



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000721-22-1

VISTO el expediente 1-47-2002-000721-22-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AMGEN BIOTECNOLOGÍA DE ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XGEVA / DENOSUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 56.484.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma AMGEN BIOTECNOLOGÍA DE ARGENTINA S.R.L. el nuevo

prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XGEVA / DENOSUMAB, Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 56.484, que constan como IF-2023-82944291-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-82944112-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.484 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000721-22-1

mdg

rp

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.07.31 15:43:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.31 15:43:06 -03:00

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, Polisorbato 20 0,17 mg, Agua para inyectables c.s.p. 1,7 ml.

¹ El buffer Acetato de sodio se forma por mezclado de ácido acético glacial e hidróxido de sodio.

² El contenido de sodio es aproximadamente 0,5 mg por dosis.

³ Por agregado de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 5,2.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas – 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 RANK. En pacientes con tumor óseo de células gigantes, denosumab se une al ligando RANK, reduciendo o eliminando significativamente las células gigantes tipo 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** por vía subcutánea 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** por vía subcutánea 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 77% a 87% para uNTx/Cr y de 78% a 83% para sCTx de las semanas 5 a 25 de administración continua de 120 mg cada 4 semanas.

Datos Clínicos

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

XGEVA se evaluó en tres estudios aleatorizados, doble ciego y con control activo, en los que se comparó **XGEVA** o 4 mg de ácido zoledrónico cada 4 semanas en pacientes con cáncer avanzado y lesiones óseas. En cada estudio, los criterios primarios y secundarios de respuesta evaluaron la ocurrencia de uno o más eventos relacionados con el esqueleto (SRE, por sus siglas en inglés) definidos como cualquiera de los siguientes: fractura patológica, radioterapia ósea, cirugía ósea o compresión de la médula espinal. En los estudios en los que se demostró la superioridad de **XGEVA** por sobre el ácido zoledrónico, a los pacientes que participaron se les ofreció participar en una fase de extensión de tratamiento con **XGEVA** de dos años de duración, especificada previamente. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1.

Tratamiento de Metástasis Óseas en Pacientes con Cáncer de Mama Avanzado

En el Estudio 1, en los pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, **XGEVA** redujo de manera significativa el riesgo de presentar un SRE en un 18%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,82 [0,71; 0,95] p < 0,0001 para la no inferioridad y p = 0,0101 para la superioridad). La mediana de tiempo transcurrido hasta el primer SRE fue de 26,4 meses en el caso del ácido zoledrónico, mientras que en el grupo con **XGEVA** no se alcanzó.

En un análisis de múltiples eventos, **XGEVA** también redujo de manera significativa el riesgo de presentar un primer SRE y SRE posteriores en un 23%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,77 [0,66; 0,89] p = 0,0012 para la superioridad).

XGEVA redujo el riesgo de presentar un primer SRE o hipercalcemia en un 18%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,82 [0,70; 0,95] $p = 0,0074$ para la superioridad). **XGEVA** también redujo el riesgo de tiempo transcurrido hasta la primera radiación ósea en un 26% (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,74 [0,59; 0,94]; $p = 0,0121$ para la superioridad).

XGEVA redujo la proporción de pacientes que presentó un SRE en un 22% (un 30,7% de los pacientes en el grupo con **XGEVA**, en comparación con un 36,5% de los pacientes en el grupo con el ácido zoledrónico). La incidencia media anual de eventos por paciente (tasa de morbilidad esquelética) fue de 0,46 por año en el grupo con **XGEVA** y de 0,60 por año en el grupo con ácido zoledrónico.

Los análisis del dolor incluyeron la evaluación de los cambios respecto al basal en la calificación del peor dolor según la versión corta del cuestionario breve para la evaluación del dolor (BPI-SF, por sus siglas en inglés); las evaluaciones del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor, la clasificación del dolor como moderado o grave, o el alivio del dolor; y las proporciones de sujetos que cumplieron estos criterios. Las medias de las puntuaciones del peor dolor fueron similares entre los grupos de tratamiento con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico. La mediana de tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor (incremento >4 puntos en la puntuación del peor dolor e incremento ≥ 2 puntos respecto al basal) fue más larga en el grupo de tratamiento con **XGEVA**, en comparación con el grupo de tratamiento con el ácido zoledrónico (88 frente a 64 días y 259 frente a 226 días, respectivamente). En un análisis *ad-hoc* de subgrupos de pacientes con dolor leve o sin dolor en el basal, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor (>4 puntos en la puntuación del peor dolor) también fue mayor en el grupo con **XGEVA**, en comparación con el grupo con el ácido zoledrónico (295 frente a 176 días). El tiempo transcurrido hasta el alivio del dolor (es decir, disminución respecto al basal ≥ 2 puntos en la puntuación del peor dolor según el BPI-SF) fue similar entre los grupos con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico.

La sobrevida global y la progresión global de la enfermedad fueron similares entre los grupos de tratamiento con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico (el cociente de riesgo y el IC del 95% para la sobrevida global fue de 0,95 [0,81; 1,11] y para la progresión global de la enfermedad fue de 1,00 [0,89; 1,11]).

Tratamiento de Metástasis Óseas en Pacientes con Tumores Sólidos (Cáncer Avanzado [Sin Incluir Cáncer de Mama ni de Próstata] o Mieloma Múltiple)

En el Estudio 2, en los pacientes con tumores sólidos (sin incluir cáncer de mama ni de próstata) y metástasis óseas o mieloma múltiple, **XGEVA** redujo el riesgo de desarrollar un primer SRE durante el estudio en un 16%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,84 [0,71; 0,98]) ($p = 0,0007$ para la no inferioridad, $p = 0,0309$ [sin ajustar] y 0,0619 [ajustado] para la superioridad); este nivel de reducción no alcanzó la significación estadística para la superioridad.

La mediana de tiempo transcurrido hasta el primer SRE fue de 16,3 meses en el caso del ácido zoledrónico, mientras que en el grupo con **XGEVA** fue de 20,6 meses. Los análisis de subgrupos para examinar los efectos de **XGEVA** en cada tipo de tumor demostraron que el efecto de **XGEVA** fue mayor o similar al del ácido zoledrónico en la disminución del riesgo de presentar un primer SRE durante el estudio, independientemente del tipo de tumor. Para todos los sujetos con tumores sólidos, el riesgo de presentar un SRE fue un 19% menor en el grupo con **XGEVA** que en grupo con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,81 [0,68; 0,96]; $p = 0,0168$).

En un análisis de múltiples eventos en el que se evaluó el riesgo de presentar un primer SRE y SRE posteriores, el cociente de riesgo (IC del 95%) para **XGEVA** en comparación con el ácido zoledrónico fue el siguiente: 0,90 (0,77; 1,04), $p = 0,1447$.

