

XGEVA® 120 mg/1.7 mL
Denosumab
Solución Inyectable

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 120 mg de denosumab en una solución de 1,7 mL (70 mg/mL).
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 5.1.

2. INFORMACIÓN CLÍNICA

2.1 Indicaciones Terapéuticas

Mieloma Múltiple y Metástasis Ósea de Tumores Sólidos

Xgeva está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto 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 esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes que es no resecable o donde la resección quirúrgica es probable que resulte en morbilidad severa [ver sección 4.4].

Hipercalcemia Maligna

Xgeva está indicado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna refractaria a la terapia con bifosfonatos.

2.2 Dosis y vía de Administración

Instrucciones Importantes de Administración

Xgeva está destinado únicamente para administrarse por vía subcutánea y no debe administrarse por vía intravenosa, intramuscular o intradérmica.

Mieloma Múltiple y Metástasis Ósea de Tumores Sólidos

La dosis recomendada de Xgeva es de 120 mg administrados como inyección subcutánea cada 4 semanas en la parte superior del brazo, la parte superior del muslo o el abdomen.

Administrar calcio y vitamina D según sea necesario para tratar o prevenir la hipocalcemia [ver sección 2.4].

Tumor Óseo de Células Gigantes

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

Administrar calcio y vitamina D según sea necesario para tratar o prevenir la hipocalcemia [ver sección 2.4].

Hipercalcemia Maligna

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

2.3 Contraindicaciones

Hipocalcemia

La hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar la terapia con Xgeva [ver sección 2.4].

Hipersensibilidad

Xgeva está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad clínicamente significativa conocida a Xgeva [ver secciones 2.4 y 2.9].

2.4 Advertencias y Precauciones

Medicamentos con el Mismo Principio Activo

Xgeva incluye el mismo principio activo (denosumab) que se encuentra en Prolia. Los pacientes que reciben Xgeva no deben tomar Prolia.

Hipersensibilidad

Se ha informado hipersensibilidad clínicamente significativa, incluida anafilaxis, con el uso de Xgeva. Las reacciones pueden incluir hipotensión, disnea, edema en las vías respiratorias superiores, hinchazón de los labios, erupción cutánea, prurito y urticaria. Si se produce una reacción anafiláctica u otra reacción alérgica clínicamente significativa, inicie la terapia adecuada y suspenda la terapia con Xgeva de forma permanente [ver secciones 2.3 y 2.9].

Hipocalcemia

Xgeva puede causar hipocalcemia sintomática severa y se han reportado casos fatales. Corregir la hipocalcemia preexistente antes del tratamiento con Xgeva. Monitoree los niveles de calcio, a lo largo de la terapia con Xgeva, especialmente en las primeras semanas de iniciar el tratamiento, y administrar calcio, magnesio y vitamina D según sea necesario. El uso concomitante de

calcimiméticos y otros fármacos que pueden reducir los niveles de calcio pueden empeorar el riesgo de hipocalcemia y el calcio sérico debe vigilarse de cerca. Informe a los pacientes que deben ponerse en contacto con un profesional de la salud para detectar síntomas de hipocalcemia [ver secciones 2.3, 2.9 y 6].

Se ha observado un mayor riesgo de hipocalcemia en estudios clínicos de pacientes con disfunción renal creciente, más comúnmente con disfunción grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min y/o en diálisis), y con inadecuada/sin suplementación de calcio. Monitoree los niveles de calcio y la ingesta de calcio y vitamina D [ver secciones 2.9, 2.8 y 4].

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

Se ha reportado osteonecrosis de la mandíbula (ONM) en pacientes que reciben Xgeva, que se manifiesta como dolor en la mandíbula, osteomielitis, osteítis, erosión ósea, infección dental o periodontal, dolor de dientes, ulceración gingival o erosión gingival. El dolor persistente o la curación lenta de la boca o la mandíbula después de la cirugía dental también pueden ser manifestaciones de ONM. En estudios clínicos en pacientes con cáncer, la incidencia de ONM fue mayor con una mayor duración de la exposición [ver sección 2.9]. El setenta y nueve por ciento de los pacientes con ONM tenían antecedentes de extracción dental, mala higiene bucal o el uso de un aparato dental como factor predisponente. Otros factores de riesgo para el desarrollo de ONM incluyen la terapia inmunosupresora, el tratamiento con inhibidores de la angiogénesis, los corticosteroides sistémicos, la diabetes y las infecciones gingivales. Del mismo modo, para los pacientes de Xgeva con mieloma múltiple que desarrollaron ONM, el 58% tenía antecedentes de procedimientos dentales invasivos como factor predisponente.

Realizar un examen oral y una odontología preventiva adecuada antes de la iniciación con Xgeva y periódicamente durante la terapia con Xgeva. Informar a los pacientes con respecto a las prácticas de higiene oral. Evite los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Xgeva. Considere la interrupción temporal de la terapia con Xgeva si se debe realizar un procedimiento dental invasivo. No hay datos disponibles que sugieran la duración óptima de la interrupción del tratamiento.

Los pacientes que se sospecha que tienen o que desarrollan ONM mientras reciben Xgeva deben recibir atención de un dentista o un cirujano dentista. En estos pacientes, la cirugía dental extensiva para tratar la ONM puede exacerbar la afección. El criterio clínico del médico tratante debe guiar el plan de manejo de cada paciente basado en la evaluación individual de riesgo/beneficio.

Fractura Atípica Subtrocantérea y Diafisaria Femoral

Se ha reportado fractura femoral atípica con Xgeva [ver sección 2.9]. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral, justo debajo del trocánter menor y por encima de la cresta supracondílea, y son de orientación transverso u oblicuo corto sin evidencia de trituración.

Las fracturas femorales atípicas ocurren más comúnmente con un traumatismo mínimo o nulo en el área afectada. Pueden ser bilaterales y muchos pacientes informan dolor prodrómico en el área

afectada, que generalmente se presenta como dolor sordo y persistente en el muslo, semanas o meses antes de que ocurra una fractura completa. Varios informes señalan que los pacientes también estaban recibiendo tratamiento con glucocorticoides (p. ej., prednisona) en el momento de la fractura.

Durante el tratamiento con Xgeva, se debe instruir a los pacientes que informen dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o la ingle. Se debe sospechar que cualquier paciente que presente dolor en el muslo o la ingle tiene una fractura atípica y debe ser evaluado para descartar una fractura incompleta del fémur. El paciente que presenta una fractura atípica de fémur también debe ser evaluado para detectar síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con Xgeva, en espera de una evaluación de riesgo/beneficio, de forma individual.

Hipercalcemia Después de la Interrupción del Tratamiento en Pacientes con Tumor Óseo de Células Gigantes y en Pacientes con Esqueletos en Crecimiento

Se ha informado de hipercalcemia clínicamente significativa que requiere hospitalización y complicada por lesión renal aguda en pacientes tratados con Xgeva con tumor óseo de células gigantes y pacientes con esqueletos en crecimiento. Se ha informado hipercalcemia dentro del primer año después de la interrupción del tratamiento. Después de suspender el tratamiento, vigilar a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipercalcemia, evaluar periódicamente el calcio sérico, reevaluar los requerimientos de suplementos de calcio y vitamina D del paciente y manejar a los pacientes según sea clínicamente apropiado [ver secciones 2.8 y 2.9].

Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM) Después de la Interrupción del Tratamiento

Se han informado fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la interrupción del tratamiento con denosumab. Los pacientes con mayor riesgo de FVM incluyen aquellos con factores de riesgo o antecedentes de osteoporosis o fracturas previas.

Cuando se suspende el tratamiento con Xgeva, evaluar el riesgo del paciente individual de fracturas vertebrales [ver sección 6].

