

Clonomab® Denosumab 70 mg/ml

Solución inyectable

Vía de administración: subcutánea

Venta bajo receta

INDUSTRIA ESPAÑOLA

FÓRMULA
Cada vial de solución inyectable de **Clonomab**® 70 mg/ml contiene: Denosumab 120 mg, Excipientes: sorbitol, ácido acético glacial, polisorbato 20, hidróxido de sodio, agua para inyectables c.s.p. 1,7 ml. **Este medicamento es Libre de Gluten.**

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea, código ATC: M05BX04.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos

Clonomab® está indicado para la prevención de eventos óseos en pacientes con mieloma múltiple y en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.

Tumor óseo de células gigantes

Clonomab® está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes con esqueleto maduro, con tumor óseo de células gigantes no resecable o cuya resección quirúrgica puede causar morbilidad severa.

Hipercalcemia maligna

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

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que está dirigido y se une con gran afinidad y especificidad, al ligando RANK (RANKL), evitando así la activación de su único receptor, el RANK, que se encuentra en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. El ligando de RANK existe como una proteína transmembrana o una proteína soluble. El ligando de RANK es esencial en la formación, la función y la supervivida de los osteoclastos, el único tipo celular responsable de la resorción ósea. El aumento en la actividad de los osteoclastos, estimulada por el ligando RANK, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea en los tumores metastásicos y el mieloma múltiple. La prevención de la interacción de ligando RANK-RANK resulta en una reducción en el número de osteoclastos y su función, disminuyendo así la resorción ósea, la liberación del calcio del hueso y la destrucción ósea inducida por cáncer. Los tumores óseos de células gigantes se caracterizan por células estromales expresando RANKL y células gigantes tipo osteoclastos expresando el receptor RANK. En pacientes con tumor óseo de células gigantes, Denosumab se une al ligando RANKL, reduciendo o eliminando significativamente las células gigantes tipo osteoclastos. Por consiguiente, se reduce la osteólisis y el estroma tumoral proliferativo es reemplazado con hueso denso esponjoso nuevo, no proliferativo, diferenciado.

En un estudio fase 2, en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas que no habían recibido previamente tratamiento intravenoso (IV) con bifosfonatos, 120 mg de Denosumab subcutáneo (SC) cada 4 semanas (Q4W) resultó en una rápida reducción en los marcadores de resorción ósea (uNTX/creatinina y CTx en suero), con una mediana de reducción de 82% en uNTX/Cr en un plazo de 1 semana. Se mantuvieron las reducciones en los marcadores de recambio óseo, con medianas de reducción de uNTX/Cr de 74% a 82% de la semana 2 a 25 de una dosificación continua de 120 mg cada 4 semanas. En estudios fase 3, 2075 pacientes con cáncer avanzado (mama, próstata, mieloma múltiple u otros tumores sólidos) presentaron medianas de reducción de aproximadamente 80% en la relación uNTX/Cr respecto al basal después de 3 meses de tratamiento con Denosumab.

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

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

En un estudio fase 2, en pacientes con tumor óseo de células gigantes, que recibieron 120 mg de Denosumab SC cada 4 semanas con dosis adicionales los días 8 y 15, se observaron medianas de reducción en uNTX/Cr y sCTx de aproximadamente 80% en la semana 9. Se mantuvieron reducciones en los marcadores de recambio óseo, cuyas medianas fueron de 56% a 77% para uNTX/Cr y de 79% a 83% para sCTx de las semanas 5 a 25 de administración continua de 120 mg cada 4 semanas.

Immunogenicidad

En estudios clínicos, no se han observado anticuerpos neutralizantes para Denosumab. Utilizando un inmunoensayo sensible, <1% de los pacientes tratados con Denosumab presentaron resultados positivos para anticuerpos de fijación no neutralizantes, sin indicios de alteración en el perfil farmacocinético, respuesta farmacodinámica o en el perfil de toxicidad.

Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue de 62%. Denosumab presentó un perfil farmacocinético no lineal en un amplio rango de dosis, pero con incrementos aproximadamente proporcionales para dosis de 60 mg (6 1 mg/kg) y superiores. En pacientes con cáncer avanzado que recibieron dosis múltiples de 120 mg cada 4 semanas, se observó una acumulación aproximada del doble en las concentraciones séricas de Denosumab y el estado estacionario se alcanzó a los 6 meses, lo cual es consistente con el perfil farmacocinético independiente del tiempo. En pacientes con mieloma múltiple que recibieron 120 mg cada 4 semanas, la mediana de los niveles mínimos varió en menos del 8% entre el mes 6 y 12. En pacientes con tumores óseos de células gigantes que recibieron 120 mg cada 4 semanas con dosis de carga en los días 8 y 15, el estado estable se alcanzó dentro del primer mes de tratamiento. Entre las semanas 9 y 49, la mediana de los niveles mínimos varió menos del 9%. En el estado estable, la concentración mínima media en suero fue de 20,6 mcg/ml (rango: 0,456 a 56,9 mcg/ml). En pacientes que discontinuaron la administración de 120 mg cada 4 semanas, la vida media promedio fue de 28 días (rango: 14 a 55 días).

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas. Este análisis no mostró diferencias importantes en el perfil farmacocinético respecto a la edad (18 a 87 años), etnia, peso corporal (36 a 174 kg), o entre los pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple y tumor óseo de células gigantes. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de Denosumab fueron similares en hombres y mujeres, así como en pacientes transferidos de un tratamiento IV con bifosfonatos. Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico del Denosumab no se vieron afectados por la formación de anticuerpos al Denosumab.