XGEVA también redujo el riesgo de presentar un primer SRE o hipercalcemia en un 17%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,83 [0,71; 0,97];

$p = 0,0215$). **XGEVA** también redujo el riesgo de tiempo transcurrido hasta la primera radiación ósea en un 22% (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,78 [0,63; 0,97]; $p = 0,0256$).

XGEVA también redujo la proporción de pacientes que presentó un SRE en un 13% (un 31,4% de los pacientes en el grupo con **XGEVA**, en comparación con un 36,3% de los pacientes en el grupo con el ácido zoledrónico). La incidencia media anual de eventos por paciente (tasa de morbilidad esquelética) fue de 0,86 por año en el grupo con **XGEVA** y de 1,04 por año en el grupo con el ácido zoledrónico.

Los análisis del dolor incluyeron la evaluación de los cambios respecto al basal en la calificación del peor dolor según el BPI-SF; las evaluaciones del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor, la clasificación del dolor como moderado o grave, o el alivio del dolor; y la proporción de sujetos que cumplieron estos criterios. Las medias de las puntuaciones del peor dolor fueron similares entre los grupos de tratamiento con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico. La mediana de tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor (incremento >4 puntos en la puntuación del peor dolor e incremento ≥ 2 puntos respecto al basal) fue más larga en el grupo de tratamiento con **XGEVA**, en comparación con el grupo de tratamiento con el ácido zoledrónico (57 frente a 36 días y 169 frente a 143 días, respectivamente). En un análisis *ad-hoc* de subgrupos de pacientes con dolor leve o sin dolor en el basal, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor (>4 puntos en la puntuación del peor dolor) también fue mayor en el grupo con **XGEVA**, en comparación con el grupo con el ácido zoledrónico (144 frente a 102 días).

La sobrevida global y la progresión global de la enfermedad fueron similares entre los grupos de tratamiento con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico (el cociente de riesgo y el IC del 95% para la sobrevida global fue de 0,95 [0,83; 1,08] y para la progresión global de la enfermedad fue de 1,00 [0,89; 1,12]).

Además, en un análisis *ad-hoc* en el Estudio 2, se examinó la sobrevida global para los tres tipos de tumores que se utilizaron para la estratificación (cáncer pulmonar de células no pequeñas, mieloma múltiple y “otro”). La sobrevida global fue mayor en el grupo de tratamiento con **XGEVA** en los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (cociente de riesgo [IC del 95%] de 0,79 [0,65; 0,95]; $n = 702$) y mayor en el grupo de tratamiento con el ácido zoledrónico en los pacientes con mieloma múltiple (cociente de riesgo [IC del 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; $n = 180$), y similar entre los grupos de tratamiento con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico en los “otros” tipos de tumores (cociente de riesgo [IC del 95%] de 1,08 [0,90; 1,30]; $n = 894$). En este estudio no se controlaron los factores de pronóstico ni los tratamientos antineoplásicos para el mieloma múltiple.

Tratamiento de Metástasis Óseas en Pacientes con Cáncer de Próstata Avanzado

En el Estudio 3, en los pacientes con cáncer de próstata y metástasis óseas, **XGEVA** redujo de manera significativa el riesgo de presentar un SRE en un 18%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,82 [0,71; 0,95] $p = 0,0085$ para la superioridad y $p = 0,0002$ para la no inferioridad). La mediana de tiempo transcurrido hasta el primer SRE fue de 17,1 meses en el caso del ácido zoledrónico y de 20,7 meses en el grupo con **XGEVA**.

En un análisis de múltiples eventos, **XGEVA** también redujo de manera significativa el riesgo de presentar un primer SRE y SRE posteriores en un 18%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,82 [0,71; 0,94]; $p = 0,0085$ para la superioridad).

XGEVA redujo de el riesgo de presentar un primer SRE o hipercalcemia en un 17%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,83 [0,72; 0,96] $p = 0,0134$). **XGEVA** también redujo el riesgo de tiempo transcurrido hasta la primera radiación ósea en un 22% (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,78 [0,66; 0,94]; $p = 0,0071$).

XGEVA también redujo la proporción de pacientes que presentó un SRE en un 12% (un 35,9% de los pacientes en el grupo con **XGEVA**, en comparación con un 40,6% de los pacientes en el grupo con el

ácido zoledrónico). La incidencia media anual de eventos por paciente (tasa de morbilidad esquelética) fue de 0,79 por año en el grupo con **XGEVA** y de 0,83 por año en el grupo con el ácido zoledrónico.

Los análisis del dolor incluyeron la evaluación de los cambios respecto al basal en la calificación del peor dolor según el BPI-SF; las evaluaciones del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor, la clasificación del dolor como moderado o grave, o el alivio del dolor; y la proporción de sujetos que cumplieron estos criterios. Las medias de las puntuaciones del peor dolor y los análisis de la mediana del tiempo transcurrido hasta el peor dolor fueron similares entre los grupos de tratamiento con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico: el tiempo transcurrido hasta >4 puntos en la puntuación del peor dolor fue de 86 días frente a 80 días; y el tiempo transcurrido hasta un aumento ≥ 2 puntos respecto al basal fue de 145 días frente a 142 días. En un análisis *ad-hoc* de subgrupos de pacientes con dolor leve o sin dolor en el basal, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor (>4 puntos en la puntuación del peor dolor) fue de 177 días frente a 148 días.

La sobrevida global y la progresión global de la enfermedad fueron similares entre los grupos de tratamiento con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico (el cociente de riesgo y el IC del 95% para la sobrevida global fue de 1,03 [0,91; 1,17] y para la progresión global de la enfermedad fue de 1,06 [0,95; 1,18]).

Análisis de Cáncer Avanzado Combinado

En un análisis combinado previamente especificado de los Estudios 1, 2 y 3, **XGEVA** redujo de manera significativa el riesgo de presentar un SRE en un 17%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,83 [0,76; 0,90] $p < 0,0001$ para la no inferioridad y para la superioridad). La mediana de tiempo transcurrido hasta el primer SRE fue de 19,4 meses en el grupo con el ácido zoledrónico y de 27,6 meses en el grupo con **XGEVA**.

En un análisis de múltiples eventos, **XGEVA** también redujo de manera significativa el riesgo de presentar un primer SRE y SRE posteriores en un 18%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,82 [0,75; 0,89] $p < 0,0001$ para la superioridad).

XGEVA redujo el riesgo de presentar un primer SRE o hipercalcemia en un 17%, en comparación con el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,83 [0,76; 0,90] $p < 0,0001$ para la superioridad). **XGEVA** también redujo de manera significativa el riesgo de tiempo transcurrido hasta el primer SRE para los componentes más frecuentes del criterio de SRE: reducción de un 14% en las fracturas (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,86 [0,76; 0,96] $p = 0,0093$ para la superioridad) y reducción de un 23% en la radiación ósea (cociente de riesgo e IC del 95%: 0,77 [0,69; 0,87] $p < 0,0001$ para la superioridad).

