

Amgen Biotecnología de Argentina SRL

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

XGEVA[®]
DENOSUMAB
 Solución Inyectable – Vía Subcutánea
 70 mg/mL

Elaborado en los Estados Unidos

Venta bajo receta

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Denosumab 120 mg; excipientes: Sorbitol 4,6%, Acetato de sodio^{1,2,3} 18 mM, Agua para inyectables c.s.p. 1,7 mL¹El buffer Acetato de sodio se forma por mezclado de ácido acético glacial e hidróxido de sodio.²El contenido de sodio es aproximadamente 0,5 mg por dosis.³Por agregado de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 5,2.**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea, código ATC: M05BX04.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS**Mieloma Múltiple y Metástasis Óseas de Tumores Sólidos****XGEVA** está indicado para la prevención de eventos óseos en pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.**Tumor Óseo de Células Gigantes****XGEVA** está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes con esqueleto maduro, con tumor óseo de células gigantes no resecable o cuya resección quirúrgica puede causar morbilidad severa.**Hipercalcemia Maligna****XGEVA** está indicado para el tratamiento de hipercalcemia maligna refractaria a la terapia con bifosfonatos.**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*****Propiedades Farmacodinámicas******Mecanismo de acción***

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que está dirigido y se une con gran afinidad y especificidad, al ligando RANK (RANKL), evitando así la activación de su único receptor, el RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. El ligando de RANK existe como una proteína transmembrana o una proteína soluble. El ligando de RANK es esencial en la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, el único tipo celular responsable de la resorción ósea. El aumento en la actividad de los osteoclastos, estimulada por el ligando RANK, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea en los tumores metastásicos y el mieloma múltiple. La prevención de la interacción de ligando RANK-RANK resulta en una reducción en el número de osteoclastos y su función, disminuyendo así la resorción ósea, la liberación del calcio del hueso y la destrucción ósea inducida por cáncer.

Los tumores óseos de células gigantes se caracterizan por células estromales expresando RANKL y células gigantes tipo osteoclastos expresando el receptor RANK. En pacientes con tumor óseo de células gigantes, denosumab se une al ligando RANK, reduciendo o eliminando significativamente las células gigantes tipo

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

osteoclastos. Por consiguiente, se reduce la osteólisis y el estroma tumoral proliferativo es reemplazado con hueso denso esponjoso nuevo, no proliferativo, diferenciado.

Propiedades Farmacodinámicas

En un estudio fase 2, en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas que no habían recibido previamente tratamiento intravenoso (IV) con bifosfonatos, 120 mg de **XGEVA** subcutáneo (SC) cada 4 semanas (Q4W) resultó en una rápida reducción en los marcadores de resorción ósea (uNTX/creatinina y CTx en suero), con una mediana de reducción de 82% en uNTX/Cr en un plazo de 1 semana. Se mantuvieron las reducciones en los marcadores de recambio óseo, con medianas de reducción de uNTX/Cr de 74% a 82% de la semana 2 a 25 de una dosificación continua de 120 mg cada 4 semanas. En estudios fase 3, 2075 pacientes con cáncer avanzado (mama, próstata, mieloma múltiple u otros tumores sólidos) presentaron medianas de reducción de aproximadamente 80% en la relación uNTx/Cr respecto al basal después de 3 meses de tratamiento con **XGEVA**.

De manera similar, en pacientes con cáncer avanzado y metástasis óseas (incluyendo pacientes con mieloma múltiple y enfermedad ósea), que estaban recibiendo tratamiento IV con bisfosfonatos y que aún mostraban niveles de uNTX/Cr > 50 nM/mM, la dosificación SC múltiple de **XGEVA**, administrada ya sea cada 4 o 12 semanas, resultó en una reducción aproximada del 80% de uNTX/creatinina respecto al basal después de 3 y 6 meses de tratamiento. En general, 97% de los pacientes en los grupos con **XGEVA** tuvieron al menos 1 valor de uNTX/Cr < 50 nM/mM hasta la semana 25 del estudio.

En un estudio fase 3, en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico que recibieron 120 mg de **XGEVA** SC cada 4 semanas, se observaron medianas de reducción de uNTx/Cr de aproximadamente 75% en la semana 5. Se mantuvieron las reducciones en los marcadores de recambio óseo, cuyas medianas fueron de 74% a 79% para uNTx/Cr, desde las semanas 9 a 49 de administración continua de 120 mg cada 4 semanas.

En un estudio fase 2, en pacientes con tumor óseo de células gigantes, que recibieron 120 mg de **XGEVA** SC cada 4 semanas con dosis adicionales los días 8 y 15, se observaron medianas de reducción en uNTx/Cr y sCTx de aproximadamente 80% en la semana 9. Se mantuvieron reducciones en los marcadores de recambio óseo, cuyas medianas fueron de 56% a 77% para uNTx/Cr y de 79% a 83% para sCTx de las semanas 5 a 25 de administración continua de 120 mg cada 4 semanas.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, no se han observado anticuerpos neutralizantes para **XGEVA**. Utilizando un inmunoensayo sensible, < 1% de los pacientes tratados con denosumab presentaron resultados positivos para anticuerpos de fijación no neutralizantes, sin indicios de alteración en el perfil farmacocinético, respuesta farmacodinámica o en el perfil de toxicidad.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue de 62%. Denosumab presentó un perfil farmacocinético no lineal en un amplio rango de dosis, pero con incrementos aproximadamente proporcionales para dosis de 60 mg (ó 1 mg/kg) y superiores. En pacientes con cáncer avanzado que recibieron dosis múltiples de 120 mg cada 4 semanas, se observó una acumulación aproximada del doble en las concentraciones séricas de denosumab y el estado estacionario se alcanzó a los 6 meses, lo cual es consistente con el perfil farmacocinético independiente del tiempo. En pacientes con mieloma múltiple que recibieron 120 mg cada 4 semanas, la mediana de los niveles mínimos varió en menos del 8% entre el mes 6 y 12. En pacientes con tumores óseos de células gigantes que recibieron 120 mg cada 4 semanas con dosis de carga en los días 8 y 15, el estado estable se alcanzó dentro del primer mes de tratamiento. Entre las semanas 9 y 49, la mediana de los niveles mínimos variaron menos del 9%. En el estado estable, la concentración mínima media en suero fue de 20,6 mcg/mL (rango: 0,456 a 56,9 mcg/mL). En pacientes

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

que discontinuaron la administración de 120 mg cada 4 semanas, la vida media promedio fue de 28 días (rango: 14 a 55 días).

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas. Este análisis no mostró diferencias importantes en el perfil farmacocinético respecto a la edad (18 a 87 años), etnia, peso corporal (36 a 174 kg), o entre los pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple y tumor óseo de células gigantes. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de denosumab fueron similares en hombres y mujeres, así como en pacientes transferidos de un tratamiento IV con bisfosfonatos. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico del denosumab no se vieron afectados por la formación de anticuerpos al denosumab.

Poblaciones de Pacientes Especiales

Sexo

No se observaron diferencias en la farmacocinética del denosumab entre hombres y mujeres.

Pacientes de Edad Avanzada (de 65 años de edad o mayores)

En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes de 18 a 87 años de edad, no se observó que la edad afectara la farmacocinética del denosumab.

Etnia

No se observó que la etnia afectara la farmacocinética del denosumab.

Niños y Adolescentes (de hasta 18 años de edad)

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos (ver la sección Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad).

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de denosumab.

