

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE XGEVA 120 mg soluzione iniettabile **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni flaconcino contiene 120 mg di denosumab in 1,7 mL di soluzione (70 mg/mL). Denosumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in una linea cellulare di mammifero (cellule ovariche da criceto cinese) mediante tecnologia del DNA ricombinante. Eccipiente con effetti noti Ogni 1,7 mL di soluzione contiene 78 mg di sorbitolo (E420). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Soluzione iniettabile (iniettabile). Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla che può contenere tracce di particelle proteinacee da traslucide a bianche. **4. INFORMAZIONI CLINICHE** **4.1 Indicazioni terapeutiche** Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso (vedere paragrafo 5.1). Trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbilità. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** XGEVA deve essere somministrato sotto la responsabilità di un operatore sanitario. Posologia La supplementazione di almeno 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno è necessaria in tutti i pazienti, tranne nel caso in cui sia presente ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti in trattamento con XGEVA deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda promemoria paziente. Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso La dose raccomandata è 120 mg somministrati come iniezione sottocutanea singola, una volta ogni 4 settimane nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. Tumore a cellule giganti dell'osso La dose raccomandata di XGEVA è 120 mg, somministrati come iniezione sottocutanea singola, una volta ogni 4 settimane nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio, con ulteriori dosi da 120 mg ai giorni 8 e 15 di trattamento nel primo mese di terapia. I pazienti nello studio di fase II che sono stati sottoposti a resezione completa del tumore a cellule giganti dell'osso hanno ricevuto ulteriori 6 mesi di trattamento dopo l'intervento chirurgico, come previsto dal protocollo di studio. I pazienti affetti da tumore a cellule giganti dell'osso devono essere valutati ad intervalli regolari per determinare se continuano a trarre beneficio dal trattamento. Nei pazienti nei quali la malattia è controllata da XGEVA, l'effetto dell'interruzione o della sospensione del trattamento non è stato valutato, tuttavia i dati limitati in questi pazienti non indicano un effetto rebound a seguito della sospensione del trattamento. Compromissione renale Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 per raccomandazioni sul monitoraggio dei livelli di calcio, 4.8 e 5.2). Compromissione epatica La sicurezza e l'efficacia di denosumab non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Pazienti anziani (età ≥ 65 anni) Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2). Popolazione pediatrica La sicurezza e l'efficacia di XGEVA non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (età < 18) ad eccezione degli adolescenti (di età dai 12 ai 17 anni) con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso. XGEVA non è raccomandato nei pazienti pediatrici (età < 18) ad eccezione degli adolescenti (di età dai 12 ai 17 anni) con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso (vedere paragrafo 4.4). Trattamento di adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o nei quali la resezione chirurgica può provocare

severa morbilità: la posologia è la stessa usata per gli adulti. In studi condotti su animali, l'inibizione del RANK/RANK ligando (RANKL) è stata associata all'inibizione della crescita ossea ed alla mancata eruzione dentale e questi cambiamenti si sono rivelati parzialmente reversibili dopo l'interruzione dell'inibizione di RANKL (vedere paragrafo 5.3). Modo di somministrazione Per uso sottocutaneo. Per le istruzioni sull'uso, sulla manipolazione e sullo smaltimento, vedere paragrafo 6.6. **4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Ipocalcemia severa, non trattata (vedere paragrafo 4.4). Lesioni non guarite da chirurgia dentale o orale. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Supplemento di Calcio e Vitamina D È importante che tutti i pazienti assumano un adeguato apporto di calcio e vitamina D, eccetto in caso di ipercalcemia (vedere paragrafo 4.2). Ipocalcemia L'ipocalcemia pre esistente deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con XGEVA. L'ipocalcemia può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia con XGEVA. Il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato prima della dose iniziale di XGEVA, entro le due settimane successive alla dose iniziale, nel caso si manifestino sintomi sospetti di ipocalcemia (vedere paragrafo 4.8 per i sintomi). Un monitoraggio aggiuntivo dei livelli di calcio deve essere considerato durante la terapia nei pazienti con fattori di rischio per l'ipocalcemia, o se diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente. I pazienti devono essere incoraggiati a riferire i sintomi indicativi di ipocalcemia. Se si sviluppa ipocalcemia durante la somministrazione di XGEVA, si rendono necessari un ulteriore supplemento di calcio e un monitoraggio addizionale. Durante l'utilizzo post-marketing, è stata riportata ipocalcemia sintomatica severa (compresi casi fatali) (vedere paragrafo 4.8), con la maggior parte dei casi verificatisi nelle prime settimane dall'inizio della terapia, ma che possono manifestarsi successivamente. Compromissione renale I pazienti con severa compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min) o sottoposti a dialisi hanno un rischio maggiore di sviluppare ipocalcemia. Il rischio di sviluppare ipocalcemia e conseguenti innalzamenti dei livelli di ormone paratiroideo, aumenta con l'aumentare del grado di compromissione renale. Un regolare monitoraggio dei livelli di calcio è particolarmente importante in questi pazienti. Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) ONJ è stata riportata comunemente nei pazienti in trattamento con XGEVA (vedere paragrafo 4.8). L'inizio del trattamento/nuovo trattamento deve essere posticipato nei pazienti con lesioni non guarite, aperte, dei tessuti molli nella bocca. Si raccomanda una visita odontoiatrica con profilassi dentale e una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale prima del trattamento con denosumab. I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare ONJ:

- la potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (il rischio è più elevato con farmaci più potenti), via di somministrazione (il rischio è più elevato con la somministrazione per via parenterale) e la dose cumulativa della terapia del riassorbimento osseo.
 - tumore, condizioni di comorbilità (per esempio anemia, coagulopatie, infezione), fumo.
 - terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa-collo.
 - scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, preesistente malattia dentale, procedure dentali invasive (per esempio estrazioni dentali).
- Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, ad effettuare dei controlli odontoiatrici periodici e a riportare immediatamente ogni sintomo riscontrato a livello

orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore o la mancata guarigione di piaghe della bocca o la presenza di secrezioni durante il trattamento con denosumab. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive devono essere eseguite solamente dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di XGEVA. La gestione dei pazienti che sviluppano l'ONJ deve essere effettuata in stretta collaborazione tra il medico e un dentista o un chirurgo maxillo-facciale con esperienza nel trattamento dell'ONJ. L'interruzione temporanea del trattamento con XGEVA deve essere considerata fino a risoluzione della condizione e, dove possibile, a mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere. **Osteonecrosi del canale uditivo esterno** È stata riportata osteonecrosi del canale uditivo esterno con l'uso di denosumab. Tra i possibili fattori di rischio per l'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi, la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere considerata in pazienti in trattamento con denosumab che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio. **Fratture atipiche del femore** Nei pazienti trattati con denosumab sono stati riportati casi di fratture femorali atipiche (vedere paragrafo 4.8). Le fratture femorali atipiche possono verificarsi con traumi minimi o senza traumi nelle regioni subtrocanteriche e diafisarie del femore. Questi eventi sono caratterizzati da specifici reperti radiografici. Fratture femorali atipiche sono state riportate anche in pazienti con alcune condizioni di comorbilità (per esempio carenza di vitamina D, artrite reumatoide, ipofosfatasia) ed in caso di utilizzo di determinati medicinali (per esempio bifosfonati, glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica). Questi eventi si sono verificati anche in assenza di terapia antiassorbitiva. Fratture analoghe, riportate in associazione all'uso di bifosfonati, sono spesso bilaterali; pertanto il femore controlaterale deve essere valutato in pazienti trattati con denosumab che hanno subito una frattura della diafisi femorale. In pazienti con sospetta frattura femorale atipica deve essere considerata l'interruzione della terapia con XGEVA, in attesa della valutazione del paziente basata sull'analisi del rapporto beneficio/rischio individuale. Durante il trattamento con denosumab, i pazienti devono essere avvertiti di riferire l'insorgenza di nuovi o insoliti dolori alla coscia, all'anca o all'inguine. I pazienti che presentano tali sintomi devono essere valutati per una frattura femorale incompleta. **Ipercalcemia dopo interruzione del trattamento in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso e nei pazienti con apparato scheletrico in crescita** Ipercalcemia clinicamente significativa che richieda il ricovero in ospedale e complicata da lesione renale acuta è stata riportata in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso trattati con XGEVA dopo settimane-mesi successivi all'interruzione del trattamento. Dopo l'interruzione del trattamento, monitorare i pazienti per segni e sintomi di ipercalcemia, considerare la valutazione periodica del calcio nel siero e valutare di nuovo le necessità di supplementazione di calcio e vitamina D del paziente (vedere paragrafo 4.8). XGEVA non è raccomandato nei pazienti con apparato scheletrico in crescita (vedere paragrafo 4.2). Ipercalcemia clinicamente significativa è stata riportata anche in questo gruppo di pazienti dopo settimane-mesi successivi all'interruzione del trattamento. **Altri** I pazienti che sono in trattamento con XGEVA non devono essere trattati contemporaneamente con altri medicinali contenenti denosumab (per le indicazioni di osteoporosi). I pazienti che sono in trattamento con XGEVA non devono essere trattati contemporaneamente con i bifosfonati. La degenerazione a malattia maligna del tumore a cellule giganti dell'osso o la progressione metastatica della malattia sono eventi non frequenti e rappresentano un rischio noto nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso. I pazienti devono essere monitorati per segni radiologici di malignità, nuova radiotrasparenza o osteolisi. I dati clinici

disponibili non suggeriscono un rischio aumentato di malignità nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso trattati con XGEVA. **Avvertenze per gli eccipienti** Questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 120 mg, cioè è praticamente "senza sodio". **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Non sono stati effettuati studi di interazione. Negli studi clinici, XGEVA è stato somministrato in associazione a trattamenti anti-tumorali standard ed in pazienti precedentemente trattati con bifosfonati. Non vi sono state alterazioni cliniche rilevanti nella concentrazione sierica minima e nella farmacodinamica di denosumab (N-telopeptide urinario aggiustato per la creatinina, uNTx/Cr) dovute alla terapia ormonale e/o alla chemioterapia concomitante o ad una precedente somministrazione endovenosa di bifosfonati. **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** I dati relativi all'uso di denosumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di XGEVA non è raccomandato nelle donne in gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le donne devono essere avvisate di evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con XGEVA e per almeno 5 mesi dopo il trattamento. È probabile che eventuali effetti di XGEVA siano maggiori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, dal momento che gli anticorpi monoclonali vengono trasportati attraverso la placenta in modo lineare con l'avanzare della gravidanza, con una maggiore quantità che viene trasferita durante il terzo trimestre di gravidanza. **Allattamento** Non è noto se denosumab sia escreto nel latte materno umano. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti su topi knockout suggeriscono che l'assenza del RANKL durante la gravidanza può interferire con la maturazione della ghiandola mammaria, causando alterazioni dell'allattamento dopo il parto (vedere paragrafo 5.3). Si deve decidere se astenersi dall'allattamento con latte materno o dalla terapia con XGEVA, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il neonato/lattante e il beneficio della terapia per la donna. **Fertilità** Non sono disponibili dati sugli effetti di denosumab sulla fertilità umana. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** XGEVA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Il profilo di sicurezza generale è coerente in tutte le indicazioni approvate per XGEVA. L'ipocalcemia è stata riportata molto comunemente in seguito alla somministrazione di XGEVA per lo più entro le prime 2 settimane. L'ipocalcemia può essere severa e sintomatica (vedere paragrafo 4.8 descrizione di reazioni avverse selezionate). Le diminuzioni delle concentrazioni di calcio nel siero sono generalmente gestite in maniera appropriata con supplemento di calcio e vitamina D. Le reazioni avverse più comuni con XGEVA sono dolore muscoloscheletrico. Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8 - descrizione di reazioni avverse selezionate) sono stati osservati comunemente in pazienti trattati con XGEVA. **Tabella delle reazioni avverse** Per la classificazione delle reazioni avverse basate sui tassi di incidenza in quattro studi clinici di fase III, due di fase II e nell'ambito postmarketing è stata utilizzata la seguente convenzione (vedere tabella 1): molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza e classificazione per sistemi ed organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate in pazienti con tumori in stadio avanzato con interessamento osseo, mieloma multiplo o con tumore a cellule giganti dell'osso