XGEVA también redujo la proporción de pacientes que presentó un SRE en un 15% (un 32,6% de los pacientes en el grupo con **XGEVA**, en comparación con un 37,8% de los pacientes en el grupo con el ácido zoledrónico). La incidencia media anual de eventos por paciente (tasa de morbilidad esquelética) fue de 0,69 por año en el grupo con **XGEVA** y de 0,81 por año en el grupo con el ácido zoledrónico.

Los análisis del dolor incluyeron la evaluación de los cambios respecto al basal en la calificación del peor dolor según el BPI-SF; las evaluaciones del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor, la clasificación del dolor como moderado o grave, o el alivio del dolor; y la proporción de sujetos que cumplieron estos criterios. Las medias de las puntuaciones del peor dolor fueron similares entre los grupos de tratamiento con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico. En un análisis *ad-hoc* del conjunto de datos combinados, la mediana del tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en la puntuación del peor dolor e incremento respecto al basal ≥ 2 puntos) fue más alta en el grupo con **XGEVA**, en comparación con el grupo con ácido zoledrónico (65 frente a 59 días y 181 frente a 169 días, respectivamente). En un análisis adicional *ad-hoc* de subgrupos de pacientes con dolor leve o sin dolor en el basal, el tiempo transcurrido hasta el empeoramiento del dolor (>4 puntos

en la puntuación del peor dolor) fue mayor en el grupo con **XGEVA**, en comparación con el grupo con el ácido zoledrónico (198 frente a 143 días). El tiempo transcurrido hasta el alivio del dolor (es decir, disminución respecto al basal ≥ 2 puntos en la puntuación del peor dolor según el BPI-SF) fue similar para **XGEVA** y para el ácido zoledrónico en cada estudio y en los análisis integrados.

La sobrevida global y la progresión global de la enfermedad fueron similares entre los grupos de tratamiento con **XGEVA** y con el ácido zoledrónico (el cociente de riesgo y el IC del 95% para la sobrevida global fue de 0,99 [0,91; 1,07] y para la progresión global de la enfermedad fue de 1,02 [0,95; 1,08]).

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

	Estudio 1 Cáncer de Mama Avanzado		Estudio 2 Cáncer Avanzado (Otros Tumores Sólidos o Mieloma Múltiple)		Estudio 3 Cáncer de Próstata Avanzado		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	

	Estudio 1 Cáncer de Mama Avanzado		Estudio 2 Cáncer Avanzado (Otros Tumores Sólidos o Mieloma Múltiple)		Estudio 3 Cáncer de Próstata Avanzado		Cáncer Avanzado Combinado	
	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico
Tasa de Morbilidad Esquelética 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)	
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; SRE = evento relacionado con el esqueleto; IC = intervalo de confianza

† 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.

Mieloma Múltiple

En el Estudio 4, 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.

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 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 1** y **Tabla 2**).

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier para Tiempo hasta Primer SRE

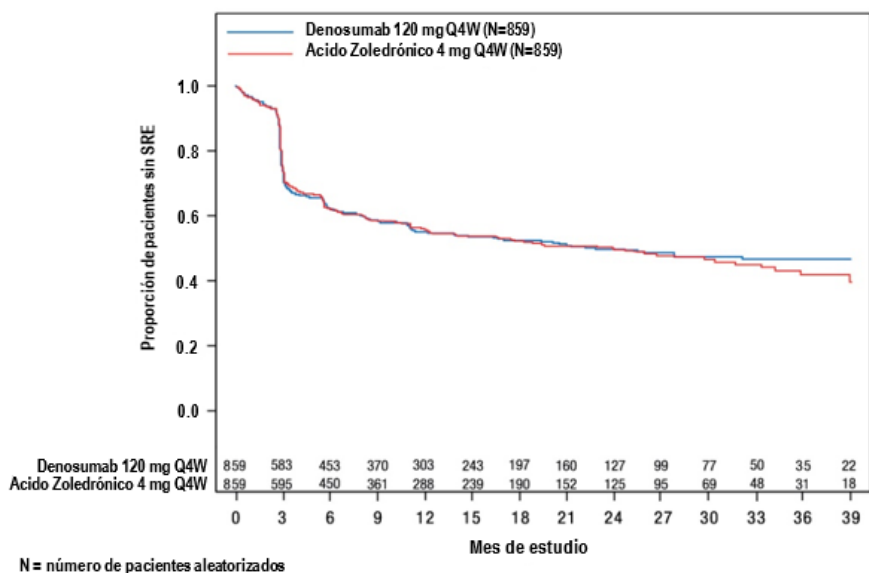


Tabla 2. Resultados de Eficacia de XGEVA en Comparación con Ácido Zoledrónico en Pacientes con Diagnóstico Reciente de Mieloma Múltiple

	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)
<i>Hazard ratio</i> (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		
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.

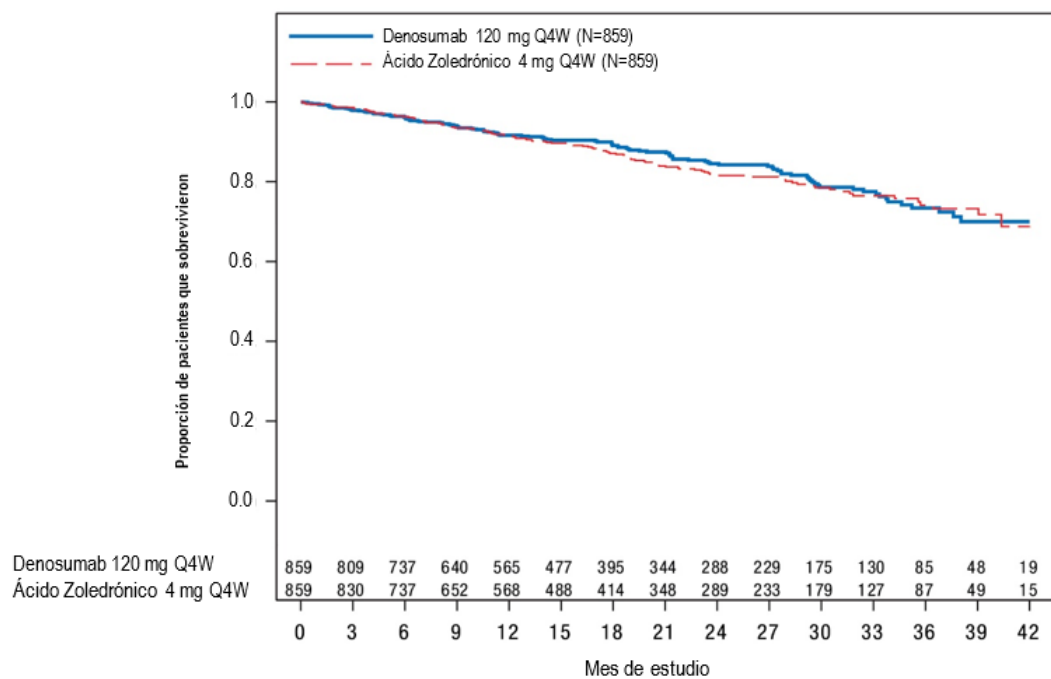
SRE = eventos relacionados con el esqueleto

IC = intervalo de confianza

*Se presenta el valor p ajustado.