Toxicidad Embrifetal

Según los datos de estudios en animales y su mecanismo de acción, Xgeva puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios de reproducción en animales, la administración de denosumab a monos cynomolgus durante el embarazo a una dosis 25 veces mayor que la dosis humana recomendada de Xgeva basada en el peso corporal resultó en una mayor pérdida fetal, mortinatalidad y mortalidad posnatal, junto con evidencia de ausencia de ganglios linfáticos periféricos, crecimiento óseo anormal y disminución del crecimiento neonatal.

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de la iniciación con Xgeva. Informe a las mujeres embarazadas y a las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a Xgeva durante el embarazo o dentro de los 5 meses previos a la concepción puede

causar daño fetal. Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Xgeva [ver secciones 2.6 y 4].

2.5 Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con Xgeva. No hubo evidencia de que varios tratamientos contra el cáncer afectaran la exposición sistémica al denosumab y el efecto farmacodinámico. Las concentraciones séricas de denosumab a los 1 y 3 meses y las reducciones en el marcador de recambio óseo uNTx/Cr (telopéptido urinario N-terminal corregido para creatinina) a los 3 meses fueron similares en pacientes con y sin tratamiento previo con bifosfonatos intravenoso y no fueron alteradas por la quimioterapia concomitante y/o terapia hormonal.

2.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Embarazo

Resumen de Riesgo

Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, Xgeva puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver sección 4]. No hay datos suficientes con el uso de denosumab en mujeres embarazadas para informar riesgos asociados al medicamento para los resultados adversos del desarrollo. En el útero, la exposición a denosumab de monos cynomolgus dosificados mensualmente con denosumab durante el embarazo a una dosis 25 veces mayor que la dosis humana recomendada de Xgeva basada en el peso corporal resultó en una mayor pérdida fetal, mortinatalidad y mortalidad postnatal; y ausencia de ganglios linfáticos, crecimiento óseo anormal y disminución del crecimiento neonatal [ver Datos].

Informar a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto.

La tasa normal de defectos congénitos mayores y abortos involuntarios es desconocida para la población indicada. En la población general de EE.UU., el riesgo de fondo estimado de defectos de nacimiento importantes y aborto en embarazos clínicamente reconocidos es de 2-4% y 15-20%, respectivamente.

Datos

Datos de Animales

Los efectos de denosumab en el desarrollo prenatal se han estudiado tanto en monos cynomolgus como en ratones genéticamente modificados en los que la expresión del ligando RANK (RANKL) fue desactivada mediante la eliminación del gen (un "ratón knockout (noqueado)"). En los monos cynomolgus a los que se les administró denosumab por vía subcutánea durante el embarazo a partir del día 20 de gestación y a una dosis farmacológicamente activa 25 veces mayor que la dosis humana recomendada de Xgeva en función del peso corporal, hubo un aumento de la pérdida fetal

durante la gestación, la muerte fetal y la mortalidad postnatal. Otros hallazgos en la descendencia incluyeron la ausencia de ganglios linfáticos axilares, inguinales, mandibulares y mesentéricos; crecimiento óseo anormal, resistencia ósea reducida, hematopoyesis reducida, displasia dental y mala alineación dental; y disminución del crecimiento neonatal. Al nacer hasta el mes de edad, los bebés tenían niveles de denosumab en sangre medibles (22 - 621% de los niveles maternos).

Después de un período de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre la calidad y la resistencia ósea volvieron a la normalidad; no hubo efectos adversos en la erupción dental, aunque la displasia dental aún era evidente; los ganglios linfáticos axilares e inguinales permanecieron ausentes, mientras que los ganglios linfáticos mandibulares y mesentéricos estuvieron presentes, aunque pequeños; y se observó mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos en un animal de recuperación. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos maternos adversos ocurrieron con poca frecuencia durante el parto. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal. No se estableció NOAEL fetal (ningún nivel de efectos adversos observables) establecido para este estudio porque solo se evaluó una dosis de 50 mg/kg. La histopatología de la glándula mamaria a los 6 meses de edad fue normal en la descendencia femenina expuesta a denosumab en el útero; sin embargo, el desarrollo y la lactancia no se han evaluado completamente.

En ratones knockout (noqueados) carentes de RANKL, la ausencia de RANKL (el objetivo de denosumab) también causó agenesia de los ganglios linfáticos fetales y provocó un deterioro postnatal de la dentición y el crecimiento óseo. Las ratonas knockout (noqueadas) carentes de RANKL preñadas mostraron una maduración alterada de la glándula mamaria materna, lo que condujo a una lactancia alterada [ver secciones 2.8 y 4.3].

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay información sobre la presencia de Xgeva (denosumab) en la leche humana, los efectos sobre el niño amamantado o los efectos sobre la producción de leche. El denosumab se detectó en la leche materna de monos cynomolgus hasta 1 mes después de la última dosis de denosumab ($\leq 0.5\%$ índice leche:suero) y el desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal, sin alteración de la lactancia. Sin embargo, las ratonas preñadas knockout (noqueadas) carentes de RANKL mostraron una maduración alterada de la glándula mamaria materna, lo que condujo a una lactancia alterada [ver secciones 2.6 y 4.3]. Considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de recibir tratamiento con Xgeva y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado por Xgeva o por la afección materna subyacente.

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, Xgeva puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver sección 2.6].

Prueba de Embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Xgeva.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo a que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Xgeva

2.7 Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han realizado estudios sobre el efecto sobre la capacidad para conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben denosumab.

2.8 Uso en Poblaciones Específicas

Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de Xgeva no se han establecido en pacientes pediátricos, excepto en adolescentes esqueléticamente maduros (de 12 a 16 años) con tumor óseo de células gigantes. Xgeva se recomienda solo para el tratamiento de adolescentes esqueléticamente maduros (de 12 a 16 años) con tumor óseo de células gigantes [ver sección 2.1]. Se ha informado hipercalcemia clínicamente significativa después de la interrupción del tratamiento en pacientes pediátricos con esqueletos en crecimiento que recibieron denosumab para tumor óseo de células gigantes o para indicaciones no aprobadas [ver secciones 2.4 y 2.9].

Xgeva se evaluó en un estudio abierto que incluyó a un subgrupo de 19 pacientes adolescentes (de 12 a 16 años) con tumor óseo de células gigantes que había alcanzado la madurez esquelética, definido por al menos 1 hueso largo maduro (p. ej., placa de crecimiento epifisario cerrado del húmero), y tenían un peso corporal ≥ 45 kg [ver secciones 2.1 y 4.4]. Un total de uno de los cinco pacientes adolescentes evaluables (20%) tuvieron una respuesta objetiva mediante una evaluación independiente retrospectiva de la respuesta radiográfica de acuerdo con los Criterios de Evaluación de Respuesta modificada en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). El perfil de reacción adversa y los resultados de eficacia parecen ser similares en adolescentes esqueléticamente maduros y adultos [ver secciones 2.9 y 4.4].

Datos en Animales

El tratamiento con Xgeva puede afectar el crecimiento óseo en niños con cartílagos abiertos de crecimiento y puede inhibir la erupción de los dientes. En ratas neonatales, la inhibición de RANKL (el objetivo de la terapia con Xgeva) con una construcción de osteoprotegerina unida a Fc (OPG-Fc)

a dosis ≤ 10 mg/kg se asoció con la inhibición del crecimiento óseo y la erupción dental. Los primates adolescentes tratados con denosumab a dosis 5 y 25 veces (dosis de 10 y 50 mg/kg) superiores a la dosis humana recomendada de 120 mg administrados una vez cada 4 semanas, en función del peso corporal (mg/kg), tenían cartílagos de crecimiento anormales, se considera consistente con la actividad farmacológica de denosumab.

