FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XGEVA Solución Inyectable 70 mg/mL

DENOSUMAB

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 120 mg de denosumab en una solución de 1,7 mL (70 mg/mL).

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Solución para inyección subcutánea.

Solución transparente, incolora a ligeramente amarilla, y que puede contener oligoelementos proteicos translúcidos a blancos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indicaciones

XGEVA está indicado en la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

XGEVA está indicado en adultos o adolescentes con esqueleto maduro para el tratamiento de tumor óseo de células gigantes no resecable o cuando la resección quirúrgica puede provocar morbilidad.

XGEVA está indicado para el tratamiento **hipercalcemia maligna** refractaria a bifosfonato intravenoso.

Dosis y Administración

Administración

Debe ser administrada por una persona entrenada en la técnica de aplicación de inyecciones.

Dosis

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

La dosis recomendada de XGEVA consiste en una inyección subcutánea de 120 mg, administrada una vez cada 4 semanas en muslos, abdomen o antebrazos.

Los pacientes deben recibir complementos de calcio y vitamina D mientras se encuentren bajo tratamiento.

Tumor óseo de células gigantes

La dosis recomendada de XGEVA es de 120 mg administrados en inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, abdomen o brazo, con una dosis adicional de 120 mg los días 8 y 15 en el primer mes de tratamiento.

Los pacientes deben recibir complementos de calcio y vitamina D mientras se encuentren bajo tratamiento.

Hipercalcemia maligna

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

Los pacientes deben recibir complementos de calcio y vitamina D mientras se encuentren bajo tratamiento.

Poblaciones

Niños

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XGEVA en pacientes pediátricos que no sean pacientes pediátricos con esqueleto maduro con tumor óseo de células gigantes.

No se recomienda el uso de XGEVA en pacientes pediátricos que no tengan esqueleto maduro, con tumor óseo de células gigantes.

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa tras la interrupción del tratamiento en pacientes pediátricos con esqueletos en crecimiento que recibieron denosumab para el tratamiento de tumores de células gigantes del hueso o para indicaciones no aprobadas (véase Reacciones Adversas y Advertencias y Precauciones).

Se evaluó XGEVA en un estudio clínico fase 2, abierto que enroló un subgrupo de 10 pacientes pediátricos (de 13 a 17 años de edad) con tumor óseo de células gigantes que

habían alcanzado la madurez esquelética definida cómo al menos 1 hueso largo maduro (p.ej., cartílago de crecimiento epifisiario cerrado del húmero) y peso corporal ≥ 45 kg.

En estudios realizados en animales, se ha asociado la inhibición del ligando RANK/RANK (RANKL), mediante un constructo de osteoprotegerina unido a Fc (*OPG-Fc*), a la inhibición del crecimiento óseo y la falta de erupción de dientes (véase Datos Preclínicos de Seguridad). Por lo tanto, el tratamiento con denosumab puede ~~de~~ afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas epifisiarias abiertas, y puede inhibir la erupción de los dientes.

Pacientes de Edad Avanzada

No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes mayores y pacientes jóvenes. De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajuste de dosis (véase Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales).

Los estudios clínicos controlados de XGEVA en el tratamiento del mieloma múltiple y las metástasis óseas de tumores sólidos en pacientes mayores de 65 años revelaron una eficacia y seguridad similares en pacientes mayores y más jóvenes.

Insuficiencia Renal

De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, no se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal y no es necesario el monitoreo renal cuando reciben XGEVA *(*véase Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales).

En estudios clínicos de pacientes sin cáncer avanzado con diferentes grados de funcionamiento renal (incluyendo insuficiencia renal grave [depuración de creatinina < 30 mL/min] o sometidos a diálisis) hubo un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia a mayor grado de insuficiencia renal y ausencia de un suplemento de calcio. Es importante el monitoreo de los niveles de calcio y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciban diálisis (véase Advertencias y Precauciones: Hipocalcemia).

Insuficiencia Hepática

Aún no se han estudiado los perfiles de seguridad y eficacia de XGEVA en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones

Hipocalcemia. Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de XGEVA. **Lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal (véase en Advertencias y Precauciones: Osteonecrosis mandibular)**

Advertencias y Precauciones

Hipocalcemia

En estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratado con XGEVA o ácido zoledrónico, con mayor frecuencia se reportaron casos de hipocalcemia en el grupo tratado con denosumab (9,6%), en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico (5,0%). Además, con mayor frecuencia se observó disminución grado 3 y grado 4 de los niveles de calcio en suero en pacientes que recibieron denosumab en comparación con el grupo que recibió ácido zoledrónico.

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

El riesgo de desarrollar hipocalcemia aumenta con mayores grados de insuficiencia renal. El monitoreo regular de los niveles de calcio es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o recibiendo diálisis (véase Dosis y Administración: Insuficiencia renal).

En el postmercadeo se ha reportado hipocalcemia grave sintomática (véase Reacciones Adversas). Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio (véase Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales y Reacciones adversas).

Osteonecrosis mandibular (ONM)

La ONM ha ocurrido en pacientes tratados con denosumab. En estudios clínicos, la incidencia de ONM fue más alta con exposiciones más prolongadas (véase Reacciones adversas).

Higiene oral deficiente, procedimientos dentales invasivos (p.ej., extracción dental), tratamiento con medicación anti-angiogénica, enfermedad periodontal o infección oral fueron factores de riesgo para ONM en pacientes que recibieron XGEVA en los estudios clínicos.

El prescriptor debe realizar una exploración oral antes de iniciar el tratamiento con XGEVA, y se recomienda una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con XGEVA especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONM.

Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con XGEVA. Mientras se encuentren bajo tratamiento, los pacientes deberán evitar procedimientos

dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan ser evitados, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano maxilo-facial deberán guiar el plan de manejo de cada paciente 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 dentista o cirujano bucal.

En pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento con XGEVA, debe considerarse una interrupción temporal del tratamiento basado en la evaluación individual riesgo/beneficio hasta que la condición se resuelva.

Fractura Femoral Atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con XGEVA. Con traumatismo leve o sin él, puede ocurrir fractura femoral atípica en la región sub-trocantérea y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos caracterizan estos eventos. También se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con ciertas condiciones co-mórbidas (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasia) y con el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej., bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También han ocurrido estos eventos sin terapia anti-resorción. Durante el tratamiento con XGEVA, debe aconsejarse a los pacientes que reporte cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta, y también debe examinarse el fémur contralateral.

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

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa que requirió hospitalización y con complicaciones por lesión renal aguda en pacientes con tumor óseo de células gigantes y con pacientes con esqueletos en crecimiento tratados con XGEVA semanas a meses después de la discontinuación del tratamiento. Tras la interrupción del mismo, se debe monitorear a los pacientes vigilar en busca de signos y síntomas de hipercalcemia, considerar la evaluación periódica de los niveles de calcio sérico como clínicamente indicado y reevaluar los requerimientos de suplementación de calcio y vitamina D. Manejar a los pacientes de manera clínicamente apropiada (véase Reacciones Adversas y Poblaciones).

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

Luego de la suspensión del tratamiento con XGEVA se pueden presentar fracturas vertebrales múltiples (FVM), no relacionadas con metástasis óseas, particularmente en pacientes con factores de riesgo tales como osteoporosis o fracturas previas.

Aconseje a sus pacientes no suspender el tratamiento con XGEVA a menos que esto sea indicado por un médico. Cuando se suspende el tratamiento con XGEVA, se debe evaluar el riesgo del paciente en particular para presentar 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

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 sujetos que recibieron previamente bifosfonatos (véase 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.

Interferencias con Pruebas de Laboratorio y de Diagnostico

Ninguno conocido

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de XGEVA en mujeres embarazadas. Debe aconsejarse a las mujeres evitar embarazarse durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con XGEVA.

Con un ABC a niveles de exposición hasta 16 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), denosumab no mostró afectación de la fertilidad en monos cynomolgus hembras (véase Datos Preclínicos de Seguridad).

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

En otro estudio con monos cynomolgus a los que se administró denosumab durante todo el embarazo a exposiciones ABC hasta 12 veces más altas que la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; el crecimiento óseo anormal resultó en una fuerza ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, y malformación dental; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos

adversos maternos se presentaron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones con genes inactivados *knockout* sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir con la maduración de las glándulas mamarias maternas, conduciendo así a una lactancia posparto alterada.

Lactancia

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

Efectos en la Capacidad de Conducir y Utilizar Maquinaria

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

Reacciones Adversas

Las reacciones adversas identificadas en los estudios clínicos y de la experiencia posterior a la comercialización con XGEVA se presentan en la tabla a continuación.

La frecuencia se proporciona por categoría *CIOMS*:
Muy Frecuente ≥ 1 en 10
Frecuente ≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No Frecuente ≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Rara ≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
Muy Rara < 1/10.000

Dentro de cada agrupación de frecuencia y clase de sistema de órganos, se presentan los efectos adversos en orden de severidad decreciente.

Clase de Sistema de Órganos	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad al medicamento[a]	Raro
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipocalcemia[a,b]	Muy Frecuente
	Hipofostatemia	Frecuente
	Hipercalcemia seguida de la discontinuación del tratamiento en pacientes	Raro

Clase de Sistema de Órganos	Reacción adversa	Categoría de frecuencia
	con esqueletos en crecimiento[b]	
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor Musculo-esquelético[a]	Muy Frecuente
	Osteonecrosis mandibular(ONM)[a,b]	Frecuente
	Fractura femoral atípica (FFA)[b]	**Raro**
	Fracturas vertebrales múltiples después de la suspensión del tratamiento[b]	Raro
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Disnea	Muy Frecuente

[a] Véase sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas.
[b] Véase sección Advertencias y Precauciones.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos de Hipersensibilidad a Medicamentos

En ensayos clínicos en pacientes con tumores malignos avanzados que involucran hueso, rara vez se reportaron eventos de hipersensibilidad a medicamentos en sujetos tratados con XGEVA. En el análisis post comercialización, se ha informado sobre la hipersensibilidad, incluidas las reacciones anafilácticas.

Hipocalcemia

En el análisis post comercialización, se ha reportado hipocalcemia sintomática grave (incluidos casos fatales).

Dolor Musculo-esquelético

En el análisis post comercialización, se ha reportado dolor musculo-esquelético, incluyendo casos severos.
Osteonecrosis Mandibular (ONM)

En tres estudios clínicos fase III activo-controlado en pacientes con neoplasias avanzadas que involucran hueso, se confirmó ONM en 1,8% de los pacientes en el grupo con XGEVA (mediana de exposición de 12,0 meses; rango 0,1 a 40,5) y 1,3% de los pacientes en el grupo con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer de mama o próstata incluyeron una extensión en la fase de tratamiento con XGEVA (mediana de exposición

general de 14,9 meses; rango 0,1 a 67,2) (véase Estudios Clínicos). La incidencia ajustada paciente año (número de eventos por 100 pacientes año) de ONM confirmado fue de 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año, y de 4,6% por año de ahí en adelante. La mediana de tiempo para la ONM fue de 20,6 meses (rango: 4 a 53).

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

En un estudio clínico fase III controlado con placebo con una fase de extensión del tratamiento evaluando XGEVA en 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 exposición al tratamiento más prolongada de hasta 7 años (número de eventos por 100 pacientes año), la incidencia ajustada paciente-año de ONM confirmada fue 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,0% en el segundo año, y 7,1% por año en adelante.