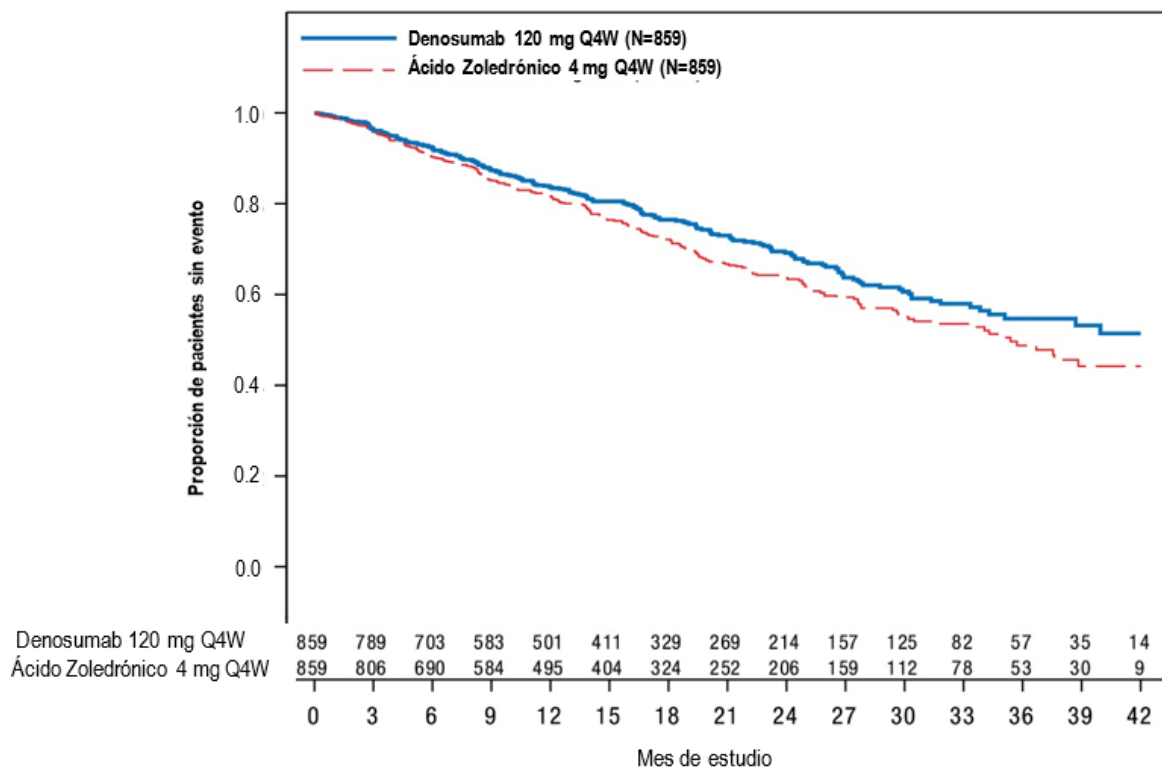
El *hazard ratio* entre las ramas de tratamiento de XGEVA y ácido zoledrónico y el IC 95% para la sobrevida global (OS) fue de 0,90 (0,70; 1,16) (ver **Figura 2**). La mediana de la sobrevida libre de progresión (SLP) (IC 95%) fue de 46,1 (34,3; no estimable) meses para la rama XGEVA y de 35,4 (30,2;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

Figura 2: Sobrevida Global



N = número de pacientes aleatorizados

Figura 3: Sobrevida Libre de Progresión



N = número de pacientes aleatorizados

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 (AUC) 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 AUC 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 554 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. Los pacientes que suspendieron el tratamiento con **XGEVA** luego entraron en la fase de seguimiento de seguridad durante un mínimo de 60 meses. Durante el seguimiento de seguridad se permitió volver a tratar con **XGEVA** a los sujetos que mostraron inicialmente una respuesta a **XGEVA** (p. ej., en el caso de recurrencia).

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 535 pacientes adultos o adolescentes con esqueleto maduro con tumor óseo de células gigantes. De esos pacientes, 28 tenían entre 12 y 17 años de edad (ver Sección Poblaciones Especiales). 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.

Un análisis intermedio retrospectivo incluyó una revisión independiente de los datos de imágenes radiográficas para los pacientes enrolados en los Estudios 5 y 6. De los 305 pacientes enrolados en los Estudios 5 y 6 en el momento del análisis intermedio, 190 tenían, al menos, 1 respuesta de criterio de valoración evaluable y se incluyeron en el análisis (ver **Tabla 3**).

Tabla 3. Respuesta Objetiva al Tratamiento en Pacientes con Tumor Óseo de Células Gigantes

	Número de pacientes evaluables para el criterio de valoración	Número de pacientes que presentaron el criterio de valoración	Proporción (%) (IC 95%) ^a	Estimación de la mediana de KM (IC 95%) (Meses)
Proporción de pacientes con una respuesta tumoral objetiva (RC o RP)				
Basado en la 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 transcurrido hasta la PE desde la primera respuesta tumoral objetiva)				
Basado en la 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 transcurrido hasta la primera respuesta tumoral objetiva				
Basado en la 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 Intervalo de Confianza Exacto

^b NE = No Estimable

Se evaluó a los pacientes de acuerdo con 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 (TC)/imágenes por resonancia magnética (IRM).
- Criterios modificados de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC, por sus siglas en inglés) para evaluar la respuesta metabólica usando tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET, por sus siglas en inglés).
- Criterios modificados Choi Inversos para evaluar el tamaño y la densidad tumoral usando unidades Hounsfield basados en TC/IRM (Densidad/Tamaño).

En general, con XGEVA se alcanzaron las respuestas objetivas del tumor en el 71,6% (IC del 95%: 64,6; 77,9) de los pacientes (ver la [Tabla 4.](#)). La mediana de tiempo para la respuesta fue de 3,1 meses (IC del 95%: 2,89; 3,65). La mediana de duración de la respuesta no fue estimable, ya que algunos pacientes presentaron 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.