Poblaciones de pacientes especiales

Sexo

No se observaron diferencias en la farmacocinética del Denosumab entre hombres y mujeres.

Pacientes de edad avanzada (de 65 años de edad o mayores)

En un análisis farmacocinético poblacional en pacientes de 18 a 87 años de edad, no se observó que la edad afectara la farmacocinética del Denosumab.

Etnia

No se observó que la etnia afectara la farmacocinética del Denosumab.

Niños y adolescentes (de hasta 18 años de edad)

No se dispone de datos farmacocinéticos en pacientes pediátricos (ver la sección Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad).

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

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

Estudios clínicos

Prevención de eventos óseos en adultos con cáncer avanzado con compromiso óseo

Se evaluaron los perfiles de eficacia y seguridad de Denosumab en la prevención de eventos óseos (SRE) en pacientes con cáncer avanzado y lesiones óseas en tres estudios aleatorizados, doble ciego y con control activo (Estudios 1, 2 y 3). Cada estudio evaluó Denosumab (120 mg administrados vía subcutánea) con ácido zoledrónico (4 mg administrados vía intravenosa, con ajuste posológico para función renal disminuida) una vez cada 4 semanas. Los criterios primarios y secundarios de respuesta evaluaron la ocurrencia de uno o más SRE definidos como cualquiera de los siguientes: fractura patológica, radioterapia ósea, cirugía ósea o compresión de la médula espinal. Denosumab redujo o previno el riesgo de desarrollar SRE o SRE múltiples (primero o subsiguiente) en pacientes con cáncer avanzado con compromiso óseo. Los resultados de eficacia se presentan en la Tabla 1 y en la Figura 1.

Tabla 1. Resultados de eficacia de Denosumab comparado con ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado con compromiso óseo.

	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 SRE								
Tiempo mediano (meses)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4

	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
Diferencia en tiempo mediano (meses)	NA		4,2		3,5		8,2	
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,82 (0,71; 0,95)		0,84 (0,71; 0,98)		0,82 (0,71; 0,95)		0,83 (0,76; 0,90)	
Reducción de riesgo (%)	18		16		18		17	
Valor p de no inferioridad	<0,0001		0,0007		0,0002		<0,0001	
Valor p de superioridad	0,0101		0,0619		0,0085		<0,0001	
Proporción de sujetos (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8

Primer SRE* y subsiguientes[†]

Número medio/paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,77 (0,66; 0,89)		0,90 (0,77; 1,04)		0,82 (0,71; 0,94)		0,82 (0,75; 0,89)	
Reducción de riesgo (%)	23		10		18		18	
Valor p de superioridad	0,0012		0,1447		0,0085		<0,0001	
SMR por año	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81

Primer SRE o HCM

Tiempo mediano (meses)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,82 (0,70; 0,95)		0,83 (0,71; 0,97)		0,83 (0,72; 0,96)		0,83 (0,76; 0,90)	
Reducción de riesgo (%)	18		17		17		17	
Valor p de superioridad	0,0074		0,0215		0,0134		<0,0001	

Primera radiación ósea

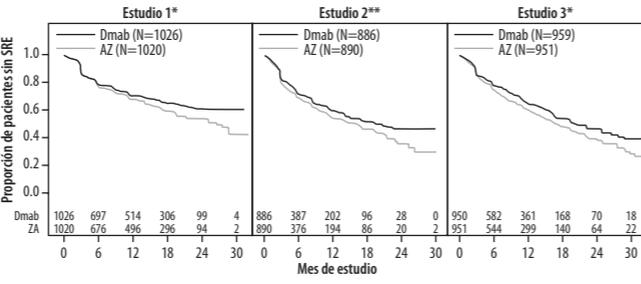
Tiempo mediano (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,74 (0,59; 0,94)		0,78 (0,63; 0,97)		0,78 (0,66; 0,94)		0,77 (0,69; 0,87)	
Reducción de riesgo (%)	26		22		22		23	
Valor p de superioridad	0,0121		0,0256		0,0071		<0,0001	

Primera fractura patológica

Mediana del tiempo (meses)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
Cociente de riesgo (IC del 95%)	0,83 (0,70; 0,99)		0,87 (0,69; 1,08)		0,89 (0,71; 1,10)		0,86 (0,76; 0,96)	
Reducción de riesgo (%)	17		13		11		14	
Valor p de superioridad	0,0404		0,2048		0,2797		0,0093	

*NR=no alcanzado; NA=no disponible; HCM=hipercalcemia maligna; SMR=tasa de morbilidad esquelética; † Ajustado p-valores presentados para estudios 1, 2 y 3 (primer SRE y primero y subsecuente SRE puntos finales);** cuentas para todos los eventos óseos sobre tiempo; solamente eventos ocurriendo ≥21 días después del evento previo sin contados.*

Figura 1. Gráfica de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer SRE durante el estudio.



*Dmb=Denosumab 120 mg Q4W; AZ=Ácido Zoledrónico 4 mg Q4W; N=número de sujetos aleatorizados; **=con relevancia estadística significativa; *=con relevancia estadística significativa para la no inferioridad.*

Sobrevida global y progresión de la enfermedad

La progresión de la enfermedad fue similar entre Denosumab y el ácido zoledrónico en los tres estudios y en el análisis preespecificado de los tres estudios combinados.

