

## VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

XGEVA 120 mg injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 120 mg denosumabia 1,7 millilitrassa liuosta (70 mg/ml).

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-menetelmällä nisäkässolulinjassa (CHO).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:  
1,7 ml liuosta sisältää 78 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioampulli).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos, joka saattaa sisältää hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia proteiinin kaltaisia hiukkasia.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Luustotapahtumien (patologisten murtumien, luuston sädehoidon, selkädinkompression tai luuston kirurgisten toimenpiteiden) ehkäiseminen aikuispotilailla, joilla on kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeitä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Suosittelun Xgeva-annos on 120 mg, joka annetaan 4 viikon välein kertainjektiona ihon alle reiteen, vatsaan tai olkapäälle.

Kaikki potilaat tarvitsevat kalsiumlisää vähintään 500 mg/vrk ja D-vitamiinilisää vähintään 400 IU/vrk, ellei hyperkalsemia esiinny (ks. kohta 4.4).

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohdasta 4.4 kalsiumarvon seuranta koskevat suositukset ja kohdat 4.8 ja 5.2).

##### *Maksan vajaatoiminta*

Denosumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2).

### *Iäkkäät (≥65-vuotiaat) potilaat*

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriiset potilaat*

Xgevaa ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuutta ja tehoa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Eläinkokeissa RANK:n tai RANK-ligandin (RANKL) estoon on liitetty luuston kasvun vähenemistä ja hampaiden puhkeamattomuutta. Nämä muutokset korjautuivat osittain, kun RANK-ligandia estävä vaikutus päättyi (ks. kohta 5.3).

### Antotapa

Ihon alle.

Xgeva annetaan terveydenhuollon ammattilaisen vastuulla.

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet ovat kohdassa 6.6.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikea hoitamaton hypokalsemia (ks. kohta 4.4).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Kalsium- ja D-vitamiinilisä

Kaikki potilaat tarvitsevat kalsium- ja D-vitamiinilisää, ellei hyperkalsemiaa esiinny (ks. kohta 4.2).

### Hypokalsemia

Jo olemassa oleva hypokalsemia on korjattava ennen Xgeva-hoidon aloittamista. Hypokalsemiaa voi esiintyä milloin tahansa Xgeva-hoidon aikana. Kalsiumarvoja pitäisi seurata 1) ennen ensimmäistä Xgeva-annosta, 2) kahden viikon kuluessa ensimmäisestä annoksesta, 3) jos havaitaan hypokalsemiaan viittaavia oireita (ks. tietoa oireista kohdasta 4.8). Kalsiumarvojen seuranta on harkittava hoidon aikana myös, jos potilaalla on hypokalsemian riskitekijöitä tai jos se on muuten aiheellista potilaan kliinisen tilan perusteella.

Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan hypokalsemiaan viittaavista oireista. Jos Xgeva-hoidon aikana esiintyy hypokalsemiaa, ylimääräinen kalsiumlisä ja kalsiumarvojen lisäseuranta saattavat olla tarpeen.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeaa (myös kuolemaan johtanutta) oireista hypokalsemiaa (ks. kohta 4.8). Useimmat tapaukset ilmaantuivat ensimmäisinä viikkoina hoidon aloittamisen jälkeen, mutta hypokalsemiaa voi esiintyä myöhemminkin.

### Munuaisten vajaatoiminta

Hypokalsemian riski on suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidossa. Hypokalsemian ja siihen liittyvän lisäkilpirauhashormonipitoisuuksien suurenemisen riski on sitä suurempi mitä vaikea-asteisempi munuaisten vajaatoiminta on. Kalsiumarvojen säännöllinen seuranta on näissä tapauksissa erityisen tärkeää.

### Leuan luukuolio

Xgeva-hoitoa saaneilla potilailla on esiintynyt yleisesti leuan luukuoliota. Kliinisissä tutkimuksissa leuan luukuolio yleistyi altistuksen pitkittyessä (ks. kohta 4.8).

Leuan luukuolion tunnettuja riskitekijöitä ovat muun muassa invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaanpoisto, hammasimplantit, suukirurgiset toimenpiteet), huono suuhygienia tai muut hammassairaudet, pitkälle edenneet pahanlaatuiset sairaudet, infektiot, korkea ikä, muut samanaikaiset hoidot (esim. solunsalpaajat, kortikosteroidit, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito), tupakointi ja aikaisempi bisfosfonaattihoito. Jos potilaalla on leuan luukuolion riskitekijöitä, hänestä on tehtävä yksilöllinen riski-hyötyarvio ennen Xgeva-hoidon aloittamista.

Hammastarkastusta ja asianmukaista ehkäisevää hammashoitoa suositellaan ennen Xgeva-hoidon aloittamista. Xgeva-hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaalla on leikkausta vaativa aktiivinen hampaiden tai leuan alueen sairaus tai jos potilas ei ole toipunut suukirurgisesta toimenpiteestä.