En el análisis final, entre las cohortes 1 y 2 combinadas, 500 de 501 sujetos evaluables (99,8%) (es decir, aquellos que tuvieron una evaluación del estado de la enfermedad posterior al basal) tuvieron una mejor respuesta o enfermedad estable reportada por el investigador (RC en 195 sujetos [38,9%], RP en 161 sujetos [32,1%] y enfermedad estable en 144 sujetos [28,7%]).

En la cohorte 1, en el análisis final, la mediana de tiempo para la progresión de la enfermedad no se alcanzó, ya que sólo 28 de los 260 pacientes tratados (10,8%) 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. 219 de los 238 (92%; 95% CI: 87,8%, 95,1%) pacientes evaluables tratados con **XGEVA** no habían sido sometidos a cirugía a los 6 meses. De los 239 sujetos en la Cohorte 2, con una ubicación de la lesión basal o una ubicación durante el estudio diferente de los pulmones o los tejidos blandos, un total de 82 sujetos (34,3%) pudieron evitar la cirugía durante el estudio. De los 157 sujetos que se sometieron a una cirugía de tumor óseo de células gigantes durante el estudio, 106 (67,5%) se sometieron a un procedimiento de menor morbilidad de lo planificado en el basal (ver la [Tabla 4](#)).

Tabla 4 Distribución de Cirugías Planeadas Frente a las Cirugías Efectivas en Pacientes con Tumor Óseo de Células Gigantes (Cohorte 2)

Procedimiento Quirúrgico, n	Planeada en el Basal (N = 239)	Total Real (N = 239)
Todas las cirugías	239	157
Cirugía mayor	109	18
Hemipelvectomía	11	1
Amputación	36	2
Reemplazo articular/prótesis	27	11
Resección articular	35	4
Escisión marginal, escisión en bloque, o resección en bloque	95	42
Raspado	29	95
Otro	6	2
Ninguna cirugía	0	82

N = número de sujetos de la cohorte 2 en el conjunto de análisis de eficacia, sin incluir a aquellos con una ubicación de la lesión en el basal en el pulmón o un tejido blando, ni a aquellos con una ubicación de la cirugía durante el estudio en el pulmón o un tejido blando.

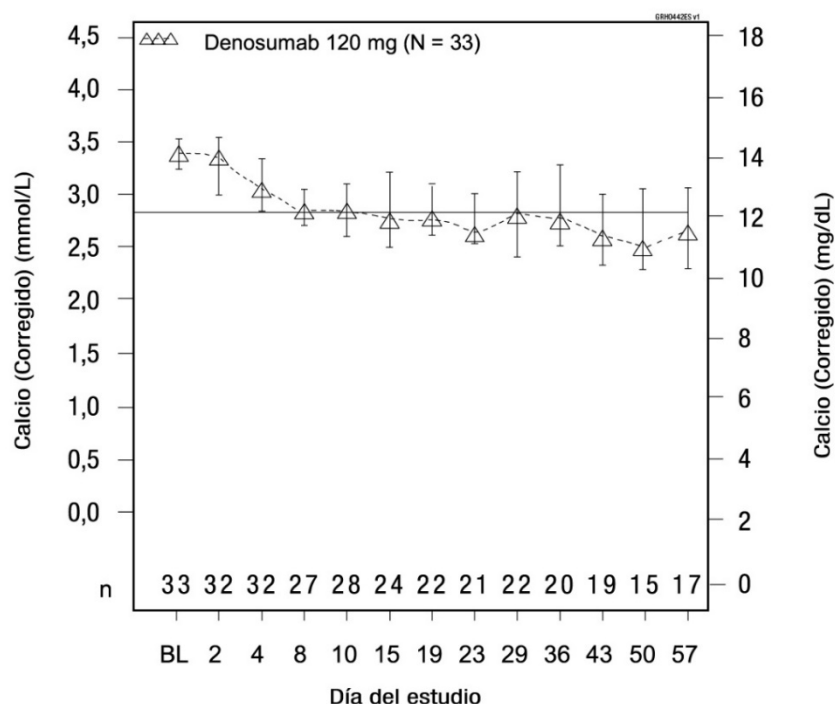
En el análisis final, en las cohortes 1 y 2 combinadas, se reportó una reducción clínica significativa en el peor dolor (es decir, disminución ≥ 2 puntos en relación con el valor basal) en 30,8% de los pacientes en riesgo (es decir, aquellos con una puntuación de peor dolor ≥ 2 al inicio) en 1 semana de tratamiento, y $\geq 50\%$ en la semana 5. Estas mejoras de dolor se mantuvieron en todas las evaluaciones posteriores.

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) $\leq 11,5$ 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 4](#) y [Tabla 5](#)).

Figura 4: 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)
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 $\leq 11,5$ mg/dl (2,9 mmol/l).

^c CSC $\leq 10,8$ mg/dL (2,7 mmol/L).

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

Propiedades Farmacocinéticas

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue de un 62%. Denosumab presentó un perfil farmacocinético no lineal en un amplio rango de dosis, pero con incrementos aproximadamente proporcionales para dosis de 60 mg (o 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 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 (de 18 a 87 años), la etnia o el peso corporal (de 36 kg a 174 kg), ni entre los pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple y tumor óseo de células gigantes. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico del 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)

La farmacocinética del denosumab no se vio afectada por el rango de edad de entre 18 y 87 años.

Niños y Adolescentes

En adolescentes con esqueleto maduro (de entre 12 y 17 años; N = 10) con tumor óseo de células gigantes que recibieron 120 mg cada 4 semanas con una dosis de carga los días 8 y 15, la farmacocinética del denosumab fue similar a la observada en sujetos adultos con tumor óseo de células gigantes (N = 15).

Etnia

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

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

Datos Preclínicos sobre Seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad

Carcinogenicidad

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

Mutagenicidad

El potencial genotóxico del denosumab no se ha evaluado.

Deterioro de la Fertilidad

No se observaron 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 más altos, respectivamente, al nivel de exposición en humanos con la dosis de 120 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 4 semanas (mg/kg con base en el 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. Cuando en estos modelos se combinó OPG-Fc con terapia hormonal (tamoxifeno) o quimioterapia (docetaxel), se produjo una inhibición aditiva del crecimiento tumoral esquelético en el cáncer de mama, próstata y pulmón, respectivamente. En un modelo de ratón 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 una reversión más rápida de la hipercalcemia establecida y una supresión más duradera de la hipercalcemia que los bisfosfonatos en dosis altas.

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 (AUC) 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 una mineralización de mínima a moderada en múltiples tejidos en un animal en recuperación. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal. Los estudios de distribución histológica indicaron que el denosumab no se fija a tejidos que se conoce que expresan otros miembros de la superfamilia del TNF, incluido el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (*TRAIL*, por sus siglas en inglés).