Insuficiencia Renal

En los estudios de denosumab (60 mg, N=55 y 120 mg, N=32) en pacientes sin cáncer avanzado pero con grados variables de función renal, incluyendo pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo efecto en la farmacocinética y la farmacodinamia del denosumab; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Estudios Clínicos

Prevención de eventos óseos en adultos con cáncer avanzado con compromiso óseo

Se evaluaron los perfiles de eficacia y seguridad de **XGEVA** en la prevención de eventos óseos (SRE) en pacientes con cáncer avanzado y lesiones óseas en tres estudios aleatorizados, doble ciego y con control activo (Estudios 1, 2 y 3). Cada estudio evaluó denosumab (120 mg administrados vía subcutánea) con ácido zoledrónico (4 mg administrados vía intravenosa, con ajuste posológico para función renal disminuida) una vez cada 4 semanas. Los criterios primarios y secundarios de respuesta evaluaron la ocurrencia de uno o más SRE definidos como cualquiera de los siguientes: fractura patológica, radioterapia ósea, cirugía ósea o compresión de la médula espinal.

XGEVA redujo o previno el riesgo de desarrollar SRE o SRE múltiples (primero o subsiguiente) en pacientes con cáncer avanzado con compromiso óseo. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1 y en la Figura 1.

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Tabla 1. Resultados de eficacia de XGEVA comparado con ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado con compromiso óseo

	Estudio 1 Cáncer de Mama		Estudio 2 Otros tumores sólidos o Mieloma Múltiple		Estudio 3 Cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primer SRE								
Tiempo mediano (meses)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferencia en tiempo mediano (meses)	NA		4,2		3,5		8,2	
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,82 (0,71; 0,95)		0,84 (0,71; 0,98)		0,82 (0,71; 0,95)		0,83 (0,76; 0,90)	
Reducción de riesgo (%)	18		16		18		17	
Valor p de no inferioridad	< 0,0001		0,0007		0,0002		< 0,0001	
Valor p de superioridad	0,0101		0,0619		0,0085		< 0,0001	
Proporción de sujetos (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primer SRE* y Subsiguientes[†]								
Número medio/paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,77 (0,66; 0,89)		0,90 (0,77; 1,04)		0,82 (0,71; 0,94)		0,82 (0,75; 0,89)	
Reducción de riesgo (%)	23		10		18		18	
Valor p de superioridad	0,0012		0,1447		0,0085		< 0,0001	
SMR por año	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primer SRE o HCM								
Tiempo mediano (meses)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,82 (0,70; 0,95)		0,83 (0,71; 0,97)		0,83 (0,72; 0,96)		0,83 (0,76; 0,90)	

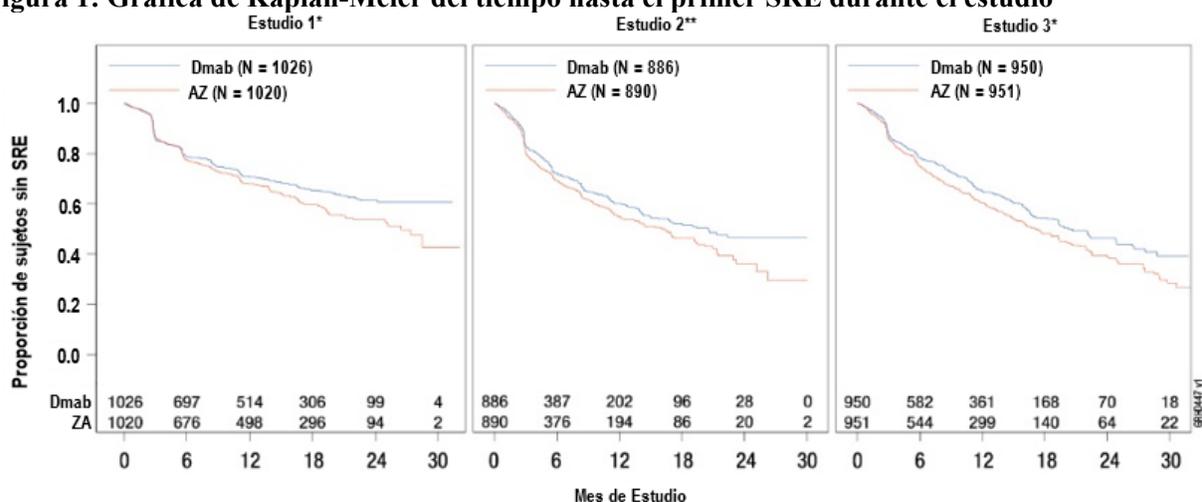
Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

	Estudio 1 Cáncer de Mama		Estudio 2 Otros tumores sólidos o Mieloma Múltiple		Estudio 3 Cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico
Reducción de riesgo (%)	18		17		17		17	
Valor p de superioridad	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primera Radiación Ósea								
Tiempo mediano (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,74 (0,59; 0,94)		0,78 (0,63; 0,97)		0,78 (0,66; 0,94)		0,77 (0,69; 0,87)	
Reducción de riesgo (%)	26		22		22		23	
Valor p de superioridad	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	
Primera fractura patológica								
Mediana del tiempo (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	34,0	NR	34,0
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,83 (0,70; 0,99)		0,87 (0,69; 1,08)		0,89 (0,71; 1,10)		0,86 (0,76; 0,96)	
Reducción de riesgo (%)	17		13		11		14	
Valor p de superioridad	0,0404		0,2048		0,2797		0,0093	

NR = no alcanzado; NA = no disponible; HCM = hipercalcemia maligna; SMR = tasa de morbilidad esquelética; † Ajustado p-valores presentados para estudios 1, 2 y 3 (primer SRE y primero y subsecuente SRE puntos finales);* cuentas para todos los eventos óseos sobre tiempo; solamente eventos ocurriendo ≥ 21 días después del evento previo son contados.

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Figura 1: Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer SRE durante el estudio



Dmab = Denosumab 120 mg Q4W

AZ = Acido Zoledrónico 4 mg Q4W

N = número de sujetos aleatorizados

* = Con relevancia estadística significativa para la superioridad; ** = Con relevancia estadística significativa para la no inferioridad

Sobrevida global y progresión de la enfermedad

La progresión de la enfermedad fue similar entre **XGEVA** y el ácido zoledrónico en los tres estudios y en el análisis prespecificado de los tres estudios combinados.

En los tres estudios, la sobrevida global estuvo equilibrada entre **XGEVA** y el ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado con compromiso óseo: pacientes con cáncer de mama (cociente de riesgo e IC 95% fue 0,95 [0,81; 1,11]), pacientes con cáncer de próstata (cociente de riesgo e IC 95% fue 1,03 [0,91; 1,17]), y pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple (cociente de riesgo e IC 95% fue 0,95 [0,83; 1,08]). Un análisis *ad-hoc* en el estudio 2 (pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple) examinó la sobrevida global según los 3 tipos de tumores utilizados en la estratificación (cáncer pulmonar de células no pequeñas, mieloma múltiple y otro).

La sobrevida global fue mayor para **XGEVA** en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (cociente de riesgo [IC 95%] de 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) y mayor para el ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple (cociente de riesgo [IC 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180), y similar entre **XGEVA** y el ácido zoledrónico en otros tipos de tumores (cociente de riesgo [IC 95%] de 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894).

Este estudio no controló factores pronósticos ni tratamientos anti-neoplásicos de mieloma múltiple. En un análisis prespecificado combinado de los estudios 1, 2 y 3, la sobrevida general fue similar entre **XGEVA** y el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC 95% de 0,99 [0,91; 1,07]).