En los tres estudios, la supervida global estuvo equilibrada entre Denosumab y el ácido zoledrónico en pacientes con cáncer avanzado con compromiso óseo: pacientes con cáncer de mama (cociente de riesgo e IC 95% fue 0,95 [0,81; 1,11]), pacientes con cáncer de próstata (cociente de riesgo e IC 95% fue 1,03 [0,91; 1,17]), y pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple (cociente de riesgo e IC 95% fue 0,95 [0,83; 1,08]). Un análisis ad-hoc en el estudio 2 (pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple) examinó la supervida global según los 3 tipos de tumores utilizados en la estratificación (cáncer pulmonar de células no pequeñas, mieloma múltiple y otro). La supervida global fue mayor para Denosumab en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas (cociente de riesgo [IC 95%] de 0,79 [0,65; 0,95]; n=702) y mayor para el ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple (cociente de riesgo [IC 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; n=180), y similar entre Denosumab y el ácido zoledrónico en otros tipos de tumores (cociente de riesgo [IC 95%] de 1,08 [0,90; 1,30]; n=894). Este estudio no controló factores pronósticos ni tratamientos anti-neoplásicos de mieloma múltiple. En un análisis preespecificado combinado de los estudios 1, 2 y 3, la supervida general fue similar entre Denosumab y el ácido zoledrónico (cociente de riesgo e IC 95% de 0,99 [0,91; 1,07]).

Eficacia clínica en pacientes con Mieloma Múltiple

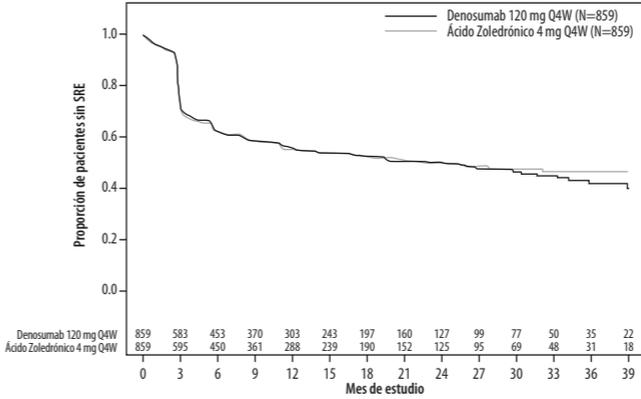
Denosumab se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), doble ciego, con control activo que comparó Denosumab con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico (Estudio 4).

En este estudio, 1.718 pacientes con mieloma múltiple con al menos 1 lesión ósea fueron aleatorizados para recibir 120 mg de Denosumab por vía subcutánea cada 4 semanas o 4 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa (IV) cada 4 semanas (dosis ajustada por insuficiencia renal y se excluyeron los pacientes con clearance de creatinina menor de 30 mL/min según la información para prescribir de ácido zoledrónico). El objetivo primario fue la demostración de no inferioridad del tiempo hasta el primer evento óseo (SRE) en comparación con el ácido zoledrónico. Los objetivos secundarios incluyeron superioridad de tiempo hasta el primer SRE, superioridad de tiempo hasta el primer y posteriores SRE y supervida global. Un SRE se definió como cualquiera de las siguientes situaciones: fractura patológica (vertebral o no vertebral), radioterapia para huesos (incluido el uso de radioisótopos), cirugía ósea o compresión de la médula espinal.

En este estudio, la aleatorización fue estratificada por la intención de someterse a un trasplante autólogo de células madre de sangre periférica (CMSP) (sí o no), el tratamiento para mieloma utilizado o que se planea utilizar como tratamiento de primera línea (con base en tratamientos nuevos o con base en tratamientos estándar (entre los tratamientos nuevos se encuentran bortezomib, lenalidomida o talidomida); estudio al diagnóstico (Sistema Internacional de Estadificación (ISS I o II) ll), previo SRE (sí o no) y región (Japón u otros países). En ambas ramas del estudio, el 54,5% de los pacientes tenía la intención de someterse a un trasplante autólogo de CMSP; el 95,8% de los pacientes utilizaron/ planeaban utilizar un tratamiento nuevo de primera línea y el 60,7% de los pacientes tenían un previo SRE. El porcentaje de pacientes en las dos ramas de estudio con ISS estudio I, estudio II y estudio III en el diagnóstico fue de 32,4%, 38,2% y 29,3%, respectivamente. La mediana de edad fue de 63 años, el 82,1% de los pacientes eran blancos y el 45,6% de los pacientes eran mujeres. La mediana del número de dosis administradas fue 16 para Denosumab y 15 para ácido zoledrónico.

En pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, Denosumab fue no inferior al ácido zoledrónico al retrasar el tiempo hasta el primer SRE después de la aleatorización (ver Figura 2 y Tabla 2).

Figura 2. Gráfico de Kaplan-Meier para tiempo hasta primer SRE.



N=número de sujetos aleatorizados.

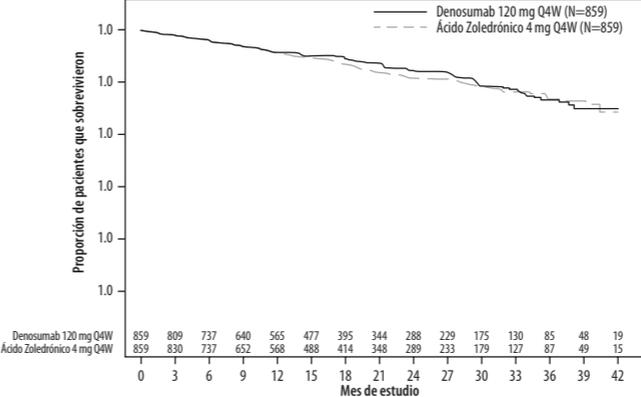
Tabla 2. Resultados de eficacia de Denosumab en comparación con Ácido Zoledrónico en pacientes con diagnóstico reciente de mieloma múltiple.