Fractura Femoral Atípica
En el programa de ensayos clínicos, la fractura femoral atípica se ha reportado de manera poco **frecuente fracturas atípicas de fémur** en pacientes tratados con XGEVA y el riesgo aumentó con una mayor duración del tratamiento. **Estos eventos han ocurrido durante el tratamiento** y hasta 9 meses después de interrumpir el tratamiento.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos, no se han observado anticuerpos neutralizantes para XGEVA. Utilizando un inmunoensayo sensible, < 1% de los pacientes tratados con denosumab arrojaron resultados positivos respecto a anticuerpos de unión no neutralizantes, sin indicios de alteraciones en las respuestas farmacocinética, farmacodinámica o en el perfil de toxicidad.

Sobredosis

No se dispone de datos obtenidos de estudios clínicos en humanos en relación con la sobredosificación.

Dosis Perdida
Si se olvida una dosis de XGEVA, administre la inyección tan pronto como el paciente esté disponible. Posteriormente, las inyecciones se deben programar cada 4 semanas a partir de la fecha de la última inyección.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Mecanismo de Acción

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y fija con gran afinidad y especificidad al RANKL, evitando que éste active su único receptor, el RANK, el cual se encuentra en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. El ligando de RANK existe como una proteína transmembrana o en forma soluble. El ligando de RANK es esencial en la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, el único tipo celular responsable de la resorción ósea. El incremento en la actividad de los osteoclastos, estimulada por el ligando de RANK, es un mediador clave de la destrucción ósea en la osteopatía en tumores metastásicos y mieloma múltiple. La prevención de la interacción de RANK-RANKL ocasiona una reducción en el número de osteoclastos y su función, disminuyendo así la resorción ósea, liberación esquelética de calcio y la destrucción ósea inducida por cáncer.

Los tumores óseos de células gigantes se caracterizan por células estromales expresando ligandos RANK 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. Consecuentemente, se reduce la osteolisis y el estroma tumoral proliferativo es remplazado con hueso denso esponjoso nuevo, no proliferativo, diferenciado.

Propiedades Farmacodinámicas

En un estudio de fase 2 realizado en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas que no habían recibido previamente terapia con bifosfonatos IV, las dosis SC de 120 mg de XGEVA cada 4 semanas (*Q4W*) ocasionaron una rápida reducción en los marcadores de resorción ósea (uNTX/creatinina y CTx en suero), con una reducción mediana de 82% en uNTX/Cr en un plazo de 1 semana. Se mantuvieron las reducciones en los marcadores de recambio óseo, con reducciones medianas de uNTX/Cr de 74% a 82% desde la semana 2 a la 25 de una dosificación continua de 120 mg cada 4 semanas. En estudios de fase 3 de pacientes con cáncer avanzado, se observaron reducciones medias de

aproximadamente 80% en la relación uNTx/Cr respecto al basal después de 3 meses de tratamiento entre 2.075 pacientes con cáncer avanzado (mama, próstata, mieloma múltiple u otros tumores sólidos) tratados con XGEVA.

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

En un estudio de fase 3 de pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnostico que recibieron dosis SC de XGEVA 120 mg cada 4 semanas (*Q4W*), se observaron medianas de las reducciones de uNTx/Cr de aproximadamente 75% en la semana 5. Se mantuvieron las reducciones en los marcadores de recambio óseo, cuyas medianas de reducción fueron de 74% a 79% para uNTx/Cr desde las semanas 9 a 49 de la dosificación continua de 120 mg *Q4W*.

En un estudio fase 2 en pacientes con tumor óseo de células gigantes o quienes recibieron dosis SC de XGEVA 120 mg cada 4 semanas (*Q4W*) con dosis carga los días 8 y 15, se observaron reducciones medianas en uNTx/Cr y sCTx de aproximadamente 80% en la semana 9. Se mantuvieron reducciones en los marcadores de recambio óseo, con reducciones medianas de 56% a 77% para uNTx/Cr y 79% a 83% para sCTx de las semanas 5 a 25 administración continua de dosis de 120 mg *Q4W*.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICA

Después de la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue de 62% y denosumab mostró un perfil farmacocinético no lineal con dosis superiores a un amplio intervalo de dosificación, pero con incrementos aproximadamente proporcionales a las dosis en los niveles de exposición a dosis de 60 mg (ó 1 mg/kg) y superiores. Pacientes con cáncer avanzado quienes 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 estable 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 osciló en menos del 8% entre el mes 6 y 12. En sujetos con tumor óseo de células gigantes quienes recibieron 120 mg cada 4 semanas con dosis carga 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 varió menos del 9%. En el estado estacionario, la concentración media mínima en el suero fue de 20,6 mcg/mL (intervalo: 0,456 a 56,9 mcg/mL). En sujetos que suspendieron la dosificación de 120 mg cada 4 semanas, la vida media promedio fue de 28 días (intervalo: 14 a 55 días).

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas. Este análisis no mostró diferencias notables en el perfil farmacocinético respecto a la edad (18 a 87 años), raza, peso corporal (36 a 174 kg), o entre los pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple, y tumor óseo de células gigantes. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico del denosumab fueron similares en hombres y en mujeres, así como en pacientes transferidos de una terapia con bifosfonatos IV.

Poblaciones de Pacientes Especiales

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

En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes cuyas edades variaron de los 18 a los 87 años de edad, no se encontró que la edad fuera un factor que afectara la farmacocinética del denosumab.

Niños y Adolescentes (de hasta 18 años de edad)

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos (véase Datos Preclínicos de Seguridad).

Raza

La farmacocinética del denosumab no se vio afectada por la raza en pacientes tratados con denosumab.

Insuficiencia Renal

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

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o sometidos a diálisis se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia.