Eficacia clínica en pacientes con Mieloma Múltiple

XGEVA se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, con control activo que comparó **XGEVA** con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico (Estudio 4).

En este estudio, 1.718 pacientes con mieloma múltiple con al menos 1 lesión ósea fueron aleatorizados para recibir 120 mg de **XGEVA** por vía subcutánea cada 4 semanas o 4 mg de ácido zoledrónico por vía

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

intravenosa (IV) cada 4 semanas (dosis ajustada por insuficiencia renal y se excluyeron los pacientes con *clearance* de creatinina menor de 30 mL/min según la información para prescribir de ácido zoledrónico). El objetivo primario fue la demostración de no inferioridad del tiempo hasta el primer evento óseo (SRE) en comparación con el ácido zoledrónico. Los objetivos secundarios incluyeron superioridad de tiempo hasta el primer SRE, superioridad de tiempo hasta el primer y posteriores SRE y sobrevida global. Un SRE se definió como cualquiera de las siguientes situaciones: fractura patológica (vertebral o no vertebral), radioterapia para huesos (incluido el uso de radioisótopos), cirugía ósea o compresión de la médula espinal.

En este estudio, la aleatorización fue estratificada por la intención de someterse a trasplante autólogo de células madre de sangre periférica (CMSP) (sí o no), el tratamiento para mieloma utilizado o que se planea utilizar como tratamiento de primera línea [con base en tratamientos nuevos o con base en tratamientos estándar (entre los tratamientos nuevos se encuentran bortezomib, lenalidomida o talidomida)], estadio al diagnóstico [(Sistema Internacional de Estadificación (ISS I o II o III), previo SRE (sí o no) y región (Japón u otros países)]. En ambas ramas del estudio, el 54,5% de los pacientes tenía la intención de someterse a un trasplante autólogo de CMSP, el 95,8% de los pacientes utilizaron/planeaban utilizar un tratamiento nuevo de primera línea y el 60,7% de los pacientes tenían un previo SRE. El porcentaje de pacientes en las dos ramas de estudio con ISS estadio I, estadio II y estadio III en el diagnóstico fue de 32,4%, 38,2% y 29,3%, respectivamente.

La mediana de edad fue de 63 años, el 82,1% de los pacientes eran blancos y el 45,6% de los pacientes eran mujeres. La mediana del número de dosis administradas fue 16 para **XGEVA** y 15 para ácido zoledrónico.

En pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, **XGEVA** fue no inferior al ácido zoledrónico al retrasar el tiempo hasta el primer SRE después de la aleatorización (ver **Figura 2** y **Tabla 2**).

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier para Tiempo hasta Primer SRE

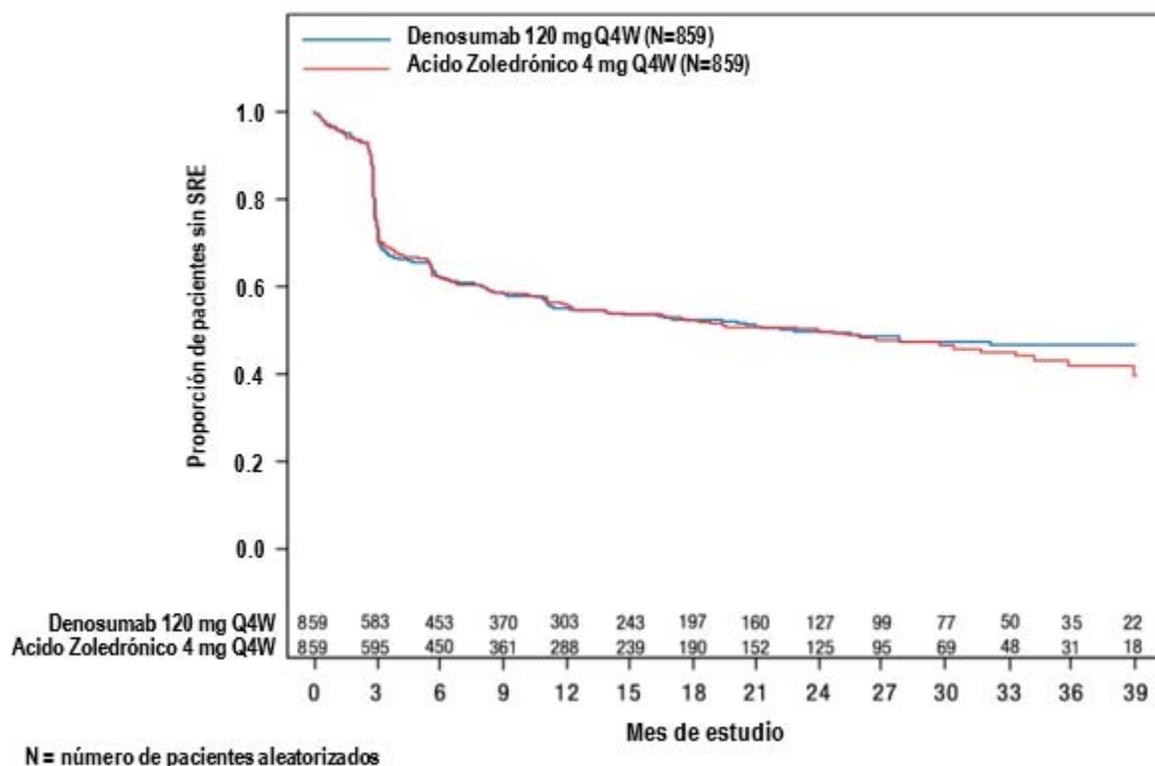


Tabla 2. Resultados de Eficacia de XGEVA en Comparación con Ácido Zoledrónico en Pacientes con Diagnóstico Reciente de Mieloma Múltiple

	XGEVA (N = 859)	Ácido Zoledrónico (N = 859)
Primer SRE		
Número de Pacientes que tuvieron SREs (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediana del Tiempo hasta SRE (meses)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Hazard ratio (IC 95%)	0,98 (0,85, 1,14)	
Valor p de no inferioridad	0,010	
Valor p de superioridad*	0,84	
Componentes del Primer SRE		
Radiación Ósea	47 (5,5)	62 (7,2)
Fractura Patológica	342 (39,8)	338 (39,3)
Cirugía Ósea	37 (4,3)	48 (5,6)
Compresión de la Médula Espinal	6 (0,7)	4 (0,5)
Primer y Posteriores SRE		

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

	XGEVA (N = 859)	Ácido Zoledrónico (N = 859)
Número medio de eventos/paciente	0,66	0,66
<i>Rate Ratio</i> (IC 95%)	1,01 (0,89, 1,15)	
Valor p de superioridad*	0,84	
Tasa de Morbilidad Esquelética por año	0,61	0,62
Primer SRE o HCM		
Mediana del tiempo (meses)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%)	0,98 (0,85, 1,12)	
Valor p	0,71	
Primera Radiación Ósea		
Mediana del tiempo (meses)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
<i>Hazard Ratio</i> (IC 95%)	0,78 (0,53, 1,14)	
Valor p	0,19	

NE = no estimable.

HCM = hipercalcemia maligna.