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate Ipopalcemia Negli studi clinici di prevenzione degli eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE) è stata osservata una maggiore incidenza di ipocalcemia tra i soggetti trattati con denosumab rispetto all'acido zoledronico. La più alta incidenza di ipocalcemia è stata osservata in uno studio di fase III in pazienti con mieloma multiplo. L'ipocalcemia è stata riportata nel 16,9% dei pazienti trattati con XGEVA e nel 12,4% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 3 dei livelli sierici di calcio è stata riscontrata nell'1,4% dei pazienti trattati con XGEVA e nello 0,6% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 4 dei livelli sierici di calcio è stata riscontrata nello 0,4% dei pazienti trattati con XGEVA e nello 0,1% dei pazienti trattati con acido zoledronico. In tre studi clinici di fase III con controllo attivo, in pazienti con tumori in stadio avanzato con interessamento osseo, è stata riportata l'ipocalcemia nel 9,6% dei pazienti trattati con XGEVA e nel 5,0% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 3 nei livelli sierici del calcio è stata rilevata nel 2,5% dei pazienti trattati con XGEVA e nell'1,2% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 4 nei livelli sierici del calcio è stata rilevata nello 0,6% dei pazienti trattati con XGEVA e nello 0,2% dei pazienti trattati con acido zoledronico (vedere paragrafo 4.4). In due studi clinici di fase II a braccio singolo in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso, l'ipocalcemia è stata riportata nel 5,7% dei pazienti. Nessuno degli eventi avversi è stato considerato grave. Durante l'utilizzo post-marketing, è stata riportata una severa ipocalcemia sintomatica (compresi casi fatali), con la maggior parte dei casi verificatisi nelle prime settimane dall'inizio della terapia. Esempi di manife-

stazioni cliniche di ipocalcemia sintomatica severa hanno incluso prolungamento dell'intervallo QT, tetania, convulsioni e alterazione dello stato mentale (incluso il coma) (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di ipocalcemia negli studi clinici hanno incluso parestesie o rigidità muscolare, contrazioni, spasmi e crampi muscolari. *Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)* Negli studi clinici, l'incidenza di ONJ è stata più alta con una durata di esposizione più lunga; ONJ è stata anche diagnosticata dopo la fine del trattamento con XGEVA con la maggioranza dei casi verificatisi entro 5 mesi dopo l'ultima dose. I pazienti con un'anamnesi di ONJ o osteomielite della mandibola/mascella, con flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva che richiede un intervento chirurgico, un esito di chirurgia dentale/orale non risolta, o pazienti per i quali erano state pianificate procedure odontoiatriche invasive, sono stati esclusi dagli studi clinici. Una maggiore incidenza di ONJ tra soggetti trattati con denosumab rispetto all'acido zoledronico è stata osservata negli studi clinici di prevenzione degli eventi SRE. La più alta incidenza di ONJ è stata osservata in uno studio di fase III in pazienti con mieloma multiplo. Nella fase di trattamento in doppio cieco di questo studio, l'ONJ è stata confermata nel 5,9% dei pazienti trattati con XGEVA (esposizione mediana di 19,4 mesi, range 1 – 52) e nel 3,2% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Al completamento della fase di trattamento in doppio cieco di questo studio, l'incidenza aggiustata per paziente-anno di ONJ confermata nel gruppo XGEVA (esposizione mediana di 19,4 mesi, range 1 – 52) è stata 2,0 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, 5,0 nel secondo anno ed in seguito 4,5. Il tempo mediano per l'ONJ è stato di 18,7 mesi (range: 1 – 44). Nelle fasi di trattamento primario di tre studi clinici di fase III con controllo attivo, in pazienti con tumori in stadio avanzato con interessamento osseo, l'ONJ è stata confermata nell'1,8% dei pazienti trattati con XGEVA (esposizione mediana di 12,0 mesi; range: 0,1 – 40,5) e nell'1,3% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Le caratteristiche cliniche di questi casi erano simili tra i gruppi di trattamento. Tra i pazienti con ONJ confermata, la maggior parte (81% in entrambi i gruppi di trattamento) aveva una storia di estrazioni dentali, scarsa igiene orale, e/o uso di un apparecchio dentale. La maggior parte dei soggetti riceveva o aveva ricevuto chemioterapia. Gli studi clinici su pazienti con cancro al seno o alla prostata includevano una fase di estensione del trattamento con XGEVA (esposizione complessiva mediana di 14,9 mesi; range: 0,1 – 67,2). L'ONJ è stata confermata nel 6,9% dei pazienti con cancro al seno e cancro alla prostata durante la fase di estensione del trattamento. L'incidenza complessiva di ONJ confermata, aggiustata per paziente-anno, è stata di 1,1 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, di 3,7 durante il secondo anno e di 4,6 successivamente. Il tempo mediano all'insorgenza di ONJ è stato di 20,6 mesi (range: 4 – 53). Uno studio osservazionale, retrospettivo, non randomizzato su 2.877 pazienti con cancro trattati con XGEVA o acido zoledronico in Svezia, Danimarca e Norvegia ha mostrato che le proporzioni di incidenza a 5 anni di ONJ clinicamente confermata erano del 5,7% [IC al 95%: 4,4-7,3; tempo di follow-up mediano di 20 mesi [range 0,2 – 60]] in una coorte di pazienti in trattamento con XGEVA e dell'1,4% [IC al 95%: 0,8-2,3; tempo di follow-up mediano di 13 mesi [range 0,1 – 60]] in una coorte separata di pazienti in trattamento con acido zoledronico. La proporzione di incidenza a 5 anni di ONJ in pazienti che passavano dal trattamento con acido zoledronico al trattamento con XGEVA era del 6,6% [IC al 95%: 4,2-10,0; tempo di follow-up mediano di 13 mesi [range 0,2 – 60]]. In uno studio clinico di fase III, in pazienti con cancro della prostata non metastatico (una popolazione di pazienti per la quale XGEVA non è indicato), con un'esposizione al trattamento più lunga fino a 7 anni, l'incidenza di ONJ confermata, corretta per paziente-anno, è stata di 1,1 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, di 3,0 nel secondo anno e di 7,1 successivamente. In uno studio clinico di fase II in aperto, a lungo termine in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso (studio 6, vedere paragrafo