	Denosumab (N=859)	Ácido Zoledrónico (N=859)
Primer SRE		
Número de Pacientes que tuvieron SREs (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediana del Tiempo hasta SRE (meses)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Hazard ratio (IC 95%)		0,98 (0,85, 1,14)
Valor p de no inferioridad		0,010
Valor p de superioridad ^a		0,84
Componentes del primer SRE		
Radiación Ósea	47 (5,5)	62 (7,2)
Fractura Patológica	342 (39,8)	338 (39,3)
Cirugía Ósea	37 (4,3)	48 (5,6)
Compresión de la médula espinal	6 (0,7)	4 (0,5)
Primer y posteriores SRE		
Número medio de eventos/paciente	0,66	0,66
Rate ratio (IC 95%)		1,01 (0,89, 1,15)
Valor p de superioridad ^a		0,84
Tasa de morbilidad esquelética por año	0,61	0,62
Primer SRE o HCM		
Mediana del tiempo (meses)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Hazard ratio (IC 95%)		0,98 (0,85, 1,12)
Valor p		0,71
Primera radiación ósea		
Mediana del tiempo (meses)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC 95%)		0,78 (0,53, 1,14)
Valor p		0,19

NE=no estimable; HCM=hipercalcemia maligna; SRE=eventos relacionados con el esqueleto; IC=intervalo de confianza; ^ase presenta el valor p ajustado.

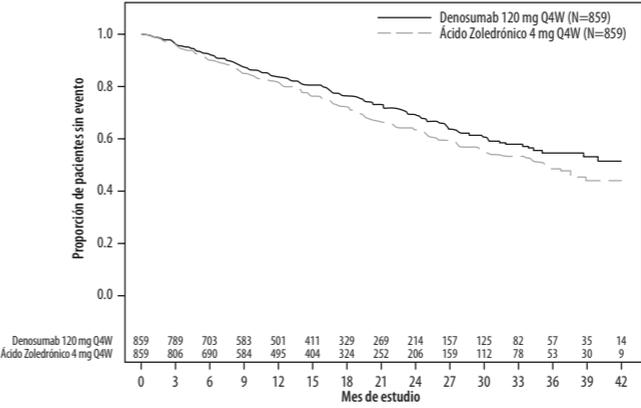
El hazard ratio entre las ramas de tratamiento de Denosumab y ácido zoledrónico y el IC 95% para la supervida global (OS) fue de 0,90 (0,70; 1,16) (ver Figura 3). La mediana de la supervida libre de progresión (SLP) (IC 95%) fue de 46,1 (34,3; no estimable) meses para la rama Denosumab y de 35,4 (30,2; no estimable) meses para la rama de ácido zoledrónico (HR [IC 95%] de 0,82 [0,68; 0,99]; valor p (multiplicidad no ajustada) = 0,036) (ver Figura 4).

Figura 3. Supervida global.



N=número de pacientes aleatorizados

Figura 4. Supervida libre de progresión.



N=número de pacientes aleatorizados

Efecto sobre el dolor

Para las medidas de dolor basadas en el BPI-SF, la estimación puntual (IC 95%) del promedio del área bajo la curva (ABC) del peor dolor, en relación al basal, fue de -1,04 (-1,32; -0,77) para Denosumab y -0,69 (-0,95; -0,43) para ácido zoledrónico con una estimación puntual (IC 95%) para la diferencia de tratamiento de - 0,35 (-0,73; 0,03) y p = 0,072, y la estimación puntual (IC 95%) del promedio ABC del

puntaje de la gravedad del dolor, en relación al basal, fue de -0,72 (-0,92; -0,51) para Denosumab y -0,40 (-0,59; -0,20) para ácido zoledrónico, con una estimación puntual (IC 95%) para la diferencia de tratamiento de -0,32 (-0,60; -0,04) y p = 0,024. Otras medidas mostraron resultados similares entre Denosumab y ácido zoledrónico. Denosumab y ácido zoledrónico mostraron resultados similares en el tiempo para alcanzar las siguientes situaciones y en proporción por visita: ≥2 puntos de disminución, ≥2 puntos de aumento y >4 puntos en el peor puntaje de dolor.

Tratamiento de tumor óseo de células gigantes en adultos o adolescentes con esqueleto maduro. La seguridad y eficacia de Denosumab en dos estudios fase 2 de una sola rama, abiertos (Estudios 5 y 6) que enlaron 305 pacientes con tumor óseo de células gigantes no resecable o para quienes la cirugía estaría asociada con morbilidad grave. Se administraron 120 mg de Denosumab por vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15.

El estudio 5 enroló 37 pacientes adultos con tumor óseo de células gigantes no resecable o recurrente confirmado histológicamente. El objetivo primario del estudio fue el índice de respuesta, definido como un mínimo de 90% de eliminación de las células gigantes en relación al basal (o eliminación completa de las células gigantes en casos donde las células gigantes representan < 5% de las células tumorales), o la falta de progresión de la lesión objetivo mediante medidas radiográficas en casos donde la histopatología no estaba disponible. De los 35 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 85,7% (IC 95%: 69,7; 95,2) tuvieron

N=Número de pacientes que recibieron al menos 1 dosis de Denosumab.

n=Número de pacientes que no tenían datos faltantes al inicio ni en el punto de interés R=al inicio.

Tabla 5. Resultados de eficacia en pacientes con hipercalcemia esquelética o humoral maligna refractaria al tratamiento con bifosfonato intravenoso.