SRE = eventos relacionados con el esqueleto

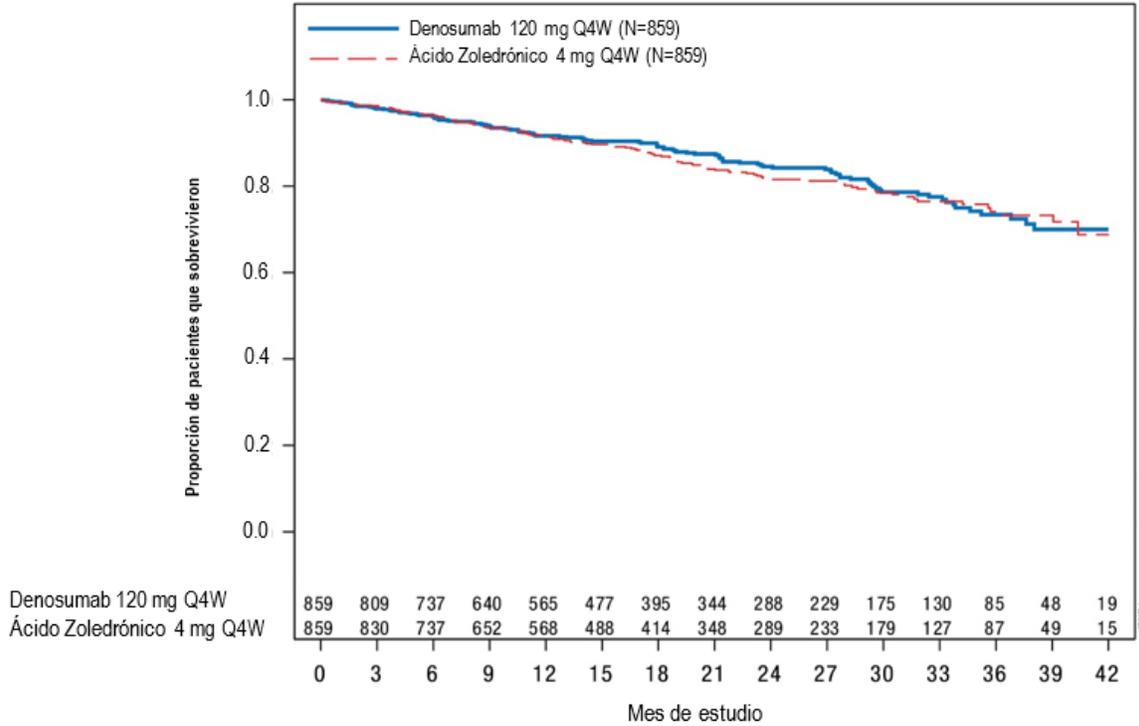
IC = intervalo de confianza

*Se presenta el valor p ajustado.

El *hazard ratio* entre las ramas de tratamiento de **XGEVA** y ácido zoledrónico y el IC 95% para la sobrevida global (OS) fue de 0,90 (0,70; 1,16) (ver **Figura 3**). La mediana de la sobrevida libre de progresión (SLP) (IC 95%) fue de 46,1 (34,3; no estimable) meses para la rama **XGEVA** y de 35,4 (30,2; no estimable) meses para la rama de ácido zoledrónico (*HR* [IC 95%] de 0,82 [0,68; 0,99]; valor p (multiplicidad no ajustada) = 0,036) (ver **Figura 4**).

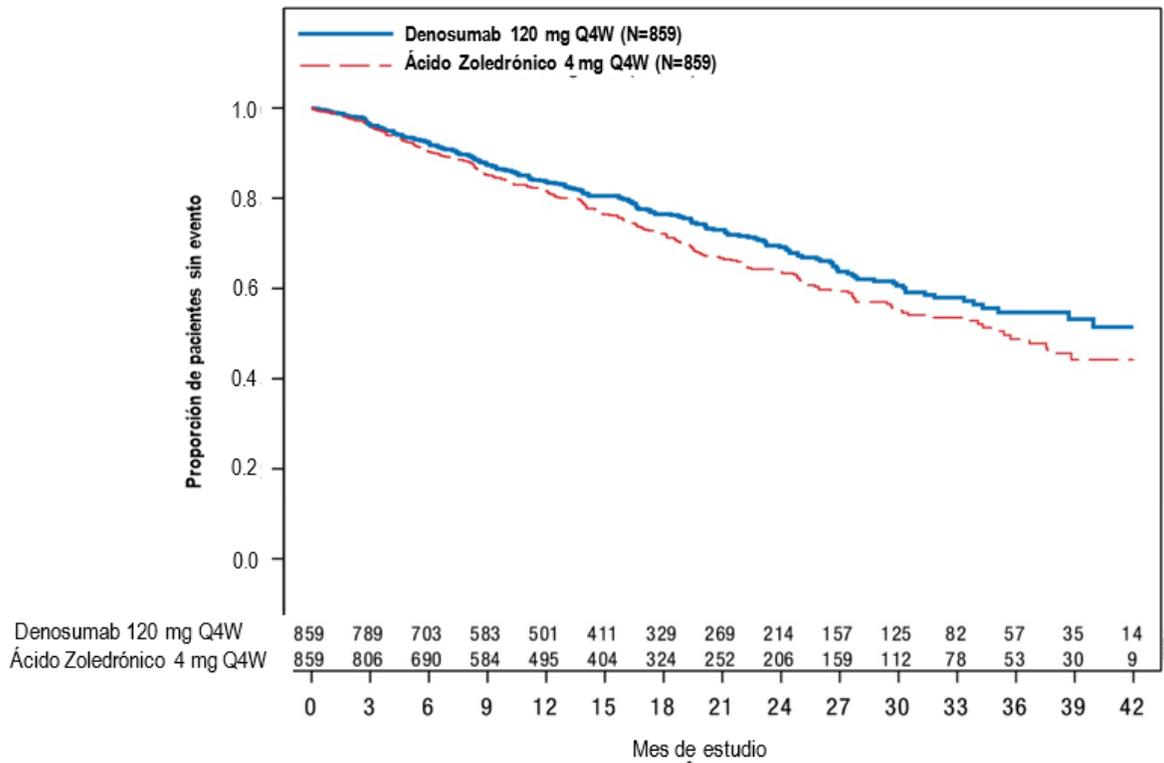
Figura 3: Sobrevida Global

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud



N = número de pacientes aleatorizados

Figura 4: Sobrevida Libre de Progresión



N = número de pacientes aleatorizados

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Efecto sobre el dolor

Para las medidas de dolor basadas en el BPI-SF, la estimación puntual (IC 95%) del promedio del área bajo la curva (ABC) del peor dolor, en relación al basal, fue de -1,04 (-1,32; -0,77) para **XGEVA** y -0,69 (-0,95; -0,43) para ácido zoledrónico con una estimación puntual (IC 95%) para la diferencia de tratamiento de -0,35 (-0,73; 0,03) y $p = 0,072$, y la estimación puntual (IC 95%) del promedio ABC del puntaje de la gravedad del dolor, en relación al basal, fue de -0,72 (-0,92; -0,51) para **XGEVA** y -0,40 (-0,59; -0,20) para ácido zoledrónico, con una estimación puntual (IC 95%) para la diferencia de tratamiento de -0,32 (-0,60; -0,04) y $p = 0,024$. Otras medidas mostraron resultados similares entre **XGEVA** y ácido zoledrónico. **XGEVA** y ácido zoledrónico mostraron resultados similares en el tiempo para alcanzar las siguientes situaciones y en proporción por visita: ≥ 2 puntos de disminución, ≥ 2 puntos de aumento y > 4 puntos en el peor puntaje de dolor.