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

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

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

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

Nuovo tumore primitivo Nelle fasi di trattamento primario in doppio cieco di quattro studi clinici di fase III con controllo attivo, in pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, l'insorgenza di un nuovo tumore primitivo è stata riportata in 54/3691 (1,5%) pazienti trattati con XGEVA (esposizione mediana di 13,8 mesi; range: 1,0 – 51,7) e 33/3688 (0,9%) dei pazienti trattati con acido zoledronico (esposizione mediana di 12,9 mesi; range: 1,0 – 50,8). L'incidenza cumulativa a un anno è stata dell'1,1% per denosumab e dello 0,6% per l'acido zoledronico, rispettivamente. Non è stato rilevato alcun pattern correlato al trattamento né per singoli tumori né per raggruppamenti di neoplasie.

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

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

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

Altre popolazioni speciali

Compromissione renale In uno studio clinico in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) senza un tumore in stadio avanzato o sottoposti a dialisi, vi è stato un rischio maggiore di sviluppare ipocalcemia in assenza di supplementazione di calcio. Il rischio di sviluppare ipocalcemia durante il trattamento con XGEVA è maggiore con l'aumento del grado di compromissione renale. In uno studio clinico in pazienti non affetti da tumore in stadio avanzato, il 19% dei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) e il 63% dei pazienti sottoposti a dialisi hanno sviluppato ipocalcemia nonostante la supplementazione di calcio. L'incidenza complessiva di ipocalcemia clinicamente significativa è stata del 9%. Conseguenti innalzamenti dei livelli dell'ormone paratiroideo sono stati osservati anche in pazienti con compromissione renale severa o che ricevono dialisi, trattati con XGEVA. Il monitoraggio dei livelli di calcio e un'adeguata supplementazione di calcio e vitamina D sono particolarmente importanti nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sani-

tari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione [Agenzia Italiana del Farmaco – Sito web: <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>].

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione RANKL è una proteina e si presenta in forma transmembrana o in forma solubile. RANKL è essenziale per la formazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti, l'unico tipo cellulare responsabile del riassorbimento osseo. L'aumento dell'attività osteoclastica, stimolata da RANKL, è un mediatore chiave della distruzione dell'osso nella malattia ossea metastatica e nel mieloma multiplo. Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) che ha come target e lega il RANKL con elevata affinità e specificità, prevenendo il verificarsi dell'interazione RANKL/RANK, riducendo così il numero e la funzione degli osteoclasti, con conseguente diminuzione del riassorbimento osseo e della distruzione ossea indotta dal cancro. I tumori a cellule giganti dell'osso sono caratterizzati da cellule stromali neoplastiche che esprimono il RANK ligando e cellule giganti simili agli osteoclasti che esprimono il RANK. Nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso, denosumab si lega al RANK ligando, riducendo in modo significativo o eliminando le cellule giganti simili agli osteoclasti. Conseguentemente, l'osteolisi è ridotta e lo stroma proliferativo del tumore è sostituito da osso nuovo a struttura densa, non proliferativo, differenziato.

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

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

Efficacia clinica e sicurezza in pazienti con metastasi ossee da tumori solidi Efficacia e sicurezza di XGEVA 120 mg s.c., somministrato ogni 4 settimane o di acido zoledronico 4 mg e.v. (con aggiustamento della dose per funzionalità renale ridotta), somministrato ogni 4 settimane, sono state confrontate nell'ambito di tre studi randomizzati in doppio cieco, con controllo attivo, su pazienti naïve al trattamento con bifosfonati e.v. e affetti da tumori in stadio avanzato con interessamento osseo: pazienti adulti con cancro della mammella (studio 1), altri tumori solidi o mieloma multiplo (studio 2) e cancro della prostata resistente alla castrazione (studio 3). All'interno di questi studi clinici attivi controllati, la sicurezza è stata valutata in 5.931 pazienti. I pazienti con anamnesi pregressa di ONJ o osteomielite mandibolare/mascellare, flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva richiedente un intervento di chirurgia orale, una condizione dentale/orale non risolta in seguito a intervento chirurgico o pazienti che avevano in programma interventi dentali invasivi non erano eleggibili per l'arruolamento in questi studi. Gli endpoint primari e secondari hanno valutato la comparsa di

uno o più eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE). Negli studi in cui è stata dimostrata la superiorità di XGEVA, rispetto all'acido zoledronico, ai pazienti è stata offerta una fase di estensione di trattamento pre-specificata, in aperto con XGEVA per 2 anni. Un SRE è stato definito come uno dei seguenti eventi: frat-

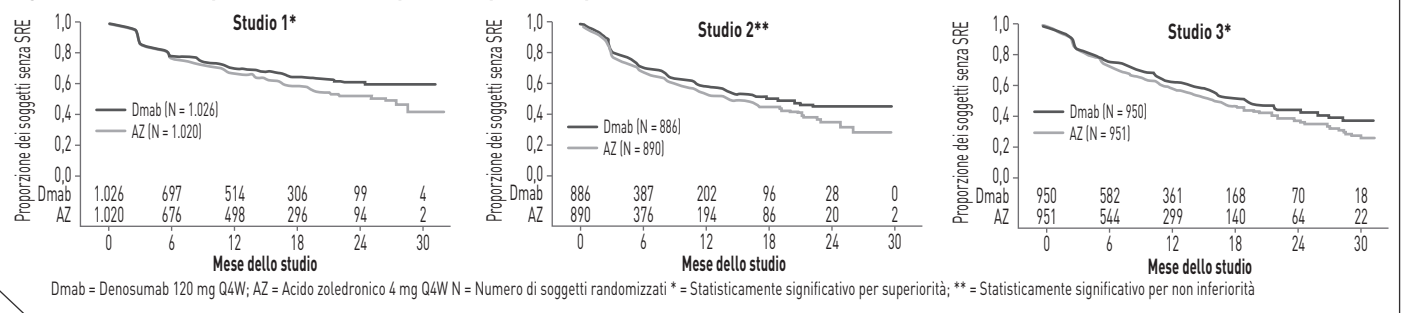
tura patologica (vertebrale o non vertebrale), radioterapia all'osso (compreso l'uso di radioisotopi), chirurgia per l'osso o compressione del midollo spinale. XGEVA ha ridotto il rischio di sviluppare SRE e di sviluppare SRE multipli (primo e successivi) in pazienti con metastasi ossee di tumori solidi (vedere tabella 2).