Insuficiencia Hepática

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

Prevención de eventos esqueléticos relacionados en adultos con neoplasia maligna avanzada que compromete hueso

Se evaluaron los perfiles de eficacia y seguridad de XGEVA en la prevención de Eventos Esqueléticos Relacionados (EERs) en pacientes con cáncer avanzado y lesiones óseas en tres estudios aleatorizados, doble ciegos y controlados con activo (Estudios 1, 2 & 3). Cada estudio evaluó denosumab (120 mg administrados vía subcutánea) con ácido zoledrónico (4 mg administrados vía intravenosa, con ajuste de dosis para función renal disminuida) una vez cada 4 semanas. Los criterios primarios y secundarios de valoración evaluaron la ocurrencia de uno o más EERs definidos como cualquiera de lo siguiente: fractura patológica, radioterapia ósea, cirugía ósea o compresión de la médula espinal.

XGEVA redujo o previno el riesgo de desarrollar un EER, o de desarrollar EERs múltiples (primero o subsiguiente) en pacientes con cáncer avanzado que compromete hueso. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1 y la Figura 1.

Tabla 1: Resultados de Eficacia para XGEVA en Comparación con Ácido Zoledrónico en Pacientes con Cáncer Avanzado que Compromete Huesos

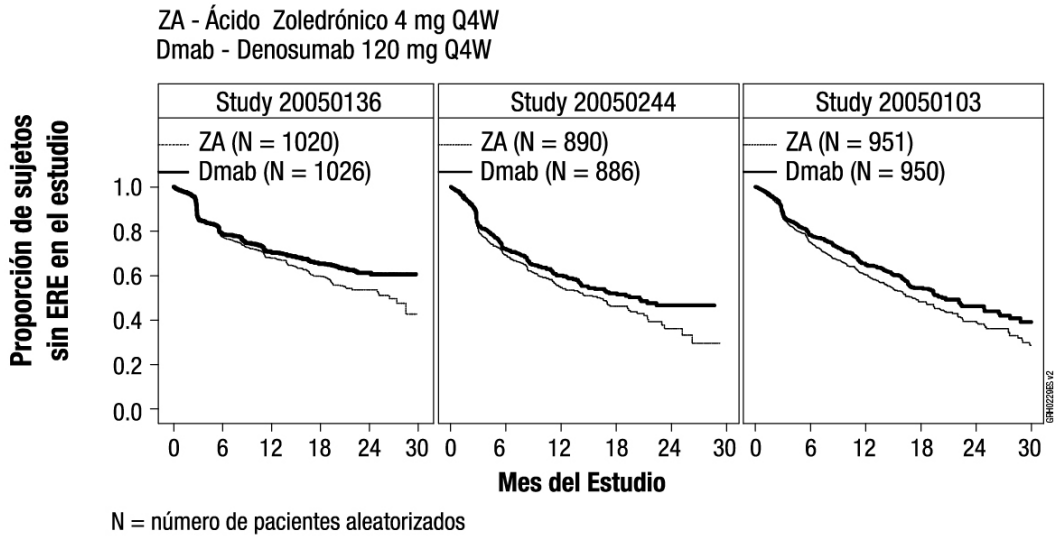
	Estudio 1 Cáncer de Mama		Estudio 2 otros Tumores Sólidos o Mieloma Múltiple		Estudio 3 Cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primer EER †								
Mediana de tiempo (meses)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Dif en mediana de tiempo (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	

	Estudio 1 Cáncer de Mama		Estudio 2 otros Tumores Sólidos o Mieloma Múltiple		Estudio 3 Cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico	XGEVA	Ácido Zoledrónico
Proporción de sujetos (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primer EER*† y Subsiguientes								
Número medio/ paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Cociente de tasas (IC del 95%)	0,77 (0,66; 0,89)		0,90 (0,77; 1,04)		0,82 (0,71; 0,94)		0,82 (0,75; 0,89)	
Reducción de riesgo (%)	23		10		18		18	
Valor p de superioridad	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	
SMR por año	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primer EER 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								
Mediana de tiempo (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	

NR = no alcanzado; NA = no disponible; *HCM* = hipercalcemia secundaria a enfermedades malignas; *SMR* = tasa de morbilidad esquelética; †Valores p ajustados presentados para estudios 1, 2 y 3 (primer EER y primer y subsecuente EER puntos finales); *Aplica para todos los eventos

esqueléticos en el tiempo; solamente eventos que ocurren ≥ 21 días después del evento previo son contabilizados.

Figura 1: Gráfica de *Kaplan-Meier* del Tiempo Hasta el Primer EER Durante el Estudio



Efecto en el Dolor

Los análisis del dolor incluyeron la evaluación de los cambios respecto al basal en la calificación del peor dolor según la *BPI-SF*; las evaluaciones del tiempo hasta el agravamiento del dolor, dolor moderado o grave o mejoría en el dolor; y las proporciones de sujetos que satisficieron estos criterios. En un análisis *ad-hoc* del conjunto de datos combinados, el tiempo mediano hasta el agravamiento del dolor (calificación del peor dolor > 4 puntos e incremento respecto al basal de ≥ 2 puntos) fue más prolongado para XGEVA en comparación con el ácido zoledrónico (65 contra 59 días y 181 contra 169 días, respectivamente). En un análisis adicional *ad-hoc* de subgrupos de pacientes con dolor leve o sin dolor en la línea basal, el tiempo hasta el agravamiento del dolor (calificación del peor dolor > 4 puntos) sufrió una demora en el grupo tratado con XGEVA, en comparación con el grupo de tratamiento con ácido zoledrónico (198 contra 143 días). El tiempo hasta la mejoría en el dolor (por ejemplo, disminución respecto al basal de ≥ 2 puntos en la calificación del peor dolor según la *BPI-SF*) fue similar para denosumab y para el ácido zoledrónico en cada estudio y en los análisis integrados.