Kaikkia potilaita on kehoitettava huolehtimaan hyvin suuhygieniasta, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti, jos Xgeva-hoidon aikana esiintyy suuoireita, kuten hampaiden heilumista, kipua tai turvotusta. Potilaita on neuvottava lukemaan pakkausselosteesta tietoa leuan luukuolion oireista.

Hoidon aikana on vältettävä invasiivisia hammastoimenpiteitä, mikäli mahdollista. Hammaskirurgiset toimenpiteet voivat pahentaa Xgeva-hoidon aikana ilmaantuvaa leuan luukuoliota. Jos potilaalle kehittyy leuan luukuolio, hoitavan lääkärin on tehtävä hoitosuunnitelma yhteistyössä leuan luukuolion hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, kunnes tila paranee ja riskitekijät vähenevät, mikäli mahdollista.

#### Epätyypilliset reisiluun murtumat

Xgeva-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu epätyypillisiä reisiluun murtumia (ks. kohta 4.8). Subtrokanteeriselle alueelle tai reisiluun varteen voi syntyä epätyypillisiä murtumia vain vähäisen trauman seurauksena tai ilman trauma. Näihin tapahtumiin liittyy spesifisiä radiologisia löydöksiä. Epätyypillisiä reisiluun murtumia on raportoitu myös potilailla, joilla on samanaikaisesti tiettyjä muita sairauksia tai häiriöitä (esim. D-vitamiinin puutos, nivelreuma, hypofosfatasia), ja myös joidenkin lääkkeiden (esim. bisfosfonaattien, glukokortikoidien, protonipumpun estäjien) käytön yhteydessä. Näitä tapahtumia on esiintynyt myös potilailla, jotka eivät ole saaneet luun hajoamista vähentäviä lääkkeitä. Bisfosfonaatteja saaneilla potilailla raportoidut samanlaiset murtumat ovat olleet usein molemminpuolisia. Siksi myös vastakkainen reisiluun on tutkittava, jos denosumabihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varren murtuma. Xgeva-hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, kunnes potilaasta on tehty yksilöllinen riski-hyötyarvio. Xgeva-hoitoa saavia potilaita on kehoitettava kertomaan lääkärille uudesta tai epätavallisesta reiden, lonkan tai nivustaipeen kivusta. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, potilas on tutkittava mahdollisen epätäydellisen reisiluun murtuman havaitsemiseksi.

#### Muut

Xgeva-hoitoa saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti denosumabia sisältäviä muita lääkkeitä (osteoporoosin hoitoon).

Bisfosfonaattihoitoa ei saa antaa samanaikaisesti Xgeva-hoidon kanssa.

#### Apuaineita koskevat varoitukset

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää Xgevaa.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Kliinisissä tutkimuksissa Xgevaa on annettu yhdessä tavanomaisten syöpähoitojen kanssa ja potilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin bisfosfonaatteja. Samanaikainen solunsalpaaja- ja/tai hormonihoito tai aikaisempi laskimoon annettu bisfosfonaattihoito eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi denosumabin jäännöspitoisuuksiin (trough) seerumissa eivätkä sen farmakodynamiikkaan (kreatiniiniin suhteutettu virtsan N-telopeptidi, uNTx/Cr).

## 4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys

### Raskaus

Xgevan raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoa. Jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla) tehdyssä tutkimuksessa havaittiin lisääntymistoksisuutta, kun denosumabia annettiin koko tiineysajan annoksina, jotka saivat aikaan 12 kertaa suuremman altistuksen AUC-arvon perusteella kuin ihmisille suositeltu annos (ks. kohta 5.3).

Xgevaa ei suositella raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä oleville naisille, jotka eivät käytä ehkäisyä.

Naisia, jotka tulevat raskaaksi Xgeva-hoidon aikana, kehoitetaan kirjautumaan Amgenin raskaudenseurantaohjelmaan. Yhteystiedot ovat pakkausselosteen kohdassa 6.

### Imetys

Ei tiedetä, erittyykö denosumabi äidinmaitoon. Tutkimukset poistogeenisillä hiirillä viittaavat siihen, että RANKL:n puuttuminen tiineyden aikana voi häiritä maitorauhasen kehittymistä ja heikentää maidoneritystä synnytyksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Kun harkitaan pidättäytymistä imetyksestä tai Xgeva-hoidosta, on otettava huomioon toisaalta imetyksestä koitua hyöty lapselle ja toisaalta Xgeva-hoidon hyöty äidille.

Naisia, jotka imettävät Xgeva-hoidon aikana, kehoitetaan kirjautumaan Amgenin imetyksenseurantaohjelmaan. Yhteystiedot ovat pakkausselosteen kohdassa 6.

### Hedelmällisyys

Denosumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria hedelmällisyyteen kohdistuvia haittoja (ks. kohta 5.3).