	Número de pacientes evaluables para criterio de respuesta	Número de pacientes con criterios de respuesta	Proporción (%) (IC 95%)	KM estimado (mediana) (IC 95%)
Respuesta en el día 10 ^a	33	21	63,6 (45,1, 79,6)	-
Respuesta global durante el estudio	33	23	69,7 (51,3, 84,4)	-
Duración de la respuesta (días) ^a		10		104 (9,0, NE)
Respuesta completa en el día 10 ^a	33	12	36,4 (20,4, 54,9)	-
Respuesta completa global durante el estudio	33	21	63,6 (45,1, 79,6)	-
Duración de la respuesta completa ^a	21	14	-	34 (1,0, 134,0)

^a CSC ≤11,5 mg/dL (2,9 mmol/L).

^b Número de días desde la primera respuesta hasta la última CSC ≤11,5 mg/dL (2,9 mmol/L).

^c CSC ≤10,8 mg/dL (2,7 mmol/L).

^d Número de días desde la primera respuesta completa hasta la última CSC ≤10,8 mg/dL (2,7 mmol/L).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Inyección subcutánea.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D adecuados para tratar o prevenir la hipocalcemia (ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso).

Mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos

La dosis recomendada de **Clonomab**[®] es 120 mg administrada como inyección subcutánea cada 4 semanas en el muslo, abdomen o el brazo.

Tumor óseo de células gigantes

La dosis recomendada de **Clonomab**[®] es de 120 mg administrada como inyección subcutánea cada 4 semanas en el muslo, abdomen o el brazo con dosis adicionales de 120 mg en el día 8 y 15 del primer mes de tratamiento.

Hipercalcemia maligna

La dosis recomendada de **Clonomab**[®] es de 120 mg administrada como inyección subcutánea cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o el brazo con dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento.

Preparación y modo de administración

La administración debe ser realizada por un profesional de la salud capacitado adecuadamente en técnicas de inyección.

Inspeccione visualmente **Clonomab**[®] en busca de partículas y decoloración antes de la administración. **Clonomab**[®] es una solución transparente, incolora a amarillo pálido que puede contener trazas de partículas proteicas translúcidas a blancas. No lo utilice si la solución cambia de color, está turbia o si la solución contiene muchas partículas o partículas extrañas. Antes de la administración, **Clonomab**[®] puede extraerse de la heladera y llevarse a temperatura ambiente (hasta 25°C) en el envase original. Esto generalmente toma de 15 a 30 minutos. No utilice otros métodos para calentar **Clonomab**[®] (ver sección Precauciones especiales para la conservación).

Utilice una aguja calibre 27 para extraer e inyectar todo el contenido del vial. No la vuelva a ingresar el vial. Deseche el vial después de la dosis única o de la entrada.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Clonomab**[®] en pacientes pediátricos, excepto en aquellos con esqueleto maduro con tumor óseo de células gigantes.

No se recomienda el uso de **Clonomab**[®] en pacientes pediátricos excepto en aquellos con tumor óseo de células gigantes. En la postcomercialización, se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa después de la discontinuación del tratamiento en pacientes pediátricos con esqueleto en crecimiento que recibieron Denosumab por tumor óseo de células gigantes o por indicaciones no aprobadas (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso).

Se evaluó Denosumab en un estudio fase 2 abierto que enroló un subgrupo de 10 pacientes pediátricos (de 12 a 17 años) con tumor óseo de células gigantes quienes habían alcanzado la madurez esquelética definida por un mínimo de 1 hueso largo maduro (ej. cartilago epifisario de crecimiento del húmero cerrado) y peso corporal ≥45 kg (ver sección Indicaciones y estudios clínicos).

En estudios realizados en animales, se ha acoplado la inhibición del ligando RANK/RANK (ANK), con una construcción de osteoprotegerina fija a (R-OPG-Fc), a la inhibición del crecimiento óseo y la falta de erupción de los dientes (ver sección Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad: farmacología en animales). Por lo tanto, el tratamiento con Denosumab es capaz de afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas epifisarias abiertas, así como de inhibir la erupción de los dientes. **Pacientes de edad avanzada**

No se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre pacientes mayores y jóvenes. Según los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajuste de dosis (ver sección Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales). Los estudios clínicos controlados de Denosumab en el tratamiento de mieloma múltiple y metástasis óseas de tumores sólidos en pacientes de más de 65 años revelaron una eficacia y una seguridad similares entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

Insuficiencia renal

Según los datos disponibles sobre seguridad y eficacia, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal y no es necesario el monitoreo de la función renal durante el tratamiento con Denosumab (ver sección Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales).

En estudios clínicos de pacientes sin cáncer avanzado con diferentes grados de función renal (incluyendo insuficiencia renal grave [clearance de creatinina <30 mL/min) en diálisis] hubo mayor riesgo de desarrollr hipocalcemia a mayor grado de insuficiencia renal y ausencia de suplemento de calcio. Es importante el monitoreo de los niveles de calcio y una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis (ver Advertencias y precauciones especiales para el uso: hipocalcemia).

Insuficiencia Hepática

No se ha estudiado el perfil de seguridad y eficacia de Denosumab en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad clínicamente significativa a Denosumab o a alguno de los excipientes de **Clonomab**[®].

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA EL USO

Hipocalcemia

La hipocalcemia preexistente se debe corregir antes de iniciar el tratamiento con **Clonomab**[®]. Se requiere suplemento de calcio y vitamina D en todos los pacientes, a menos que haya hipercalcemia. Puede ocurrir hipocalcemia durante el tratamiento con **Clonomab**[®]. Se recomienda el monitoreo de los niveles de calcio en todos los pacientes al inicio y durante la duración del tratamiento especialmente en las primeras semanas.

