

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yaxwer 120 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 120 mg de denosumab en no menos de 1,7 mililitros de solución (70 mg/ml).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG2 producido en una línea celular de mamífero (células de ovario de hámster chino) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido: Cada 1,7 ml de solución contiene 78 mg de sorbitol (E420) y 0,17 mg de polisorbato 20 (E 432).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea (ver sección 5.1).

Tratamiento de adultos y adolescentes con madurez esquelética con tumor de células gigantes de hueso que no es resecable o cuando sea probable que la resección quirúrgica implique morbilidad grave.

4.2 Posología y forma de administración

Yaxwer debe ser administrado bajo la responsabilidad de un profesional sanitario.

Posología

Todos los pacientes deben tomar suplementos de al menos 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diarios, a no ser que presenten hipercalcemia (ver sección 4.4).

Los pacientes tratados con Yaxwer deben recibir el prospecto y la tarjeta de información para el paciente.

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea

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

Tumor de células gigantes de hueso

La dosis recomendada de Yaxwer es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo con unas dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 de tratamiento del primer mes de la terapia.

Los pacientes incluidos en el estudio de fase II que se sometieron a una resección completa del tumor de células gigantes de hueso recibieron 6 meses adicionales de tratamiento tras la cirugía, conforme al protocolo del estudio.

Los pacientes con tumor de células gigantes de hueso se deben evaluar en intervalos regulares para determinar si continúan beneficiándose del tratamiento. En pacientes cuya enfermedad está controlada con Yaxwer, no se ha evaluado el efecto de la interrupción o cese del tratamiento; sin embargo, los datos limitados en estos pacientes no indican un efecto rebote tras la suspensión del tratamiento.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4 para las recomendaciones relativas a la monitorización del calcio, y secciones 4.8 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Yaxwer en pacientes pediátricos (edad < 18), excepto en adolescentes (12-17 años de edad) con madurez esquelética con tumor de células gigantes de hueso.

Yaxwer no está recomendado en pacientes pediátricos (edad < 18), excepto en adolescentes (12-17 años de edad) con madurez esquelética con tumor de células gigantes de hueso (ver sección 4.4).

El tratamiento en adolescentes con madurez esquelética con tumor de células gigantes de hueso que no es resecable o cuando sea probable que la resección quirúrgica implique morbilidad grave: la posología es la misma que en adultos.

La inhibición del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK, por sus siglas en inglés)/ligando del RANK (RANKL) en estudios con animales se ha asociado con la inhibición del crecimiento óseo y con la falta de aparición de la dentición, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la inhibición del RANKL (ver sección 5.3).

Forma de administración

Vía subcutánea.

Solución de Yaxwer 120 mg/1,7 ml en vial de un solo uso:

La administración del vial de 120 mg/1,7 ml debe ser realizada únicamente por un profesional sanitario.

Para consultar las instrucciones de uso, manipulación y eliminación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipocalcemia grave sin tratar (ver sección 4.4).

- Lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Suplementos de calcio y vitamina D

Todos los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, a no ser que presenten hipercalcemia (ver sección 4.2).

Hipocalcemia

La hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con Yaxwer. La hipocalcemia puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con Yaxwer. Se debe monitorizar los niveles de calcio (i) antes de administrar la dosis inicial de Yaxwer, (ii) dentro de las dos semanas siguientes tras la administración de la dosis inicial, (iii) en caso de sospecha de aparición de síntomas de hipocalcemia (ver sección 4.8 para los síntomas). Se debe considerar una monitorización adicional de los niveles de calcio durante el tratamiento en pacientes con factores de riesgo de hipocalcemia, o si por el contrario está indicado en base a la condición clínica del paciente.

Se debe animar a los pacientes a notificar los síntomas indicativos de hipocalcemia. Si se produce hipocalcemia mientras recibe Yaxwer, puede ser necesaria una suplementación adicional de calcio y una monitorización adicional.

En la fase de poscomercialización, se ha notificado hipocalcemia sintomática grave (incluyendo casos con desenlace mortal) (ver sección 4.8), la mayoría de los casos ocurrieron en las primeras semanas de iniciar el tratamiento, pero puede ocurrir posteriormente.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o que reciben diálisis presentan un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. El riesgo de desarrollar hipocalcemia y elevaciones concomitantes 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.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se ha notificado ONM con frecuencia en pacientes que reciben denosumab (ver sección 4.8).

El inicio del tratamiento/nuevo ciclo de tratamiento se debe retrasar en los pacientes con lesiones no curadas y abiertas en el tejido blando de la boca. Se recomienda una revisión dental con odontología preventiva y una evaluación individual del beneficio-riesgo antes del 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.
- cáncer, comorbilidades (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo.
- tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en 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 cicatrizan 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 y se deben evitar en periodos cercanos a la administración de denosumab.

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

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se ha notificado 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 que presentan síntomas auditivos, incluyendo infecciones crónicas de oído.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado fracturas atípicas de fémur en pacientes que reciben denosumab (ver sección 4.8). Las fracturas atípicas de fémur pueden ocurrir con un traumatismo leve o sin traumatismo en la región subtrocanterea y diafisaria del fémur. Estos eventos se caracterizan por 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 medicamentos (p. ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos acontecimientos también han ocurrido sin 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 denosumab en los pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur hasta la evaluación del paciente en base a una evaluación individual del beneficio-riesgo. Durante el tratamiento con denosumab, se debe aconsejar a los pacientes que informen de cualquier dolor nuevo o inusual en el muslo, cadera o ingle. Los pacientes que presenten estos síntomas se deben evaluar para descartar una fractura femoral incompleta.

Hipercalcemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes de hueso y en pacientes con esqueleto en crecimiento

Se ha notificado hipercalcemia clínicamente significativa, que ha requerido hospitalización y se ha complicado con lesión renal aguda, en pacientes tratados con denosumab por tumor de células gigantes de hueso, semanas o meses tras la interrupción del tratamiento.

Tras la interrupción del tratamiento, se deben monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de hipercalcemia, considerar la evaluación periódica de calcio sérico y reevaluar los requerimientos de suplementación de calcio y vitamina D del paciente (ver sección 4.8).

Yaxwer no está recomendado en pacientes con esqueleto en crecimiento (ver sección 4.2). También se ha notificado hipercalcemia clínicamente significativa en este grupo de pacientes de semanas a meses después de la interrupción del tratamiento.

Otras

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

Los pacientes tratados con Yaxwer no deben ser tratados concomitantemente con bisfosfonatos.

La neoplasia maligna en el tumor de células gigantes de hueso o la progresión a enfermedad metastásica es un acontecimiento infrecuente y un riesgo conocido en pacientes con tumor de células gigantes de hueso. Los pacientes se deben monitorizar para detectar signos radiológicos de malignidad, nueva radiolucencia u osteolisis. Los datos clínicos disponibles no sugieren un mayor riesgo de neoplasia maligna en pacientes con tumor de células gigantes de hueso tratados con denosumab.

Excipientes

Este medicamento contiene 78 mg de sorbitol en cada dosis (1,7 ml). Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

Este medicamento contiene 0,17 mg de polisorbato 20 en cada dosis (1,7 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene o su hijo tiene cualquier alergia conocida.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis (1,7 ml), esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción.