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Xgevalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn eikä koneiden käyttökykyyn.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Xgevan turvallisuutta arvioitiin:

5931 potilaalla, joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä. Turvallisuustiedot perustuvat vaikuttavalla vertailuaineella tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin, joissa Xgevan tehoa ja turvallisuutta luustotapahtumien ehkäisyssä verrattiin tsoledronihappoon.

Näissä kliinisissä tutkimuksissa todetut ja lääkkeen markkinoille tulon jälkeen havaitut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1.

### Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti kolmessa kolmannen vaiheen ja yhdessä toisen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa raportoitujen ilmaantuvuuksien perusteella (ks. taulukko 1): hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ) ja hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyys- ja elinjärjestelmäluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1: Raportoidut haittavaikutukset potilailla, joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä**

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutukset
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Lääkeyliherkkyys <sup>1</sup>
	Harvinainen	Anafylaktinen reaktio <sup>1</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hypokalsemia <sup>1,2</sup>
	Yleinen	Hypofosfatemia
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hyvin yleinen	Hengenahdistus
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Ripuli
	Yleinen	Hampaanpoisto
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	Runsas hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	Lihäs- ja luustokipu <sup>1</sup>
	Yleinen	Leuan luukuolio <sup>1</sup>
	Harvinainen	Epätyypillinen reisiluun murtuma <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

<sup>2</sup> Ks. kohta Muut erityisryhmät.

#### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

##### *Hypokalsemia*

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, hypokalsemiaa raportoitiin 9,6 prosentilla Xgeva-hoitoa saaneista ja 5,0 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista.

Kolmannen asteen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen todettiin 2,5 prosentilla Xgevaa ja 1,2 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista. Neljännen asteen seerumin kalsiumpitoisuuden pieneneminen todettiin 0,6 prosentilla Xgevaa ja 0,2 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeaa (myös kuolemaan johtanutta) oireista hypokalsemiaa. Useimmat tapaukset ilmaantuivat ensimmäisinä viikkoina hoidon aloittamisen jälkeen. Vaikean oireisen hypokalsemian kliinisiä ilmenemismuotoja ovat olleet esimerkiksi pidentynyt QT-aika, tetania, kouristuskohtaukset ja psyykkisen tilan muutos (myös kooma) (ks. kohta 4.4). Kliinisissä tutkimuksissa hypokalsemian oireita olivat parestesiat tai lihasjäykkyys, lihasnykäykset, lihaskouristukset ja suonenvedot.

##### *Leuan luukuolio*

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli aikaisemmin todettu leuan luukuolio tai leuan osteomyeliitti, suukirurgista hoitoa vaativa aktiivinen hampaiden tai leuan sairaus, parantumaton hammas- tai suukirurgisen toimenpiteen jälkitila tai suunnitteilla oleva invasiivinen hammastoimenpide.

Kolmessa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä kolmannen vaiheen kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, leuan luukuolio diagnosoitiin primaarisessa hoitovaiheessa 1,8 prosentilla Xgevaa saaneista (altistumisajan mediaani 12,0 kuukautta, vaihteluväli 0,1–40,5) ja 1,3 prosentilla tsoledronihappoa saaneista potilaista. Näiden tapausten kliiniset ominaisuudet olivat samanlaiset molemmissa hoitoryhmissä. Niistä potilaista, joilla leuan luukuolio oli varmistettu, suurimmalla osalla (81 % molemmissa hoitoryhmissä) oli huono suuhygienia, heiltä oli poistettu hammas ja/tai he käyttivät hammaslaitetta. Lisäksi useimmat potilaat saivat tai olivat saaneet solunsalpaajahoitoa.

Tutkimuksiin, joihin osallistui rintasyöpää tai eturauhassyöpää sairastaneita potilaita, kuului myös Xgeva-jatkohoitovaihe (koko altistumisajan mediaani 14,9 kuukautta, vaihteluväli 0,1–67,2). **Leuan**

luukuolio varmistettiin 6,9 prosentilla rintasyöpä- ja eturauhassyöpäpotilaista jatkohoitovaiheen aikana.

Varmistetun leuan luukuolion potilasvuosien mukaan korjattu kokonaisilmaantuvuus oli ensimmäisen hoitovuoden aikana 1,1 %, toisen hoitovuoden aikana 3,7 % ja sen jälkeen 4,6 % vuosittain. Mediaaniaika leuan luukuolion ilmaantumiseen oli 20,6 kuukautta (vaihteluväli 4–53).

#### *Lääkkeestä johtuvat yliherkkyysoireet*

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen Xgeva-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu yliherkkyysoireita, harvoin myös anafylaktisia reaktioita.

#### *Epätavalliset reisiluun murtumat*

Kliinisessä tutkimusohjelmassa denosumabia saaneilla potilailla raportoitiin harvoin epätavallisia reisiluun murtumia (ks. kohta 4.4).

