

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XGEVA^{MR} Solución inyectable 70 mg/mL

DENOSUMAB

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
26 DIC 2012
N° Ref.: RF363252/12
N° Registro: B-2285/12
Firma Profesional: <i>[Firma]</i>

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 metástasis óseas de tumores sólidos.

Limitación de uso importante

XGEVA no está indicado para la prevención de eventos esqueléticos en pacientes con mieloma múltiple.

Dosis y Administración

Administración

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

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL****Dosis**

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.

Poblaciones**Niños**

XGEVA no se recomienda en pacientes pediátricos, ya que aún no se han establecido los perfiles de seguridad y eficacia de *XGEVA* en ese grupo de edad. En estudios realizados en animales, se ha acoplado 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 es capaz de afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas epifisarias 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 Farmacocinética: Poblaciones de pacientes especiales).

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 Farmacocinética: Poblaciones de pacientes especiales).

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o sometidos a diálisis se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciban diálisis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL****Insuficiencia Hepática**

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

Contraindicaciones

Hipocalcemia.

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. Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera una complementación adicional a corto plazo de calcio (véase Reacciones adversas).

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se confirmaron casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en el 1,8% de los pacientes tratados con *XGEVA* y un 1,3% en los pacientes tratados con ácido zoledrónico (Véase Reacciones adversas). El prescriptor debe realizar una exploración oral antes de iniciar el tratamiento con *XGEVA*, y se debe contemplar una exploración dental con cuidados dentales preventivos adecuados antes de iniciar el tratamiento con *XGEVA* 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 en la medida de lo posible procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano maxilo-facial deberán guiar el manejo de cada paciente. Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONM mientras se encuentren bajo tratamiento con *XGEVA* deberán recibir cuidados de un dentista o cirujano bucal.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL****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 bisfosfonatos. 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 bisfosfonatos intravenosos.

Embarazo y Lactancia**Embarazo**

~~No hay información adecuada en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de XGEVA en mujeres embarazadas.~~

Xgeva puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Con base en los hallazgos en animales, se espera que Xgeva tenga efectos reproductivos adversos.

La exposición en el útero de denosumab a monos Cynomolgus dieron lugar a una mayor número de pérdidas fetales, mortinatos y mortalidad postnatal, junto con la evidencia de ausencia de ganglios linfáticos periféricos, el crecimiento anormal de los huesos y disminución del crecimiento neonatal.

No hay estudios adecuados y bien controlados con Xgeva en mujeres embarazadas. Las mujeres deben ser advertidas de no quedar embarazada cuando toma Xgeva. Si se utiliza este fármaco durante el embarazo o si la paciente quedara embarazada mientras toma este medicamento, se debe informar a la paciente del potencial daño para el feto.

~~A niveles de exposición AUC hasta 9,1 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), Denosumab no mostró indicios de afectación de la fertilidad en monos cynomolgus (Véase datos Pre-clínicos de Seguridad).~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL**

~~En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró Denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones AUC hasta 10 veces más altas que la 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 AUC 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.

A las mujeres que se embaracen durante el tratamiento con XGEVA se les alienta a participar en el Programa de Vigilancia de Embarazos de Amgen. Las pacientes o sus médicos deberán contactar al representante local de GSK para el reclutamiento.

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**Datos de Estudios Clínicos**

A continuación se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según MedDRA, así como por frecuencia. A continuación se presentan las categorías de frecuencia basadas en tasas de eventos ocurridos durante un año:

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL**

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 según MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema Inmune	Raro	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos metabólicos y nutricionales	Común Común	Hipocalcemia ¹ Hipofostatemía
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy común	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Común	Osteonecrosis mandibular ¹

¹ Véase Advertencias y Precauciones

Sobredosis

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

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 y la destrucción ósea inducida por cáncer.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL****Efectos Farmacodinámicos**

En un estudio de fase 2 realizado en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas que no habían recibido previamente terapia con bisfosfonatos IV, las dosis SC de 120 mg de XGEVA cada 4 semanas 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 medianas 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 bisfosfonatos 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.

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.

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. Al administrar 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 el estado estable, la concentración media mínima en el suero fue de 20,6 mcg/mL (intervalo:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL**

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. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico del Denosumab fueron similares en hombres y en mujeres, así como en pacientes transferidos de una terapia con bisfosfonatos 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 un estudio realizado en 55 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL****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. 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.

Tabla 1: Resultados de eficacia para *XGEVA* en comparación con ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado que compromete huesos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL

	Estudio 1 cáncer de mama		Estudio 2 otros tumores sólidos o mieloma múltiple		Estudio 3 cáncer de próstata		cáncer combinado avanzado	
	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								
Tiempo mediano (meses)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Dif en tiempo mediano (meses)	NA		4,2		3,5		8,2	
Cociente de riesgo (IC 95%)	0,82 (0,71; 0,95)		0,84 (0,71; 0,98)		0,82 (0,71; 0,95)		0,83 (0,76; 0,90)	
Reducción de riesgo (%)	18		16		18		17	
Valor p de no inferioridad	< 0,0001 [†]		0,0007 [†]		0,0002 [†]		< 0,0001	
Valor p de superioridad	0,0101 [†]		0,0619 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
Proporción de sujetos (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primer 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 (CI 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 (CI 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)	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL

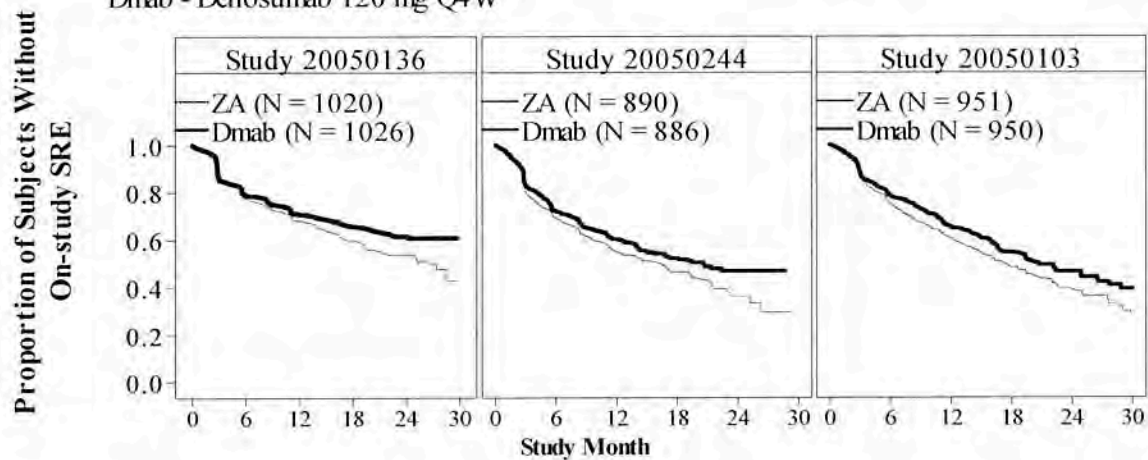
	Estudio 1 cáncer de mama		Estudio 2 otros tumores sólidos o mieloma múltiple		Estudio 3 cáncer de próstata		cáncer combinado avanzado	
	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico	XGEVA	ácido zoledrónico
Reducción de riesgo (%)	18		17		17		17	
Valor p de superioridad	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primera radiación ósea								
Tiempo mediano (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
Cociente de riesgo (CI 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 maligna; SMR = tasa de morbilidad esquelética;
 †Valores p ajustados presentados para estudios 1, 2 y 3 (primer SRE y primer y subsecuente SRE puntos finales);
 *Aplica para todos los eventos esqueléticos en el tiempo; solamente eventos que ocurren \geq 21 días después del evento previo son contabilizados

Figure 1. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer EER durante el estudio

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL**

ZA - Zoledronic Acid 4 mg Q4W
 Dmab - Denosumab 120 mg Q4W



N=n

úmero de sujetos aleatorizados

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 preespecificados 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 95% fue de 0,95 [0,81; 1,11]), pacientes con cáncer de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL**

próstata (el cociente de riesgo y el IC 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 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 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 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180), y similar entre XGEVA y el ácido zoledrónico en otros tipos de tumores (cociente de riesgo [IC 95%] de 1,08 (0,90; 1,30); n = 894). Este estudio no controló para factores pronósticos ni tratamientos antineoplásicos de mieloma múltiple.

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

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 9,1 a 15 veces superiores 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.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL**

Como la actividad biológica del Denosumab en animales es específica para los primates no humanos, se utilizó la evaluación de ratones modificados genéticamente (genes inactivados), 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 (docetaxel) 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.

Primates adolescentes que recibieron dosis de Denosumab 15 veces (dosis de 50 mg/kg) y 2,7 veces (dosis de 10 mg/kg) la exposición del área bajo la curva (AUC) 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 noqueados que carecen de RANK o RANKL (1) tuvieron una ausencia de lactancia debido a la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lobulo-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 óseo, alteración en las placas de crecimiento y deterioro en la dentición en estudios realizados en ratas recién nacidas que recibieron inhibidores de RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la dosificación de inhibidores de RANKL (Véase sección de 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).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de Excipientes

Sorbitol
Acido Acético Glacial*
Hidróxido de sodio
Agua para inyecciones

* Buffer de Acetato está formado por la mezcla de acido acético con hidróxido de sodio.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vida de Anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones Especiales de Almacenamiento

Almacenar en un refrigerador (2°C – 8°C).

No congelar.

Conservar el frasco vial de vidrio en la caja externa a fin de protegerla de la luz directa.

No agitar.

Si se retira de refrigeración, XGEVA debe conservarse a una temperatura ambiente controlada (hasta 25°C (77°F)) en su empaque de cartulina original, y deberá utilizarse dentro de los 30 días siguientes.

Naturaleza y Contenido del Empaque

XGEVA es un producto estéril y libre de conservadores.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XGEVA SOLUCIÓN INYECTABLE 70 mg/mL

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 volver a introducir el frasco 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: CCDS04/IPI02

Fecha de emisión: Marzo 2012

XGEVA/PROLIA son marcas comerciales de Amgen Inc. licenciadas al grupo de compañías GlaxoSmithKline