En la postcomercialización, se ha reportado hipocalcemia sintomática grave (ver sección Reacciones adversas). Si se presenta hipocalcemia, es posible que se requiera un suplemento de calcio adicional a corto plazo.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

Se reportó osteonecrosis de la mandíbula (ONM) con frecuencia en los pacientes que recibían Denosumab (ver sección Reacciones adversas). En estudios clínicos, la incidencia de ONM fue más alta con exposiciones más prolongadas.

La higiene oral deficiente, los procedimientos dentales invasivos (ej. extracción dental), el tratamiento con medicación anti-angiogénica, la enfermedad periodontal o la infección oral fueron factores de riesgo para ONM en los pacientes tratados Denosumab en los estudios clínicos.

Se debe realizar un examen bucal con tratamiento odontológico preventivo antes de iniciar el tratamiento con **Clonomab**[®], especialmente en pacientes que tengan factores de riesgo de desarrollar ONM.

Se deben mantener buenas prácticas de higiene bucal durante el tratamiento con **Clonomab**[®].

Mientras se encuentren buo tratamientos, los pacientes deberán evitar procedimientos dentales invasivos. En aquellos pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos que no puedan evitarse, se debe seguir el juicio clínico del médico tratante y/o odontólogo basado en la evaluación individual beneficio/riesgo.

Los pacientes con sospecha o diagnóstico de ONM mientras se encuentren bajo tratamiento con Denosumab deberán recibir cuidados de un odontólogo. En pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento con **Clonomab**[®], debe considerarse una discontinuación temporal del tratamiento basado en la evaluación individual beneficio/riesgo hasta que la condición se resuelva.

Fractura femoral atípica

Se ha reportado fractura femoral atípica con Denosumab. La fractura femoral atípica puede ocurrir con o sin traumatismo leve en la región sub-trocánter y diáfisis del fémur y puede ser bilateral. Los hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. Se ha reportado fractura femoral atípica en pacientes con comorbilidades (por ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide), hipofosfatemia y uso de ciertos medicamentos (por ej. bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). También se ha reportado estos eventos sin tratamiento anti-resorción. Durante el tratamiento con **Clonomab**[®], aconsejse a los pacientes que reporten cualquier dolor inusual en muslos, cadera, o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deben ser evaluados para buscar alguna fractura femoral incompleta y se debe examinar el fémur contralateral.

Hipercalcemia tras la discontinuación del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes y en pacientes con esqueleto en crecimiento

Se ha reportado hipercalcemia clínicamente significativa que requiere hospitalización, y complicada por falla renal aguda, en pacientes tratados con Denosumab por tumor óseo de células gigantes y en pacientes con esqueleto en crecimiento, semanas a meses luego de la discontinuación del tratamiento. Luego de la discontinuación del tratamiento, se debe monitorear a los pacientes para signos y síntomas de hipercalcemia, considerar la evaluación periódica de los niveles de calcio sérico y reevaluar si el paciente requiere suplementos de calcio y vitamina D. La hipercalcemia debe ser controlada clínicamente (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS: Poblaciones de pacientes especiales y REACCIONES ADVERSAS).

Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la discontinuación del tratamiento

Las Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM), no relacionadas a metástasis óseas, pueden ocurrir tras la discontinuación del tratamiento con Denosumab, especialmente en pacientes con factores de riesgo como osteoporosis o fracturas previas.

Aconsejse a los pacientes a no interrumpir el tratamiento con Denosumab sin la recomendación de su médico. Cuando el tratamiento con Denosumab es discontinuado, evalúe el riesgo individual de fracturas vertebrales.

Fármacos con el mismo ingrediente activo

Clonomab[®] contiene el mismo ingrediente activo que se encuentra en **Asumlea**[®] (Denosumab). Los pacientes bajo tratamiento con **Clonomab**[®] no deben recibir **Asumlea**[®], ni otros medicamentos que contengan Denosumab.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

No se han realizado estudios sobre interacciones medicamentosas con Denosumab.

En estudios clínicos, Denosumab ha sido administrado en combinación con tratamiento antineoplásico estándar y en pacientes que recibieron previamente bifosfonatos (ver sección Estudios clínicos). Los perfiles farmacocinético y farmacodinámico de Denosumab no se vieron alterados por la quimioterapia y/o terapia hormonal concomitante, ni por la exposición previa a bifosfonatos intravenosos.

Interacción con pruebas de laboratorio y diagnósticas

Se desconocen interacciones con pruebas de laboratorio y diagnósticas.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de **Clonomab**[®] en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con **Clonomab**[®].

A exposiciones de ABC hasta 16 veces superior al nivel de exposición en seres humanos (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de que el Denosumab afecte la fertilidad en monos cynomolgus hembras (ver sección Carcinogénesis, mutagénesis y trastomos de fertilidad).

En un estudio con monos cynomolgus a los que se administró Denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre a exposiciones de ABC hasta 10 superior a la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, no se examinaron los nodulos linfáticos fetales.

En otro estudio con monos cynomolgus a los que se administró Denosumab durante todo el embarazo a exposiciones de ABC hasta 12 veces superior a la dosis humana (120 mg cada 4 semanas), hubo aumento de muertes fetales y postnatales; crecimiento óseo anormal resultando en resistencia ósea disminuida; disminución de la hematopoyesis; malformación dental; ausencia de ganglios linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; los efectos adversos maternos fueron infrecuentes durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal. Los estudios realizados en ratones "knockout" con genes inactivados sugieren que la ausencia del RANKL podría interferir en la maduración de las glándulas mamarias de las madres, resultando en insuficiencia en la lactancia postparto.