#### *Lihaks- ja luustokipu*

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen Xgeva-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu lihas- ja luustokipua, joka on joissakin tapauksissa ollut vaikeaa. Kliinisissä tutkimuksissa lihas- ja luustokipu esiintyi hyvin yleisesti sekä denosumabiryhmässä että tsoledronihapporyhmässä. Tutkimushoidon keskeyttämiseen johtanut lihas- ja luustokipu oli melko harvinaista.

#### Muut erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisessä tutkimuksessa potilailla, joilla ei ollut pitkälle edennyttä syöpää mutta joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka olivat dialyysihoidossa, hypokalsemian riski oli suurempi, kun potilaat eivät saaneet kalsiumlisää. Hypokalsemian riski on Xgeva-hoidon aikana sitä suurempi mitä vaikea-asteisempi munuaisten vajaatoiminta on. Kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistuneilla potilailla ei ollut pitkälle edennyttä syöpää, 19 prosentille vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavista ja 63 prosentille dialyysihoidossa olevista potilaista kehittyi hypokalsemia, vaikka potilaat saivat kalsiumlisää. Kliinisesti merkittävän hypokalsemian kokonaisilmaantuvuus oli 9 %.

Xgeva-hoitoa saavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat dialyysihoidossa, on havaittu myös hypokalsemiaan liittyvää lisäkilpirauhashormonipitoisuuksien suurenemista. Kalsiumpitoisuuksien seuranta ja riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on erityisen tärkeää potilaille, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista joko Fimealle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

tai Amgenille:

Amgen AB, sivuliike Suomessa

PL 86

02101 ESPOO

e-mail: [nordic.baltic.drugsafety@amgen.com](mailto:nordic.baltic.drugsafety@amgen.com)

faksi: 0800 914696

puh.: (09) 54 900 500

## 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemuksia yliannostuksesta. Xgevaa on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 180 mg neljän viikon välein ja 120 mg viikon välein kolmen viikon ajan.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet – muut luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi: M05BX04.

#### Vaikutusmekanismi

RANK-ligandi (RANKL) esiintyy solukalvon läpäisevänä tai liukoisena proteiinina. RANKL on välttämätön ainoan luuta hajottavan solutyypin, osteoklastien, muodostumiselle, toiminnalle ja elinkelpoisuudelle. RANKL:n stimuloima osteoklastien aktiivisuuden lisääntyminen on tärkeä välittäjä luustoetäpesäkkeisiin ja multippeliin myeloomaan liittyvässä luutuhossa. Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin spesifisesti vaikutuskohteeseensa RANK-ligandiin ja estää näin RANKL:n ja RANK:n vuorovaikutuksen. Tämä vähentää osteoklastien lukumäärää ja aktiivisuutta ja sen myötä myös luun hajoamista ja syövän aiheuttamaa luutuhoa.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Toisen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistuneilla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, Xgevaa annettiin ihon alle joko neljän viikon tai 12 viikon välein, mikä johti luun hajoamisen merkkiaineiden (uNTx/Cr, seerumin CTx) nopeaan vähenemiseen. uNTx/Cr-arvo laski viikon kuluessa keskimäärin 80 % (mediaani) aikaisemmasta bisfosfonaatihoidosta tai uNTx/Cr-lähtöarvosta riippumatta. Kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa uNTx/Cr-arvon lasku säilyi noin 80 prosentin tasolla (mediaani), kun Xgevaa annettiin kolmen kuukauden ajan 2075 potilaalle, joilla oli pitkälle edenneitä syöpäsairauksia ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet laskimoon annettavia bisfosfonaatteja.

#### Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu Xgevaa neutraloivia vasta-aineita. Herkässä immunomäärityksessä alle prosentilla potilaista, jotka saivat denosumabia enintään kolmen vuoden ajan, todettiin ei-neutraloivia sitoutuvia vasta-aineita, eikä heillä havaittu farmakokinetiikan, toksisuuden eikä kliinisen vasteen muuttumista.

#### Kliininen teho kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeiden hoidossa

Xgevan (120 mg ihon alle neljän viikon välein) tehoa ja turvallisuutta verrattiin tsoledronihappoon (4 mg laskimoon neljän viikon välein; annosta säädettiin, jos munuaisten toiminta oli heikentynyt) kolmessa satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa vaikuttavalla vertailuaineella tehdyssä tutkimuksessa. Tutkimukset tehtiin aikuispotilailla, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet laskimoon annettavia bisfosfonaatteja ja joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä: rintasyöpä (tutkimus 1), muita kiinteitä kasvaimia tai multippeli myelooma (tutkimus 2) tai kastraatioresistentti eturauhassyöpä (tutkimus 3). Näihin tutkimuksiin ei otettu mukaan potilaita, joilla oli aikaisemmin todettu leuan luukuolio tai leuan osteomyeliitti, suukirurgista hoitoa vaativa aktiivinen hampaiden tai leuan sairaus, parantumaton hammas- tai suukirurgisen toimenpiteen jälkitila tai suunnitteilla oleva invasiivinen hammastoitimenpide. Ensisijaisella ja toissijaisella päätetapahtumalla arvioitiin yhden tai useamman luustotapahtuman esiintymistä. Tutkimuksissa, joissa Xgeva osoittautui tilastollisesti yliveriseksi tsoledronihappoon nähden, potilaille annettiin Xgevaa etukäteen määritellyssä avoimessa kahden vuoden jatkohoitovaiheessa.