En los ensayos clínicos, denosumab se ha administrado en combinación con un tratamiento antineoplásico estándar y en pacientes que previamente recibieron bisfosfonatos. No hubo alteraciones clínicamente relevantes en la concentración sérica mínima ni en la farmacodinamia de denosumab (telopéptido N urinario ajustado a la creatinina, uNTX/Cr por sus siglas en inglés) por la quimioterapia concomitante y/o terapia hormonal o por la exposición previa a bisfosfonatos por vía intravenosa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de denosumab en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Yaxwer en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe recomendar a las mujeres no quedarse embarazadas durante el tratamiento con Yaxwer y al menos 5 meses después. Cualquier efecto de denosumab 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.

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 (ver sección 5.3). Debe tomarse una decisión sobre si abstenerse de la lactancia o de la terapia con Yaxwer teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el recién nacido/lactante y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad es consistente en todas las indicaciones aprobadas para Yaxwer.

Se ha notificado muy frecuentemente hipocalcemia tras la administración de denosumab, mayoritariamente dentro de las 2 primeras semanas. La hipocalcemia puede ser grave y sintomática (ver sección 4.8 – descripción de las reacciones adversas seleccionadas). Las disminuciones de calcio sérico generalmente se trataron de forma adecuada mediante el suplemento de calcio y vitamina D. Las reacciones adversas más frecuentes con denosumab son los dolores musculoesqueléticos. Se han observado comúnmente casos de osteonecrosis mandibular (ver sección 4.4 y sección 4.8 - descripción de reacciones adversas seleccionadas) en pacientes que toman denosumab.

Tabla de reacciones adversas

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas basadas en la tasa de incidencia en cuatro estudios clínicos de fase III, dos de fase II y en la experiencia poscomercialización (consulte la tabla 1): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, se enumeran las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea, mieloma múltiple o con tumor de células gigantes de hueso

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	Frecuentes	Neoplasia maligna primaria nueva ¹
Trastornos del sistema inmunológico	Raras Raras	Hipersensibilidad al medicamento ¹ Reacción anafiláctica ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes Frecuentes Poco frecuentes	Hipocalcemia ^{1, 2} Hipofosfatemia Hipercalcemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes de hueso ³
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes Frecuentes	Diarrea Extracción dental
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes	Hiperhidrosis Erupciones liquenoides inducidas por medicamentos ¹
Trastornos musculoesqueléticos y del	Muy frecuentes Frecuentes	Dolor musculoesquelético ¹ Osteonecrosis mandibular ¹

tejido conjuntivo	Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Fractura atípica de fémur ¹ Osteonecrosis del conducto auditivo externo ^{3,4}
-------------------	---	--

¹ Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

² Ver sección Otras poblaciones especiales

³ Ver sección 4.4

⁴ Efecto de clase

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

En los ensayos clínicos de prevención de eventos relacionados con el esqueleto (ERE), se ha observado una mayor incidencia de hipocalcemia entre los pacientes tratados con denosumab en comparación con ácido zoledrónico.

La mayor incidencia de hipocalcemia se observó en un ensayo fase III en pacientes con mieloma múltiple. La hipocalcemia se notificó en un 16,9% de los pacientes tratados con denosumab y en un 12,4% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se experimentó una disminución de grado 3 de las concentraciones séricas de calcio en el 1,4% de los pacientes tratados con denosumab y en el 0,6% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se experimentó una disminución de grado 4 de las concentraciones séricas de calcio en el 0,4% de los pacientes tratados con denosumab y en el 0,1% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

En tres ensayos clínicos de fase III con control activo en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea, se notificó hipocalcemia en el 9,6% de los pacientes tratados con denosumab y en el 5,0% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Se experimentó una disminución grado 3 de las concentraciones séricas de calcio en el 2,5% de los pacientes tratados con denosumab y en el 1,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se experimentó una disminución de grado 4 de las concentraciones séricas de calcio en el 0,6% de los pacientes tratados con denosumab y en el 0,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico (ver sección 4.4).

En dos ensayos clínicos de fase II de grupo único en pacientes con tumor de células gigantes de hueso, se notificó hipocalcemia en el 5,7% de los pacientes. Ninguno de los acontecimientos adversos se consideró grave.

En la fase de poscomercialización, se ha notificado hipocalcemia sintomática grave (incluyendo casos con desenlace mortal), la mayoría de los casos ocurrieron en las primeras semanas de iniciar el tratamiento. Ejemplos de manifestaciones clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y alteración del estado mental (incluyendo coma) (ver sección 4.4). Los síntomas de hipocalcemia en ensayos clínicos incluyeron parestesias o agarrotamiento muscular, contracciones, espasmos y calambres musculares.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

En los ensayos clínicos, la incidencia de ONM fue mayor con una duración más prolongada de la exposición; también se ha diagnosticado ONM tras la interrupción del tratamiento con denosumab, ocurriendo la mayoría de los casos dentro de los 5 meses después de la última dosis. Se excluyeron de los ensayos clínicos a los pacientes con un historial previo de ONM u osteomielitis de la mandíbula, patología dental o mandibular activa que requiere una cirugía oral, cirugía dental/oral no curada, o cualquier procedimiento dental invasivo planeado.

En los ensayos clínicos en prevención de ERE, se ha observado una mayor incidencia de ONM entre los pacientes tratados con denosumab en comparación con ácido zoledrónico. La mayor incidencia de ONM se observó en un ensayo de fase III en pacientes con mieloma múltiple. En la fase de tratamiento doble-ciego de este ensayo, la ONM se confirmó en un 5,9% de los pacientes tratados con denosumab (mediana de exposición de 19,4 meses; rango 1-52) y en el 3,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Al finalizar la fase de tratamiento doble-ciego de este ensayo, la incidencia ajustada por años-paciente de ONM confirmada en el grupo de denosumab (mediana de exposición de 19,4 meses; rango 1-52), fue del 2,0 por cada 100 años-paciente durante el primer año de tratamiento, 5,0 en el segundo año y 4,5 a partir de entonces. La mediana de tiempo hasta la ONM fue 18,7 meses (rango: 1-44).

En las fases primarias de tratamiento de tres ensayos clínicos de fase III con control activo en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea, se confirmó ONM en el 1,8% de los pacientes tratados con denosumab (mediana de exposición de 12,0 meses; rango: 0,1-40,5) y en el 1,3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Las características clínicas de estos casos fueron similares entre los grupos de tratamiento. Entre los pacientes con ONM confirmada, la mayoría (81% en ambos grupos de tratamiento) tenían antecedentes de extracciones dentales, higiene bucal deficiente y/o uso de implantes dentales. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo o habían recibido quimioterapia.

Los ensayos en pacientes con cáncer de mama o de próstata incluyeron una fase de extensión de tratamiento con denosumab (mediana de exposición global de 14,9 meses; rango: 0,1-67,2). Se confirmó ONM en el 6,9% de los pacientes con cáncer de mama y próstata durante la extensión de la fase de tratamiento.

La incidencia global ajustada por años-paciente de ONM confirmada fue del 1,1 por cada 100 años-paciente durante el primer año de tratamiento, 3,7 en el segundo año y del 4,6 a partir de entonces. La mediana de tiempo hasta ONM fue de 20,6 meses (rango: 4-53).

En un estudio observacional retrospectivo no aleatorizado llevado a cabo en 2 877 pacientes con cáncer tratados con denosumab o ácido zoledrónico en Suecia, Dinamarca y Noruega, se demostró que la proporción de incidencia a 5 años de ONM médicamente confirmada fue del 5,7% (IC del 95%: 4,4, 7,3; mediana de tiempo de seguimiento de 20 meses [rango 0,2-60]) en la cohorte de pacientes que recibieron denosumab, y del 1,4% (IC del 95%: 0,8, 2,3; mediana de tiempo de seguimiento de 13 meses [rango 0,1-60]) en una cohorte separada de pacientes que recibieron ácido zoledrónico. En pacientes que cambiaron de ácido zoledrónico a denosumab, la proporción de incidencia fue del 6,6% (IC del 95%: 4,2, 10,0; mediana de tiempo de seguimiento de 13 meses [rango 0,2 - 60]).