Lactancia

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

Incompatibilidades

Clonomab[®] no debe mezclarse con otros medicamentos.

Efectos en la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas identificadas en los ensayos clínicos y en la post-comercialización con Denosumab se presentan en la tabla a continuación. Se enlistan las reacciones adversas por clase de sistema de órganos corporales según MedDRA, así como por frecuencia, según las categorías del CIOMS, por ej., muy frecuentes (≥10%), frecuentes (≥1% y <10%), poco frecuentes (≥0,1% y <1%), raras (≥0,01% y <0,1%) y muy raras (<0,01%).

Clase de sistema de órganos según la MedDRA	Categoría de frecuencia	Efecto adverso
Trastornos del sistema Inmune	Raras	Hipersensibilidad al medicamento ^a
Trastornos metabólicos y nutricionales	Muy frecuentes	Hipocalcemia ^{a,b}
	Frecuentes	Hipofosfatemia
	Raras	Hipercalcemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con esqueleto en crecimiento ^b
	No frecuentes	Hipercalcemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor óseo de células gigantes ^b
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes	Disnea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy Frecuentes	Dolor musculoesquelético ^a
	Frecuentes	Osteonecrosis de mandíbula (ONJ) ^{a,b}
	Poco frecuentes	Fractura femoral atípica (AFF) ^b
	Raras	Fracturas vertebrales múltiples tras la discontinuación del tratamiento ^b
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Alopecia
	Poco frecuentes	Erupciones liquenoides medicamentosas

^a Ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas.

^b Ver sección Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos de Hipersensibilidad a Medicamentos

En los ensayos clínicos en pacientes con tumores malignos avanzados con compromiso óseo, rara vez se reportaron eventos de hipersensibilidad a medicamentos en sujetos tratados con Denosumab. En la postcomercialización, se ha informado sobre la hipersensibilidad, incluyendo las reacciones anafilácticas.

Hipocalcemia

En la postcomercialización, se ha reportado hipocalcemia sintomática grave, incluyendo casos fatales.

Dolor musculoesquelético

En la postcomercialización, se ha reportado dolor musculoesquelético, incluyendo casos graves.

Osteonecrosis de la mandíbula (ONM)

En tres estudios clínicos fase III controlados con activo en pacientes con cáncer avanzado involucrando hueso, se confirmó la presencia de ONM en un 1,8% de los pacientes tratados con Denosumab (exposición mediana de 12,0 meses; rango 0,1-40,5), y en un 1,3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Los estudios en pacientes con cáncer de mama o de próstata incluyeron una fase de extensión con Denosumab (exposición mediana general de 14,9 meses; rango 0,1-67,2) (ver sección Estudios Clínicos). La incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes-año) de ONM confirmada fue de 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,7% en el segundo año y de 4,6% por año de ahí en adelante. La mediana tiempo para ONM fue de 20,6 meses (rango: 4-53).

En un estudio clínico fase 3, doble ciego, con control activo, en pacientes con mieloma múltiple de reciente diagnóstico, se confirmó ONM en el 4,1% de los pacientes de la rama Denosumab (mediana de exposición de 15,8 meses; rango 1-49,8) y 2,8% de los pacientes en la rama de ácido zoledrónico. Al finalizar la fase doble ciego de este estudio, la incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes-año) de ONM en la rama Denosumab (exposición mediana de 19,4 meses; rango 1-52), confirmada fue de 2,0% durante el primer año de tratamiento, del 5,0% en el segundo año y del 4,5% por año en adelante. La mediana del tiempo para fue de 18,7 meses (rango 1-44).

En un estudio clínico fase 3, controlado con placebo, con fase de extensión que evaluaba Denosumab para la prevención de metástasis ósea en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual Denosumab no está indicado), con un tratamiento prolongado de hasta 7 años de exposición, la incidencia ajustada paciente-año (número de eventos por 100 pacientes-año) de ONM confirmada fue 1,1% durante el primer año de tratamiento, 3,0% en el segundo año y 7,1% por año de ahí en adelante.

Fracturas atípicas de fémur

En el programa de estudios clínicos, se reportaron fracturas femorales atípicas de manera poco frecuente en los 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 Advertencias y Precauciones Especiales para el Uso).

Erupciones liquenoides medicamentosas

Se han notificado erupciones liquenoides medicamentosas en pacientes (por ej., reacciones tipo liquen plano) en el ámbito post-comercialización.

Notificación de sospecha de reacciones adversas

La notificación de sospecha de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Esta permite el seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de reacciones adversas.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el profesional de la salud puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: https://www.argentina.gob.ar/annat/Farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia con sobredosis en estudios clínicos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, acudir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (01) 4962-6666/2247. Hospital Dr. A. Posadas: Tel.: (01) 4654-6648/4658-7777.

Hospital Dr. Juan A. Fernández.Tel.: (01) 4801-7767. Opativamente a otros Centros de Intoxicaciones.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico del Denosumab no ha sido evaluado en estudios en animales a largo plazo.

Mutagenicidad

El potencial genotóxico del Denosumab no ha sido evaluado.

Toxicología en la reproducción fertilidad

No se encontraron efectos del Denosumab en la fertilidad de monos hembra ni en los órganos reproductivos de monos macho con niveles de exposición que fueron entre 9,5 y 16 veces superiores, respectivamente, al nivel de exposición en humanos de 120 mg administrada en forma subcutánea una vez cada 4 semanas (mg/kg en base al peso corporal).

