



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DENOSUMAB
XGEVA 70 mg/mL SOLUCION PARA INYECCION SUBCUTANEA P.B.1.327/14

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas. Otros fármacos que afectan la estructura ósea y la mineralización.

Código ATC: M05BX04.

3.1. Farmacodinamia

El ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B (RANKL, del inglés *Receptor Activator for Nuclear factor κ B Ligand*) se expresa como una proteína soluble o transmembrana. El RANKL es esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, el único tipo de célula responsable de la resorción ósea. El aumento de la actividad osteoclástica, estimulada por el RANKL, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea metastásica y mieloma múltiple. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide la interacción del RANKL con su receptor RANK. Esto se traduce en una disminución del número y la función de los osteoclastos, y en consecuencia, en una disminución de la resorción ósea y de la destrucción ósea inducida por el cáncer.

Los tumores de células gigantes de hueso se caracterizan por la expresión del ligando del RANK por células neoplásicas del estroma y por la expresión del RANK por células gigantes osteoclastos. En pacientes con tumor de células gigantes de hueso, denosumab se une al ligando del RANK, reduciendo significativamente o eliminando las células gigantes osteoclastos. Consecuentemente, la osteólisis se reduce y el estroma del tumor proliferativo se reemplaza por no proliferativo, diferenciándose un tejido denso en el nuevo hueso.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos no se han observado anticuerpos neutralizantes contra denosumab. Utilizando un inmunoanálisis sensible, < 1% de los pacientes tratados con denosumab durante un máximo de hasta 3 años dieron un resultado positivo para





anticuerpos de unión no neutralizantes sin indicios de alteración de la farmacocinética, de la toxicidad o de la respuesta clínica.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue del 62%.

Biotransformación

Denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos e hidratos de carbono como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine a través de mecanismos metabólicos hepáticos. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Eliminación

En sujetos con cáncer avanzado, que recibieron múltiples dosis de 120 mg cada 4 semanas, se observó una acumulación aproximadamente 2 veces mayor en las concentraciones séricas de denosumab y el estado de equilibrio se alcanzó al cabo de 6 meses, lo que coincide con una farmacocinética independiente del tiempo. En sujetos con mieloma múltiple que recibieron 120 mg cada 4 semanas, los niveles valle medianos variaron en menos del 8% entre los meses 6 y 12. En sujetos con tumor de células gigantes de hueso que recibieron 120 mg cada 4 semanas con dosis de carga en el día 8 y 15, los niveles de estado estacionario se alcanzaron en el primer mes de tratamiento. Entre las semanas 9 y 49, los niveles valle medianos variaron menos del 9%. En los sujetos que interrumpieron el tratamiento con 120 mg cada 4 semanas, la semivida media fue de 28 días (intervalo de 14 a 55 días).

Un análisis farmacocinético de la población no indicó cambios clínicamente significativos en la exposición sistémica de denosumab en estado de equilibrio en relación con la edad (de 18 a 87 años), el origen étnico (afrodescendientes, hispanos, asiáticos y caucásicos), el sexo o el tipo de tumor sólido o pacientes con mieloma múltiple. El aumento del peso corporal se asoció con disminuciones en la exposición sistémica y viceversa. Las alteraciones no se consideraron clínicamente relevantes, ya que los efectos farmacodinámicos basados en los marcadores de remodelado óseo fueron constantes en un amplio intervalo de pesos corporales.

Linealidad/No linealidad

Denosumab presentó una farmacocinética no lineal con una dosis superior respecto a una amplia gama de dosis, pero aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en exposiciones de dosis de 60 mg (o 1 mg/kg) y mayores. La no linealidad probablemente se debe a una vía importante de eliminación mediada por células diana saturable en concentraciones bajas.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia renal

En ensayos realizados con denosumab (60 mg, n= 55 y 120 mg, n= 32) en pacientes sin cáncer avanzado, pero con distintos grados de función renal, incluidos los pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de denosumab; en consecuencia, no se requiere el ajuste de dosis para insuficiencia renal. No es necesario realizar una monitorización de la función renal con XGEVA.

Insuficiencia hepática

No se realizó ningún ensayo específico en pacientes con insuficiencia hepática. En general, los anticuerpos monoclonales no se eliminan por metabolismo hepático. No se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de denosumab.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Los ensayos clínicos controlados de XGEVA en pacientes mayores de 65 años con neoplasias avanzadas con afectación ósea revelaron una eficacia y una seguridad similares entre los pacientes mayores y los más jóvenes. No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

No se evaluó el perfil farmacocinético en poblaciones pediátricas.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Como la actividad biológica de denosumab en animales es específica de los primates no humanos, la evaluación de ratones manipulados genéticamente (knockout) o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía RANK/RANKL, como OPG-Fc y RANK-Fc, se utilizaron para evaluar las propiedades farmacodinámicas de denosumab en modelos de roedores.