Xgeva pienensi yhden luustotapahtuman ja useampien (ensimmäisen ja sitä seuraavien) luustotapahtumien ilmaantumisen riskiä potilailla, joilla oli kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeitä (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2: Tehoa kuvaavat tulokset potilailla, joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä**

	Tutkimus 1 rintasyöpä		Tutkimus 2 muut kiinteät kasvaimet** tai multippleli myelooma		Tutkimus 3 eturauhassyöpä		Yhdistetyt tulokset pitkälle edennyt syöpä	
	XGEVA	tsoledroni- happo	XGEVA	tsoledroni- happo	XGEVA	tsoledroni- happo	XGEVA	tsoledroni- happo
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
<b>Ensimmäinen luustotapahtuma</b>								
Mediaaniaika (kk)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Mediaaniaikojen ero (kk)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95 % CI) / 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	
Vertailukelpoisuus (non-inferiority) / ylivertaisuus, p-arvot	< 0,0001 <sup>†</sup> / 0,0101 <sup>†</sup>		0,0007 <sup>†</sup> / 0,0619 <sup>†</sup>		0,0002 <sup>†</sup> / 0,0085 <sup>†</sup>		< 0,0001 / < 0,0001	
Osuus potilaista (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
<b>Ensimmäinen ja sitä seuraavat luustotapahtumat*</b>								
Lukumäärä/potilas (keskiarvo)	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Esiintymistiheyksien suhde (95 % CI) / 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	
Ylivertaisuus, p-arvo	0,0012 <sup>†</sup>		0,1447 <sup>†</sup>		0,0085 <sup>†</sup>		< 0,0001	
SMR / vuosi	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
<b>Ensimmäinen luustotapahtuma tai syövästä johtuva hyperkalsemia (HCM)</b>								
Mediaaniaika (kk)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95 % CI) / 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	
Ylivertaisuus, p-arvo	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
<b>Ensimmäinen luuston sädehoito</b>								
Mediaaniaika (kk)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95 % CI) / 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	
Ylivertaisuus, p-arvo	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR (not reached) = ei saavutettu, NA (not available) = ei saatavissa, HCM (hypercalcaemia of malignancy) = syövästä johtuva hyperkalsemia, SMR (skeletal morbidity rate) = luustotapahtumien ilmaantuvuus, HR (Hazard Ratio) = vaarasuhde; RRR (Relative Risk Reduction) = suhteellinen riskin väheneminen <sup>†</sup>Korjatut p-arvot on esitetty tutkimuksista 1, 2 ja 3 (päättötapahtumat ensimmäinen luustotapahtuma ja ensimmäinen ja sitä seuraavat luustotapahtumat); \*Kaikki ajan myötä ilmaantuneet luustotapahtumat; vain tapahtumat, joiden välinen aika oli  $\geq$  21 vuorokautta, on laskettu.

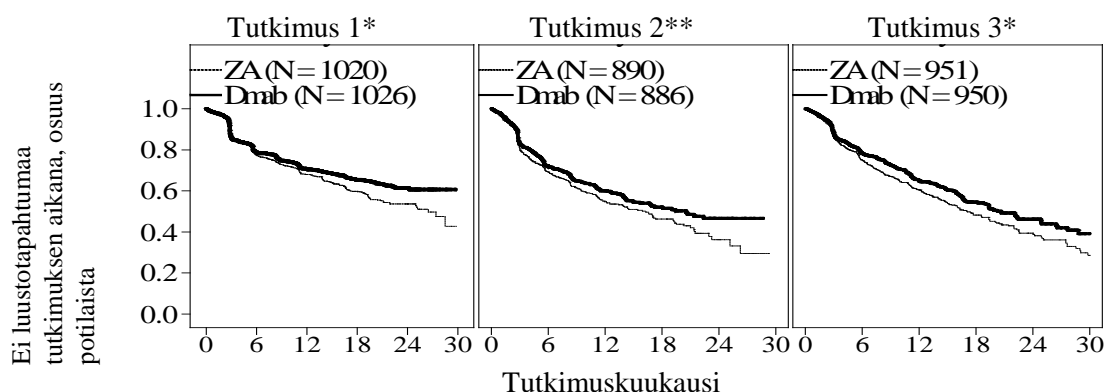
\*\* Mukaan lukien ei-pienisoluihin keuhkosyöpä, munuaisyöpä, kolorektaalisyöpä, pienisoluihin keuhkosyöpä, rakkosyöpä, pään ja kaulan alueen syöpä, ruoansulatuskanavan/urogenitaalialueen syöpä ja muut; pois lukien rintasyöpä ja eturauhassyöpä.