Farmacología en animales

Se ha demostrado que el Denosumab es un inhibidor potente de la resorción ósea a través de la inhibición del ligando RANK. Debido a que la actividad biológica del Denosumab en animales se restringe a primates no humanos, se utilizó una evaluación de ratones modificados genéticamente ("knockout"), o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía RANK/RANKL, como OPG-Fc y RANK-Fc, para evaluar las propiedades farmacodinámicas del Denosumab en modelos de roedores. En modelos de ratones con

metástasis ósea con cáncer pulmonar de células no pequeñas, cáncer de próstata y cáncer de mama humanos positivos y negativos a receptores de estrógenos, el OPG-Fc redujo las lesiones osteolíticas, osteoblasticas y osteolíticas/osteoblasticas, retrasó la formación de metástasis óseas de novo y redujo el crecimiento tumoral esquelético.

Hubo inhibición adicional en el crecimiento tumoral esquelético al combinar OPG-Fc con terapia hormonal (tamoxifeno) en un modelo de cáncer de mama o con quimioterapia (docetaxel) en modelos de cáncer de próstata y cáncer pulmonar. En un modelo de ratón de inducción tumoral mamaria, el RANK-Fc retrasó la formación de tumores.

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

Los primates adolescentes que recibieron dosis de Denosumab a 15 veces (dosis de 50 mg/kg) y 2,7 veces (dosis de 10 mg/kg) el área bajo la curva (ABC) de exposición en humanos adultos tratados con 120 mg por vía subcutánea cada 4 semanas, tuvieron placas de crecimiento anormales, las cuales se consideraron consistentes con la actividad farmacológica del Denosumab.

En monos cynomolgus neonatos expuestos in útero a 50 mg/kg de Denosumab, hubo mortalidad postnatal; crecimiento óseo anormal resultando en resistencia ósea disminuida, disminución de la hematopoyesis, malformación dental; ausencia de ganglios linfáticos periféricos y disminución del crecimiento neonatal. Después de un periodo de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos en los huesos regresaron a la normalidad. Se observó mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos en un animal en recuperación. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal. Los ratones "knockout" que carecen de RANK o RANKL (1) tuvieron una ausencia de lactancia debido a la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lobulovaveolar durante el embarazo) (2) exhibieron un deterioro en la formación de ganglios linfáticos (3) exhibieron una reducción en el crecimiento óseo, una alteración en las placas de crecimiento y una falta de dentición. Se observaron casos de reducción en el crecimiento óseo, alteración en las placas de crecimiento y deterioro en la dentición en estudios realizados en ratas recién nacidas que recibieron inhibidores de RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la dosificación de inhibidores de RANKL (ver sección Embarazo y Lactancia).

Los estudios de distribución histológica indicaron que el Denosumab no se fija a tejidos conocidos por expresar otros miembros de la superfamilia de TNF, incluyendo el ligando inductor de apoptosis que se relaciona con TNF (TRAIL, por sus siglas en inglés).

PRESENTACIONES

Clonomab[®] se presenta en envases con 1 vial conteniendo 120 mg en 1,7 ml de Denosumab (70 mg/ml).

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA CONSERVACIÓN

Clonomab[®] debe conservarse en heladera a temperatura entre 2°C y 8°C, en el envase original. No congelar. Una vez fuera de la heladera, **Clonomab**[®] no debe ser expuesto a temperaturas mayores a 25°C o a la luz directa, y debe ser utilizado dentro de los 14 días. Desechar **Clonomab**[®] si no se utiliza dentro de los 14 días. Proteger **Clonomab**[®] de la luz directa o el calor. Evitar agitar el vial energícamente. No utilizar **Clonomab**[®] después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta. Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lea atentamente esta información antes de comenzar a utilizar este medicamento. Conservar este prospecto. Puede necesitar leerlo nuevamente.

Si tiene preguntas adicionales, consulte con su médico de cabecera.

Este medicamento ha sido prescripto para Ud., no lo comparta con otros. Podría perjudicarlos, aun cuando los síntomas sean los mismos que los suyos.

Si alguno de los efectos adversos se hace importante o si Ud. nota cualquier efecto adverso que no esté documentado en este prospecto, por favor hágaselo saber a su médico.

INFORMACIÓN INCLUIDA EN ESTE PROSPECTO

- ¿Qué es Clonomab[®] y para qué se utiliza?
- Lo que debe saber antes de usar Clonomab[®]
- ¿Cómo utilizar Clonomab[®]?
- Posibles efectos adversos
- ¿Cómo guardar Clonomab[®]?
- Contenido del envase e información adicional

- ¿Qué es Clonomab[®] y para qué se utiliza?

Qué es Clonomab[®] y cómo funciona

Clonomab[®] contiene Denosumab, una proteína (anticuerpo monoclonal) que frena la destrucción ósea causada por el cáncer que se extiende a los huesos (metástasis en los huesos) o por tumor óseo de células gigantes.

Para qué se utiliza Clonomab[®]

- Prevenir complicaciones serias en los huesos de adultos con mieloma múltiple. Mieloma múltiple es un cáncer de células plasmáticas (un tipo de glóbulo blanco).
- Prevenir complicaciones serias en adultos con cáncer causados por metástasis en los huesos (por ej., fracturas, presión en la espina dorsal o la necesidad de recibir terapia de radiación o cirugía).
- Tratar el tumor óseo de células gigantes en adultos o adolescentes cuyos huesos han dejado de crecer.
-