Los ratones "knockout" que carecen de RANK o RANKL (1) no presentaron 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 y (3) exhibieron una reducción en el crecimiento óseo, una alteración en las placas de crecimiento y ausencia de dentición. Se observó una reducción del crecimiento óseo, una alteración de las placas de crecimiento y ausencia de dentición en estudios de ratas recién nacidas tratadas con inhibidores del RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles cuando se suspendió la administración del inhibidor del RANKL.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

XGEVA está previsto para su administración solamente por vía subcutánea y no debe administrarse por vía intravenosa, intramuscular ni intracutánea. La administración debe ser realizada por un profesional de la salud capacitado adecuadamente en técnicas de inyección.

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 antebrazo, la parte superior del muslo o el abdomen.

Administrar calcio y vitamina D si es necesario para tratar o prevenir la hipocalcemia (ver la Sección Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso).

Tumor Óseo de Células Gigantes

La dosis recomendada de **XGEVA** es de 120 mg administrada cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento. Administre por vía subcutánea en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o el abdomen.

Administrar calcio y vitamina D si es necesario para tratar o prevenir la hipocalcemia (ver la Sección Precauciones Especiales para el Uso).

Hipercalcemia Maligna

La dosis recomendada de **XGEVA** es de 120 mg administrada cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento. Administre por vía subcutánea en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o el abdomen.

Preparación y Modo de Administración

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.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO

Hipocalcemia

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 durante el tratamiento, especialmente en las primeras semanas de haber iniciado el tratamiento.

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 (ver Sección Poblaciones Especiales y Reacciones Adversas).

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

Se presentó osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en los pacientes tratados con 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**.

Evite los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con **XGEVA**. En los casos de aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, se debe seguir el juicio clínico del médico tratante 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 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.

POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de **XGEVA** en las 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 AUC 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 Carcinógenosis, Mutagénesis y Trastornos de Fertilidad).

En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante el período equivalente al primer trimestre con exposiciones de la AUC hasta 10 veces más altas que la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), no se observó evidencia de daño en la madre ni en el feto. 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 AUC 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.

Los estudios realizados en ratones sugieren que la ausencia del RANKL durante el embarazo podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, lo que produce una afectación de la lactancia posparto.

Lactancia

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

Población Pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de **XGEVA** en pacientes pediátricos (de entre 12 y 17 años) que no presenten un esqueleto maduro con tumores óseos de células gigantes.

XGEVA no está recomendado para su uso en pacientes pediátricos (de entre 12 y 17 años) que no presenten un esqueleto maduro con tumores óseos 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 tumores óseos 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 28 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 (p. ej., cartílago epifisiario de crecimiento del húmero cerrado) y peso corporal ≥ 45 kg (ver Sección Indicaciones y Estudios Clínicos).

Los primates adolescentes que recibieron una dosis de denosumab entre 2,8 y 15 veces (dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg) la exposición clínica con base en el AUC presentaron placas de crecimiento anormales. En monos cynomolgus neonatos expuestos *in utero* a 50 mg/kg de denosumab, hubo mortalidad postnatal; crecimiento óseo anormal que conllevó una disminución de la resistencia ósea, disminución de la hematopoyesis, malformación dental; ausencia de ganglios linfáticos periféricos y disminución del crecimiento neonatal. Después de un período de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos en los huesos regresaron a la normalidad; no hubo efectos adversos en la dentición; y se observó una mineralización de mínima a moderada en múltiples tejidos en un animal en recuperación. En ratas recién nacidas, la inhibición del ligando RANK (diana del tratamiento con el denosumab) se asoció con una inhibición del crecimiento óseo, una alteración de las placas de crecimiento y una inhibición de la dentición, y estos cambios fueron parcialmente reversibles una vez que finalizó la inhibición del RANKL. Por lo tanto, es posible que el tratamiento con el denosumab afecte el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas y de inhibir la dentición (ver Sección Datos Preclínicos sobre Seguridad).

Pacientes de Edad Avanzada

No se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y jóvenes. Los estudios clínicos controlados de **XGEVA** en el tratamiento del mieloma múltiple y de 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

No se requieren ajustes en dosis en pacientes con insuficiencia renal.

No es necesario controlar 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 (incluida insuficiencia renal grave [*clearance* de creatinina < 30 ml/min] o en diálisis) hubo mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia con mayor grado de insuficiencia renal y ausencia de suplementos de calcio. Es importante monitorear los niveles de calcio y la ingesta adecuada de calcio y vitamina D en los pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis (ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso: Hipocalcemia).

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de **XGEVA** en pacientes con insuficiencia hepática.

Incompatibilidades

No se han observado incompatibilidades.

EFFECTOS 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.

La frecuencia se proporciona 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	Efecto Adverso	Categoría de Frecuencia
Trastornos del sistema Inmune	Hipersensibilidad al medicamento ^a	Raras
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipocalcemia ^{a,b}	Muy frecuentes
	Hipofosfatemia	Frecuentes
	Hipercalemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes ^b	Poco frecuentes
	Hipercalemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con esqueleto en crecimiento ^b	Raras
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^a	Muy Frecuentes
	Osteonecrosis de mandíbula (ONJ) ^{a,b}	Frecuentes
	Fractura femoral atípica (AFF) ^b	Poco frecuentes
	Fracturas vertebrales múltiples tras la discontinuación del tratamiento ^b	Raras
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Muy Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	Frecuentes
	Erupciones liquenoides medicamentosas	Poco frecuentes

^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 de ONM confirmada fue de 1,1 por

100 pacientes-año 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 de ONM en la rama **XGEVA** (exposición mediana de 19,4 meses; rango 1 - 52), confirmada fue de 2,0 por 100 pacientes-año 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 de ONM confirmada fue 1,1 por 100 pacientes-año durante el primer año de tratamiento, 3,0 en el segundo año y 7,1 por año de ahí en adelante.

En un estudio clínico de etiqueta abierta fase 2 en pacientes con tumor óseo de células gigantes, se confirmaron casos de ONM en un 6,8% de los pacientes (mediana del número de 34 dosis; rango 4 - 116). Al finalizar el estudio, la mediana de tiempo en el ensayo, incluida la fase de seguimiento de seguridad, fue de 60,9 meses (rango: 0 - 112,6). La incidencia de ONM confirmada ajustada por paciente-año fue de 1,5 por 100 pacientes-año en general (0,2 por 100 pacientes-año durante el primer año de tratamiento, 1,5 en el segundo año, 1,8 en el tercer año, 2,1 en el cuarto año, 1,4 en el quinto año, y 2,2 a partir de entonces). La mediana del tiempo para fue de 41 meses (rango: 11 - 96).

Fracturas atípicas de fémur

En el programa de estudios clínicos, se reportaron fracturas femorales atípicas de manera poco frecuente en los pacientes tratados con 120 mg de **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

En la experiencia posterior a la comercialización, se han observado erupciones liquenoides medicamentosas (p. ej., reacciones tipo líquen plano).