Los monos cynomolgus expuestos en el útero a denosumab exhibieron anomalías óseas, hematopoyesis reducida, mala alineación dental, crecimiento neonatal disminuido y ausencia de ganglios linfáticos axilares, inguinales, mandibulares y mesentéricos. Algunas anomalías óseas se recuperaron una vez que cesó la exposición después del nacimiento; sin embargo, los ganglios linfáticos axilares e inguinales permanecieron ausentes 6 meses después del nacimiento [ver sección 2.6].

Uso Geriátrico

Del número total de pacientes en los estudios clínicos que recibieron Xgeva (n = 2841) en los Estudios 20050136, 20050244 y 20050103, 1271 (44%) tenían ≥ 65 años, mientras que 473 pacientes (17%) tenían ≥ 75 años. De los 859 pacientes en el Estudio 20090482 que recibieron Xgeva, 387 pacientes (45%) tenían ≥ 65 años, mientras que 141 pacientes (16%) tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en seguridad o eficacia entre pacientes mayores y más jóvenes.

Insuficiencia Renal

Se realizaron dos estudios clínicos en pacientes sin cáncer y con diversos grados de función renal.

En un estudio, los pacientes (N = 55) con diversos grados de función renal (desde función renal normal hasta etapa terminal que requiere diálisis) recibieron una dosis subcutánea única de 60 mg de denosumab. En un segundo estudio, los pacientes (N = 32) con disfunción renal grave (depuración de creatinina inferior a 30 mL/min y/o en diálisis) recibieron dos dosis subcutáneas de 120 mg de denosumab. En ambos estudios, se observó un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia con el aumento de la insuficiencia renal y con la suplementación inadecuada/sin calcio. La hipocalcemia fue de gravedad leve a moderada en el 96% de los pacientes. Monitorear los niveles de calcio y la ingesta de calcio y vitamina D [ver secciones 2.4, 2.9 y 4.2].

2.9 Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas se analizan a continuación y en otras partes del folleto:

- Hipersensibilidad [ver sección 2.4]
- Hipocalcemia [ver sección 2.4 y 2.8]
- Osteonecrosis de la Mandíbula [ver sección 2.4]
- Fractura Atípica Subtrocantérea y Diafisaria Femoral [ver sección 2.4]

- Hipercalcemia después de la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes y en pacientes con esqueletos en crecimiento [ver sección 2.4 y 2.8]
- Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la interrupción del tratamiento [ver sección 2.4]

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro medicamento y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Metástasis Ósea de Tumores Sólidos

La seguridad de Xgeva se evaluó en tres estudios aleatorizados, doble ciego, doble simulación [ver sección 4.4] en los que un total de 2841 pacientes con metástasis ósea de cáncer de próstata, cáncer de mama u otros tumores sólidos, o lesiones óseas líticas de mieloma múltiple recibieron al menos una dosis de Xgeva. En los estudios 20050136, 20050244 y 20050103, los pacientes fueron aleatorizados para recibir 120 mg de Xgeva cada 4 semanas como una inyección subcutánea o 4 mg (dosis ajustada para la función renal reducida) de ácido zoledrónico cada 4 semanas por infusión intravenosa (IV). Los criterios de inclusión incluyeron calcio sérico (corregido) de 8 a 11.5 mg/dL (2 a 2.9 mmol/L) y depuración de creatinina de 30 mL/min o mayor. Se excluyeron los pacientes que habían recibido bifosfonatos por vía intravenosa, al igual que los pacientes con antecedentes de ONM u osteomielitis de la mandíbula, una afección dental o mandibular activa que requiere cirugía oral, cirugía dental/oral no cicatrizada o cualquier procedimiento dental invasivo planificado. Durante el estudio, se monitorearon las químicas del suero, incluyendo calcio y fósforo, cada 4 semanas. Se recomendó la suplementación con calcio y vitamina D, pero no se requirió.

La duración media de la exposición a Xgeva fue de 12 meses (rango: 0.1 - 41) y la duración media en el estudio fue de 13 meses (rango: 0.1 - 41). De los pacientes que recibieron Xgeva, el 46% eran mujeres. Ochenta y cinco por ciento eran blancos, 5% hispanos/latinos, 6% asiáticos y 3% negros. La edad promedio fue de 63 años (rango: 18 - 93). Setenta y cinco por ciento de los pacientes que recibieron Xgeva recibieron quimioterapia concomitante.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes (incidencia mayor o igual al 25%) fueron fatiga/astenia, hipofosfatemia y náuseas (ver Tabla 1). La reacción adversa seria más frecuente fue la disnea. Las reacciones adversas más comunes que provocaron la interrupción de Xgeva fueron osteonecrosis e hipercalcemia.

Tabla 1. Reacciones Adversas Seleccionadas^a de Cualquier Seriedad (Estudios 20050136, 20050244, y 20050103)

	Xgeva n = 2841 %	Ácido Zoledrónico n = 2836 %
Sistema Corporal		
GASTROINTESTINAL		
• Náuseas	31	32
• Diarrea	20	19
GENERAL		
• Fatiga/Astenia	45	46
INVESTIGACIONES		
• Hipocalcemia ^b	18	9
• Hipofosfatemia ^b	32	20
NEUROLÓGICO		
• Dolor de cabeza	13	14
RESPIRATORIO		
• Disnea	21	18
• Tos	15	15

^a Reacciones adversas notificadas en al menos 10% de los pacientes que recibieron Xgeva en los estudios 20050136, 20050244, y 20050103, y cumplen uno de los siguientes criterios:

- Al menos un 1% de mayor incidencia en los pacientes tratados con Xgeva, o
- Diferencia entre grupos (en cualquier dirección) de menos del 1% y más del 5% de mayor incidencia en pacientes tratados con ácido zoledrónico en comparación con placebo.

^b Derivados del laboratorio y debajo del laboratorio central, límite normal inferior [8.3 – 8.5 mg/dL (2.075 – 2.125 mmol/L) para calcio y 2.2 – 2.8 mg/dL (0.71 – 0.9 mmol/L) para fósforo].

Anormalidades Severas de Minerales/Electrolitos

- Ocurrió hipocalcemia severa (calcio sérico corregido menor de 7 mg/dL o menor de 1.75 mmol/L) en el 3.1% de los pacientes tratados con Xgeva y el 1.3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. De los pacientes que experimentaron hipocalcemia severa, el 33% experimentó 2 o más episodios de hipocalcemia severa y el 16% experimentó 3 o más episodios [*ver sección 2.4 y 2.8*].
- Se produjo hipofosfatemia severa (fósforo sérico inferior a 2 mg/dL o inferior a 0.6 mmol/L) en el 15.4% de los pacientes tratados con Xgeva y el 7.4% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

En las fases de tratamiento primario de los Estudios 20050136, 20050244 y 20050103, la ONM se confirmó en el 1.8% de los pacientes en el grupo Xgeva (exposición media de 12.0 meses; rango: 0.1 - 40.5) y 1.3% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con

cáncer de mama (Estudio 20050136) o de próstata (Estudio 20050103) incluyeron una fase de extensión abierta del tratamiento de Xgeva en la que a los pacientes se les ofreció 120 mg de Xgeva una vez cada 4 semanas (exposición mediana total de 14.9 meses; rango: 0.1 - 67.2). La incidencia ajustada por paciente año (número de eventos por 100 años de paciente) de ONM confirmada fue del 1.1% durante el primer año de tratamiento, del 3.7% en el segundo año y del 4.6% por año a partir de entonces. La mediana del tiempo hasta la ONM fue de 20.6 meses (rango: 4 - 53) [ver sección 2.4].

En un estudio clínico controlado con placebo con una fase de extensión del tratamiento que evalúa Xgeva para la prevención de metástasis óseas en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual Xgeva no está indicado), con una exposición al tratamiento más larga de hasta 7 años, la incidencia ajustada de ONM confirmada por paciente año (número de eventos por 100 pacientes años) fue de 1.1% durante el primer año de tratamiento, 3.0% en el segundo año y 7.1% por año a partir de entonces.