En modelos de ratones con metástasis óseas de cáncer de mama humano con receptores estrogénicos positivos y negativos, cáncer de próstata y cáncer de pulmón no microcítico, OPG-Fc redujo las lesiones osteolíticas, osteoblásticas y osteolíticas/osteoblásticas, retrasó la formación de metástasis óseas de novo y redujo el crecimiento tumoral esquelético. Cuando en estos modelos se combinó OPG-Fc con terapia hormonal (tamoxifeno) o quimioterapia (docetaxel), se produjo una inhibición aditiva del crecimiento tumoral esquelético en el cáncer de mama, próstata y pulmón, respectivamente.

En un modelo de ratón con tumor mamario inducido, RANK-Fc redujo la proliferación epitelial mamaria inducida por hormonas y retrasó la formación de tumores.

No se han evaluado las pruebas estándar para investigar el potencial genotóxico de denosumab, ya que estas pruebas no son relevantes para esta molécula.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Sin embargo, por su naturaleza, es poco probable que denosumab tenga potencial genotóxico.

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

En estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas en macacos, dosis de denosumab que provocaron una exposición sistémica de 2,7 hasta 15 veces mayor que la dosis recomendada en humanos no tuvieron impacto en la fisiología cardiovascular, la fertilidad masculina o femenina ni produjeron toxicidad en órganos diana específicos.

En un estudio en macacos que recibieron dosis de denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre de embarazo, las dosis de denosumab provocaron una exposición sistémica 9 veces mayor que la dosis recomendada en humanos, no indujo toxicidad materna ni daño fetal durante un período equivalente al primer trimestre, aunque los ganglios linfáticos fetales no se examinaron.

En otro estudio en macacos, que recibieron dosis de denosumab durante el embarazo, con exposiciones sistémicas 12 veces superiores a la dosis en humanos, se observó un incremento de nacimientos de fetos muertos y de mortalidad postnatal; crecimiento anormal del hueso, que dio lugar a una resistencia ósea disminuida, reducción de la hematopoyesis, y mala alineación dental; ausencia de los ganglios linfáticos periféricos; y disminución de crecimiento del recién nacido. No se ha establecido una dosis sin efecto adverso en la reproducción. Tras un período de 6 meses después del nacimiento, los cambios relacionados con el hueso, mostraron recuperación y no hubo ningún efecto en la dentición. Sin embargo, los efectos en los ganglios linfáticos y la mala alineación dental persistieron, y en un animal se observó una mineralización de mínima a moderada en múltiples tejidos (relación incierta con el tratamiento). No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos fueron poco frecuentes durante el parto. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal.

En estudios preclínicos de calidad ósea realizados en monos tratados con denosumab a largo plazo, la disminución del remodelado óseo se asoció con la mejora de la resistencia ósea y de la histología ósea normal.

En ratones macho modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética), sometidos a una fractura transcortical, denosumab retrasó la eliminación de cartílago y la remodelación del callo de la fractura en comparación con el grupo control, aunque no afectó negativamente a la fuerza biomecánica.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

En estudios preclínicos, los ratones knockout sin RANK o RANKL presentaron ausencia de lactación debido a la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante el embarazo) y mostraron una alteración en la formación de los ganglios linfáticos. Los ratones recién nacidos con inactivación genética del RANK/RANKL presentaron una disminución del peso corporal, una reducción del crecimiento óseo, placas de crecimiento alteradas y ausencia de dentición. También se observó una reducción del crecimiento óseo, placas de crecimiento alteradas y ausencia de dentición en estudios de ratas recién nacidas tratadas con inhibidores del RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la dosis de inhibidor del RANKL. En primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab 2,7 y 15 veces (dosis de 10 y 50 mg/kg) se observaron placas de crecimiento anómalas en la exposición clínica. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab puede alterar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas e inhibir la dentición

4. INDICACIONES

Tratamiento de la metástasis ósea en pacientes con cáncer de mama, cáncer de próstata y mieloma múltiple.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Cáncer de Mama, cáncer de próstata, mieloma múltiple

120 mg o 180 mg administrados en una inyección subcutánea una vez cada 4 o 12 semanas durante 6 meses.

Cáncer de próstata resistente a la castración

120 mg administrados en una inyección subcutánea una vez cada 4 semanas durante 12 meses.

5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La seguridad y la eficacia de XGEVA no se han establecido en pacientes pediátricos.

5.4. Modo de empleo o forma de administración.

Vía subcutánea.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Neoplasias benignas, malignas y no específicas (incl quistes y pólipos)

Frecuentes: Nuevas neoplasias primarias.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad al medicamento, reacciones anafilácticas.

Trastornos del metabolismo y nutrición

Muy frecuentes: Hipocalcemia.

Frecuentes: Hipofosfatemia.

Poco frecuentes: Hipercalcemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes de hueso.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuentes: Disnea.





Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea.

Frecuentes: Extracción dental.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Hiperhidrosis.

Poco frecuentes: Erupción liquenoide medicamentosa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes: Dolor musculoesquelético.

Frecuentes: Osteonecrosis mandibular.

Poco frecuentes: Fractura atípica del fémur.

No conocida: Osteonecrosis del conducto auditivo externo.

“Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos.

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, www.inhrr.gob.ve”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos, XGEVA se ha administrado en combinación con un tratamiento antineoplásico estándar y en sujetos que previamente recibieron bisfosfonatos.