## Kuva 1. Kaplan-Meierin kuvaajat – aika ensimmäisen tutkimuksenaikaisen luustotapahtuman ilmaantumiseen

ZA – tsoledronihappo 4 mg neljän viikon välein

Dmab – denosumabi 120 mg neljän viikon välein



N = Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä

\* = Tilastollisesti merkitsevä ylivertaisuuden suhteen, \*\* = Tilastollisesti merkitsevä vertailukelpoisuuden (non-inferiority) suhteen

### Taudin eteneminen ja kokonaiselinaika

Taudin eteneminen oli samanlaista Xgeva- ja tsoledronihapporyhmissä kaikissa kolmessa tutkimuksessa ja etukäteen määritellyssä kaikkien tutkimusten yhdistetyssä analyysissä.

Kaikissa kolmessa tutkimuksessa kokonaiselinaikojen välillä ei ollut eroa Xgeva- ja tsoledronihapporyhmien välillä potilailla, joilla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä: rintasyöpäpotilaat (vaarasuhde (HR) ja 95 % CI oli 0,95 [0,81–1,11]), eturauhassyöpäpotilaat (vaarasuhde ja 95 % CI oli 1,03 [0,91–1,17]) ja potilaat, joilla oli muita kiinteitä kasvaimia tai multippeli myelooma (vaarasuhde ja 95 % CI oli 0,95 [0,83–1,08]). Tutkimuksen 2 (potilaat, joilla oli muita kiinteitä kasvaimia tai multippeli myelooma) post hoc –analyysissä tarkasteltiin kokonaiselinaikaa stratifikaation mukaisissa kolmessa kasvaintyyppissä (ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, multippeli myelooma ja muut). Kokonaiselinaika oli ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastaneilla pitempi Xgeva-ryhmässä (vaarasuhde [95 % CI] 0,79 [0,65–0,95]; n = 702) ja multippeliä myeloomaa sairastaneilla pitempi tsoledronihapporyhmässä (vaarasuhde [95 % CI] 2,26 [1,13–4,50]; n = 180) ja muissa kasvaintyypeissä yhtä pitkä Xgeva- ja tsoledronihapporyhmässä (vaarasuhde [95 % CI] 1,08 (0,90–1,30); n = 894). Taudin ennusteeseen vaikuttavia tekijöitä ja syöpälääkitystä ei otettu huomioon tässä tutkimuksessa. Tutkimusten 1, 2 ja 3 etukäteen määritellyssä yhdistetyssä analyysissä kokonaiselinaika oli samanlainen Xgeva- ja tsoledronihapporyhmissä (vaarasuhde ja 95 % CI 0,99 [0,91–1,07]).

### Vaikutus kipuun

Aika kivun lievittymiseen ( $\geq 2$  pisteen lasku lähtötasosta BPI-SF-kipuasteikon voimakkainta kipua kuvaavassa pistearvossa) oli samanlainen denosumabi- ja tsoledronihapporyhmissä jokaisessa tutkimuksessa ja yhdistetyissä analyyseissä. Yhdistetyn tutkimusaineiston post hoc –analyysissä mediaaniaika kivun pahenemiseen (voimakkaimman kivun pistearvo  $> 4$ ) oli pitempi Xgeva-ryhmässä (198 vuorokautta) kuin tsoledronihapporyhmässä (143 vuorokautta) ( $p = 0,0002$ ) potilailla, joilla ei ollut kipuja lähtötilanteessa tai kipua oli lievää.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Xgeva-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien luustotapahtumien ehkäisyyn, kun potilailla on luustoetäpesäkkeitä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Ihon alle annetun annoksen jälkeen hyötyosuus oli 62 %.

### Biotransformaatio

Denosumabi koostuu yksinomaan aminohapoista ja hiilihydraateista, samoin kuin natiivi immunoglobuliini, eikä siten todennäköisesti eliminoidu maksametabolian kautta. Sen metabolian ja eliminoitumisen odotetaan noudattavan immunoglobuliinipuhdistuman reittiä, mikä johtaa pilkkoutumiseen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

### Eliminaatio

Neljän viikon välein annettujen toistuvien 120 mg:n annosten jälkeen seerumin denosumabipitoisuuksissa havaittiin noin kaksinkertainen kumuloituminen, ja vakaa tila saavutettiin kuuden kuukauden kuluttua ajasta riippumattoman farmakokinetiikan mukaisesti. Potilailla, jotka lopettivat hoidon (120 mg neljän viikon välein), puoliintumisajan keskiarvo oli 28 vuorokautta (vaihteluväli 14–55 vuorokautta).