Fractura Subtrocanterea y Diafisaria Atípica

En el programa de estudios clínicos, se informó fractura femoral atípica en pacientes tratados con Xgeva y el riesgo aumentó con una mayor duración del tratamiento. Se han producido eventos durante el tratamiento y después de que se suspendió el tratamiento [ver sección 2.4].

Mieloma Múltiple

La seguridad de Xgeva se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado (1:1), doble ciego, activo y controlado de pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado con tratamiento a través de la progresión de la enfermedad [ver sección 4.4]. En este estudio, los pacientes recibieron 120 mg de Xgeva cada 4 semanas como una inyección subcutánea (n = 850) o 4 mg (dosis ajustada para la función renal) de ácido zoledrónico por vía intravenosa (IV) cada 4 semanas por infusión IV (n = 852). Los criterios de ingreso incluyeron calcio sérico (corregido) de 8 a 11.5 mg/dL (2 a 2.9 mmol/L) y depuración de creatinina de 30 mL/min o mayor. Se excluyeron los pacientes que habían recibido bifosfonatos por vía intravenosa, al igual que los pacientes con antecedentes de ONM u osteomielitis de la mandíbula, una afección dental o mandibular activa que requiere cirugía oral, cirugía dental/oral no curada o cualquier procedimiento dental invasivo planificado. Durante el estudio, se controlaron las químicas del suero, incluyendo calcio y fósforo, cada 4 semanas. Se recomendó la suplementación con calcio y vitamina D, pero no se requirió.

La mediana de la duración de la exposición a Xgeva fue de 16 meses (rango: 1 - 50) y la mediana de duración en el estudio fue de 17 meses (rango: 0 - 49). De los pacientes que recibieron Xgeva, 46% eran mujeres, 83% por ciento eran blancos, 13% asiáticos, 3% negros o afroamericanos y 4% hispanos/latinos. La mediana de edad de los pacientes asignados al azar a Xgeva fue de 63 años (rango: 29-91) y todos los pacientes que recibieron Xgeva recibieron quimioterapia concomitante contra el mieloma.

El perfil de reacciones adversas de Xgeva en pacientes con mieloma múltiple, Estudio 20090482, fue similar al observado en los Estudios 20050136, 20050244 y 20050103. Las reacciones adversas más

comunes (incidencia $\geq 10\%$) fueron diarrea (34%), náuseas (32%), anemia (22%), dolor de espalda (21%), trombocitopenia (19%), edema periférico (17%), hipocalcemia (16%), infección del tracto respiratorio superior (15%), erupción cutánea (14%), y dolor de cabeza (11%). La reacción adversa sería más frecuente (incidencia $\geq 5\%$) fue neumonía (8%). La reacción adversa más común que resultó en la interrupción de Xgeva ($\geq 1.0\%$) fue osteonecrosis de la mandíbula.

Hipocalcemia e Hipofosfatemia

Hipocalcemia severa (calcio sérico corregido menos de 7 mg/dL o menos de 1.75 mmol/L) e hipofosfatemia severa (fósforo sérico menos de 2 mg/dL o menos de 0.6 mmol/L) ocurrieron en 2% y 21% de los pacientes tratados con Xgeva, respectivamente.

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

En la fase de tratamiento primario del Estudio 20090482, la ONM se confirmó en el 4.1% de los pacientes en el grupo Xgeva (mediana de exposición de 16 meses; rango: 1 - 50) y el 2.8% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico (mediana 15 meses, rango: 1 - 45 meses). Al finalizar la fase de tratamiento doble ciego del Estudio 20090482, la incidencia ajustada por paciente año (número de eventos por 100 años de paciente) de ONM confirmada en el grupo Xgeva (exposición media de 19.4 meses; rango 1 - 52) fue del 2.0% durante el primer año de tratamiento, 5.0% en el segundo año y 4.5% por año a partir de entonces. La mediana del tiempo hasta la ONM fue de 18.7 meses (rango: 1 - 44) [ver sección 2.4].

Tumor Óseo de Células Gigantes

La seguridad de Xgeva se evaluó en dos estudios de un solo brazo (Estudio 20062004 y Estudio 20040215) [ver sección 4.4] en los que un total de 548 pacientes adultos o adolescentes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes recibieron al menos 1 dosis de Xgeva. Los pacientes recibieron 120 mg de Xgeva por vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento. Los pacientes que recibieron terapia concurrente con bifosfonatos fueron excluidos del enrolamiento en ambos estudios. Los pacientes con antecedentes de ONM u osteomielitis de la mandíbula, una afección dental o de mandíbula activa que requiera cirugía oral, cirugía dental/oral no cicatrizada o cualquier procedimiento dental invasivo planificado fueron excluidos del enrolamiento en el Estudio 20040215. Durante el estudio, las químicas séricas incluyendo calcio y fósforo fueron monitoreados cada 4 semanas. Se recomendó la suplementación con calcio y vitamina D, pero no se requirió.

De los 548 pacientes que recibieron Xgeva, 467 pacientes fueron tratados con Xgeva durante ≥ 1 año, 323 pacientes durante ≥ 2 años y 255 pacientes durante ≥ 3 años. La mediana del número de dosis recibidas fue de 33 (rango: 4 - 138 dosis) y la mediana del número de meses en estudio fue de 60 (rango: 0 - 140 meses). El cincuenta y siete por ciento de los pacientes reclutados eran mujeres y el 82% eran blancos. La mediana de edad fue de 33 años (rango: 13 - 83 años); un total de 19 pacientes eran adolescentes esqueléticamente maduros (12 a <17 años de edad).

El perfil de reacción adversa común de Xgeva en pacientes con tumor óseo de células gigantes fue generalmente similar al reportado en los Estudios 20050136, 20050244 y 20050103. Las reacciones adversas más comunes en pacientes (incidencia \geq 10%) fueron artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, fatiga, dolor de cabeza, náuseas, nasofaringitis, dolor musculoesquelético, dolor de muelas, vómitos, hipofosfatemia, constipación, diarrea y tos. Las reacciones adversas serias más frecuentes fueron osteonecrosis de la mandíbula (3.6%), tumor óseo de células gigantes (1.5%), anemia (1.1%), neumonía (0.9%) y dolor de espalda (0.9%). Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la suspensión de Xgeva fue la osteonecrosis de la mandíbula (incidencia del 3.6%). El perfil de reacciones adversas pareció similar en adolescentes esqueléticamente maduros y adultos.

Hipocalcemia e Hipofosfatemia

- Se produjo hipocalcemia moderada a severa (calcio sérico corregido inferior a 8 mg/dL o inferior a 2 mmol/L) en el 5% de los pacientes tratados con Xgeva.
- Se produjo hipofosfatemia severa (fósforo sérico menor de 2 a 1 mg/dL o menor de 0.6 a 0.3 mmol/L) en el 20% de los pacientes tratados con Xgeva.

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

En el Estudio 20062004 y el Estudio 20040215, la ONM se confirmó en el 6.6% de los pacientes que recibieron Xgeva [ver sección 2.4].

Fractura Subtrocantérea y Diafisaria Atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con Xgeva y se observó en el 0.9% de los pacientes de la población de seguridad combinada [ver sección 2.4].

Hipercalemia Después de la Interrupción del Tratamiento

En la población de seguridad combinada, el 0.7% de los pacientes experimentó eventos adversos graves de hipercalemia > 30 días después de la interrupción del tratamiento que fue recurrente en algunos pacientes [ver sección 2.4].

Hipercalemia Maligna

Xgeva se evaluó en un estudio abierto de un solo brazo (Estudio 20070315) en el que se reclutaron 33 pacientes con hipercalemia maligna (con o sin metástasis óseas) refractaria al tratamiento con terapia con bifosfonato intravenoso [ver sección 4.4].