Tabella 2: Risultati relativi all'efficacia in pazienti con tumori in stadio avanzato con interessamento dell'osso

	Studio 1 cancro della mammella		Studio 2 altri tumori solidi** o mieloma multiplo		Studio 3 cancro della prostata		Analisi combinata tumori in stadio avanzato	
	XGEVA	acido zoledronico	XGEVA	acido zoledronico	XGEVA	acido zoledronico	XGEVA	acido zoledronico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primo SRE								
Tempo mediano (mesi)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Differenza dei tempi mediani (mesi)	ND		4,2		3,5		8,2	
HR [IC al 95%]/ RRR [%]	0,82 [0,71-0,95] /18		0,84 [0,71-0,98] /16		0,82 [0,71-0,95] /18		0,83 [0,76-0,90] /17	
Valori di p di non inferiorità / superiorità	< 0,0001* / 0,0101*		0,0007* / 0,0619*		0,0002* / 0,0085*		< 0,0001 / < 0,0001	
Percentuale di soggetti [%]	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primo e successivi SRE*								
Numero medio/paziente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Rate ratio [IC al 95%] / RRR [%]	0,77 [0,66-0,89] /23		0,90 [0,77-1,04] /10		0,82 [0,71-0,94] /18		0,82 [0,75-0,89] /18	
Valore di p di superiorità	0,0012*		0,1447*		0,0085*		< 0,0001	
SMR per anno	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primo SRE o HCM								
Tempo mediano (mesi)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR [IC al 95%] / RRR [%]	0,82 [0,70-0,95] /18		0,83 [0,71-0,97] /17		0,83 [0,72-0,96] /17		0,83 [0,76-0,90] /17	
Valore di p di superiorità	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Prima radioterapia ossea								
Tempo mediano (mesi)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR [IC al 95%] / RRR [%]	0,74 [0,59-0,94] /26		0,78 [0,63-0,97] /22		0,78 [0,66-0,94] /22		0,77 [0,69-0,87] /23	
Valore di p di superiorità	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

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

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



Progressione della malattia e sopravvivenza globale con metastasi ossee da tumori solidi La progressione di malattia è risultata simile tra XGEVA e acido zoledronico in tutti e tre gli studi e nell'analisi pre-specificata combinata di tutti i tre studi. Negli studi 1, 2 e 3, la sopravvivenza globale tra XGEVA e acido zoledronico è stata bilanciata nei pazienti affetti da tumori in stadio avanzato con interessamento osseo: pazienti con cancro alla mammella (hazard ratio e IC al 95%: 0,95 [0,81-1,11]), pazienti con cancro alla prostata (hazard ratio e IC al 95%: 1,03 [0,91-1,17]) e pazienti con altri tumori solidi o mieloma multiplo (hazard ratio e IC al 95%: 0,95 [0,83-1,08]). In un'analisi post-hoc dello studio 2 (pazienti con altri tumori solidi o mieloma multiplo) è stata esaminata la sopravvivenza globale per i tre tipi di tumore utilizzati per la stratificazione (carcinoma polmonare non a piccole cellule, mieloma multiplo e altro). La sopravvivenza globale è risultata maggiore per XGEVA nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (hazard ratio [IC al 95%] di 0,79 [0,65-0,95]; n = 702), maggiore per l'acido zoledronico

nel mieloma multiplo (hazard ratio [IC al 95%] di 2,26 [1,13-4,50]; n = 180) e simile per XGEVA e acido zoledronico negli altri tipi di tumore (hazard ratio [IC al 95%] di 1,08 [0,90-1,30]; n = 894). In questo studio non sono stati verificati i fattori prognostici e i trattamenti antineoplastici. In un'analisi pre-specificata combinata degli studi 1, 2 e 3, la sopravvivenza globale è risultata simile tra XGEVA e acido zoledronico (hazard ratio e IC al 95%: 0,99 [0,91-1,07]). **Effetti sul dolore** Il tempo di miglioramento del dolore (per es. riduzione ≥ 2 punti rispetto al basale, nel punteggio del dolore con peggiore intensità del questionario BPI-SF) è risultato simile per denosumab e acido zoledronico in ogni studio e nelle analisi integrate. In un'analisi post-hoc dell'insieme di dati combinato, il tempo mediano di peggioramento del dolore (> 4 punti nel punteggio del dolore con peggiore intensità) in pazienti con dolore lieve o assente al basale è stato ritardato per XGEVA rispetto all'acido zoledronico (198 vs. 143 giorni) (p = 0,0002). **Efficacia clinica in pazienti con mieloma multiplo** XGEVA è stato valutato in uno studio internazionale, randomiz-