Populaatiofarmakokineettinen analyysi ei tuonut esiin kliinisesti merkittäviä vakaan tilan aikaisen systeemisen denosumabialtistuksen muutoksia suhteessa ikään (18–87 vuotta), etniseen taustaan (tutkitut olivat mustaihoisia, latinalaisamerikkalaisia, aasialaisia ja valkoihoisia), sukupuoleen tai kiinteään kasvaimen tyyppiin. Painon nousussa systeeminen altistus pieneni ja päinvastoin. Näitä muutoksia ei kuitenkaan pidetty kliinisesti merkityksellisinä, sillä luun aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden perusteella farmakodynaamiset vaikutukset olivat yhdenmukaiset hyvin eripainoisilla potilailla.

### Lineaarisuus/epälineaarisuus

Denosumabin farmakokinetiikka oli epälineaarinen suhteessa annokseen laajalla annosalueella, mutta altistus suureni suunnilleen suhteessa annokseen 60 mg:n (tai 1 mg/kg) ja suurempia annoksia käytettäessä. Epälineaarisuus johtuu todennäköisesti saturoituvasta kohdemekanismista kautta välittyvästä ("target-mediated") eliminoitumisreitistä, jolla on merkitystä pienillä pitoisuusalueilla.

### Munuaisten vajaatoiminta

Denosumabitutkimuksissa (60 mg, n = 55 ja 120 mg, n = 32), joissa oli mukana eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia ja myös dialyysihoidossa olevia potilaita, joilla ei ollut pitkälle edennyttä syöpää, munuaisten vajaatoiminnan asteen ei havaittu vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan. Munuaisten vajaatoiminta ei siis vaadi annoksen muuttamista. Munuaisten toimintaa ei tarvitse seurata Xgeva-hoidon aikana.

### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta ei ole tehty erillistä tutkimusta. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät yleensä eliminoidu maksametabolian välityksellä. Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan.

### Iäkkäät potilaat

Hoidon turvallisuudessa ja tehossa ei havaittu yleisiä eroja iäkkäiden ja nuorempien potilaiden välillä. Xgevan kliinisissä vertailututkimuksissa, joihin osallistuneilla yli 65-vuotiailla potilailla oli pitkälle edennyt luustoon levinnyt tai luukudokseen vaikuttava syöpä, turvallisuus ja teho olivat samanlaiset vanhemmilla ja nuoremmilla potilailla. Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

### Pediatriset potilaat

Denosumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Koska eläimillä denosumabi on biologisesti aktiivinen vain kädellisillä, denosumabin farmakodynaamisia ominaisuuksia arvioitiin jyrksijämalleissa tutkimalla geenimuunneltuja (poistogeenisiä) hiiriä tai käyttämällä muita RANK/RANKL-reitin biologisia estäjiä, kuten OPG-Fc:tä ja RANK-Fc:tä.

Ihmisen estrogeenireseptoripositiivisen ja -negatiivisen rintasyövän, eturauhassyövän ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän luustometastaasien hiirimalleissa OPG-Fc vähensi osteolyyttisiä, osteoblastisia ja osteolyttis-osteoblastisia leesioita, viivästytti *de novo* -luustoetäpesäkkeiden muodostumista ja hidasti luustokasvainten kasvua. Kun OPG-Fc yhdistettiin hormonihoidon (tamoksifeeniin) rintasyöpämallissa tai solunsalpaajahoidon (doksetaksiiniin) eturauhassyöpä- ja keuhkosityöpämalleissa, sillä havaittiin olevan additiivinen luustokasvainten kasvua estävä vaikutus. Hiirimallissa, jossa aiheutettiin maitorauhaskasvaimia, RANK-Fc vähensi hormonien aiheuttamaa maitorauhasen epiteelin proliferaatiota ja hidasti kasvaimen muodostumista.

Denosumabin genotoksisuutta ei ole tutkittu tavanomaisilla testeillä, koska ne eivät sovellu tämän molekyylin tutkimiseen. Denosumabin ominaisuuksien perusteella on kuitenkin epätodennäköistä, että sillä voisi olla genotoksisia vaikutuksia.

Denosumabin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäaikaisissa eläinkokeissa.

Kun kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuutta tutkittiin jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla), denosumabiannokset, jotka saivat aikaan 2,7–15 kertaa suuremman systeemisen altistuksen kuin ihmisille suositeltu annos, eivät vaikuttaneet sydän- ja verisuonijärjestelmän fysiologiaan, urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eivätkä aiheuttaneet spesifistä kohde-elintoksisuutta.

Tutkimuksessa, jossa jaavanmakakeille annettiin denosumabia tiineyden ensimmäistä kolmannesta vastaavan jakson ajan, denosumabiannokset, jotka saivat aikaan 9 kertaa suuremman systeemisen altistuksen kuin ihmisille suositeltu annos, eivät aiheuttaneet emoon kohdistuneita toksisia vaikutuksia eivätkä sikiövaurioita tiineyden ensimmäistä kolmannesta vastaavan jakson aikana. Sikiöiden imusolmukkeita ei kuitenkaan tutkittu.