El perfil de reacciones adversas de Xgeva en pacientes con hipercalemia maligna fue similar al reportado en los Estudios 20050136, 20050244, 20050103, 20062004 y 20040215. Las reacciones adversas que ocurrieron en más del 20% de los pacientes fueron náuseas (30%), disnea (27 %),

disminución del apetito (24%), dolor de cabeza (24%), edema periférico (24%), vómitos (24%), anemia (21%), estreñimiento (21%) y diarrea (21%). En el estudio se informaron las siguientes reacciones adversas de grado 3 o mayor severidad relacionadas con la terapia del estudio: fatiga (3%) e infección (6%). Las anormalidades de laboratorio de grado 3 incluyeron hipomagnesemia (3%), hipocalcemia (3%) e hipofosfatemia (76%) de los pacientes. No hubo muertes en el estudio relacionadas con la terapia con Xgeva.

Experiencia Posterior a la Comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Xgeva. Debido a que estas reacciones se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

- Hipocalcemia: hipocalcemia sintomática grave, incluidos casos fatales [ver *secciones 2.3 y 2.4*].
- Hipercalcemia: puede producirse hipercalcemia sintomática grave después de la interrupción del tratamiento [ver *secciones 2.4 y 2.9*].
- Hipersensibilidad, incluidas reacciones anafilácticas [ver *secciones 2.3 y 2.4*].
- Dolor musculoesquelético, que incluye dolor musculoesquelético intenso. Se ha reportado re-exposición positiva.
- Erupciones liquenoides por medicamentos (p.ej., reacciones similares al liquen plano).
- Alopecia.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un estudio puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del estudio, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra denosumab en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos contra otros estudios u otros productos puede ser engañosa.

Usando un inmunoensayo electroquimioluminiscente de puente, menos del 1% (7/2758) de los pacientes con metástasis óseas tratados con dosis de denosumab que van desde 30 - 180 mg cada 4 semanas o cada 12 semanas durante un máximo de 3 años dieron positivo para anticuerpos de unión contra denosumab. Ninguno de los 37 pacientes con tumor óseo de células gigantes en el estudio 20040215 dio positivo en anticuerpos de unión contra denosumab. Tres de los 506 pacientes con tumor óseo de células gigantes del estudio 20062004 dieron positivo en anticuerpos de unión transitoria después del tratamiento con denosumab. En pacientes con mieloma múltiple en el Estudio 20090482, 1 de cada 199 pacientes con un resultado post-estado basal, resultaron positivos para anticuerpos de unión contra denosumab. Ningún paciente con anticuerpos de unión positivos dio positivo para anticuerpos neutralizantes según se evaluó mediante un ensayo biológico

in vitro basado en células quimioluminiscentes. No hubo evidencia de alteraciones en perfil farmacocinético, perfil de toxicidad o respuesta clínica denosumab asociada con el desarrollo de anticuerpos de unión.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar sospechas de reacciones adversas después del registro del medicamento. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio-riesgo del medicamento. Se les pide a los profesionales de la salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa a la dirección de correo: fvigilancia@tecnofarma.com.pe

2.10 Sobredosis

No existe experiencia de sobredosis de Xgeva.

3. DESCRIPCIÓN

Xgeva es una solución estéril, sin conservantes, transparente, incolora a ligeramente amarilla.

Cada vial de dosis única de Xgeva contiene 120 mg de denosumab .

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas – Otros fármacos que afectan la estructura ósea y la mineralización, código ATC: M05BX04

Mecanismo de Acción

Xgeva (denosumab) es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano que se une a RANKL humano. Denosumab tiene un peso molecular aproximado de 147 kDa y se produce en células de mamíferos genéticamente modificados (ovario de hámster chino).

Xgeva se une a RANKL, una proteína transmembrana o soluble esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, las células responsables de la resorción ósea, modulando así la liberación de calcio del hueso. El aumento de la actividad osteoclástica, estimulada por RANKL, es un mediador de la patología ósea en tumores sólidos con metástasis óseas. Del mismo modo, los tumores óseos de células gigantes consisten en células estromales que expresan RANKL y células gigantes similares a osteoclastos que expresan el receptor RANK, y la señalización a través del receptor RANK contribuye a la osteólisis y al crecimiento tumoral. Xgeva evita que RANKL active su receptor, RANK, en la superficie de los osteoclastos, sus precursores y células gigantes similares a osteoclastos.

Efectos farmacodinámicos

En pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas, la reducción media de uNTx/Cr fue del 82% dentro de 1 semana después del inicio de Xgeva 120 mg administrados por vía subcutánea. En los estudios 20050136, 20050244 y 20050103, la reducción media de uNTx/Cr desde el inicio hasta el mes 3 fue aproximadamente del 80% en 2075 pacientes tratados con Xgeva.

En un estudio de fase 3 de pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron dosis subcutánea de Xgeva 120 mg cada 4 semanas, se observaron reducciones medias en uNTx/Cr de aproximadamente 75% en la semana 5. Se mantuvieron reducciones en los marcadores de recambio óseo, con reducciones medias de 74% a 79% para uNTx/Cr de las semanas 9 a 49 de dosis continua de 120 mg cada 4 semanas.

En pacientes adultos y adolescentes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes que recibieron dosis subcutáneas de Xgeva 120 mg cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg los días 8 y 15, las reducciones medias en uNTx/Cr desde el inicio fueron del 84% en la semana 13 y 82% en la semana 25.

4.2 Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue del 62%. El denosumab mostró farmacocinética no lineal a dosis inferiores a 60 mg, pero aproximadamente aumentos proporcionales a la dosis en la exposición a dosis más altas.

Con múltiples dosis subcutáneas de 120 mg una vez cada 4 semanas, se observó una acumulación de hasta 2.8 veces en las concentraciones séricas de denosumab y se alcanzó el estado estacionario a los 6 meses. Una concentración sérica mínima media en el estado estacionario (\pm desviación estándar) de 20.5 (\pm 13.5) mcg/mL se logró a los 6 meses. La vida media de eliminación media fue de 28 días.

En pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticado que recibieron 120 mg cada 4 semanas, las concentraciones de denosumab parecen alcanzar el estado estacionario al mes 6. En pacientes con tumor óseo de células gigantes, después de la administración de dosis subcutáneas de 120 mg una vez cada 4 semanas con dosis de 120 mg adicionales los días 8 y 15 del primer mes de terapia, las concentraciones séricas medias (\pm desviación estándar) en los días 8, 15 y un mes después de la primera dosis fueron 19.0 (\pm 24.1), 31.6 (\pm 27.3), 36.4 (\pm 20.6) mcg/mL, respectivamente. El estado estacionario se logró en 3 meses después del inicio del tratamiento con una concentración sérica mínima media de 23.4 (\pm 12.1) mcg/mL.

Poblaciones específicas

Peso corporal: Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas. La depuración de denosumab y el volumen de distribución fueron proporcionales al peso corporal. La exposición en estado estacionario después de la administración

subcutánea repetida de 120 mg cada 4 semanas a sujetos de 45 kg y 120 kg fue, respectivamente, 48% más alta y 46% más baja que la exposición del sujeto típico de 66 kg.

Edad, sexo y raza: La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la edad, el sexo y la raza.

Pediatría: En pacientes adolescentes esqueléticamente maduros (de 12 a 16 años) con tumor óseo de células gigantes que recibieron 120 mg cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg los días 8 y 15, la farmacocinética de denosumab fue comparable a la observada en pacientes adultos con tumor óseo de células gigantes.

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

Insuficiencia renal: en estudios clínicos de 87 pacientes con diversos grados de disfunción renal, incluidos pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética y farmacodinámica de denosumab [ver sección 2.8].

4.3 Datos Preclínicos de Seguridad

Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

El potencial carcinogénico de denosumab no se ha evaluado en estudios a largo plazo en animales. No se ha evaluado el potencial genotóxico de denosumab.