Tratamiento de tumor óseo de células gigantes en adultos o adolescentes con esqueleto maduro

La seguridad y eficacia de **XGEVA** en dos estudios fase 2 de una sola rama, abiertos (Estudios 5 y 6) que enrolaron 305 pacientes con tumor óseo de células gigantes no resecable o para quienes la cirugía estaría asociada con morbilidad grave. Se administraron 120 mg de **XGEVA** por vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15.

El estudio 5 enroló 37 pacientes adultos con tumor óseo de células gigantes no resecable o recurrente confirmado histológicamente. El objetivo primario del estudio fue el índice de respuesta, definido como un mínimo de 90% de eliminación de las células gigantes en relación al basal (o eliminación completa de las células gigantes en casos donde las células gigantes representan $< 5\%$ de las células tumorales), o la falta de progresión de la lesión objetivo mediante medidas radiográficas en casos donde la histopatología no estaba disponible. De los 35 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 85,7% (IC 95%: 69,7; 95,2) tuvieron una respuesta al tratamiento con **XGEVA**. 20 pacientes (100%) con evaluación histológica cumplieron los criterios de respuesta. De los restantes 15 pacientes, 10 (67%) cumplieron los criterios de respuesta basados en datos radiológicos.

El Estudio 6 enroló 282 pacientes adultos o adolescentes con esqueleto maduro con tumor óseo de células gigantes. De esos pacientes 10 tenían entre 13 y 17 años de edad. Los pacientes fueron reclutados en uno de tres cohortes: Cohorte 1 reclutó pacientes con enfermedad quirúrgicamente no rescatable (ej. sitios sacrales o espinales de enfermedad, o lesiones múltiples, incluyendo metástasis pulmonar); Cohorte 2 reclutó pacientes con enfermedad quirúrgicamente rescatable cuya cirugía se asociaba a morbilidad grave (ej. resección articular, amputación de miembro o hemipelvectomía); Cohorte 3 reclutó pacientes que participaron previamente en el Estudio 5. Los criterios de respuesta del estudio fueron el tiempo para la progresión de la enfermedad (basado en el criterio del investigador) para la cohorte 1 y la proporción de pacientes sin cirugía a los 6 meses para la Cohorte 2. También se evaluaron los resultados de dolor y el beneficio clínico.

En la cohorte 1, la mediana de tiempo para la progresión de la enfermedad no se alcanzó, ya que sólo 6 de los 169 pacientes tratados (3,6%) tuvieron progresión de la enfermedad. En la Cohorte 2, **XGEVA** prolongó el tiempo para la cirugía, redujo la morbilidad de la cirugía planeada, y redujo la proporción de pacientes sometidos a cirugía. 64 de los 71 (90,1%; 95% CI: 80,7%, 95,9%) pacientes evaluables tratados con **XGEVA** no habían sido sometidos a cirugía a los 6 meses. En general, de los 100 pacientes para quienes se había planeado cirugía, 74 pacientes (74%) no habían sido sometidos a la cirugía, y 16 pacientes (16%) fueron sometidos a un procedimiento quirúrgico con menor morbilidad que el planeado al basal (**Tabla 3**).

En las cohortes 1 y 2 combinadas, se reportó una reducción clínica significativa en el peor dolor (es decir, disminución ≥ 2 puntos en relación con el valor basal) en 31,4% de los pacientes en riesgo (es decir, aquellos con una puntuación de peor dolor ≥ 2 al inicio) en 1 semana de tratamiento, y $\geq 50\%$ en la

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

semana 5. Estas mejoras de dolor se mantuvieron en todas las evaluaciones posteriores. En un análisis post-hoc, al menos la mitad de los pacientes evaluables tuvieron una reducción $\geq 30\%$ en la puntuación de peor dolor en relación con el valor basal en todos los puntos de evaluación posteriores al inicio a partir de la semana 9.

Se llevó a cabo una revisión retrospectiva independiente de imágenes radiográficas para los pacientes enrolados en los Estudios 5 y 6. De los 305 pacientes enrolados en los Estudios 5 y 6, 190 tuvieron al menos 1 criterio de respuesta evaluable y se incluyeron en el análisis (**Tabla 4**).

Los pacientes fueron evaluados de acuerdo a los siguientes criterios para determinar la respuesta objetiva del tumor:

- Criterios modificados de la Evaluación de Respuesta para Tumores Sólidos (RECIST 1.1) para evaluar la carga tumoral basados en tomografía computarizada (CT) / imágenes por resonancia magnética (MRI).
- Criterios modificados de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) para evaluar la respuesta metabólica usando tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET).
- Criterios modificados Choi Inversos para evaluar el tamaño y la densidad tumoral usando unidades Hounsfield basados en CT/MRI (Densidad/Tamaño).

En general, con **XGEVA** se alcanzaron las respuestas objetivas del tumor en el 71,6% (95% CI 64,6, 77,9) de los pacientes (**Tabla 4**). La mediana de tiempo para la respuesta fue 3,1 meses (IC 95% 2,89, 3,65). La mediana de duración de la respuesta no fue determinada, ya que algunos pacientes experimentaron progresión de la enfermedad, con una mediana de seguimiento de 13,4 meses. Los resultados de eficacia en adolescentes con esqueleto maduro fueron similares a aquellos observados en adultos.

Tabla 3. Distribución de Cirugía Planeada Versus Actual en Pacientes con Tumor Óseo de Células Gigantes (Cohorte 2)

Procedimiento Quirúrgico, n	Planeado en la Basal (N = 100)	Total Actual (N = 26)
Número total de cirugías	100	26
Cirugía mayor	44	3
Hemipelvectomía	4	0
Amputación	17	0
Articular/reemplazo con prótesis	9	1
Resección articular	14	2
Escisión marginal, escisión en bloque, o resección en bloque	42	6
Raspado	13	16
Otro	1	1
No cirugía	0	74

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Tabla 4. Respuesta objetiva del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes

	Número de pacientes evaluables para criterio de respuesta	Número de pacientes con criterios de respuesta	Proporción (%) (IC 95%) ^a	Mediana de KM estimado (IC 95%) (Meses)
Proporción de pacientes con respuesta tumoral objetiva (RC, RP)				
Basado en mejor respuesta	190	136	71,6 (64,6, 77,9)	-
RECIST 1.1	187	47	25,1 (19,1, 32,0)	-
EORTC	26	25	96,2 (80,4, 99,9)	-
Densidad / tamaño	176	134	76,1 (69,1, 82,2)	-
Duración de la respuesta tumoral objetiva (tiempo para PE a partir de la primera respuesta tumoral objetiva)				
Basado en mejor respuesta	136	1	0,7	NE (NE, NE) ^b
RECIST 1.1	47	3	6,4	NE (19,94, NE)
EORTC	25	0	0,0	NE (NE, NE)
Densidad / tamaño	134	1	0,7	NE (NE, NE)
Tiempo para la primera respuesta tumoral objetiva				
Basado en mejor respuesta	190	136	71,6	3,1 (2,89, 3,65)
RECIST 1.1	187	47	25,1	NE (20,93, NE)
EORTC	26	25	96,2	2,7 (1,64, 2,79)
Densidad / tamaño	176	134	76,1	3,0 (2,79, 3,48)