En un estudio de fase III en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual denosumab no está indicado), con una exposición más larga al tratamiento de hasta 7 años, la incidencia ajustada por años-paciente de ONM confirmada fue del 1,1 por cada 100 años-paciente durante el primer año de tratamiento, 3,0 en el segundo año y del 7,1 a partir de entonces.

En un ensayo clínico a largo plazo, de fase II, abierto, en pacientes con tumor de células gigantes de hueso (Estudio 6, ver sección 5.1), la ONM se confirmó en el 6,8% de los pacientes, incluido un adolescente (mediana de 34 dosis; rango 4-116). Al finalizar el ensayo, la mediana de tiempo del ensayo incluida la fase de seguimiento de seguridad fue de 60,9 meses (rango: 0-112,6). La incidencia ajustada por años-paciente de ONM confirmada fue de 1,5 por cada 100 años-paciente en total (0,2 por cada 100 años-paciente durante el primer año de tratamiento, 1,5 en el segundo año, 1,8 en el tercer año, 2,1 en el cuarto año, 1,4 en el quinto año y 2,2 a partir de entonces). La mediana de tiempo hasta la ONM fue de 41 meses (rango: 11-96).

El estudio 7 se llevó a cabo para continuar el seguimiento de los sujetos con tumor de células gigantes de hueso (GCTB, por sus siglas en inglés) que habían sido tratados en el estudio 6 durante 5 años adicionales o más. Se notificó ONM en 6 pacientes (11,8%) de los 51 pacientes expuestos con una mediana total de 42 dosis de denosumab. Tres de estos casos de ONM fueron médicamente confirmados.

Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el medicamento

En la fase de poscomercialización, se han notificado eventos de hipersensibilidad, incluidos eventos raros de reacciones anafilácticas, en pacientes que reciben denosumab.

Fracturas atípicas de fémur

En el programa global de ensayos clínicos, se han notificado de manera poco frecuente fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab y el riesgo se incrementaba conforme aumentaba la

duración del tratamiento. Estos eventos han ocurrido durante el tratamiento y hasta 9 meses tras haber interrumpido el tratamiento (ver sección 4.4).

En el programa de ensayos clínicos para GCTB, se han notificado de manera frecuente fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab. En el estudio 6, la incidencia confirmada de fracturas atípicas de fémur (AFF, por sus siglas en inglés) fue del 0,95% (5/526) en pacientes con tumor de células gigantes de hueso. En el estudio 7 de seguimiento, la incidencia confirmada de fracturas atípicas de fémur fue del 3,9% (2/51) en los pacientes expuestos a denosumab.

Dolor musculoesquelético

En la fase de poscomercialización, se ha notificado dolor musculoesquelético, incluidos casos graves, en pacientes tratados con denosumab. En los ensayos clínicos, el dolor musculoesquelético fue muy frecuente tanto en el grupo de tratamiento de denosumab como en el grupo de ácido zoledrónico. El dolor musculoesquelético que provocara la suspensión del tratamiento fue poco frecuente.

Nuevas neoplasias malignas primarias

En las fases primarias de tratamiento doble-ciego de cuatro ensayos clínicos de fase III con control activo en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea, se notificó nueva neoplasia maligna primaria en 54/3 691 (1,5%) de los pacientes tratados con denosumab (mediana de exposición de 13,8 meses; rango: 1,0-51,7) y en 33/3 688 (0,9%) de los pacientes tratados con ácido zoledrónico (mediana de exposición de 12,9 meses; rango: 1,0-50,8).

La incidencia acumulada al año fue del 1,1% para denosumab y del 0,6% para ácido zoledrónico, respectivamente.

No se evidenció ningún patrón relacionado con el tratamiento en cánceres individuales ni en los grupos de cáncer.

En pacientes con tumor de células gigantes de hueso, la incidencia de nuevas neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas con y sin afectación ósea, fue del 3,8% (20/526) en el estudio 6. En el estudio 7 de seguimiento, la incidencia fue del 11,8% (6/51) en los pacientes expuestos a denosumab.

Erupciones liquenoides inducidas por medicamentos

Se han notificado erupciones liquenoides inducidas por medicamentos en pacientes (p. ej., reacciones tipo liquen plano) en la fase de poscomercialización.

Población pediátrica

Denosumab se estudió en un ensayo abierto que reclutó a 28 adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso. En base a estos datos limitados, el perfil de los acontecimientos adversos pareció similar al de los adultos.

Se han notificado en la fase de poscomercialización, en pacientes pediátricos, casos de hipercalcemia clínicamente significativos, tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Otras poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En un estudio clínico en pacientes sin cáncer avanzado con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o que reciben diálisis, hubo un riesgo mayor de desarrollar hipocalcemia en ausencia de suplementación con calcio. El riesgo de desarrollar hipocalcemia durante el tratamiento con Yaxwer es mayor a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. En un estudio clínico en pacientes sin cáncer avanzado, el 19% de los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y el 63% de los pacientes en tratamiento con diálisis, desarrollaron hipocalcemia a pesar de la suplementación con calcio. La incidencia global de hipocalcemia clínicamente relevante fue de 9%.

En pacientes que reciben denosumab con insuficiencia renal grave o que reciben diálisis también se han observado aumentos concomitantes de la hormona paratiroidea. La monitorización de los niveles de

calcio y una adecuada ingesta de calcio y vitamina D es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Yaxwer es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>

Mecanismo de acción

El RANKL se expresa como una proteína soluble o transmembrana. El RANKL es esencial para la formación, la función y la 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 en el mieloma múltiple. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del número y la función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por el cáncer.

Los tumores de células gigantes de hueso se caracterizan por células estromales neoplásicas que expresan el ligando RANK y células gigantes tipo osteoclasto que expresan RANK. En pacientes con tumor de células gigantes de hueso, denosumab se une al ligando del RANK, reduciendo significativamente o eliminando las células gigantes tipo osteoclasto. Consecuentemente, la osteolisis se reduce y el estroma tumoral proliferativo se reemplaza por hueso nuevo densamente entrelazado, diferenciado y no proliferativo.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos de fase II realizados en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea, la administración subcutánea (SC) de denosumab administrada ya fuese cada 4 semanas o cada 12 semanas produjo una rápida reducción de los marcadores de resorción ósea (uNTX/Cr, CTx sérico), con reducciones medianas de aproximadamente el 80 % en uNTx/Cr producidas en el plazo de 1 semana, independientemente del tratamiento previo con bisfosfonatos o del valor basal de uNTX/Cr. En ensayos clínicos de fase III en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea, se mantuvieron reducciones medianas de uNTx/Cr de aproximadamente el 80 % a lo largo de 49 semanas de tratamiento con denosumab (120 mg cada 4 semanas).

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con denosumab pueden desarrollarse anticuerpos anti-denosumab. No se ha observado ninguna correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la farmacocinética, la respuesta clínica o de acontecimientos adversos.