Denosumab no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad femenina o los órganos reproductores masculinos en monos a dosis que eran 6.5 a 25 veces más altas que la dosis recomendada en humanos de 120 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 4 semanas, según el peso corporal (mg/kg).

Toxicología y/o Farmacología en Animales

Denosumab es un inhibidor de la resorción ósea mediada por osteoclastos a través de la inhibición de RANKL.

Debido a que la actividad biológica de denosumab en animales es específica para primates no humanos, la evaluación de ratones genéticamente modificados [knockout (noqueados)] o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía RANK/RANKL, OPG-Fc y RANK-Fc, proporcionaron información adicional sobre las propiedades farmacodinámicas de denosumab. Los ratones knock-out (noqueados) RANK/RANKL exhibieron ausencia de formación de ganglios linfáticos, así como ausencia de lactancia debido a la inhibición de la maduración de la glándula mamaria (desarrollo de la glándula lóbulo alveolar durante el embarazo). Los ratones neonatales knock-out (noqueados) RANK/RANKL exhibieron un crecimiento óseo reducido y falta de erupción dental. Un estudio corroborativo en ratas de 2 semanas de edad que recibieron el inhibidor de RANKL; OPG Fc también

mostró un crecimiento óseo reducido, placas de crecimiento alteradas y erupción dental deteriorada. Estos cambios fueron parcialmente reversibles en este modelo cuando se suspendió la administración de los inhibidores de RANKL.

4.4 Ensayos Clínicos

Metástasis Ósea de Tumores Sólidos

La seguridad y la eficacia de Xgeva para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE) en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos se demostró en tres estudios internacionales, aleatorizados (1:1), doble ciego, controlados con activo, de no inferioridad que compararon Xgeva con ácido zoledrónico. En los tres estudios, los pacientes 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 para la función renal reducida). Se excluyeron los pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min. En cada estudio, la medida de resultado principal fue la demostración de la no inferioridad del tiempo al primer ERE en comparación con el ácido zoledrónico. Las medidas de resultado de apoyo fueron la superioridad del tiempo hasta al primer ERE y la superioridad del tiempo hasta al primer ERE y posterior; las pruebas para estas medidas de resultado ocurrieron si la medida de resultado principal fue estadísticamente significativa. Un ERE se definió como cualquiera de los siguientes: fractura patológica, radioterapia al hueso, cirugía al hueso o compresión de la médula espinal.

El estudio 20050136 incluyó a 2046 pacientes con cáncer de mama avanzado y metástasis óseas. La aleatorización se estratificó por antecedentes de ERE previo (sí o no), recepción de quimioterapia dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización (sí o no), uso previo de bifosfonatos orales (sí o no) y región (Japón u otros países). El cuarenta por ciento de los pacientes tenía un ERE previo, 40% recibió quimioterapia dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización, 5% recibió bifosfonatos orales previos y 7% fueron enrolados en Japón. La edad promedio fue de 57 años, 80% de los pacientes eran blancos y 99% de los pacientes eran mujeres. La mediana del número de dosis administradas fue 18 para denosumab y 17 para ácido zoledrónico.

El estudio 20050244 incluyó a 1776 adultos con tumores sólidos distintos del cáncer de mama y próstata resistente a la castración con metástasis óseas y mieloma múltiple. La aleatorización se estratificó por ERE previo (sí o no), terapia sistémica contra el cáncer en el momento de la aleatorización (sí o no) y tipo de tumor (cáncer de pulmón de células no pequeñas, mieloma u otros). El ochenta y siete por ciento recibía terapia sistémica contra el cáncer en el momento de la aleatorización, 52% tenía un ERE previo, 64% de los pacientes eran hombres, 87% eran blancos y la edad promedio era de 60 años. Un total de 40% de los pacientes tenía cáncer de pulmón de células no pequeñas, 10% tenía mieloma múltiple, 9% tenía carcinoma de células renales y 6% tenía cáncer de pulmón de células pequeñas. Otros tipos de tumores comprendían cada uno menos del 5% de la población reclutada. La mediana del número de dosis administradas fue de 7 para denosumab y ácido zoledrónico.

El estudio 20050103 incluyó a 1901 hombres con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis óseas. La aleatorización se estratificó por ERE previo, nivel de PSA (menos de 10 ng/mL o

10 ng/mL o mayor) y la recepción de quimioterapia dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización (sí o no). El 26% de los pacientes tenía un ERE previo, 15% de los pacientes tenía PSA menor de 10 ng/mL y 14% recibió quimioterapia dentro de las 6 semanas previas a la aleatorización. La edad promedio fue de 71 años y 86% de los pacientes eran blancos. La mediana del número de dosis administradas fue 13 para denosumab y 11 para ácido zoledrónico.

Xgeva retrasó el tiempo hasta el primer ERE después de la aleatorización en comparación con el ácido zoledrónico en pacientes con cáncer de mama o próstata resistente a la castración (CRPC) con metástasis ósea (Tabla 2). En pacientes con metástasis óseas debido a otros tumores sólidos o lesiones líticas debido a mieloma múltiple, Xgeva no fue inferior al ácido zoledrónico al retrasar el tiempo hasta el primer ERE después de la aleatorización.

La sobrevida general y la sobrevida libre de progresión fueron similares entre los brazos en los tres estudios.

Tabla 2. Resultados de Eficacia de Xgeva comparado con el Ácido Zoledrónico

	Estudio 20050136 Cáncer de Mama Metastásico		Estudio 20050244 Tumor Sólido Metastásico o Mieloma múltiple		Estudio 20050103 CRPCa Metastásico	
	Xgeva N = 1026	Ácido Zoledrónico o N = 1020	Xgeva N = 886	Ácido Zoledrónico o N = 890	Xgeva N = 950	Ácido Zoledrónico o N = 951
Primer ERE en estudio						
Número de Pacientes con EREs (%)	315 (30.7)	372 (36.5)	278 (31.4)	323 (36.3)	341 (35.9)	386 (40.6)
Componentes del Primer ERE						
Radiación al Hueso	82 (8.0)	119 (11.7)	119 (13.4)	144 (16.2)	177 (18.6)	203 (21.3)
Fractura Patológica	212 (20.7)	238 (23.3)	122 (13.8)	139 (15.6)	137 (14.4)	143 (15.0)
Cirugía al Hueso	12 (1.2)	8 (0.8)	13 (1.5)	19 (2.1)	1 (0.1)	4 (0.4)
Compresión de la Médula Espinal	9 (0.9)	7 (0.7)	24 (2.7)	21 (2.4)	26 (2.7)	36 (3.8)
Tiempo Medio para ERE (meses)	NR ^b	26.4	20.5	16.3	20.7	17.1
Cociente de Riesgo (IC del 95%)	0.82 (0.71; 0.95)		0.84 (0.71; 0.98)		0.82 (0.71; 0.95)	
Valor-p de no inferioridad	< 0.001		< 0.001		< 0.001	
Valor-p de	0.010		0.060		0.008	

Superioridad ^c						
Primer y Subsiguiente ERE ^d						
Promedio Número/Paciente	0.46	0.60	0.44	0.49	0.52	0.61
Proporción de la Tasa (IC del 95%)	0.77 (0.66; 0.89)		0.90 (0.77; 1.04)		0.82 (0.71; 0.94)	
Valor-p de Superioridad ^e	0.001		0.145		0.009	

^a CRPC = Cáncer de próstata resistente a la castración.

^b NR = No alcanzado.

^c Prueba de superioridad realizada sólo después de que denosumab demostró ser no inferior al ácido zoledrónico dentro del estudio.

^d Todos los eventos esqueléticos post-aleatorización; nuevos eventos definidos por ocurrencia \geq 21 días después del evento anterior.

^e Se presentan valores-p ajustados.