^a Rango de Confianza Exacto

^b NE = No Estimable

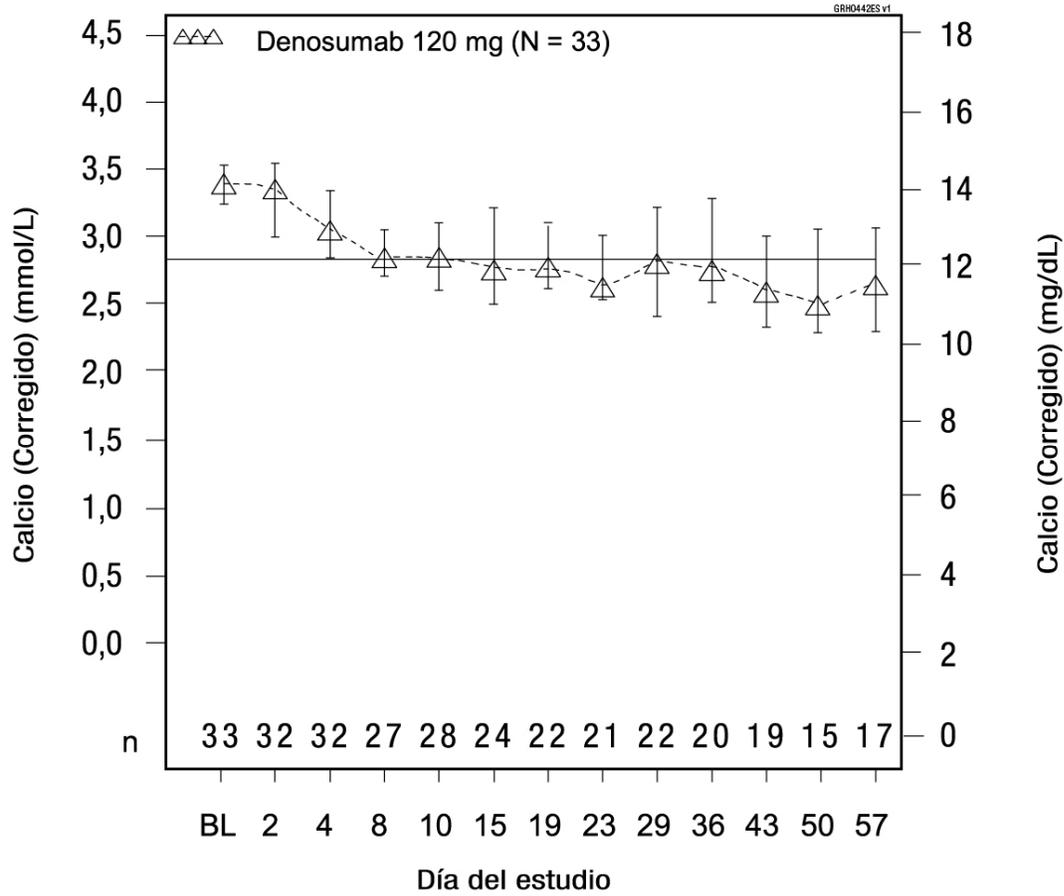
Tratamiento de la Hipercalcemia Maligna

La seguridad y eficacia de **XGEVA** se estudió en un estudio fase 2, abierto, de una sola rama (Estudio 7) que incluyó 33 pacientes con hipercalcemia maligna (con o sin metástasis ósea) refractaria al tratamiento con bifosfonato intravenoso. Los pacientes recibieron **XGEVA** vía subcutánea cada 4 semanas con dosis de 120 mg adicionales en los días 8 y 15 del primer mes de terapia.

En este estudio, la hipercalcemia maligna refractaria se definió como calcio corregido por albumina > 12,5 mg/dL (3,1 mmol/L) a pesar del tratamiento con bifosfonato intravenoso durante los últimos 7 a 30 días. El criterio de respuesta primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta, definida como calcio sérico corregido (CSC) ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L), dentro de los 10 días después de la administración de **XGEVA**. **XGEVA** se asoció con disminuciones rápidas y sostenidas de calcio sérico en la mayoría de los pacientes incluyendo aquellos con y sin metástasis óseas (ver **Figura 5** y **Tabla 5**).

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Figura 5: Calcio sérico corregido por visita (mediana y rango intercuartil)



N = Número de pacientes que recibieron al menos 1 dosis de denosumab

n = Número de pacientes que no tenían datos faltantes ni al inicio ni en el punto de interés

BL = al inicio

Tabla 5. Resultados de eficacia en pacientes con hipercalcemia esquelética o humoral maligna refractaria al tratamiento con bifosfonato intravenoso

	Número de pacientes evaluables para criterio de respuesta	Número de pacientes con criterio de respuesta	Proporción (%) (IC 95%)	KM estimado (mediana) (IC 95%)
Respuesta en el Día 10 ^a	33	21	63,6 (45,1, 79,6)	--
Respuesta global durante el estudio	33	23	69,7 (51,3, 84,4)	--
Duración de la respuesta (días) ^b	23	10	--	104 (9,0, NE)

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Respuesta completa en el Día 10 ^c	33	12	36,4 (20,4, 54,9)	--
Respuesta completa global durante el estudio	33	21	63,6 (45,1, 79,6)	--
Duración de la respuesta completa ^d	21	14	--	34 (1,0, 134,0)

^a CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L).

^b Número de días desde la primera respuesta hasta la última CSC ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L).

^c CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,7 mmol/L).

^d Número de días desde la primera respuesta completa hasta la última CSC ≤ 10,8 mg/dL (2,7 mmol/L).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Inyección subcutánea

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D adecuados para tratar o prevenir la hipocalcemia (ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso).

Mieloma Múltiple y Metástasis Óseas de Tumores Sólidos

La dosis recomendada de **XGEVA** es 120 mg administrada como inyección subcutánea cada 4 semanas en el muslo, abdomen o el antebrazo.

Tumor Óseo de Células Gigantes

La dosis recomendada de **XGEVA** es de 120 mg administrada como inyección subcutánea cada 4 semanas en el muslo, abdomen o el antebrazo con dosis adicionales de 120 mg en el día 8 y 15 del primer mes de tratamiento.

Hipercalcemia Maligna

La dosis recomendada de **XGEVA** es de 120 mg administrada como inyección subcutánea cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o el antebrazo con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento.

Preparación y Modo de Administración

La administración debe ser realizada por un profesional de la salud capacitado adecuadamente en técnicas de inyección.

Inspeccione visualmente **XGEVA** en busca de partículas y decoloración antes de la administración. **XGEVA** es una solución transparente, incolora a amarillo pálido que puede contener trazas de partículas proteicas translúcidas a blancas. No lo utilice si la solución cambia de color, está turbia o si la solución contiene muchas partículas o partículas extrañas.

Antes de la administración, **XGEVA** puede extraerse de la heladera y llevarse a temperatura ambiente (hasta 25°C) en el envase original. Esto generalmente toma de 15 a 30 minutos. No utilice otros métodos para calentar **XGEVA** (ver sección Precauciones Especiales para la Conservación).

Utilice una aguja calibre 27 para extraer e inyectar todo el contenido del vial. No la vuelva a ingresar el vial. Deseche el vial después de la dosis única o de la entrada.

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Poblaciones Especiales

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **XGEVA** en pacientes pediátricos, excepto en aquellos con esqueleto maduro con tumor óseo de células gigantes.

No se recomienda el uso de **XGEVA** en pacientes pediátricos excepto en aquellos con tumor óseo de células gigantes. En la postcomercialización, se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa después de la discontinuación del tratamiento en pacientes pediátricos con esqueleto en crecimiento que recibieron denosumab por tumor óseo de células gigantes o por indicaciones no aprobadas (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso).