Sobrevida global y progresión de la enfermedad

La progresión de la enfermedad fue similar entre XGEVA y el ácido zoledrónico en los tres estudios y en el análisis pre especificados de los tres estudios combinados. En los tres estudios, la sobrevida global entre XGEVA y el ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado que compromete hueso fue balanceada: pacientes con cáncer de mama (el

cociente de riesgo y el IC del 95% fue de 0,95 [0,81; 1,11]), pacientes con cáncer de próstata (el cociente de riesgo y el IC del 95% fue de 1,03 [0,91, 1,17]), y pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple (el cociente de riesgo y el IC del 95% fue de 0,95 [0,83; 1,08]). Un análisis ad hoc en el Estudio 2 (pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple) examinó la sobrevida global para a los 3 tipos de tumores utilizados en la estratificación (cáncer pulmonar de células no pequeñas, mieloma múltiple y otro). La sobrevida global fue más prolongada para XGEVA en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (cociente de riesgo [IC del 95%] de 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) y más prolongada para el ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple (cociente de riesgo [IC del 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180), y similar entre XGEVA y el ácido zoledrónico en otros tipos de tumores (cociente de riesgo [IC del 95%] de 1,08 (0,90; 1,30); n = 894). Este estudio no controló para factores pronósticos ni tratamientos antineoplásicos de mieloma múltiple.

En un análisis pre especificado combinado de los estudios 1, 2 y 3, la sobrevida global fue similar entre XGEVA y el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC del 95% de 0,99 [0,91; 1,07]).

Mieloma Múltiple

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

En este estudio, 1.718 pacientes con mieloma múltiple con al menos 1 lesión ósea fueron aleatorizados para recibir 120 mg de XGEVA por vía subcutánea cada 4 semanas o 4 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa (IV) cada 4 semanas (dosis ajustada por insuficiencia renal y se excluyeron los pacientes con depuración de creatinina menor de 30 mL/min de acuerdo con la información para prescribir de Zometa). La medida del desenlace primario fue la demostración de no inferioridad del tiempo hasta el primer evento óseo relacionado (EER) en comparación con el ácido zoledrónico. Las medidas de desenlace secundarias incluyeron superioridad de tiempo hasta el primer EER, superioridad de tiempo hasta el primer y posteriores EER, y sobrevida global. Un EER 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.

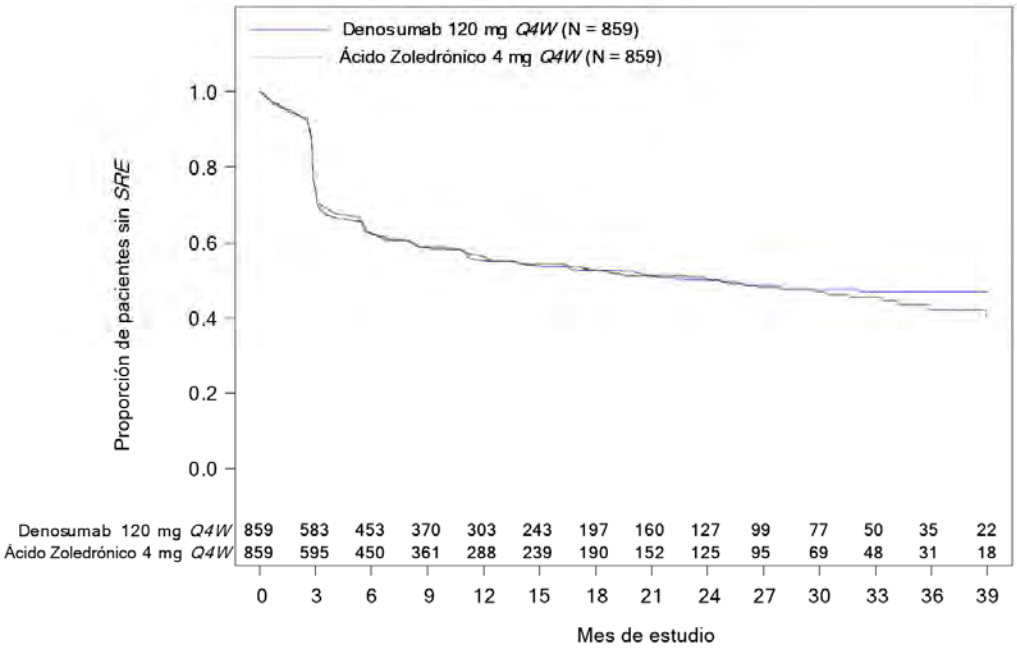
En este estudio, la aleatorización fue estratificada por la intención de someterse a trasplante autólogo de células madre de sangre periférica (*PBSC*) (sí o no), el agente anti-mieloma que se utiliza o que se planea utilizar en terapia de primera línea [con base en terapias nuevas o con base en terapias estándar (entre las terapias nuevas se encuentran bortezomib, lenalidomida o talidomida)], estadio al diagnóstico [(Sistema Internacional de Estadificación (*ISS, por sus siglas en inglés)* I o II o III)], previo EER (sí o no) y región (Japón u otros países). En ambos grupos del estudio, el 54,5% de los pacientes tenía la intención de someterse a un trasplante autólogo de *PBSC*, el 95,8% de los pacientes utilizaron/planeaban utilizar un nuevo agente anti-mieloma en el tratamiento de primera línea y el 60,7% de los pacientes tenían un previo EER. El porcentaje de pacientes en los

dos grupos 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 recién diagnosticado, XGEVA fue no inferior al ácido zoledrónico al retrasar el tiempo hasta el primer EER después de la aleatorización (veáse Figura 2 y Tabla 2).