Mieloma Múltiple

La eficacia de Xgeva para la prevención de ERE en pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados con tratamiento a través de la progresión de la enfermedad, se evaluó en el Estudio 20090482, un estudio internacional, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con activo, de no inferioridad que compara Xgeva con ácido zoledrónico. En este estudio, los pacientes 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 para la función renal reducida). Se excluyeron los pacientes con depuración de creatinina inferior a 30 mL/min. En este estudio, la principal medida de resultado de eficacia fue la no inferioridad del tiempo hasta el primer ERE. Las medidas de resultado de eficacia adicionales fueron la superioridad del tiempo hasta el primer ERE, el tiempo hasta el primer ERE y el posterior, y la supervivencia general. Un ERE se definió como cualquiera de los siguientes: fractura patológica, radioterapia al hueso, cirugía al hueso o compresión de la médula espinal.

El estudio 20090482 incluyó a 1718 pacientes con mieloma múltiple recién diagnosticados con lesiones óseas. La aleatorización se estratificó por un historial de ERE previa (sí o no), el agente anti-mieloma utilizado/planeado para ser utilizado en la terapia de primera línea (terapia novedosa o terapia no novedosa [las terapias novedosas incluyen bortezomib, lenalidomida o talidomida]), la intención de someterse a un trasplante autólogo de PBSC (sí o no), la etapa en el diagnóstico (Sistema Internacional de Estadificación I o II o III) y Japón (sí o no). En el momento del ingreso al estudio, el 96% de los pacientes estaban recibiendo o planeaban recibir una terapia novedosa basada en la terapia de primera línea contra el mieloma, 55% de los pacientes destinados a someterse a un trasplante autólogo de PBSC, 61% de los pacientes tenían una ERE previo, el 32% estaban en ISS etapa I, 38% estaba en la etapa II de la ISS y 29% estaba en la etapa III de la ISS, y 2% fueron enrolados en Japón. La edad promedio fue de 63 años, 82% de los pacientes eran blancos y 46% de los pacientes eran mujeres. La mediana del número de dosis administradas fue de 16 para Xgeva y 15 para el ácido zoledrónico.

Xgeva no fue inferior al ácido zoledrónico al retrasar el tiempo hasta el primer ERE después de la aleatorización (HR = 0.98, IC del 95%, 0.85-1.14). Los resultados para la sobrevida general (OS) fueron comparables entre los grupos de tratamiento con Xgeva y ácido zoledrónico con una razón de riesgo de 0.90 (IC 95%: 0.70, 1.16).

Tabla 3. Resultados de Eficacia de Xgeva en Comparación con el Ácido Zoledrónico

	Estudio 20090482 Mieloma Múltiple	
	Xgeva N = 859	Ácido Zoledrónico N = 859
Primer ERE en estudio		
Número de pacientes que tuvieron EREs(%)	376 (43.8)	383 (44.6)
Componentes del Primer ERE		
Radiación a Hueso	47 (5.5)	62 (7.2)
Fractura Patológica	342 (39.8)	338 (39.3)
Cirugía al Hueso	37 (4.3)	48 (5.6)
Compresión de la Médula Espinal	6 (0.7)	4 (0.5)
Tiempo Medio para ERE (meses) (IC del 95%)	22.8 (14.7, NE ^a)	24 (16.6, 33.3)
Cociente de Riesgo (IC del 95%)	0.98 (0.85, 1.14)	

^a NE = no estimable

Tumor Óseo de Células Gigantes

La seguridad y la eficacia de Xgeva para el tratamiento del tumor óseo de células gigantes en adultos o adolescentes esqueléticamente maduros se demostraron en dos estudios abiertos [Estudio 20040215 y Estudio 20062004] que incluyeron pacientes con tumor de células gigantes de hueso medible histológicamente confirmado recurrente, no resecable, o para el cual la cirugía planificada podría resultar en una morbilidad severa. Los pacientes recibieron 120 mg de Xgeva por vía subcutánea cada 4 semanas con una dosis de carga los días 8 y 15 del primer ciclo de terapia. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento con Xgeva entraron en la fase de seguimiento de seguridad durante un mínimo de 60 meses. Se permitió el retratamiento con Xgeva durante el seguimiento de seguridad para los pacientes que inicialmente demostraron una respuesta a Xgeva (por ejemplo, en el caso de enfermedad recurrente).

El estudio 20040215 fue un estudio de brazo único, farmacodinámico y de prueba de concepto realizado en 37 pacientes adultos con tumor óseo de células gigantes no resecable o recurrente. Se requirió que los pacientes tuvieran un tumor óseo de células gigantes histológicamente confirmado y evidencia radiológica de enfermedad medible a partir de una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (MRI) obtenida dentro de los 28 días previos al ingreso al estudio. Los

pacientes ingresados en el Estudio 20040215 se sometieron a una evaluación por TC o MRI del tumor óseo de células gigantes al inicio y trimestralmente durante el tratamiento con Xgeva.

El estudio 20062004 fue un estudio de cohorte paralela, prueba de concepto y de seguridad realizado en 535 pacientes adultos o adolescentes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes histológicamente confirmado y evidencia de enfermedad activa medible. El estudio 20062004 incluyó a 19 pacientes de 12 a 16 años de edad [ver sección 2.8]. Los pacientes fueron ingresados en una de las tres cohortes: la cohorte 1 incluyó a 268 pacientes con enfermedad quirúrgicamente irresecable (p. ej., sitios de enfermedad sacro o espinal, o metástasis pulmonares); la cohorte 2 incluyó a 252 pacientes con enfermedad quirúrgicamente resecable donde el investigador determinó que la cirugía planificada probablemente provocaría una morbilidad severa (p. ej., resección articular, amputación de extremidades o hemipelvectomía); La cohorte 3 incluyó a 15 pacientes que participaron previamente en el Estudio 20040215. Los pacientes se sometieron a una evaluación por imágenes del estado de la enfermedad a intervalos determinados por su médico tratante.

Un análisis intermedio retrospectivo concluido por un comité revisor independiente evaluó la respuesta objetiva en 187 pacientes ingresados y tratados en el Estudio 20040215 y el Estudio 20062004 para los cuales estaban disponibles la evaluación radiográfica basal y al menos una posterior (27 de 37 pacientes ingresados en el Estudio 20040215 y 160 de 270 pacientes ingresados en las Cohortes 1 y 2 del Estudio 20062004). La medida de resultado de eficacia primaria fue la tasa de respuesta objetiva utilizando Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) v 1.1.

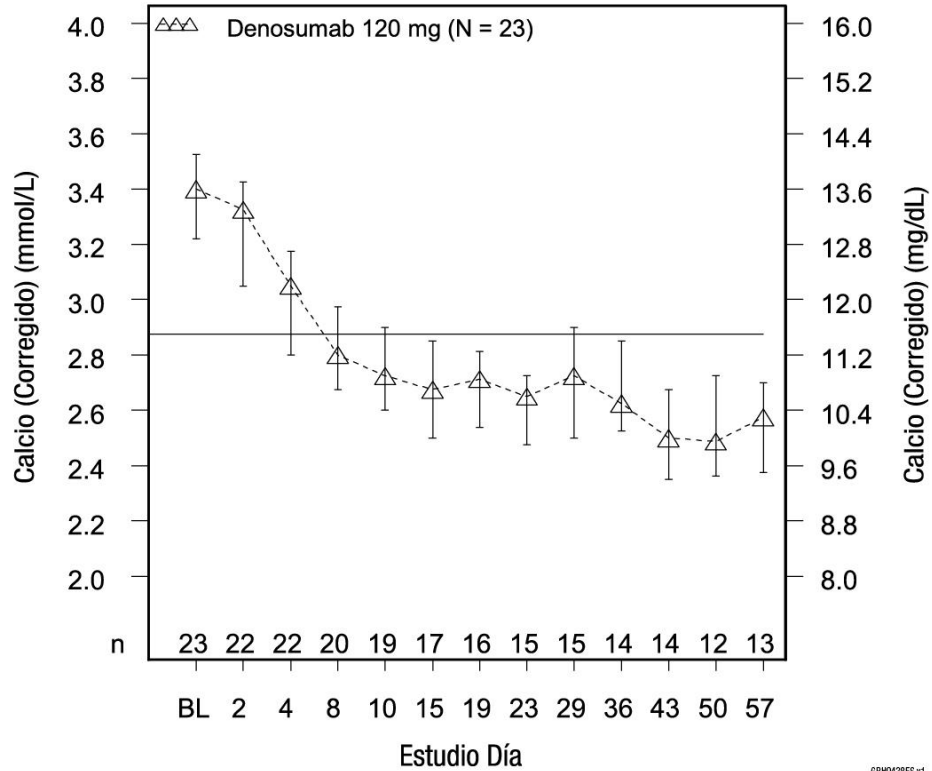
La tasa de respuesta objetiva general (RECIST 1.1) fue del 25% (IC 95%: 19, 32). Todas las respuestas fueron respuestas parciales. El tiempo promedio estimado de respuesta fue de 3 meses. En los 47 pacientes con una respuesta objetiva, la duración media del seguimiento fue de 20 meses (rango: 2 a 44 meses), y 51% (24/47) tuvo una duración de la respuesta de al menos 8 meses. Tres pacientes experimentaron progresión de la enfermedad después de una respuesta objetiva.