Se evaluó **XGEVA** en un estudio fase 2 abierto que enroló un subgrupo de 10 pacientes pediátricos (de 12 a 17 años) con tumor óseo de células gigantes quienes habían alcanzado la madurez esquelética definida por un mínimo de 1 hueso largo maduro (ej. cartílago epifisiario de crecimiento del húmero cerrado) y peso corporal ≥ 45 kg (ver sección Indicaciones y Estudios Clínicos).

En estudios realizados en animales, se ha acoplado la inhibición del ligando RANK/RANK (RANKL), con una construcción de osteoprotegerina fijada a Fc (OPG-Fc), a la inhibición del crecimiento óseo y la falta de erupción de los dientes (ver sección Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad: Farmacología en Animales). Por lo tanto, el tratamiento con denosumab es capaz de afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas epifisarias abiertas, así como de inhibir la erupción de los dientes.

Pacientes de Edad Avanzada

No se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y jóvenes. Según los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajuste de dosis (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales*). Los estudios clínicos controlados de **XGEVA** en el tratamiento de mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos en pacientes de más de 65 años revelaron una eficacia y una seguridad similares entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

Insuficiencia Renal

Según los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y no es necesario el monitoreo de la función renal durante el tratamiento con **XGEVA** (ver sección *Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales*).

En estudios clínicos de pacientes sin cáncer avanzado con diferentes grados de función renal (incluyendo insuficiencia renal grave [*clearance* de creatinina < 30 mL/min] o en diálisis) hubo mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia a mayor grado de insuficiencia renal y ausencia de suplemento de calcio. Es importante el monitoreo de los niveles de calcio y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis (ver Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso: Hipocalcemia).

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado el perfil de seguridad y eficacia de **XGEVA** en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o a alguno de los excipientes de **XGEVA**.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO

Hipocalcemia

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con **XGEVA**. Se requiere suplemento de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que haya hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante el tratamiento con **XGEVA**. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

En la postcomercialización, se ha reportado hipocalcemia sintomática grave (ver sección Reacciones Adversas). Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera un suplemento de calcio adicional a corto plazo.

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

Se reportó osteonecrosis de la mandíbula (ONM) con frecuencia en los pacientes que recibían denosumab (ver sección Reacciones Adversas). En estudios clínicos, la incidencia de ONM fue más alta con exposiciones más prolongadas.

La higiene oral deficiente, los procedimientos dentales invasivos (ej. extracción dental), el tratamiento con medicación anti-angiogénica, la enfermedad periodontal o la infección oral fueron factores de riesgo para ONM en los pacientes tratados **XGEVA** en los estudios clínicos.

Se debe realizar un examen bucal con tratamiento odontológico preventivo antes de iniciar el tratamiento con **XGEVA**, especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONM.

Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con **XGEVA**.

Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, se debe seguir el juicio clínico del médico tratante y/o odontólogo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONM mientras se encuentren bajo tratamiento con **XGEVA** deberán recibir cuidados de un odontólogo. En pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento con **XGEVA**, debe considerarse una discontinuación temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

Fractura Femoral Atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con **XGEVA**. La fractura femoral atípica puede ocurrir con o sin traumatismo leve en la región sub-trocánter y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. Se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con comorbilidades (p.ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatemia y uso de ciertos medicamentos (p.ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También se ha reportado estos eventos sin tratamiento anti-resorción. Durante el tratamiento con **XGEVA**, aconseje a los pacientes que reporten cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta y se debe examinar el fémur contralateral.

Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes y en pacientes con esqueleto en crecimiento

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa que requiere hospitalización, y complicada por falla renal aguda, en pacientes tratados con **XGEVA** por tumor óseo de células gigantes y en pacientes con esqueleto en crecimiento, semanas a meses luego de la discontinuación del tratamiento. Luego de la

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

discontinuación del tratamiento, se debe monitorear a los pacientes para signos y síntomas de hipercalcemia, considerar la evaluación periódica de los niveles de calcio sérico y reevaluar si el paciente requiere suplementos de calcio y vitamina D. La hipercalcemia debe ser controlada clínicamente (ver sección **PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS: Poblaciones de Pacientes Especiales y REACCIONES ADVERSAS**).

Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM) después de la discontinuación del tratamiento

Las Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM), no relacionadas a metástasis óseas, pueden ocurrir tras la discontinuación del tratamiento con **XGEVA**, especialmente en pacientes con factores de riesgo como osteoporosis o fracturas previas.

Aconseje a los pacientes a no interrumpir el tratamiento con **XGEVA** sin la recomendación de su médico. Cuando el tratamiento con **XGEVA** es discontinuado, evalúe el riesgo individual de fracturas vertebrales.

Fármacos con el Mismo Ingrediente Activo

XGEVA contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en **PROLIA**[®] (denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con **XGEVA** no deben recibir **PROLIA**.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con **XGEVA**.

En estudios clínicos, **XGEVA** ha sido administrado en combinación con tratamiento antineoplásico estándar y en pacientes que recibieron previamente bisfosfonatos (ver sección **Estudios Clínicos**). Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de denosumab no se vieron alterados por la quimioterapia y/o terapia hormonal concomitante, ni por la exposición previa a bifosfonatos intravenosos.

Interacción con Pruebas de Laboratorio y Diagnósticas

Se desconocen interacciones con pruebas de laboratorio y diagnósticas.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de **XGEVA** en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con **XGEVA**.

A exposiciones de ABC hasta 16 veces superior al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de que el denosumab afecte la fertilidad en monos cynomolgus hembras (ver sección Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad).

En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de ABC hasta 10 superior a la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nódulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de ABC hasta 12 veces superior a la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; crecimiento óseo anormal resultando en resistencia ósea disminuida; disminución de la hematopoyesis; malformación dental; ausencia de ganglios linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; los efectos adversos maternos fueron infrecuentes durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Los estudios realizados en ratones "knockout" con genes inactivados sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, resultando en insuficiencia en la lactancia posparto.

Lactancia

Se desconoce si XGEVA se excreta en la leche humana. Como denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes, se deberá elegir entre suspender la lactancia materna o suspender la administración del medicamento.

Incompatibilidades

XGEVA no debe mezclarse con otros medicamentos.

Efectos en la Capacidad de Conducir y Utilizar Maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes en tratamiento con denosumab.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos y en la post-comercialización con XGEVA se presentan en la tabla a continuación. Se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según MedDRA, así como por frecuencia, según las categorías del CIOMS, p. ej., muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), poco frecuentes ($\geq 0,1\%$ y $< 1\%$), raras ($\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$) y muy raras ($< 0,01\%$).

Clase de sistema de órganos según la MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema Inmune	Raras	Hipersensibilidad al medicamento ^a
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuentes	Hipocalcemia ^{a,b}
	Frecuentes	Hipofosfatemia
	Raras	Hipercalcemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con esqueleto en crecimiento ^b
	No frecuentes	Hipercalcemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	Dolor musculoesquelético ^a
	Frecuentes	Osteonecrosis de mandíbula (ONJ) ^{a,b}
	Poco frecuentes	Fractura femoral atípica (AFF) ^b
	Raras	Fracturas vertebrales múltiples tras la discontinuación del tratamiento ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia
	Poco frecuentes	Erupciones liquenoides medicamentosas

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

^a Ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^b Ver sección Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos de Hipersensibilidad a Medicamentos

En los ensayos clínicos en pacientes con tumores malignos avanzados con compromiso óseo, rara vez se reportaron eventos de hipersensibilidad a medicamentos en sujetos tratados con **XGEVA**. En la postcomercialización, se ha informado sobre la hipersensibilidad, incluyendo las reacciones anafilácticas.