Figura 2: Gráfico de *Kaplan-Meier* para Tiempo hasta Primer EER Durante el Estudio



N = número de pacientes aleatorizados

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)

	XGEVA (N = 859)	Ácido Zoledrónico (N = 859)
Primer EER		
Número de Pacientes que tuvieron EER*s* (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediana del Tiempo hasta EER (meses)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Cociente de Riesgo (IC del 95%)	0,98 (0,85, 1,14)	
Valor p de no inferioridad	0,010	
Valor p de superioridad*	0,84	
Componentes del Primer EER		
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 EER		
Número medio de eventos/paciente	0,66	0,66
Rate Ratio (IC del 95%)	1,01 (0,89, 1,15)	
Valor p de superioridad*	0,84	
Tasa de Morbilidad Esquelética por año	0,61	0,62
Primer EER o *HCM*		
Mediana del tiempo (meses)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)

	XGEVA (N = 859)	Ácido Zoledrónico (N = 859)
Cociente de Riesgo (IC del 95%)	0,98 (0,85, 1,12)	
valor p	0,71	
Primera Radiación Ósea		
Mediana del tiempo (meses)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Cociente de Riesgo (IC del 95%)	0,78 (0,53, 1,14)	
valor p	0,19	

NE = no estimable.
HCM = ~~hipercalcemia secundaria a enfermedades malignas~~ **Hipercalcemia maligna**
*Se presenta el valor p ajustado.

El cociente de riesgo entre los grupos de tratamiento de XGEVA y ácido zoledrónico y el IC del 95% para la sobrevida global (*OS*) fue de 0,90 (0,70; 1,16) (véase la Figura 3). La mediana de la sobrevida libre de progresión (*PFS*) (IC del 95%) fue de 46,1 (34,3; no estimable) meses para el grupo de tratamiento de XGEVA y de 35,4 (30,2; no estimable) meses para el grupo de ácido zoledrónico (*HR* [IC del 95%] de 0,82 [0,68; 0,99]; valor p (multiplicidad no ajustada) = 0,036) (veáse la Figura 4).

Figura 3: Sobrevida Global

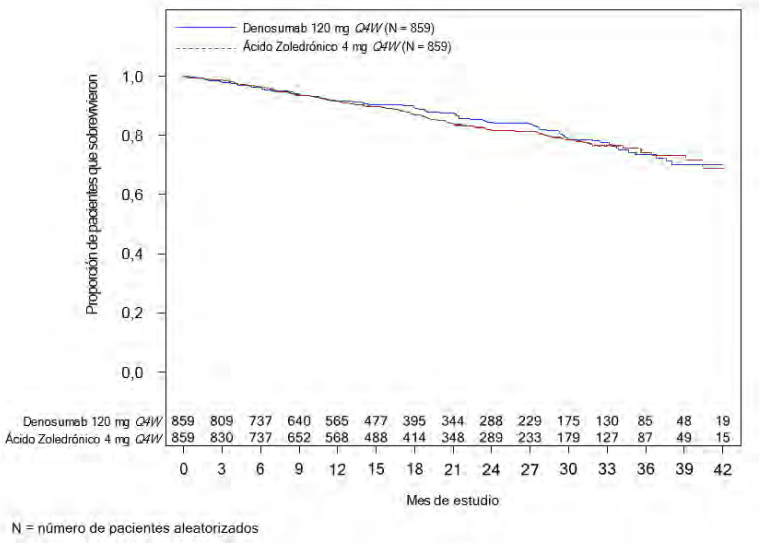
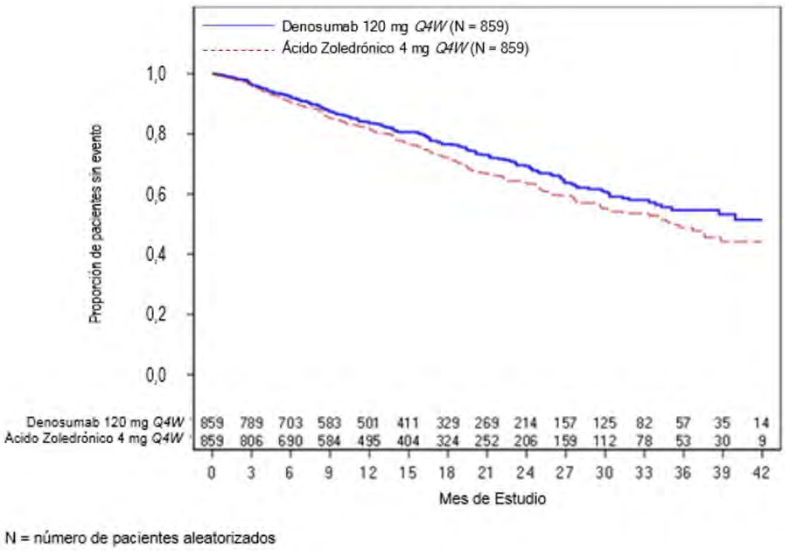


Figura 4: Sobrevida Libre de Progresión



Efecto sobre el dolor

Para las medidas de dolor basadas en el *BPI-SF*, la estimación puntual (IC del 95%) del promedio del área bajo la curva (ABC) del peor dolor, con respecto al inicio, fue de -1,04 (-1,32; -0,77) para XGEVA y - 0,69 (-0,95; -0,43) para el ácido zoledrónico con una estimación puntual (IC del 95%) para la diferencia de tratamiento de -0,35 (-0,73; 0,03) y p = 0,072, y la estimación puntual (IC del 95%) del promedio ABC del puntaje de la gravedad del dolor, respecto al inicio, fue de -0,72 (-0,92; -0,51) para XGEVA y -0,40 (-0,59; -0,20) para el ácido zoledrónico, con una estimación puntual (IC del 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

Se estudió la seguridad y eficacia de XGEVA en dos estudios de brazo único fase 2, abiertos, (Estudios 5 y 6) que enrolaron 305 pacientes con tumor óseo de células gigantes irresecable o para quienes la cirugía pudiera estar asociada con morbilidad severa. Los pacientes recibieron 120 mg de XGEVA subcutáneamente cada 4 semanas con una dosis carga de 120 mg los días 8 y 15.