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, no se han observado anticuerpos neutralizantes para **XGEVA** en pacientes con cáncer avanzado o en pacientes con tumor óseo de células gigantes. Mediante un inmunoensayo sensible, < 1% de los pacientes tratados con denosumab obtuvieron resultados positivos respecto a los anticuerpos de fijación no neutralizantes, sin indicios de alteraciones en las respuestas de farmacocinética, farmacodinámica o toxicidad.

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.

ABUSO Y DEPENDENCIA

No existe evidencia de que el denosumab cree adicción o pueda provocar dependencia.

PRESENTACIONES

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

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA CONSERVACIÓN

XGEVA debe conservarse en la heladera a temperatura entre +2°C y +8°C, en el envase original para protegerlo de la luz directa o el calor. No congelar. Evitar agitar el vial enérgicamente.

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.

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.

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: XXXX (Disposición N° DI-XXXX-XXXX-APN-ANMAT#MS)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto XGEVA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.18 15:14:12 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.18 15:14:13 -03:00

XGEVA®
DENOSUMAB
Solución Inyectable – Vía Subcutánea
70 mg/ml

Elaborado en los Estados Unidos

Venta Bajo Receta

Lea atentamente este prospecto antes de comenzar a utilizar la medicación, ya que contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene más preguntas, consulte a su médico.
- Este medicamento ha sido recetado solo para usted. No lo comparta con otras personas. Puede hacerles daño, incluso si tienen sus mismos síntomas.
- Si tiene algún efecto secundario, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero. Esto incluye posibles efectos secundarios no mencionados en este prospecto. Ver Sección 4.

Información incluida en este prospecto

1. Qué es XGEVA y para qué se utiliza
2. Lo que debe saber antes de usar XGEVA
3. Cómo utilizar XGEVA
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo guardar XGEVA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es XGEVA y para qué se utiliza

Qué es XGEVA y cómo funciona

XGEVA contiene denosumab, una proteína (anticuerpo monoclonal) que funciona para disminuir la destrucción ósea causada por el cáncer que se extiende a los huesos (metástasis en los huesos) o por tumor óseo de células gigantes.

Para qué se utiliza XGEVA:

- prevenir complicaciones serias en los huesos de adultos con mieloma múltiple. Mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco).
- prevenir complicaciones serias en adultos con cáncer causados por metástasis en los huesos (por ej., fracturas, presión en la espina dorsal o la necesidad de recibir terapia de radiación o cirugía).
- tratar el tumor óseo de células gigantes en adultos o adolescentes cuyos huesos han dejado de crecer.
- tratar los niveles altos de calcio en la sangre causados por el cáncer, después de que el tratamiento con bifosfonatos ha fallado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar XGEVA

No utilice XGEVA:

- si es alérgico (hipersensible) a denosumab o cualquier otro ingrediente de XGEVA (que se enumeran en la sección 6).

Su profesional de la salud no administrará XGEVA si usted tiene un nivel muy bajo de calcio en sangre y no ha sido tratado.

Su profesional de la salud no le administrará XGEVA si tiene heridas sin cicatrizar producidas por cirugía dental o bucal.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar XGEVA.

Suplemento de calcio y vitamina D

Debe tomar suplementos de calcio y vitamina D mientras realice el tratamiento con XGEVA a no ser que su calcio en sangre esté alto. Su médico hablará del tema con usted. Si el nivel de calcio en sangre es bajo, puede decidir darle suplementos antes de comenzar el tratamiento con XGEVA.

Niveles bajos de calcio en sangre

XGEVA puede bajar sus niveles de calcio en sangre. En el marco post-comercialización se han informado casos de nivel bajo de calcio en sangre con síntomas severos e incluso casos fatales. Por favor, informe inmediatamente a su médico si tiene espasmos, temblores o calambres en los músculos, entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos, pies o alrededor de la boca y/o convulsiones, confusión o pérdida del conocimiento mientras esté siendo tratado con XGEVA. Puede tener niveles bajos de calcio en sangre.

Insuficiencia renal

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas severos de riñones, insuficiencia renal o si ha necesitado diálisis, ya que puede incrementar el riesgo de presentar niveles bajos de calcio en sangre, especialmente si no toma suplementos del mismo.

Problemas bucales, dentales o mandibulares

Se ha informado un efecto secundario llamado osteonecrosis mandibular (daño en el hueso de la mandíbula) que ocurre con frecuencia (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) en pacientes que recibían inyecciones de XGEVA para afecciones relacionadas con el cáncer. La osteonecrosis mandibular también puede ocurrir después de interrumpir el tratamiento.

Es importante intentar prevenir el desarrollo de la osteonecrosis mandibular, ya que puede ser una afección dolorosa que puede ser difícil de tratar. Para reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, debe tomar algunas precauciones:

- Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico o enfermero (profesional sanitario) si tiene algún problema en la boca o los dientes. Su médico debe retrasar el inicio de su tratamiento en caso de que tenga heridas sin cicatrizar en la boca producidas por procedimientos dentales o cirugía bucal. Es posible que su médico recomiende un examen dental antes del comienzo del tratamiento con XGEVA.
- Mientras recibe el tratamiento, debe mantener una buena higiene bucal y someterse a revisiones dentales periódicas. Si usa prótesis dental, debe asegurarse de que esta se ajusta adecuadamente.
- Si está en tratamiento dental o se someterá a una cirugía dental (p. ej., extracciones de dientes), informe a su médico sobre su tratamiento dental e informe a su dentista que está recibiendo tratamiento con XGEVA.
- Contacte a su médico y odontólogo inmediatamente si está experimentando problemas bucales o dentales, tales como dientes flojos, dolor, hinchazón, úlceras que no curan o que supuran, ya que estos podrían ser signos de osteonecrosis mandibular.

Aquellos pacientes en quimioterapia o radioterapia, que toman esteroides o medicamentos anti angiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), sometidos a cirugía dental, que no reciben cuidado odontológico de rutina, que tienen gingivitis o que son fumadores, pueden tener un riesgo más alto de desarrollar osteonecrosis de mandíbula.

Fracturas inusuales de fémur

Algunos pacientes han desarrollado fracturas inusuales en el fémur mientras recibían tratamiento con XGEVA. Contacte a su médico si experimenta dolor nuevo o inusual en su cadera, ingle o muslo.

Niveles altos de calcio en sangre luego del tratamiento con XGEVA

Algunos pacientes con tumor óseo de células gigantes han presentado niveles altos de calcio semanas o meses luego de terminar el tratamiento. Su médico lo revisará en busca de signos y síntomas de niveles altos de calcio al término del tratamiento con XGEVA.