Hipercalcemia Maligna

La seguridad y la eficacia de Xgeva se demostró en un estudio abierto de un solo brazo [Estudio 20070315] que incluyó a 33 pacientes con hipercalcemia maligna (con o sin metástasis ósea) refractaria al tratamiento con terapia con bifosfonato intravenoso. Los pacientes recibieron Xgeva por vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento.

En este estudio, la hipercalcemia refractaria maligna se definió como un calcio corregido con albúmina de > 12.5 mg/dL (3.1 mmol/L) a pesar del tratamiento con terapia con bifosfonato intravenoso en 7-30 días antes del inicio de la terapia con Xgeva. La medida de resultado primaria fue la proporción de pacientes que lograron una respuesta, definida como calcio sérico corregido (CSC) ≤ 11.5 mg/dL (2.9 mmol/L), dentro de los 10 días posteriores a la administración de Xgeva. Los datos de eficacia se resumen en la Figura 1 y la Tabla 4. La quimioterapia concurrente no pareció afectar la respuesta a Xgeva.

Figura 1: Calcio Sérico Corregido por Visita en Respondedores (Rango Mediano e Intercuartil)



N = Número de respondedores que recibieron ≥ 1 dosis del producto en investigación
 n = Número de respondedores que no tenían datos faltantes en la línea de base y el punto temporal de interés

Tabla 4: Eficacia en Pacientes con Hipercalcemia Maligna Refractaria a la Terapia con Bifosfonato

	N = 33	Proporción (%) (IC del 95%)
Todos los Respondedores (CSC \leq 11.5 mg/dL) al día 10	21	63.6 (45.1; 79.6)
Todos los Respondedores al día 57	23	69.7 (51.3; 84.4)
Respondedores totales (CSC \leq 10.8 mg/dL) al día 10	12	36.4 (20.4; 54.9)
Todos los respondedores al día 57	21	63.6 (45.1; 79.6)

La mediana del tiempo de respuesta ($CSC \leq 11.5$ mg/dL) fue de 9 días (IC del 95%: 8, 19) y la mediana de la duración de la respuesta fue de 104 días (IC del 95%: 7, no estimable). La mediana del tiempo de respuesta completa ($CSC \leq 10.8$ mg/dL) fue de 23 días (IC del 95%: 9, 36) y la mediana de la duración de la respuesta completa fue de 34 días (IC del 95%: 1, 134).

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de Excipientes

- Sorbitol
- Ácido acético glacial
- Polisorbato 20
- Hidróxido de sodio
- Agua para inyección

5.2 Incompatibilidades

No hay incompatibilidades conocidas

5.3 Tiempo de Vida útil

No emplear este producto una vez que haya sobrepasado la fecha de expiración señalada en el empaque.

5.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar Xgeva en un refrigerador a una temperatura de 2°C a 8°C en su caja original. No congelar. Una vez retirado del refrigerador, Xgeva no debe exponerse a temperaturas superiores a 25°C ni a la luz directa y debe usarse dentro de los 14 días. Desechar Xgeva si no se usa dentro de los 14 días. No usar Xgeva después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.

Proteger Xgeva de la luz directa y el calor.

Evitar agitación vigorosa de Xgeva.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

La solución de Xgeva 120 mg / 1,7 mL (70 mg / mL) se suministra en un solo vial. 1 vial por caja. Xgeva se suministra en un vial de dosis única.

5.6 Precauciones Especiales de Eliminación y otras Manipulaciones

Inspeccionar visualmente Xgeva para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Xgeva es una solución incolora a ligeramente amarilla que puede contener trazas de partículas

proteicas translúcidas a blancas. No lo use si la solución está descolorida o turbia o si la solución contiene muchas partículas o partículas extrañas.

Antes de la administración, Xgeva se puede sacar del refrigerador y llevar a temperatura ambiente (hasta 25°C) en el envase original. Esto generalmente toma de 15 a 30 minutos. No caliente Xgeva de ninguna otra forma.

Usar una aguja de calibre 27 para extraer e inyectar todo el contenido del vial. No lo reintroduzca en el vial. Deseche el vial después de la dosis única o entrada.

6. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Medicamentos con el Mismo Ingrediente Activo

Informar a los pacientes que el denosumab también se comercializa como Prolia, y si toman Xgeva, no deben recibir Prolia [ver sección 2.4].

Hipersensibilidad

Informar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Indicar a los pacientes que han tenido signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad sistémica que no deben recibir denosumab (Xgeva o Prolia) [ver secciones 2.3 y 2.4].

Hipocalcemia

Complementar adecuadamente a los pacientes con calcio y vitamina D e instruirlos sobre la importancia de mantener los niveles séricos de calcio mientras reciben Xgeva [ver secciones 2.4 y 2.8]. Indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas de hipocalcemia.

Osteonecrosis de la Mandíbula

Informar a los pacientes que mantengan una buena higiene bucal durante el tratamiento con Xgeva y que informen a su dentista antes de los procedimientos dentales que están recibiendo Xgeva. Los pacientes deben evitar los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Xgeva e informar a su profesional de la salud o dentista si experimentan dolor persistente y/o cicatrización lenta de la boca o la mandíbula después de la cirugía dental [ver sección 2.4].

Fractura Atípica Subtrocantérea y Diafisaria Femoral

Informar a los pacientes que informen un dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o la ingle [ver sección 2.4].

Hipercalcemia Después de la Interrupción del Tratamiento en Pacientes con Tumor Óseo de Células Gigantes y en Pacientes con Esqueletos en Crecimiento

Aconsejar a los pacientes que informen náuseas, vómitos, dolor de cabeza y disminución del estado de alerta después de la interrupción del tratamiento [ver secciones 2.4 y 2.8].

Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM) Después de la Interrupción del Tratamiento

Informar a los pacientes que después de suspender el tratamiento con Xgeva puede haber un mayor riesgo de tener huesos rotos en la columna vertebral, especialmente en pacientes con fracturas u osteoporosis. Aconsejar a los pacientes que no interrumpan la terapia con Xgeva sin el consejo de su médico [ver sección 2.4].

Toxicidad Fetal Embrionaria

Informar a las mujeres con potencial reproductivo que Xgeva puede causar daño al feto y que informen a su médico de un embarazo conocido o sospecha de uno [ver secciones 2.4 y 2.6].

Aconsejar a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Xgeva [ver sección 2.6].

Esta ficha técnica se revisó por última vez en: Febrero 2021

Número de versión: USPI v20