Eficacia clínica y seguridad en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos

La eficacia y la seguridad de 120 mg de denosumab por vía SC cada 4 semanas o 4 mg de ácido zoledrónico (dosis ajustada a la función renal reducida) por vía I.V. cada 4 semanas se compararon en tres ensayos aleatorizados, doble ciego y con control activo en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea que nunca habían sido tratados con bisfosfonatos por vía I.V.: adultos con cáncer de mama (ensayo 1), otros tumores sólidos o mieloma múltiple (ensayo 2) y cáncer de próstata resistente a la castración (ensayo 3). En estos ensayos clínicos con control activo, se evaluó la seguridad en 5 931 pacientes. Los pacientes con antecedentes de ONM u osteomielitis de la mandíbula, una afección dental o mandibular activa que requería cirugía oral, cirugía dental/oral no cicatrizada o cualquier procedimiento dental invasivo planificado, no fueron elegibles para su inclusión en estos estudios. Las variables primarias y secundarias evaluaron la aparición de uno o más acontecimientos relacionados con el esqueleto (ERE). En estudios que demuestran la superioridad de denosumab frente a ácido zoledrónico, se ofreció a los pacientes denosumab en abierto en una fase de extensión de tratamiento de 2 años predefinida. Un ERE se definió como cualquiera de los siguientes eventos: fractura patológica (vertebral o no vertebral), radioterapia ósea (incluyendo el uso de radioisótopos), cirugía ósea o compresión medular.

Denosumab redujo el riesgo de desarrollar un ERE y de desarrollar múltiples EREs (primero y posteriores) en pacientes con metástasis óseas procedentes de tumores sólidos (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Resultados de eficacia en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea

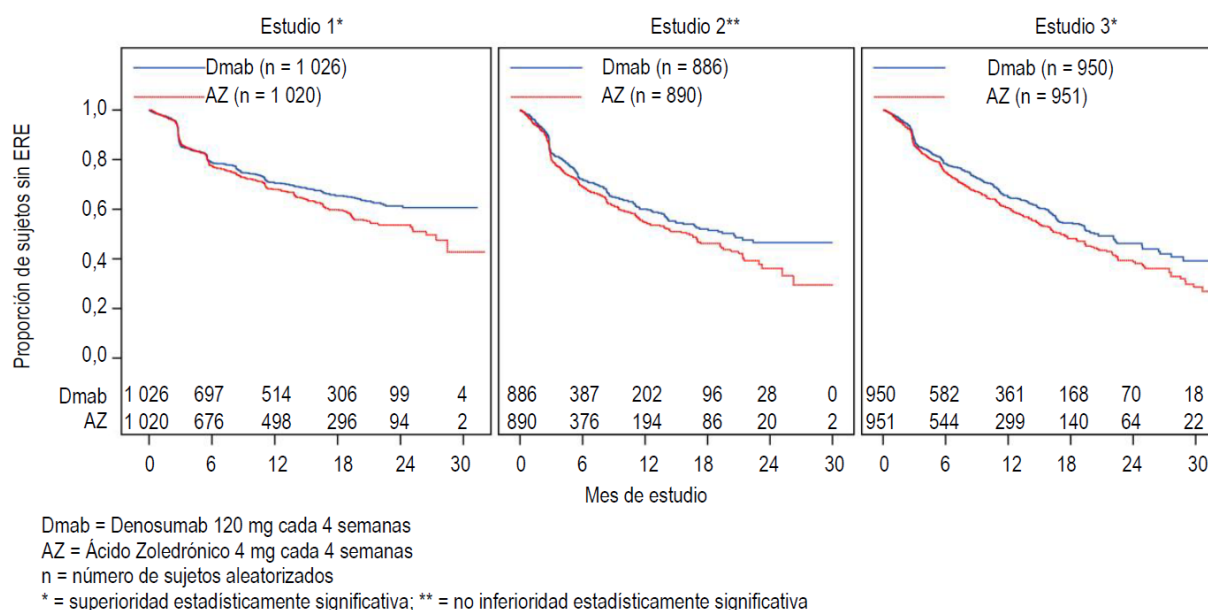
	Estudio 1 cáncer de mama		Estudio 2 otros tumores sólidos** o mieloma múltiple		Estudio 3 cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	denosumab	ácido zoledrónico	denosumab	ácido zoledrónico	denosumab	ácido zoledrónico	denosumab	ácido zoledrónico
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Primer ERE								
Mediana de tiempo (meses)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferencia en la mediana de tiempo (meses)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (IC del 95%) / RRR (%)	0,82 (0,71- 0,95) / 18		0,84 (0,71- 0,98) / 16		0,82 (0,71- 0,95) / 18		0,83 (0,76- 0,90) / 17	
Valores p de no inferioridad / superioridad	< 0,0001† / 0,0101†		0,0007† / 0,0619†		0,0002† / 0,0085†		< 0,0001 / < 0,0001	
Proporción de pacientes (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primer y posteriores ERE*								
Número medio/paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57

	Estudio 1 cáncer de mama		Estudio 2 otros tumores sólidos** o mieloma múltiple		Estudio 3 cáncer de próstata		Cáncer avanzado combinado	
	denosumab	ácido zoledrónico	denosumab	ácido zoledrónico	denosumab	ácido zoledrónico	denosumab	ácido zoledrónico
Razón de tasas (IC del 95%) / RRR (%)	0,77 (0,66- 0,89) / 23		0,90 (0,77- 1,04) / 10		0,82 (0,71- 0,94) / 18		0,82 (0,75- 0,89) / 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 ERE o HCM								
Mediana de tiempo (meses)	NR	25,2	19,0	14,	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (IC del 95%) / RRR (%)	0,82 (0,70- 0,95) / 18		0,83 (0,71- 0,97) / 17		0,83 (0,72- 0,96) / 17		0,83 (0,76- 0,90) / 17	
Valor p de superioridad	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primera radioterapia ósea								
Mediana de tiempo (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (IC del 95%) / RRR (%)	0,74 (0,59- 0,94) / 26		0,78 (0,63- 0,97) / 22		0,78 (0,66- 0,94) / 22		0,77 (0,69- 0,87) / 23	
Valor p de superioridad	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NA = no alcanzado; ND = no disponible; HCM = hipercalcemia maligna; SMR = tasa de morbilidad esquelética; HR = hazard ratio; RRR = reducción del riesgo relativo †Se presentan valores p ajustados para los estudios 1, 2 y 3 (variables del primer ERE y del primer y posteriores ERE); * Abarca todos los eventos esqueléticos a lo largo del tiempo; sólo se tienen en cuenta los eventos ocurridos ≥ 21 días después del evento previo.

** Incluidos el cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC, por sus siglas en inglés), el cáncer de células renales, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón microcítico, el cáncer de vejiga, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer genitourinario/GI y otros, excepto el cáncer de próstata y de mama.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer ERE durante el estudio



Progresión de la enfermedad y supervivencia global con metástasis ósea de tumores sólidos

La progresión de la enfermedad fue similar entre denosumab y ácido zoledrónico en los tres ensayos y en el análisis prespecificado de los tres ensayos combinados.