Riesgo de huesos rotos en la columna luego del tratamiento con XGEVA

No abandone el tratamiento con XGEVA sin hablar con su médico primero. Luego del tratamiento con XGEVA, puede haber un incremento de riesgo de tener huesos rotos en la columna, especialmente en pacientes que han tenido una fractura u osteoporosis (una enfermedad en la cual los huesos se vuelven finos y frágiles).

Niños y adolescentes

XGEVA no se recomienda para niños y adolescentes menores a 18 años de edad, excepto para adolescentes con tumor óseo de células gigantes cuyos huesos han dejado de crecer. El uso de XGEVA no se ha estudiado en niños y adolescentes con otros tipos de cáncer que se han extendido a los huesos.

Otros medicamentos y XGEVA

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos, incluyendo aquellos sin receta. Es muy importante que informe a su médico si está siendo tratado con:

- otro medicamento que contenga denosumab
- un bisfosfonato

No debe administrar XGEVA con otros medicamentos que contengan denosumab o bifosfonatos.

Embarazo y lactancia

XGEVA no ha sido estudiado en mujeres embarazadas. Es importante informarle a su médico si está embarazada, cree o planea estarlo. No se recomienda el uso de XGEVA si usted está embarazada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con XGEVA y, al menos, 5 meses después de interrumpir el tratamiento con XGEVA.

Si se embaraza durante el tratamiento con XGEVA o menos de 5 meses luego de terminado el mismo, por favor, informe a su médico.

No se sabe si XGEVA se excreta en la leche materna. Es importante informar a su médico si está amamantando o planea hacerlo. Su médico la ayudará a decidir si debe dejar de amamantar o de recibir XGEVA, considerando el beneficio de la leche materna para el bebe y el beneficio de XGEVA para la madre.

Si está amamantando durante el tratamiento con XGEVA, por favor, informe a su médico.

Consulte con su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducir y utilizar maquinaria

XGEVA no tiene influencia en la habilidad de conducir o manejar máquinas.

XGEVA contiene sorbitol

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

XGEVA contiene sodio

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

3. Cómo utilizar XGEVA

Inyección subcutánea

XGEVA debe administrarse bajo la responsabilidad de un profesional de la salud.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D adecuados para tratar o prevenir la hipocalcemia.

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.

No agitar en exceso.

Debe tomar suplementos de calcio y vitamina D mientras esté siendo tratado con **XGEVA**, a menos que sus niveles de calcio en la sangre sean altos. Su médico lo hablará con usted.

Si necesita información adicional sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

Si usa más XGEVA de lo que debería

Comuníquese con su médico o farmacéutico de inmediato.

En caso de sobredosis, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los siguientes 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.

Como alternativa, diríjase a cualquier otro centro de toxicología.

4. Posibles efectos adversos

Como todo medicamento, puede causar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los experimentan.

Informe a su médico de inmediato si desarrolla cualquiera de estos síntomas mientras recibe tratamiento con XGEVA (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- espasmos, temblores o calambres en los músculos, entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos, pies o alrededor de la boca, o convulsiones, confusión o pérdida del conocimiento. Estos podrían ser síntomas de que tiene niveles de calcio en sangre bajos. Los niveles de calcio en sangre bajos también podrían provocar un cambio en la frecuencia cardíaca llamada prolongación de QT, que se observa en el electrocardiograma (ECG).

Informe a su médico y a su dentista de inmediato si experimenta alguno de estos síntomas mientras recibe tratamiento con XGEVA o después de detener el tratamiento (pueden afectar a un máximo de 1 de cada 10 personas):

- dolor persistente en la boca o mandíbula, hinchazón o úlceras que no se curan en la boca o mandíbula, supuración, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o dientes flojos; estos pueden ser síntomas de daño en los huesos de la mandíbula (osteonecrosis).

Efectos adversos muy comunes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- niveles bajos de calcio en sangre (hipocalcemia)
- dolor en huesos, articulaciones o músculos
- disnea
- diarrea

Efectos adversos comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- niveles bajos de fosfato en sangre (hipofosfatemia)
- caída del cabello (alopecia)
- dolor persistente y/o llagas en la boca o mandíbula que no se curan (osteonecrosis de mandíbula)

Efectos adversos poco comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- niveles altos de calcio en sangre (hipercalcemia) luego del fin del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes
- erupciones que pueden ocurrir en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas)
- fracturas de fémur inusuales (fractura femoral atípica)

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

- reacciones alérgicas (p. ej., respiración sibilante o dificultosa, hinchazón en cara, labios, lengua, garganta o alguna otra parte del cuerpo, erupción, picazón o urticaria en la piel) En raras ocasiones, las reacciones alérgicas podrían ser graves.
- niveles altos de calcio en sangre (hipercalcemia) luego del fin del tratamiento en pacientes que aún están en periodo de crecimiento y desarrollo mientras estuvieron en tratamiento con XGEVA
- huesos rotos en la columna luego de terminar el tratamiento con XGEVA

Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Consulte a su médico si tiene dolor, supuración o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

Comunicación de efectos adversos

Si tiene algún efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede reportar los efectos adversos directamente (con la información que se presenta a continuación). Los efectos adversos que reporte ayudarán a generar más información sobre la seguridad de este medicamento. Ante cualquier inconveniente con el producto, puede reportarlo en el sitio web de la ANMAT (<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes>) o llamando por teléfono a “ANMAT Responde” (0800 333 1234).

5. Cómo guardar XGEVA

Mantener fuera del alcance y vista de los niños.

No utilice este medicamento luego de la fecha de vencimiento que figura en la etiqueta y en el envase luego de Vto. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

XGEVA debe conservarse en la heladera a una temperatura de entre +2°C y +8°C dentro del envase exterior para protegerlo de la luz. No congelar.

El vial puede dejarse fuera de la heladera para que alcance temperatura ambiente (hasta 25°C) antes de la inyección, de manera que la misma sea menos incómoda. Una vez que el vial alcanzó temperatura ambiente (hasta 25°C), debe utilizarse dentro de los 14 días.

No deseche medicamentos en desagües o residuos hogareños. Consulte con su médico sobre cómo desechar medicamentos que ya no utilice. Son medidas que ayudarán a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Contenido de XGEVA

Ingrediente activo: Denosumab 120 mg en 1,7 mL de solución

Ingredientes inactivos: sorbitol; acetato de sodio¹; polisorbato 20; agua para inyectables

¹El buffer Acetato de sodio se forma por mezclado de ácido acético glacial e hidróxido de sodio.

Cuál es el aspecto de XGEVA y contenido del envase

XGEVA es una solución transparente, incolora a ligeramente amarillenta para inyectar.

- XGEVA es una solución para inyección en un vial.
- Cada envase contiene un vial.

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

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 y Desarrollo Social. Certificado N° 56484.

Fecha de la última revisión: XXX (Disposición N° XXXX)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente XGEVA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2023.07.18 15:14:01 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.07.18 15:14:02 -03:00