbula, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente. Estos síntomas pueden ser un signo de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).

Efectos adversos muy frecuentes (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- dificultades respiratorias,
- diarrea.

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- concentraciones bajas de calcio en la sangre (hipocalcemia),
- concentraciones bajas de fosfato en la sangre (hipofosfatemia),
- dolor persistente y/o úlceras que no se curan en la boca o en la mandíbula,
- extracción dental,
- sudoración excesiva.

Efectos adversos raros (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas):

- reacciones alérgicas (por ejemplo: sibilancias o dificultades respiratorias; hinchazón de la cara, los labios, la lengua, garganta u otras partes del cuerpo; erupción cutánea, picor o ronchas en la piel). En raras ocasiones, las reacciones alérgicas podrían ser graves.
- dolor reciente o inusual en la cadera, ingle o muslo (puede ser una primera indicación de una posible fractura del hueso del muslo).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de XGEVA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de “CAD” o “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Antes de la inyección, el vial puede dejarse fuera de la nevera para que alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C). De este modo la inyección será menos molesta. Una vez que el vial haya alcanzado la temperatura ambiente (hasta 25 °C), debe utilizarse antes de que pasen 30 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de XGEVA

- El principio activo es denosumab. Cada vial contienen 120 mg de denosumab en 1,7 ml de solución (lo que equivale a 70 mg/ml).
- Los demás componentes son ácido acético glacial, hidróxido sódico, sorbitol (E420) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de XGEVA y contenido del envase

XGEVA es una solución inyectable en un vial.

Cada envase contiene uno, tres o cuatro viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

XGEVA es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, que puede contener cantidades residuales de partículas proteicas de translúcidas a blancas.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

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

Titular de la autorización de comercialización:

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

Fabricante:

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

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 2 21 773 500

Magyarország

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

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 5125 501

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
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

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: + 385 (1) 6595 777

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 292 84807

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Fecha de la última revisión de este prospecto:

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

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.