En los estudios 1, 2 y 3, la supervivencia global estuvo equilibrada entre denosumab y ácido zoledrónico en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea: pacientes con cáncer de mama (hazard ratio e IC del 95% fue de 0,95 [0,81- 1,11]), pacientes con cáncer de próstata (hazard ratio e IC del 95% fue de 1,03 [0,91- 1,17]) y pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple (hazard ratio e IC del 95% fue de 0,95 [0,83- 1,08]). Un análisis post-hoc en el ensayo 2 (pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple) se examinó la supervivencia global en los 3 tipos de tumores utilizados para la estratificación (cáncer de pulmón no microcítico, mieloma múltiple y otros). La supervivencia global fue mayor para denosumab en el cáncer de pulmón no microcítico (hazard ratio [IC del 95%] de 0,79 [0,65 - 0,95]; n = 702) y mayor para el ácido zoledrónico en el mieloma múltiple (hazard ratio [IC del 95%] de 2,26 [1,13 - 4,50]; n = 180) y similar entre denosumab y ácido zoledrónico en otros tipos de tumores (hazard ratio [IC del 95%] de 1,08 [0,90 - 1,30]; n = 894). Este ensayo no controló los factores pronósticos ni los tratamientos antineoplásicos. En un análisis prespecificado combinado de los ensayos 1, 2 y 3, la supervivencia global fue similar entre denosumab y ácido zoledrónico (hazard ratio e IC del 95%: 0,99 [0,91- 1,07]).

Efecto sobre el dolor

El tiempo hasta la mejora del dolor (es decir, una disminución ≥ 2 puntos respecto al nivel basal en la puntuación del peor dolor de BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*; Inventario Breve del Dolor – Versión Corta)) fue similar para denosumab y ácido zoledrónico en cada ensayo y en los análisis integrados. En un análisis post-hoc del conjunto de datos combinados, la mediana de tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en la puntuación del peor dolor), en pacientes con dolor leve o sin dolor a nivel basal, se retrasó con denosumab en comparación con ácido zoledrónico (198 frente a 143 días) (p = 0,0002).

Eficacia clínica en pacientes con mieloma múltiple

Denosumab se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado (1:1), doble-ciego, con control activo que comparaba denosumab con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, estudio 4.

En este ensayo, 1 718 pacientes con mieloma múltiple y al menos una lesión ósea fueron aleatorizados para recibir 120 mg de denosumab por vía subcutánea cada 4 semanas (Q4W) o 4 mg de ácido

zoledrónico por vía intravenosa (IV) cada 4 semanas (dosis ajustada según la función renal). La variable primaria fue demostrar la no inferioridad en el tiempo hasta la primera complicación ósea en el ensayo (ERE) en comparación con ácido zoledrónico. Las variables secundarias incluyeron la superioridad en el tiempo hasta la primera ERE, la superioridad en el tiempo hasta la primera y las sucesivas ERE, y la supervivencia global. Una ERE se definió como cualquiera de los siguientes acontecimientos: fractura patológica (vertebral o no vertebral), radioterapia ósea (incluido el uso de radioisótopos), cirugía ósea o compresión medular.

En ambos brazos del estudio, un 54,5% de los pacientes tuvieron la intención de someterse a un trasplante autólogo de células madre sanguíneas periféricas (CMSP o PBSC, por sus siglas en inglés), el 95,8% de los pacientes utilizaron/planificaron utilizar un agente novedoso frente al mieloma (las terapias novedosas incluyen bortezomib, lenalidomida o talidomida) en la primera línea de tratamiento, y el 60,7% de los pacientes habían presentado un ERE previo. El número de pacientes en ambos grupos del ensayo con estadio I, estadio II y estadio III según el sistema de estadificación ISS (International Staging System) al diagnóstico fue del 32,4 %, 38,2 % y 29,3 %, respectivamente.

La mediana del número de dosis administradas fue de 16 para denosumab y 15 para ácido zoledrónico. Los resultados de eficacia del estudio 4 se presentan en la figura 2 y en la tabla 3.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer ERE durante el estudio en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

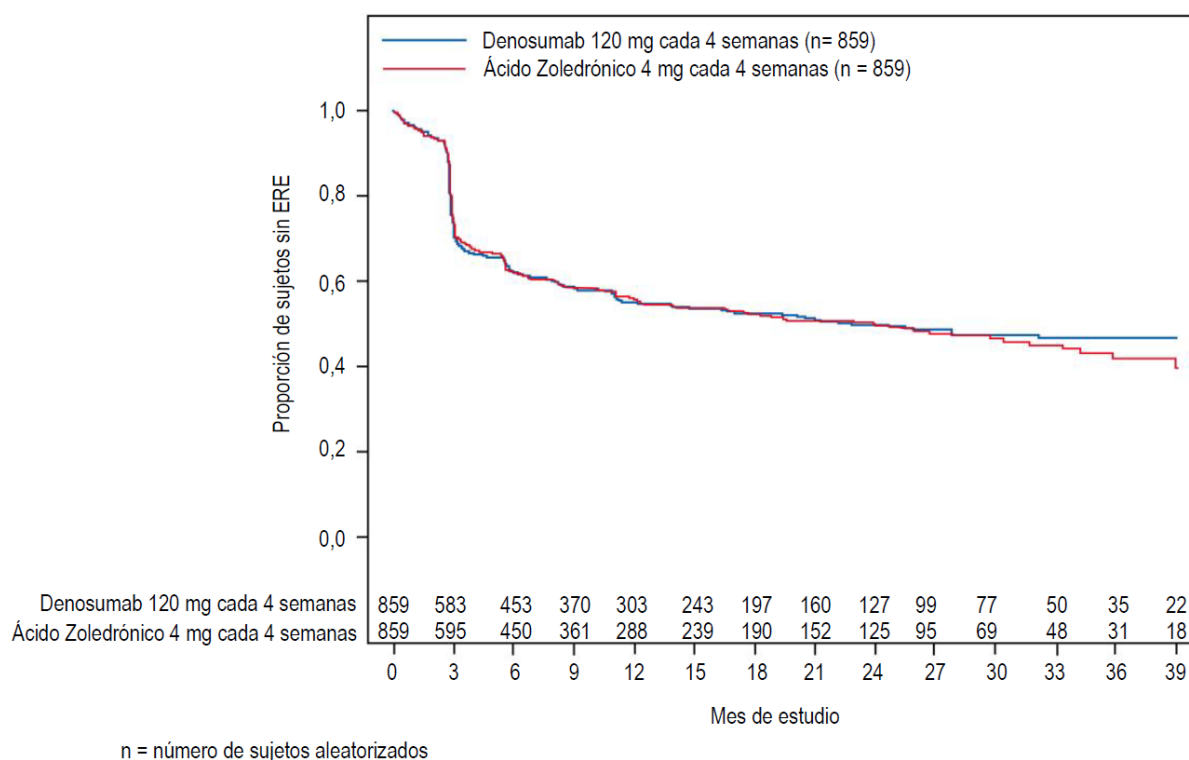


Tabla 3. Resultados de eficacia de denosumab en comparación con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico

	Denosumab (N = 859)	Zoledronic acid (N = 859)
Primer ERE		
Número de pacientes que han presentado EREs (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Tiempo medio hasta el ERE (meses)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Hazard ratio (95% CI)	0,98 (0,85; 1,14)	

	Denosumab (N = 859)	Zoledronic acid (N = 859)
Primer ERE y posteriores		
Número medio de eventos/paciente	0,66	0,66
Razón de tasas (IC del 95%)	1,01 (0,89; 1,15)	
Tasa de morbilidad esquelética por año	0,61	0,62
Primer ERE o HCM		
Mediana de tiempo (meses)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Hazard ratio (IC del 95%)	0,98 (0,85; 1,12)	
Primera radiación ósea		
Hazard ratio (IC del 95%)	0,78 (0,53; 1,14)	
Supervivencia global		
Hazard ratio (IC del 95%)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = no se puede estimar

HCM= hipercalemia maligna

Eficacia clínica y seguridad en adultos y adolescentes con esqueleto maduro con tumor de células gigantes del hueso

La seguridad y la eficacia de denosumab se estudiaron en dos ensayos de fase II abiertos, de un solo brazo (estudios 5 y 6), que reclutaron a 554 pacientes con tumor de células gigantes de hueso tanto no resecable o para los que la cirugía se asociaba con una morbilidad grave, y un estudio de fase IV abierto (estudio 7), prospectivo y multicéntrico, que proporcionó un seguimiento de la seguridad a largo plazo a los pacientes que completaron el estudio 6. Los pacientes recibieron 120 mg de denosumab por vía subcutánea cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg en los días 8 y 15. Los pacientes que interrumpieron denosumab pasaron a la fase de seguimiento de seguridad durante un mínimo de 60 meses.