El Estudio 5 enroló 37 pacientes adultos con tumor óseo de células gigantes irresecable o recurrente histológicamente confirmado. El principal criterio de respuesta del estudio fue el índice de respuesta, definido como un mínimo de 90% de eliminación de las células gigantes en relación con la basal (o eliminación completa de las células gigantes en casos donde las células gigantes representa < 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 del 95%: 69,7; 95,2) tuvieron una respuesta al tratamiento con XGEVA. Todos los 20 pacientes (100%) con evaluación histológica cumplieron los criterios de respuesta. De los restantes 15 pacientes, 10 (67%) cumplieron los criterios de respuesta basados en datos radiológicos.

El Estudio 6 enroló 282 pacientes adultos o adolescentes con esqueleto maduro con tumor óseo de células gigantes. De esos pacientes, 10 tenían 13 a 17 años de edad (véase Poblaciones). Los pacientes fueron asignados a uno de tres cohortes: la Cohorte 1 incluyó pacientes con enfermedad sin posibilidad de cirugía de rescate (p.ej., sacra, de columna, o lesiones múltiples, incluyendo metástasis pulmonares); la Cohorte 2 incluyó pacientes con enfermedad con posibilidad de cirugía de rescate cuya cirugía planeada estaba asociada con morbilidad severa (p.ej., resección articular, amputación de miembro, o hemipelvectomia); la Cohorte 3 incluyó pacientes que previamente habían participado en el

Estudio 5 y fueron enrolados en este estudio. Los criterios de respuesta del estudio fueron el tiempo a 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.

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

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

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

- Criterios Modificados de la Evaluación de Respuesta para Tumores Sólidos (*RECIST* 1.1 por sus siglas en Inglés) para evaluar la carga tumoral basados en tomografía computarizada (TC)/imágenes por resonancia magnética (RNM)

- 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/RNM (Densidad/Tamaño)

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

Tabla 3: Distribución de cirugía planeada versus cirugía actual en pacientes con tumor óseo de células gigantes (Cohorte 2)

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

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

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

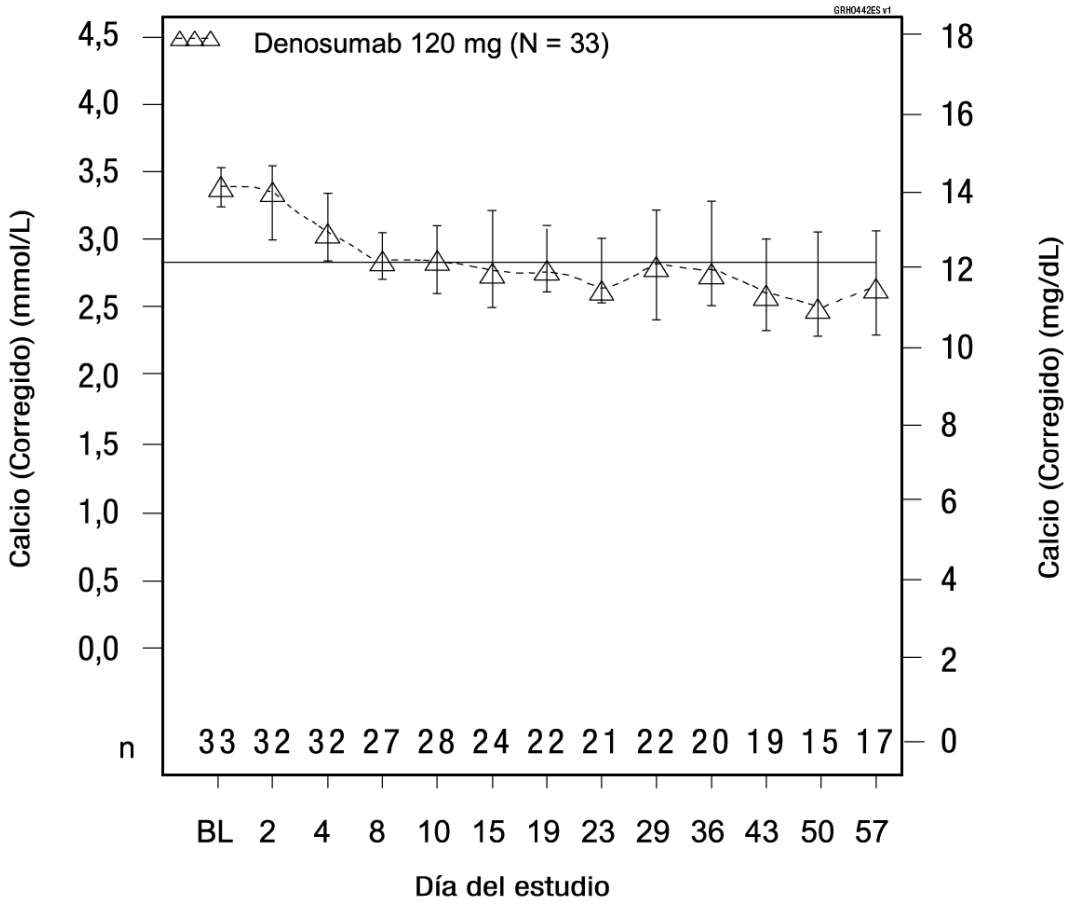
[1] NE = No Estimable.