zato (1:1), in doppio cieco, con controllo attivo che confrontava XGEVA con acido zoledronico in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, studio 4. In questo studio, 1.718 pazienti con mieloma multiplo, con almeno una lesione ossea, sono stati randomizzati a ricevere 120 mg di XGEVA per via sottocutanea ogni 4 settimane (Q4W) o 4 mg di acido zoledronico per via endovenosa (e.v.) ogni 4 settimane (con dose aggiustata per la funzionalità renale). La misura dell'outcome primario era la dimostrazione di non inferiorità del tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico correlato (SRE) rispetto all'acido zoledronico. Le misure di outcome secondari includevano la superiorità al tempo di insorgenza del primo SRE, la superiorità sull'insorgenza del primo e successivo SRE e la sopravvivenza globale. Un SRE è stato definito come uno dei seguenti: frattura patologica (vertebrale o non vertebrale), radioterapia all'osso (compreso l'uso di radioisotopi), chirurgia per l'osso o compressione del midollo spinale. Tra tutti e due i bracci di studio, il 54,5% dei pazienti si è sottoposto a trapianto autologo di PBSC, nel 95,8% dei pazienti si è utilizzato/programmato l'impiego di un nuovo agente anti-mieloma (le nuove terapie includono bortezomib, lenalidomide o talidomide) nella terapia di prima linea e il 60,7% dei pazienti aveva un precedente SRE. Il numero di pazienti in entrambi i bracci di studio con stadio ISS I, stadio II e stadio III alla diagnosi era 32,4%, 38,2% e 29,3%, rispettivamente. Il numero mediano di dosi somministrate era 16 per XGEVA e 15 per acido zoledronico. I risultati di efficacia dello studio 4 sono presentati nella figura 2 e nella tabella 3.

Efficacia clinica e sicurezza negli adulti e negli adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso La sicurezza e l'efficacia di XGEVA sono state studiate in due studi clinici di fase II in aperto, a braccio singolo (studi 5 e 6) nei quali sono stati arruolati 554 pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso che era o non resecabile o per i quali la chirurgia avrebbe costituito severa morbilità. I pazienti hanno ricevuto 120 mg di XGEVA per via sottocutanea ogni 4 settimane con una dose di carico di 120 mg ai giorni 8 e 15. I pazienti che hanno interrotto il trattamento con XGEVA sono poi entrati nella fase di follow-up per la sicurezza per un minimo di 60 mesi. Per i soggetti che inizialmente hanno mostrato una risposta a XGEVA era consentito ripetere il trattamento con XGEVA durante il follow-up per la sicurezza (per esempio nel caso di malattia ricorrente). Lo studio 5 ha arruolato 37 pazienti adulti con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile confermato istologicamente o tumore a cellule giganti dell'osso ricorrente. La misura dell'outcome principale nello studio era il tasso di risposta, definito come almeno un'eliminazione del 90% delle cellule giganti rispetto al basale (o eliminazione completa delle cellule giganti nei casi in cui esse rappresentino < 5% delle cellule tumorali) oppure un'assenza di progressione della lesione target sulla base di referti radiologici nei casi in cui non era disponibile l'istopatologia. Dei 35 pazienti inclusi nell'analisi di efficacia, l'85,7% (IC al 95%: 69,7-95,2) ha avuto una risposta al trattamento con XGEVA. Tutti i 20 pazienti (100%) sottoposti a valutazione istologica soddisfacevano i criteri di risposta. Nei restanti 15 pazienti, 10 (67%) referti radiologici hanno mostrato assenza di progressione della lesione target. Lo studio 6 ha arruolato 535 adulti o adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso. Di questi pazienti, 28 avevano un'età dai 12 ai 17 anni. I pazienti sono stati assegnati a una delle tre coorti: la coorte 1 includeva pazienti con malattia non resecabile chirurgicamente (per esempio lesione sacrale, spinale o lesioni multiple, comprese metastasi polmonari); la coorte 2 includeva pazienti con malattia resecabile chirurgicamente, ma per i quali la chirurgia prevista era associata a severa morbilità (per esempio resezione articolare, amputazione dell'arto o emipelvectomy); la coorte 3 includeva pazienti che avevano partecipato in precedenza allo studio 5 ed erano passati in questo studio. L'obiettivo primario era la valutazione del profilo di sicurezza di denosumab in soggetti con tumore a cellule giganti dell'osso. Le misure di outcome secondari dello studio includevano il tempo alla progressione della malattia (in base alla valutazione dello sperimentatore) per la coorte 1 e la proporzione di pazienti non sottoposti a chirurgia al mese 6 per la coorte 2. Nella coorte 1 all'analisi finale, 28 su 260 pazienti trattati (10,8%) presentavano progressione della malattia. Nella coorte 2, 219 su 238(92,0%; IC al 95%: 87,8%, 95,1%) pazienti valutabili trattati con XGEVA non sono stati sottoposti a chirurgia al mese 6. Dei 239 soggetti nella coorte 2 nei quali la lesione target al basale o l'area in studio non era localizzata ai polmoni o al tessuto molle, un totale di 82 soggetti (34,3%) è stato in grado di evitare l'intervento chirurgico nel corso dello studio. Nel complesso, i risultati di efficacia in adolescenti con apparato scheletrico maturo erano simili a quelli osservati negli adulti. Effetto sul dolore Nelle coorti combinate 1 e 2 all'analisi finale, è stata riportata una riduzione clinicamente significativa del peggior dolore (cioè ≥ 2 punti di diminuzione rispetto al basale) nel 30,8% dei pazienti a rischio (cioè quelli che hanno avuto un punteggio associato al peggior dolore ≥ 2 al basale) entro 1 settimana di trattamento e \geq nel 50% alla settimana 5. Questi miglioramenti dal punto di vista del dolore sono rimasti invariati anche nelle successive valutazioni. Popolazione pediatrica L'Agenzia Europea dei Medicinali ha derogato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con XGEVA in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti con metastasi ossee

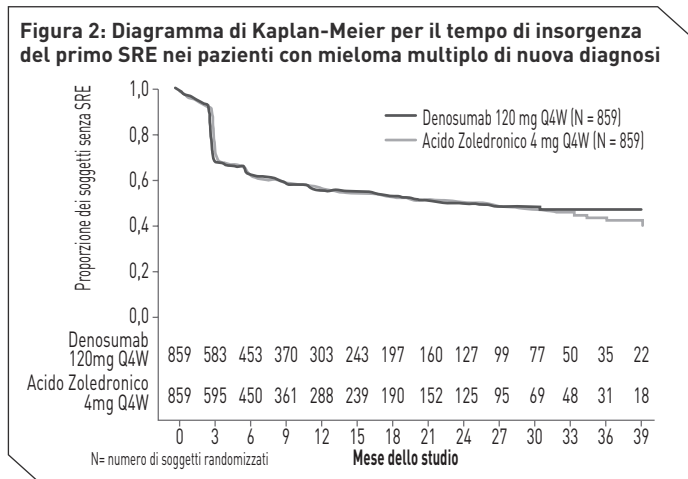


Tabella 3: Risultati dell'efficacia di XGEVA rispetto all'acido zoledronico in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi

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

NS = non stimabile HCM = ipercalcemia maligna

e nei sottogruppi della popolazione pediatrica sotto i 12 anni per il trattamento del tumore a cellule giganti dell'osso (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico). Nello studio 6, XGEVA è stato valutato in un sottogruppo di 28 pazienti adolescenti (età dai 13 ai 17 anni) con tumore a cellule giganti dell'osso che avevano raggiunto la maturità scheletrica definita come almeno un osso lungo maturo (per es. omero con disco epifisario di accrescimento chiuso) e peso corporeo \geq 45 kg. Un soggetto adolescente con malattia non resecabile chirurgicamente (N = 14) ha presentato ricorrenza della malattia durante il trattamento iniziale. Tredici dei 14 soggetti con malattia resecabile chirurgicamente per i quali la chirurgia prevista era associata a severa morbilità non sono stati sottoposti a chirurgia al mese 6.

5.2 Proprietà farmacocinetiche
Assorbimento In seguito a somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità è stata pari al 62%.
Biotrasformazione Denosumab è composto unicamente da aminoacidi e carboidrati come le immunoglobuline native ed è improbabile che venga eliminato tramite meccanismi del metabolismo epatico. È prevedibile che il metabolismo e l'eliminazione del farmaco seguano le vie della clearance delle immunoglobuline, ossia una degradazione in piccoli peptidi e in singoli aminoacidi.
Eliminazione In soggetti con tumore in stadio avanzato, che hanno ricevuto dosi multiple di 120 mg ogni 4 settimane è stato osservato un accumulo di circa 2 volte nelle concentrazioni sieriche di denosumab e lo steady-state è stato raggiunto entro 6 mesi; ciò è in linea con una farmacocinetica tempo-indipendente. Nei soggetti con mieloma multiplo che hanno ricevuto 120 mg ogni 4 settimane, la mediana della concentrazione minima variava di meno dell'8% tra i mesi 6 e 12. Nei soggetti con tumore a cellule giganti dell'osso che hanno ricevuto 120 mg ogni 4 settimane con una dose di carico ai giorni 8 e 15, i livelli steady-state sono stati raggiunti entro il primo mese di trattamento. Tra le settimane 9 e 49, i livelli mediani sono variati di meno del 9%. Nei soggetti che hanno interrotto l'assunzione di 120 mg ogni 4 settimane, l'emivita media è stata di 28 giorni (range: 14 – 55 giorni). Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato variazioni clinicamente significative nell'esposizione sistemica di denosumab allo steady-state relativamente a età (18-87 anni), razza/gruppo etnico (sono stati studiati soggetti di razza nera, ispanica, asiatica e bianca), sesso o tipo di tumore solido o pazienti con mieloma multiplo. L'aumento di peso è stato associato a riduzioni dell'esposizione sistemica e viceversa. Le alterazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti, in quanto gli effetti farmacodinamici basati sui marcatori del turnover osseo sono stati costanti in un ampio range di peso corporeo.
Linearità/non linearità Denosumab ha evidenziato una farmacocinetica non lineare a diversi livelli di dose, ma per dosi di 60 mg (o 1 mg/kg) e superiori ha manifestato aumenti nell'esposizione approssimativamente proporzionali alla dose. La non linearità è dovuta probabilmente ad un meccanismo di eliminazione target mediato saturabile, importante alle basse concentrazioni.
Compromissione renale In studi con denosumab (60 mg, n = 55 e 120 mg, n = 32) in pazienti non affetti da tumore in stadio avanzato, ma con vari gradi di funzionalità renale, inclusi pazienti in dialisi, il grado di compromissione renale non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di denosumab; non è quindi richiesto un aggiustamento della dose in caso di compromissione renale. Non è necessario il monitoraggio renale quando si riceve XGEVA.
Compromissione epatica Non è stato eseguito nessuno studio specifico sui pazienti con funzionalità epatica compromessa. In generale, gli anticorpi monoclonali non vengono eliminati tramite metabolismo epatico. È prevedibile che la farmacocinetica di denosumab non sia influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica.
Anziani Complessivamente non sono state osservate differenze nella sicurezza e nell'efficacia tra i pazienti geriatrici e i pazienti più giovani. Studi clinici controllati di XGEVA in pazienti di età superiore a 65 anni, con neoplasie in stadio avanza-