Durante el seguimiento de seguridad se permitió volver a tratar con denosumab a pacientes que mostraron inicialmente una respuesta a denosumab (por ejemplo, en el caso de recurrencia).

El estudio 5 reclutó a 37 pacientes adultos con tumor de células gigantes del hueso confirmado histológicamente no resecable o recurrente. La variable principal del ensayo fue la tasa de respuesta, definida como una eliminación de al menos el 90% de las células gigantes en relación con el nivel basal (o una eliminación completa de las células gigantes en los casos en que las células gigantes constituyeran < 5% de las células tumorales), o la ausencia de progresión de la lesión diana mediante evaluaciones radiográficas en los casos en aquellos casos en los que no se disponía de histopatología. De los 35 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 85,7% (IC del 95%: 69,7; 95,2) obtuvieron una respuesta al tratamiento de denosumab. Los 20 pacientes (100%) con valoraciones histológicas cumplieron los criterios de respuesta. De los 15 pacientes restantes, las evaluaciones por radiografía de 10 (67%) no mostraron progresión de la lesión diana.

El estudio 6 reclutó a 535 adultos o adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso. De estos pacientes, 28 tenían entre 12 y 17 años de edad. Los pacientes se asignaron a una de las tres cohortes: la cohorte 1 incluyó pacientes con enfermedad quirúrgicamente insalvable (por ejemplo, lesiones sacras, espinales o múltiples, incluida metástasis pulmonar); la cohorte 2 incluyó pacientes con enfermedad quirúrgicamente salvable cuya cirugía programada estaba asociada a morbilidad grave (por ejemplo, resección articular, amputación de miembro o hemipelvectomía); la cohorte 3 incluyó pacientes que participaron previamente en el estudio 5 y que pasaron a este estudio. El objetivo principal fue evaluar el perfil de seguridad de denosumab en pacientes con tumor de células gigantes de hueso. Las variables secundarias del estudio incluyeron el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (según la valoración del investigador) para la cohorte 1 y la proporción de pacientes sin cirugía en el mes 6 para la cohorte 2.

En el análisis final de la cohorte 1, 28 de los 260 pacientes tratados (10,8%) tuvieron progresión de la enfermedad. En la cohorte 2, 219 de los 238 (92,0%; IC del 95%: 87,8%, 95,1%) pacientes evaluables tratados con denosumab no se habían sometido a cirugía en el mes 6. De los 239 pacientes de la cohorte 2 con localización de lesión diana basal o localización en el estudio fuera de los pulmones o de el tejido blando, un total de 82 pacientes (34,3%) lograron evitar la cirugía durante el estudio. En total, los resultados de eficacia en adolescentes con esqueleto maduro fueron similares a los observados en adultos.

El estudio 7 reclutó a 85 pacientes adultos que previamente habían estado inscritos y habían completado el estudio 6. Se permitió que los pacientes recibieran tratamiento con denosumab para el tumor de células gigantes de hueso, y todos los pacientes fueron monitorizados durante 5 años. El objetivo principal fue evaluar el perfil de seguridad a largo plazo de denosumab en pacientes con tumor de células gigantes de hueso.

Efecto sobre el dolor

En el análisis final de las cohortes 1 y 2 combinadas, se notificó una reducción clínicamente significativa del peor dolor (es decir, disminución > 2 puntos respecto al nivel basal) para 30,8% de pacientes en riesgo (es decir, aquellos que tenían una puntuación del peor dolor ≥ 2 al nivel basal) en 1 semana de tratamiento, y $\geq 50\%$ a la semana 5. Estas mejoras del dolor se mantuvieron en las evaluaciones siguientes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene denosumab en todos los grupos de la población pediátrica en para la prevención de acontecimientos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas y en los subgrupos de la población pediátrica menores de 12 años para el tratamiento del tumor de células gigantes del hueso (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

En el estudio 6, denosumab se ha evaluado en un subgrupo de 28 pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con tumor de células gigantes de hueso que habían alcanzado madurez esquelética definida por presentar al menos 1 hueso largo maduro (p ej., placa de crecimiento epifisaria cerrada del húmero) y peso corporal ≥ 45 kg. Un paciente adolescente con enfermedad quirúrgicamente insalvable (N = 14) presentó recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento inicial. Trece de los 14 pacientes con enfermedad quirúrgicamente salvable cuya cirugía programada estaba asociada con morbilidad grave no se habían sometido a cirugía en el mes 6.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

Biotransformación

Denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos e hidratos de carbono como las inmunoglobulinas nativas 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, lo que resulta en su degradación a pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Eliminación

En pacientes 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 estacionario se alcanzó al cabo de 6 meses, lo que coincide con una farmacocinética independiente del tiempo. En pacientes con mieloma múltiple que recibieron 120 mg cada 4 semanas, la mediana de los niveles valle varió menos de un 8% entre los meses 6 y 12. En pacientes con tumor de células gigantes de hueso que recibieron 120 mg cada 4 semanas con dosis de carga en los días 8 y 15, los niveles de estado estacionario se alcanzaron en el primer mes de tratamiento. Entre las semanas 9 y 49, la mediana de los niveles valle varió en menos del 9%. En los pacientes 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 estacionario en relación con la edad (de 18 a 87 años), la raza/etnia (negros, hispanos, asiáticos y caucásicos), el sexo o los tipos de tumores sólidos 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 recambio óseo fueron constantes en un amplio rango de pesos corporales.

Linealidad/No linealidad

Denosumab mostró una farmacocinética no lineal con la dosis en un amplio intervalo de dosis, pero con incrementos en la exposición aproximadamente proporcionales a la dosis para dosis de 60 mg (o 1 mg/kg) y mayores. La no linealidad se debe probablemente a una vía de eliminación mediada por su diana saturable, relevante a bajas concentraciones.

Insuficiencia renal

En estudios de 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 en caso de insuficiencia renal. No es necesario realizar una monitorización de la función renal con la dosis de denosumab.

Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios específicos en pacientes con insuficiencia hepática. En general, los anticuerpos monoclonales no se eliminan a través de mecanismos metabólicos hepáticos. No se espera que la farmacocinética de denosumab se vea afectada por la insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Los estudios clínicos controlados de denosumab en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea mayores de 65 años revelaron una eficacia y seguridad similares en los pacientes de edad avanzada y en los más jóvenes. No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

En adolescentes con esqueleto maduro (12-17 años de edad) con tumor de células gigantes de hueso que recibieron 120 mg cada 4 semanas con una dosis de carga en los días 8 y 15, la farmacocinética de denosumab fue similar a la observada en pacientes adultos con GCTB.

5.3 Datos preclínicos 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 murinos 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 OPG-Fc se combinó con terapia hormonal (tamoxifeno) o quimioterapia (docetaxel) en estos modelos, se produjo una inhibición aditiva del crecimiento tumoral esquelético en el cáncer de mama, próstata y pulmón, respectivamente. En un modelo murino con tumor mamario inducido, RANK-Fc redujo la proliferación epitelial mamaria inducida por hormonas y retrasó la formación tumoral.