Hipocalcemia

En la postcomercialización, se ha reportado hipocalcemia sintomática grave, incluyendo casos fatales.

Dolor musculoesquelético

En la postcomercialización, se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos graves.

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

En tres estudios clínicos fase III controlados con activo en pacientes con cáncer avanzado involucrando hueso, se confirmó la presencia de ONM en un 1,8% de los pacientes tratados con **XGEVA** (exposición mediana de 12,0 meses; rango 0,1 - 40,5), y en un 1,3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer de mama o de próstata incluyeron una fase de extensión con **XGEVA** (exposición mediana general de 14,9 meses; rango 0,1 - 67,2) (ver sección **Estudios Clínicos**). La incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes-año) de ONM confirmada fue de 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año y de 4,6% por año de ahí en adelante. La mediana tiempo para ONM fue de 20,6 meses (rango: 4 - 53).

En un estudio clínico fase 3, doble ciego, con control activo, en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, se confirmó ONM en el 4,1% de los pacientes de la rama **XGEVA** (mediana de exposición de 15,8 meses; rango 1 - 49,8) y 2,8% de los pacientes en la rama de ácido zoledrónico. Al finalizar la fase doble ciego de este estudio, la incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes-año) de ONM en la rama **XGEVA** (exposición mediana de 19,4 meses; rango 1 - 52), confirmada fue de 2,0% durante el primer año de tratamiento, del 5,0% en el segundo año y del 4,5% por año en adelante. La mediana del tiempo para fue de 18,7 meses (rango: 1 - 44).

En un estudio clínico fase 3, controlado con placebo, con fase de extensión que evaluaba **XGEVA** para la prevención de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual **XGEVA** no está indicado), con un tratamiento prolongado de hasta 7 años de exposición, la incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes-año) de ONM confirmada fue 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,0% en el segundo año y 7,1% por año de ahí en adelante.

Fracturas atípicas de fémur

En el programa de estudios clínicos, se reportaron fractura femorales atípicas de manera poco frecuente en los pacientes tratados con **XGEVA**, y el riesgo se incrementaba conforme aumentaba la duración del tratamiento. Estos eventos han ocurrido durante el tratamiento y hasta 9 meses tras haber interrumpido el tratamiento (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso).

Erupciones liquenoides medicamentosas

Se han notificado erupciones liquenoides medicamentosas en pacientes (p. ej., reacciones tipo liquen plano) en el ámbito post-comercialización.

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Notificación de sospecha de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Esta permite el seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de reacciones adversas.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el profesional de la salud puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia con sobredosis en estudios clínicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (01) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648/4658-7777

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

Datos Preclínicos sobre Seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico del denosumab no ha sido evaluado en estudios en animales a largo plazo.

Mutagenicidad

El potencial genotóxico del denosumab no ha sido evaluado.

Toxicología en la Reproducción

Fertilidad

No se encontraron efectos del denosumab en la fertilidad de monos hembra ni en los órganos reproductivos de monos macho con niveles de exposición que fueron entre 9,5 y 16 veces superiores, respectivamente, al nivel de exposición en humanos de 120 mg administrada en forma subcutánea una vez cada 4 semanas (mg/kg en base al peso corporal).

Farmacología en Animales

Se ha demostrado que el denosumab es un inhibidor potente de la resorción ósea a través de la inhibición del ligando RANK.

Debido a que la actividad biológica del denosumab en animales se restringe a primates no humanos, se utilizó una evaluación de ratones modificados genéticamente ("knockout"), o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía RANK/RANKL, como OPG-Fc y RANK-Fc, para evaluar las propiedades farmacodinámicas del denosumab en modelos de roedores. En modelos de ratones con metástasis ósea con cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de mama humanos positivos y negativos a receptores de estrógenos, el OPG-Fc redujo las lesiones osteolíticas, osteoblásticas y osteolíticas/osteoblásticas, retrasó la formación de metástasis óseas de novo y redujo el crecimiento tumoral esquelético.

Hubo inhibición adicional en el crecimiento tumoral esquelético al combinar OPG-Fc con terapia hormonal (tamoxifeno) en un modelo de cáncer de mama o con quimioterapia (docetaxel) en modelos de cáncer de

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

próstata y cáncer pulmonar. En un modelo de ratón de inducción tumoral mamaria, el RANK-Fc retrasó la formación de tumores.

El papel de la hipercalcemia mediada por osteoclastos se evaluó en 2 modelos murinos de hipercalcemia humoral maligna a través de la utilización de osteoprotegerina (OPG), un receptor señuelo endógeno que se une y neutraliza el RANKL. En un modelo, los ratones fueron inoculados con células de adenocarcinoma de colon singénicas, y en el otro, los ratones fueron inyectados con proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) (0,5 mg/kg, SC, dos veces por día). En ambos modelos, una sola inyección de OPG produjo reversión más rápida de la hipercalcemia establecida y supresión más duradera de la hipercalcemia que los bisfosfonatos a altas dosis.

Los primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab a 15 veces (dosis de 50 mg/kg) y 2,7 veces (dosis de 10 mg/kg) el área bajo la curva (ABC) de exposición en humanos adultos tratados con 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas, tuvieron placas de crecimiento anormales, las cuales se consideraron consistentes con la actividad farmacológica del denosumab.

En monos cynomolgus neonatos expuestos *in útero* a 50 mg/kg de denosumab, hubo mortalidad postnatal; crecimiento óseo anormal resultando en resistencia ósea disminuida, disminución de la hematopoyesis, malformación dental; ausencia de ganglios linfáticos periféricos y disminución del crecimiento neonatal. Después de un periodo de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos en los huesos regresaron a la normalidad. Se observó mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos en un animal en recuperación. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal. Los ratones "knockout" que carecen de RANK o RANKL (1) tuvieron una ausencia de lactancia debido a la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lobuloalveolar durante el embarazo) (2) exhibieron un deterioro en la formación de ganglios linfáticos (3) exhibieron una reducción en el crecimiento óseo, una alteración en las placas de crecimiento y una falta de dentición. Se observaron casos de reducción en el crecimiento óseo, alteración en las placas de crecimiento y deterioro en la dentición en estudios realizados en ratas recién nacidas que recibieron inhibidores de RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la dosificación de inhibidores de RANKL (ver sección Embarazo y Lactancia).

Los estudios de distribución histológica indicaron que el denosumab no se fija a tejidos conocidos por expresar otros miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo el ligando inductor de apoptosis que se relaciona con TNF (TRAIL, por sus siglas en inglés).

PRESENTACIONES

XGEVA se presenta en envases con 1 vial conteniendo 120 mg en 1,7 ml de denosumab 70 mg/ml.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA CONSERVACIÓN

XGEVA debe conservarse en heladera a temperatura entre +2°C y +8°C, en el envase original.

No congelar. Una vez fuera de la heladera, **XGEVA** no debe ser expuesto a temperaturas mayores a 25°C o a la luz directa, y debe ser utilizado dentro de los 14 días. Desechar **XGEVA** si no se utiliza dentro de los 14 días.

Proteger **XGEVA** de la luz directa o el calor.
Evitar agitar el vial enérgicamente.

No utilizar **XGEVA** después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Información para prescribir dirigida a profesionales de la salud

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

Elaborado por:
Amgen Manufacturing Limited,
State Road 31, Km 24,6, Juncos, PR 00777
Estados Unidos.

Importado y Distribuido por:
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López
Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 56484.

Fecha de la Última Revisión: 05 Marzo 2020 (Disposición N°DI-2020-1169-APN-ANMAT#MS)