Toisessa tutkimuksessa, jossa jaavanmakakeille annettiin denosumabia koko tiineysajan annoksina, jotka saivat aikaan 12 kertaa suuremman systeemisen altistuksen kuin ihmisille suositeltu annos, havaittiin kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja poikaskuolleisuuden lisääntymistä, luun poikkeavaa kasvua, joka heikensi luiden lujuutta, hematopoeesin vähenemistä sekä hampaiden asentovirheitä, perifeeristen imusolmukkeiden puuttumista ja neonataalisesta kasvun hidastumista. Annostasoa, jolla ei ole lisääntymistoimintoihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (NOAEL), ei määritetty. Kuuden kuukauden kuluttua syntymästä luustomuutokset olivat korjautumassa eikä vaikutuksia hampaiden puhkeamiseen ollut havaittavissa. Imusolmukemuutokset ja hampaiden asentovirheet olivat kuitenkin pysyneet ennallaan, ja yhdellä eläimellä havaittiin useiden kudosten vähäistä tai kohtalaista mineralisoitumista (yhteys hoitoon epävarma). Ennen poikimista ei havaittu viitteitä emoon kohdistuneista haitoista. Poikimisen aikana emoon kohdistuneita haittavaikutuksia esiintyi harvoin. Emojen maitorauhaset kehittyivät normaalisti.

Pitkään denosumabia saaneilla apinoilla tehdyissä luun laatua selvittävässä prekliinisissä tutkimuksissa luun aineenvaihdunnan hidastumiseen liittyi parantunut luun lujuus ja normaali luun histologia.

Geenimuunnelluilla uroshiirillä, jotka ilmensivät ihmisen RANK-ligandia (huRANKL) (siirtogeeninen knock-in -hiirimalli) ja joille aiheutettiin transkortikaalinen murtuma, denosumabi hidasti murtumakalluksen ruston hajoamista ja korvautumista uudisluulla verrokkiryhmään verrattuna, mutta luun biomekaaniseen lujuuteen sillä ei ollut haitallista vaikutusta.

Prekliinisissä tutkimuksissa poistogeeniset hiiret, joilta puuttui RANK tai RANKL, eivät erittäneet maitoa, koska maitorauhasen kypsyminen (rauhasen lobuloalveolaarinen kehitys tiineyden aikana) oli estynyt ja imusolmukkeiden muodostuminen oli heikentynyt. Vastasyntyneet poistogeeniset hiiret, joilta puuttui RANK tai RANKL, painoivat vähemmän, niiden luuston kasvu oli hidastunut, kasvulevyissä todettiin poikkeavuuksia eivätkä niiden hampaat puhjenneet. Luiden kasvun hidastumista, poikkeavia kasvulevyjä ja häiriöitä hampaiden puhkeamisessa todettiin myös tutkimuksissa, joissa vastasyntyneille rotille annettiin RANKL:n estäjiä. Nämä muutokset korjautuivat osittain, kun RANKL:n estäjän anto lopetettiin. Nuorilla kädellisillä todettiin poikkeavia kasvulevyjä, kun denosumabialtistus oli 2,7-kertainen (10 mg/kg) ja 15-kertainen (50 mg/kg) ihmisen altistukseen verrattuna. Denosumabihoito voi siis häiritä lapsen luuston kasvua, jos kasvulevyt ovat vielä avoimet, ja estää hampaiden puhkeamista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Väkevä etikkahappo\*

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)\*

Sorbitoli (E420)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

\* Kun etikkahappo sekoittuu natriumhydroksidiin, syntyy asetaattipuskuri.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

Xgevaa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) enintään 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessaan. Kun Xgeva on otettu pois jääkaapista, se on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C – 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

1,7 ml liuosta kertakäyttöisessä injektiopullossa (tyypin I lasia), jossa on tulppa (fluoripolymeerilla pinnoitettua elastomeeria), suljin (alumiinia) ja suojakansi.

Pakkauksessa on yksi, kolme tai neljä injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Xgeva-liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Liuos saattaa sisältää hyvin pieniä määriä läpikuultavia tai valkoisia proteiinin kaltaisia hiukkasia. Liuosta ei saa antaa injektiona, jos se on sameaa tai sen väri on muuttunut. Älä ravista voimakkaasti. Jotta pistos olisi miellyttävämpi, injektiopullon annetaan lämmentä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistosta ja pistos

annetaan hitaasti. Injektiopullon koko sisältö injisoidaan. Denosumabin pistämiseen suositellaan 27 G:n neulaa. Ota koko annos injektiopullosta kerralla. Tulppaa ei saa läpäistä toistamiseen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

#### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

#### **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

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

#### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13. heinäkuuta 2011

#### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Heinäkuu 2014

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla  
<http://www.ema.europa.eu/>.