No se han evaluado las pruebas estándar para investigar el potencial genotóxico de denosumab, ya que tales pruebas no son relevantes para esta molécula. Sin embargo, debido a 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 única y repetida en monos cynomolgus, las dosis de denosumab que dieron lugar a exposiciones sistémicas entre 2,7 y 15 veces superiores a la dosis recomendada en humanos no tuvieron impacto en la fisiología cardiovascular, la fertilidad masculina o femenina, ni produjeron toxicidad específica en órganos diana.

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

En otro estudio en monos cynomolgus, que recibieron dosis de denosumab durante el embarazo, con exposiciones sistémicas 12 veces superiores a la dosis en humanos, se observaron un aumento de nacimientos de fetos muertos y de mortalidad postnatal; crecimiento óseo anormal que resultó en una disminución de la resistencia ósea, reducción de la hematopoyesis, y mala alineación dental; ausencia de los ganglios linfáticos periféricos; y disminución de crecimiento del recién nacido. No se estableció un nivel sin efectos adversos observados para los efectos reproductivos. Tras un periodo de 6 meses después del nacimiento, los cambios óseos mostraron recuperación y no se observó efecto sobre la erupción dentaria. Sin embargo, los efectos sobre los ganglios linfáticos y la mala alineación dental persistieron, y se observó mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos en un animal (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 en monos tratados a largo plazo con denosumab, la disminución del recambio óseo se asoció con una mejora en la resistencia ósea y una histología ósea normal.

En ratones macho modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética o ratones *knockin*), sometidos a una fractura transcortical, denosumab retrasó la eliminación del cartílago y el remodelado del callo de fractura en comparación con el grupo control, pero la resistencia biomecánica no se vio afectada negativamente.

En estudios preclínicos, los ratones *knockout* que carecían de RANK o RANKL presentaron ausencia de lactancia debido a la inhibición de la maduración de la glándula mamaria (desarrollo lóbulo-alveolar de la glándula mamaria durante el embarazo) y mostraron una alteración en la formación de los ganglios linfáticos. Los ratones *knockout* neonatales para RANK/RANKL presentaron peso

corporal disminuido, crecimiento óseo reducido, placas de crecimiento alteradas y ausencia de erupción dentaria.

El crecimiento óseo reducido, las placas de crecimiento alteradas y la erupción dentaria deficiente también se observaron en estudios con ratas neonatales a las que se administraron inhibidores de RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al interrumpir la administración del inhibidor de RANKL. En primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab a exposiciones 2,7 y 15 veces la exposición clínica (dosis de 10 y 50 mg/kg) se observaron placas de crecimiento anómalas. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab puede alterar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas y puede inhibir la erupción dentaria.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial*

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)*

Sorbitol (E420)

Polisorbato 20 (E432)

Agua para preparaciones inyectables

* El tampón de acetato se forma mezclando ácido acético con hidróxido de sodio

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez fuera de la nevera, Yaxwer puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 30 días en el envase original y en el envase exterior para protegerlo de la luz. Se debe utilizar dentro de este plazo de 30 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase <y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación>

La solución de 1,7 ml se presenta en un vial de inyección de vidrio transparente (vidrio tipo I según Ph. Eur.), sellado con tapón de goma de bromobutilo recubierto con una capa fluorada y una tapa abatible de plástico con cierre de aluminio.

Tamaños de envase de uno, tres o cuatro.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

- Antes de la administración, la solución de Yaxwer debe inspeccionarse visualmente. No inyecte la solución si contiene partículas o está turbia o descolorida.
- No agitar.
- Para evitar molestias en el lugar de inyección, deje que el vial alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección e inyecte lentamente.
- Debe inyectarse el contenido completo del vial.
- Se recomienda una aguja de calibre 27 para la administración de denosumab.
- No reinserte la aguja en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1934/001
EU/1/25/1934/002
EU/1/25/1934/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: {DD/mes/AAAA}

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Hungria

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Hungria

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC deberá asegurarse de que se implemente una tarjeta de información para el paciente sobre osteonecrosis mandibular.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Yaxwer 120 mg solución inyectable
denosumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), sorbitol (E420), polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

1 vial de un solo uso
3 viales de un solo uso
4 viales de un solo uso

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
No agitar.

Código QR a incluir:
www.yaxwerinfo.com

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Para un solo uso.

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1934/001 1 vial de un solo uso

EU/1/25/1934/002 3 vial de un solo uso

EU/1/25/1934/003 4 vial de un solo uso

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Yaxwer 120 mg solución inyectable

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Yaxwer 120 mg inyectable
denosumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1,7 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Yaxwer 120 mg solución inyectable denosumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Su médico le proporcionará una tarjeta de información para el paciente, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes y durante su tratamiento con Yaxwer.

Contenido del prospecto

1. Qué es Yaxwer y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Yaxwer
3. Cómo usar Yaxwer
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Yaxwer
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Yaxwer y para qué se utiliza

Yaxwer contiene denosumab, una proteína (anticuerpo monoclonal) que actúa para ralentizar la destrucción ósea causada por la diseminación del cáncer al hueso (metástasis ósea) o por tumor de células gigantes de hueso.

Yaxwer se utiliza en adultos con cáncer avanzado para prevenir complicaciones graves causadas por metástasis ósea (p. ej., fractura, compresión en la médula espinal o la necesidad de recibir radioterapia o cirugía).

Yaxwer también se utiliza para tratar el tumor de células gigantes de hueso, que no se puede tratar con cirugía o cuando la cirugía no es la mejor opción, en adultos y adolescentes cuyos huesos han dejado de crecer.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Yaxwer

No use Yaxwer

- si es alérgico a denosumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Su profesional sanitario no le administrará Yaxwer si tiene un nivel muy bajo de calcio en su sangre que no ha sido tratado.

Su profesional sanitario no le administrará Yaxwer si tiene heridas sin cicatrizar producidas por cirugía dental o bucal.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de recibir Yaxwer.

Suplementos de calcio y vitamina D

Debe tomar suplementos de calcio y vitamina D mientras está siendo tratado con Yaxwer a menos que el nivel de calcio en su sangre sea elevado. Su médico le informará al respecto. Si el nivel de calcio en su sangre es bajo, su médico podrá decidir administrarle suplementos de calcio antes de iniciar el tratamiento con Yaxwer.

Niveles bajos de calcio en sangre

Informe inmediatamente a su médico si presenta espasmos, sacudidas o calambres en los músculos y/o entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos, de los pies o alrededor de la boca y/o convulsiones, confusión o pérdida del conocimiento mientras está siendo tratado con Yaxwer. Es posible que tenga niveles bajos de calcio en sangre.

Insuficiencia renal

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas renales graves, insuficiencia renal o si ha necesitado diálisis, ya que esto puede aumentar su riesgo de presentar niveles bajos de calcio en sangre, especialmente si no toma suplementos de calcio.

Problemas con la boca, los dientes y la mandíbula

Se ha notificado de forma frecuente un efecto adverso denominado osteonecrosis mandibular (daño en el hueso de la mandíbula) en pacientes que inyecciones de denosumab para las afecciones relacionadas con el cáncer (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas). La osteonecrosis mandibular también puede ocurrir después de interrumpir el tratamiento.