No hubo alteraciones clínicamente relevantes en la concentración sérica ni en la farmacodinamia de denosumab (telopéptido N urinario ajustado a la creatinina, uNTx/Cr) con la quimioterapia concomitante y/o terapia hormonal o con la exposición previa a bisfosfonatos por vía intravenosa.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Todos los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, a no ser que presenten hipercalcemia.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Tras la interrupción del tratamiento, se deben monitorizar los signos y síntomas de hipercalcemia en los pacientes, considerar la evaluación periódica de la concentración de calcio en suero y reevaluar la necesidad de que el paciente reciba suplementos de calcio y vitamina D.

Realizar controles periódicos de pruebas de laboratorio (calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas y creatinina) y densitometría ósea.

La hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con denosumab. La hipocalcemia puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con XGEVA. Se debe monitorizar los niveles de calcio antes de administrar la dosis inicial de XGEVA, dentro de las dos semanas siguientes tras la administración de la dosis inicial, y en caso de sospecha de aparición de síntomas de hipocalcemia. Se debe considerar una monitorización adicional de los niveles de calcio en pacientes con alto riesgo de hipocalcemia, o si por el contrario está indicado en base a la condición clínica del paciente.

La hipocalcemia sintomática grave ha sido notificada en el ámbito post-comercialización (incluyendo casos con desenlace mortal), que ocurrieron en la mayoría de los casos en las primeras semanas de iniciar el tratamiento, aunque podría ocurrir posteriormente.

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) o en diálisis presentan un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. El riesgo de desarrollar hipocalcemia y elevaciones asociadas de hormona paratiroidea aumenta a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. El control regular de los niveles de calcio en estos pacientes es especialmente importante.

Se han notificado de forma frecuente casos de osteonecrosis mandibular (ONM) en pacientes que reciben denosumab.

El inicio del tratamiento/nuevo periodo de tratamiento se debe retrasar en los pacientes que presenten lesiones no curadas y abiertas en el tejido blando de la boca. Se recomienda la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo y una evaluación individual del beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con denosumab.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM se deben considerar los siguientes factores de riesgo:

- Potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para los compuestos muy potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulativa de tratamiento de resorción ósea.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

- Cáncer, comorbilidades (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), fumar.
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello.
- Higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, enfermedad dental preexistente, procedimientos dentales invasivos, (p. ej. extracciones dentales).

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, a someterse a revisiones dentales rutinarias y a notificar inmediatamente cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación, o úlceras que no se curan o que supuran durante el tratamiento con denosumab.

Mientras se esté en tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar únicamente después de considerarse detenidamente. Se deben evitar en periodos cercanos a la administración de XGEVA.

Se debe establecer el plan de manejo de los pacientes que desarrollen ONM en estrecha colaboración entre el médico que le trata y un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con XGEVA hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo contribuyentes.

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe tener en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab y presentan síntomas auditivos como infecciones crónicas de oído.

Se han notificado casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab. Las fracturas atípicas de fémur pueden ocurrir sin trauma o con trauma leve en la región subtrocantérea y diafisaria del fémur. Estos eventos se identifican mediante hallazgos radiográficos específicos. Las fracturas atípicas de fémur también se han notificado en pacientes que presentan ciertas comorbilidades (p. ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (p. ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin tratamiento con terapia antirresortiva. Las fracturas similares notificadas en asociación con bisfosfonatos son a menudo bilaterales; por lo tanto, se debe examinar el fémur contralateral en los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura de la diáfisis del fémur. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con XGEVA en los pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur hasta la evaluación del paciente en base a una





evaluación individual del beneficio/riesgo. Se debe aconsejar a los pacientes que si experimentan un dolor reciente o inusual en muslo, cadera o ingle durante el tratamiento con denosumab lo notifiquen.

Los pacientes que presenten estos síntomas se deben evaluar para descartar una fractura femoral incompleta.

XGEVA no está recomendado en pacientes con esqueleto en crecimiento. En este grupo de pacientes también se han notificado casos clínicamente significativos de hipercalcemia semanas o meses tras la interrupción del tratamiento.

Los pacientes tratados con XGEVA no deben ser tratados concomitantemente con otros medicamentos que contengan denosumab (para indicaciones en osteoporosis).

Los pacientes tratados con XGEVA no deberían ser tratados concomitantemente con bisfosfonatos.

8.2. Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de denosumab en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción.

No está recomendado el uso de XGEVA en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe recomendar a las mujeres a no quedarse embarazadas durante el tratamiento con XGEVA y al menos 5 meses después. Cualquier efecto de XGEVA es probable que sea mayor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ya que los anticuerpos monoclonales son transportados a través de la placenta de forma lineal mientras el embarazo progresa, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Los estudios en ratones knockout indican que la ausencia del RANKL durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posparto.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.





8.4. Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de XGEVA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Hipocalcemia grave sin tratar.
Lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal

10. SOBREDOSIS

No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos. XGEVA se ha administrado en estudios clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada 4 semanas y 120 mg cada semana durante 3 semanas.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2020