Tratamiento de la **Hipercalcemia maligna**

La seguridad y eficacia de XGEVA se estudió en un ensayo fase 2, abierto, de un grupo (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 para albúmina > 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 valoración principal fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta, definida como calcio sérico corregido (*CSC*) ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L), dentro de los 10 días después de la administración de XGEVA. XGEVA se asoció con disminuciones rápidas y sostenidas en el calcio sérico en la mayoría de los pacientes que incluyó los que presentaban o no metástasis ósea (véase Figura 5 y Tabla 5).

Figura 5: Calcio Sérico Corregido por visita (mediana y rango intercuartil)



N = Número de participantes que recibieron al menos 1 dosis de denosumab
n = Número de participantes que no tenían datos faltantes en la línea base y el punto del tiempo de interés

Tabla 5: Resultados para Eficacia en los Pacientes con Hipercalcemia Esquelética o Humoral Maligna Refractaria al Tratamiento con Bifosfonato Intravenoso

	Número de pacientes evaluables para el criterio de valoración	Número de pacientes con el criterio de valoración	Proporción (%) (IC del 95%)	Estimación KM (mediana) (IC del 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 ocurrencia de la primera respuesta hasta la última *CSC* ≤ 11,5 mg/dL (2,9 mmol/L).
[c] *CSC* ≤ 10,8 mg/dL (2,7 mmol/L).
[d] Número de días desde la ocurrencia de la primera respuesta completa hasta la última *CSC* ≤ 10,8 mg/dL (2,70 mmol/L).

Datos Preclínicos de Seguridad

Carcinogenicidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico del denosumab en estudios a largo plazo realizados en animales.

Mutagenicidad

No se ha evaluado el potencial genotóxico del denosumab.

Toxicología en la Reproducción

Fertilidad

El denosumab no produjo efecto alguno en la fertilidad femenina ni en los órganos reproductivos masculinos en monos sometidos a niveles de exposición que fueron 9,5 a 16 veces superiores, respectivamente, al nivel de exposición en seres humanos a 120 mg SC administrados una vez cada 4 semanas.

Farmacología en Animales

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

Como la actividad biológica del denosumab en animales es específica para los primates no humanos, se utilizó la 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 para cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de mama humanos positivos y negativos a receptores de estrógenos, el *OPG-Fc* redujo las lesiones osteolíticas, osteoblásticas y osteolíticas/osteoblásticas, retrasó la formación de metástasis óseas de novo y redujo el crecimiento tumoral esquelético. Hubo una inhibición adicional en el crecimiento tumoral esquelético al combinar *OPG-Fc* con terapia hormonal (tamoxifeno) en un modelo de cáncer de mama, o con quimioterapia (*docetaxe*l) en modelos de cáncer de próstata y cáncer pulmonar. En un modelo de ratón de inducción tumoral mamaria, el *RANK-Fc* retrasó la formación de tumores.

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

produjo reversión más rápida de la hipercalcemia establecida y supresión más duradera de la hipercalcemia que los bifosfonatos a altas dosis.

Primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab 15 veces (dosis de 50 mg/kg) y 2,8 veces (dosis de 10 mg/kg) la exposición del área bajo la curva (ABC) en humanos adultos tratados con 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas, tuvieron placas de crecimiento anormal, las cuales se consideraron consistentes con la actividad farmacológica del denosumab.

En monos *cynomolgus* recién nacidos expuestos *in utero* a denosumab a razón de 50 mg/kg, hubo mortalidad postnatal; un crecimiento óseo anormal que provocó una fuerza ósea reducida, disminución de la hematopoyesis, malformación dental; ausencia de nódulos 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; no hubo efectos adversos en la erupción dentaria; y se observó mínima a moderada mineralización en múltiples tejidos en un animal recuperado. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los ratones *knockout* que carecen de RANK o RANKL (1) tuvieron supresión de la lactancia debido a la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante el embarazo) (2) exhibieron un deterioro en la formación de ganglios linfáticos (3) exhibieron una reducción en el crecimiento óseo, una alteración en las placas de crecimiento y una falta de dentición. Se observaron casos de reducción en el crecimiento ósea, alteración en las placas de crecimiento y deterioro en la dentición en estudios realizados en ratas recién nacidas que recibieron inhibidores de RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la dosificación de inhibidores de RANKL (véase Embarazo y Lactancia).

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

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

(Debe declarar de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario)

Incompatibilidades

No se conocen incompatibilidades. Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Fecha de Caducidad

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar en un refrigerador (2°C a 8°C) en el cartón original.

No congelar.

Protege de la luz directa y el calor.

Previo a la administración, se puede permitir que XGEVA alcance la temperatura ambiente (hasta 25°C) en su cartón original. Una vez fuera del refrigerador XGEVA debe ser mantenido a una temperatura ambiente controlada (hasta 25°C) en su cartón original y deberá utilizarse dentro de los 30 días siguientes. Si no es utilizado dentro de los 30 días, XGEVA debe ser descartado. No utilice XGEVA después de la fecha de expiración impresa en la etiqueta.

Naturaleza y Contenido del Empaque

XGEVA es un producto estéril y libre de conservadores.

Solución de 1,7 mL (70 mg/mL) en un vial para uso único fabricado con vidrio tipo I.

Instrucciones para su Uso/Manejo

Antes de su administración, se debe inspeccionar la solución de XGEVA en cuanto a presencia de partículas y decoloración. La solución no debe utilizarse si se encuentra turbia o decolorada.

No agitar.

Se recomienda utilizar una aguja de calibre 27 para la administración de denosumab. No reinserte la aguja en el vial.

Se deberá desechar cualquier producto no utilizado o material de desecho, de conformidad con los requisitos locales.

No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

Número de versión: CDSv21