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

- Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico/enfermero (profesional sanitario) si tiene algún problema en su boca o dientes. Su médico debe retrasar el inicio de su tratamiento si tiene heridas sin cicatrizar en su boca a causa de procedimientos dentales o cirugía oral. Su médico puede recomendarle un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Yaxwer.
- Mientras esté siendo tratado, debe mantener una buena higiene bucal y acudir a revisiones dentales periódicas. Si usa prótesis dentales, debe asegurarse de que estas se ajustan adecuadamente.
- Si está recibiendo tratamiento dental o se someterá a una cirugía dental (p. ej., extracciones de dientes), informe a su médico sobre su tratamiento dental e informe a su dentista que está siendo tratado con Yaxwer.
- Contacte inmediatamente con su médico y dentista si presenta cualquier problema con la boca o los dientes, como dientes flojos, dolor o inflamación, úlceras que no curan o que supuran, ya que estos podrían ser signos de osteonecrosis mandibular.

Pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia, tomando esteroides o medicamentos anti-angiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), que se someten a una cirugía dental, que no reciben atención dental de forma regular, que tienen enfermedad en las encías o que son fumadores, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular.

Fracturas inusuales del hueso del muslo

Algunas personas han desarrollado fracturas inusuales en el hueso del muslo mientras están siendo tratadas con denosumab. Contacte con su médico si experimenta dolor nuevo o inusual en su cadera, ingle o muslo.

Niveles altos de calcio en sangre tras interrumpir el tratamiento con Yaxwer

Algunos pacientes con tumores de células gigantes de hueso han desarrollado niveles altos de calcio en sangre semanas o meses tras la interrupción del tratamiento. Su médico le controlará para detectar signos y síntomas de niveles elevados de calcio tras dejar de recibir Yaxwer.

Niños y adolescentes

Yaxwer no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años de edad excepto para adolescentes con tumor de células gigantes de hueso cuyos huesos han dejado de crecer. No se ha estudiado el uso de Yaxwer en niños y adolescentes con otros tipos de cáncer que se han propagado a los huesos.

Otros medicamentos y Yaxwer

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta.

Es especialmente importante que informe a su médico si está siendo tratado con:

- otro medicamento que contenga denosumab
- un bisfosfonato.

No deberá tomar Yaxwer junto con otros medicamentos que contengan denosumab o bisfosfonatos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Yaxwer no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que podría estarlo o tiene intención de quedarse embarazada. No se recomienda utilizar Yaxwer si está embarazada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces mientras están siendo tratadas con Yaxwer y durante al menos 5 meses después de interrumpir el tratamiento con Yaxwer.

Si queda embarazada durante el tratamiento con Yaxwer o en los 5 meses posteriores a su interrupción, informe a su médico.

Se desconoce si Yaxwer se excreta en la leche materna. Es importante que informe a su médico si está en periodo de lactancia o planea hacerlo. Su médico le ayudará a decidir si debe interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Yaxwer, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de Yaxwer para usted.

Si está amamantando durante el tratamiento con Yaxwer, informe a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Yaxwer no tiene o tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Yaxwer contiene sorbitol, polisorbato 20 y sodio

Este medicamento contiene 78 mg de sorbitol en cada dosis (1,7 ml).

Este medicamento contiene 0,17 mg de polisorbato 20 en cada dosis (1,7 ml). Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen cualquier alergia conocida.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis (1,7 ml); esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Yaxwer

Yaxwer debe ser administrado bajo la responsabilidad de un profesional sanitario.

La dosis recomendada de Yaxwer es 120 mg administrados una vez cada 4 semanas, en una única inyección bajo la piel (subcutánea). Yaxwer será inyectado en el muslo, el abdomen o la parte superior

del brazo. Si está siendo tratado para el tumor de células gigantes de hueso, usted recibirá una dosis adicional 1 semana y 2 semanas después de la primera dosis.

No agitar.

También, debe tomar suplementos de calcio y vitamina D mientras esté siendo tratado con Yaxwer, a menos que tenga un exceso de calcio en la sangre. Su médico se lo comentará.

Si tiene cualquier pregunta sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico inmediatamente si desarrolla cualquiera de estos síntomas mientras está siendo tratado con Yaxwer (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- espasmos, sacudidas, calambres en los músculos, entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos, de los pies o alrededor de la boca y/o convulsiones, confusión o pérdida del conocimiento. Estos podrían ser síntomas de que tienes concentraciones bajas de calcio en la sangre. El calcio bajo en la sangre también puede conducir a un cambio en el ritmo cardíaco denominado prolongación del QT, que es visto mediante el electrocardiograma (ECG).

Informe a su médico y dentista inmediatamente si experimenta cualquiera de estos síntomas mientras está siendo tratado con Yaxwer o tras interrumpir el tratamiento (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- dolor persistente en la boca y/o mandíbula, y/o hinchazón o no cicatrización de heridas en la boca o mandíbula, secreción, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o el aflojamiento de un diente podrían ser síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).

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

- dolor de huesos, articulaciones, y/o músculos, que a veces es intenso,
- dificultad para respirar,
- diarrea.

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

- concentraciones bajas de fosfato en la sangre (hipofosfatemia),
- extracción de un diente,
- excesiva sudoración,
- en pacientes con cáncer avanzado: desarrollo de otra forma de cáncer.

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

- concentraciones altas de calcio en la sangre (hipercalcemia) tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes de hueso,
- dolor nuevo o inusual en la cadera, ingle o muslo (esto puede ser una indicación temprana de una posible fractura del hueso del muslo),
- erupción en la piel o úlceras en la boca (erupciones liquenoides inducidas por medicamentos).

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- reacciones alérgicas (p. ej. sibilancias o dificultad para respirar, hinchazón de la cara, labios, lengua, garganta u otras partes del cuerpo, erupción, picor o urticaria en la piel). En casos raros, las reacciones alérgicas pueden ser graves.

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

- consulte a su médico si tiene dolor de oído, el oído le supura, y/o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Yaxwer

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta la caja y el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Mantener el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

El vial puede dejarse fuera de la nevera a temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección. Esto hará que la inyección sea más cómoda.

Una vez fuera de la nevera, Yaxwer puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 30 días en el envase original y el envase exterior para protegerlo de la luz. Se debe utilizar dentro de este plazo de 30 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Yaxwer

- El principio activo es denosumab. Cada vial contiene 120 mg de denosumab en 1,7 ml de solución (correspondiente a 70 mg/ml).
- Los demás excipientes son ácido acético glacial, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 20 (E432) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Yaxwer es una solución inyectable (inyectable).

Yaxwer es una solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta, libre de partículas visibles.

La solución de 1,7 ml se presenta en un vial de inyección de vidrio transparente (vidrio tipo I según Ph. Eur.) sellado con tapón de goma de bromobutilo recubierto con una capa fluorada y una tapa abatible de plástico con cierre de aluminio.

Cada envase contiene uno, tres o cuatro viales de un solo uso.

No todos los tamaños de envases están comercializados.

Titular de la autorización de comercialización

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest
Hungria

Responsable de la fabricación

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Hungria

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este producto está también disponible escaneando el código QR incluido más abajo o en el embalaje exterior con el móvil. La misma información está también disponible en la siguiente URL: www.yaxwerinfo.com

Código QR a incluir

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

- Antes de la administración, la solución de Yaxwer debe inspeccionarse visualmente. No inyecte la solución si contiene partículas visibles, está turbia o descolorida.
- No agitar.
- Para evitar malestar en el lugar de la inyección, deje que el vial alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección e inyecte lentamente.
- Debe inyectarse el contenido completo del vial.
- Se recomienda una aguja de calibre 27 para la administración de denosumab.
- No inserte la aguja en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.