to con coinvolgimento osseo, hanno dimostrato simile efficacia e sicurezza in soggetti più anziani e più giovani. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani. **Popolazione pediatrica** In adolescenti (età dai 12 ai 17 anni) con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso che hanno ricevuto 120 mg ogni 4 settimane con una dose di carico ai giorni 8 e 15, la farmacocinetica di denosumab era simile a quella osservata nei soggetti adulti con GCTB.
5.3 Dati preclinici di sicurezza Poiché l'attività biologica di denosumab negli animali è specifica dei primati non umani, per valutare le proprietà farmacodinamiche di denosumab in modelli di roditori è stato fatto ricorso a valutazioni di topi geneticamente modificati (knockout) o all'impiego di altri inibitori biologici della via RANK/RANKL, quali OPG-Fc e RANK-Fc. In modelli murini di metastasi ossee di cancro alla mammella umano, positivo e negativo ai recettori per gli estrogeni, cancro alla prostata e carcinoma polmonare non a piccole cellule, l'OPG-Fc ha ridotto le lesioni osteolitiche, osteoblastiche e osteolitiche/osteoblastiche, ha ritardato la formazione di metastasi ossee *de novo* e ha ridotto la crescita tumorale dell'apparato scheletrico. In questi modelli, quando l'OPG-Fc è stato associato alla terapia ormonale (tamoxifene) o alla chemioterapia (docetaxel) si è riscontrata un'ulteriore inibizione della crescita tumorale dell'apparato scheletrico, rispettivamente, nel cancro della mammella e nel cancro alla prostata o del polmone. In un modello murino di induzione del tumore della mammella, RANK-Fc ha ridotto la proliferazione indotta da ormoni nell'epitelio mammario e ha ritardato la formazione del tumore. Non sono stati effettuati test standard per indagare la potenziale genotossicità di denosumab, in quanto tali test non sono rilevanti per questa molecola. Tuttavia, date le sue caratteristiche, è improbabile che denosumab abbia un potenziale genotossico. La potenziale cancerogenicità di denosumab non è stata valutata in studi a lungo termine sugli animali. In studi di tossicità con dosi singole e ripetute condotti su scimmie cynomolgus, le dosi di denosumab che risultavano in un'esposizione sistemica 2,7-15 volte superiori rispetto alla dose umana raccomandata non hanno avuto alcun impatto sulla fisiologia cardiovascolare, sulla fertilità maschile o femminile, o prodotto tossicità d'organo specifica. In uno studio sulle scimmie cynomolgus a dosi multiple di denosumab durante il periodo equivalente al primo trimestre di gravidanza, dosi di denosumab che risultavano in un'esposizione sistemica 9 volte superiori rispetto alla dose umana raccomandata, non hanno indotto tossicità nella madre o danni per il feto in un periodo equivalente al primo trimestre; i linfonodi del feto non sono tuttavia stati esaminati. In un altro studio sulle scimmie cynomolgus alle quali è stato somministrato denosumab durante la gravidanza, ad un'esposizione sistemica di 12 volte superiore alla dose dell'uomo, c'è stato un aumento di natimortalità e di mortalità post-natale; una crescita anormale dell'osso con conseguente ridotta resistenza ossea, ridotta ematopoiesi e malallineamento dentale; assenza di linfonodi periferici; e ridotta crescita neonatale. Non è stato stabilito un livello di dose che possa essere negativo agli effetti riproduttivi. In seguito, a 6 mesi dopo la nascita, i cambiamenti relativi all'osso hanno dimostrato una ripresa e non c'è stato nessun effetto sull'eruzione dentale. Tuttavia gli effetti sui linfonodi ed il malallineamento dentale persistevano, ed è stata osservata in un animale una mineralizzazione da minima a moderata in tessuti multipli (correlazione al trattamento incerta). Non c'era evidenza di danni materni prima del travaglio. Gli effetti avversi materni si sono verificati non frequentemente durante il travaglio. Lo sviluppo della ghiandola mammaria materna è stato normale. In studi preclinici sulla qualità ossea condotti in scimmie trattate a lungo termine con denosumab, la riduzione del turnover osseo si è accompagnata ad un miglioramento della resistenza ossea e ad una normale istologia. In topi di sesso maschile geneticamente modificati per esprimere RANKL umano (topi knock-in) e

sottoposti a frattura transcorticale, denosumab ritardava la rimozione della cartilagine e il rimodellamento del callo osseo rispetto al gruppo di controllo, ma la resistenza biomeccanica non veniva negativamente influenzata. Nel corso degli studi preclinici, nei topi knockout che non esprimevano RANK or RANKL è stata osservata assenza della lattazione dovuta all'inibizione della maturazione della ghiandola mammaria (sviluppo delle strutture lobulo-alveolari della ghiandola mammaria durante la gravidanza), nonché una compromissione della formazione dei linfonodi. I topi neonati knockout per RANK/RANKL mostravano calo ponderale, riduzione della crescita ossea, alterazione delle cartilagini di accrescimento e mancata eruzione dentale. La riduzione della crescita ossea, l'alterazione delle cartilagini di accrescimento e la compromissione dell'eruzione dentale sono state osservate anche in studi su ratti neonati a cui venivano somministrati inibitori di RANKL; tali alterazioni erano parzialmente reversibili in seguito all'interruzione della somministrazione dell'inibitore di RANKL. Primati in fase adolescenziale trattati con dosi di denosumab 2,7 e 15 volte (dosi da 10 e 50 mg/kg) presentavano anomalie delle cartilagini di accrescimento. Pertanto, il trattamento con denosumab può compromettere la crescita ossea nei bambini con cartilagini di accrescimento aperte e inibire l'eruzione dentale. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE** **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico glaciale*

Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)*

Sorbitolo (E420)

Polisorbato 20

Acqua per preparazioni iniettabili

* Il tampone acetato si ottiene miscelando acido acetico e sodio idrossido

6.2 Incompatibilità In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. Una volta tolto dal frigorifero, XGEVA può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) fino a 30 giorni nella confezione originale. Deve essere utilizzato entro questo periodo di 30 giorni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Soluzione da 1,7 mL in un flaconcino monouso (di vetro di tipo I) con tappo (rivestito con fluoropolimero elastomerico) e sigillo (alluminio) con cappuccio flip-off. Confezioni da uno, tre o quattro flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

• Prima della somministrazione, la soluzione di XGEVA deve essere ispezionata visivamente. La soluzione può contenere tracce di particelle proteinacee da traslucide a bianche. Non iniettare la soluzione se è torbida o presenta un'alterazione del colore.

• Non agitare.

• Per evitare problemi nel sito di iniezione, lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25°C) prima dell'iniezione e iniettare lentamente.

• Deve essere iniettato l'intero contenuto del flaconcino.

• Per la somministrazione di denosumab è raccomandato un ago di acciaio calibro 27.

• Il flaconcino non deve essere riutilizzato.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 luglio 2011

Data dell'ultimo rinnovo: 4 Aprile 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO Giugno 2020

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

XGEVA®

Confezione da 1 flaconcino da 120 mg
prezzo al pubblico: € 515,70*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - oncologo, ortopedico, urologo, radioterapista ed ematologo (RRL) [in vigore dal 15 febbraio 2020]

Classe A PT/PHT

*A tale prezzo vanno applicate le riduzioni temporanee previste dalla normativa vigente.