República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-10161-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 13 de Diciembre de 2019

Referencia: EX-2018-56931813-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-56931813-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. solicita la autorización de modificación de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada XOFIGO / DICLORURO DE RADIO 223, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 57.876.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos Nº 16.463, el Decreto Nº 150/92.

Que en IF-2019-97984823-APN-DECBR#ANMAT 53 obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma BAYER S.A. los rótulos, prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada XOFIGO / DICLORURO DE RADIO 223, Forma

farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 57.876.

ARTÍCULO 2°.- Acéptese el texto de rótulos que figura como documento IF-2019-103597281-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptese el texto de prospecto que figura como documento IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptese el texto de información para el paciente que figura como documento IF-2019-103596987-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2018-56931813-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.12.13 13:31:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.12.13 13:31:38 -03:00

PROYECTO DE RÓTULO

XOFIGO®

DICLORURO DE RADIO-223 1100kBq/ml

Solución inyectable

Vía intravenosa

Venta exclusiva a unidades de medicina nuclear

Industria Noruega

FÓRMULA

Cada ml de solución contiene:

1100 kBq de dicloruro de radio-223, correspondientes a 0,58 ng de radio-223, en la fecha de referencia. El radio se presenta en la solución como un ion libre.

Cada vial contiene 6 ml de solución (6,6 MBq de dicloruro de radio-223 en la fecha de referencia).

POSOLOGÍA

Según prescripción médica.

PRESENTACIÓN

Envase con 1 vial con 6 ml de solución inyectable.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservar la solución inyectable en el envase original.

La conservación de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** se debe realizar de acuerdo con la regulación nacional sobre materiales radiactivos.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Institute for Energy Technology (IFE), Isotope Laboratories, Instituttveen 18, NO-2007, Kjeller, - Noruega.

En Argentina: Importado por BAYER S.A. y distribuido por Tecnonuclear S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD) Munro, Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: José Luis Roble, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.876

Venta exclusiva a unidades de medicina nuclear.

Servicio de Información personalizada: 0800-888-8008

Lote:

Vencimiento:

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103597281-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: ROTULO XOFIGO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:37:36 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:37:37 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

XOFIGO®

DICLORURO DE RADIO-223 1100kBq/ ml

Solución inyectable

Vía intravenosa

Venta exclusiva a unidades de medicina nuclear

Industria Noruega

FÓRMULA

Cada ml de solución contiene:

1100 kBq de dicloruro de radio-223, correspondientes a 0,58 ng de radio-223, en la fecha de referencia. El radio se presenta en la solución como un ion libre.

Cada vial contiene 6 ml de solución (6,6 MBq de dicloruro de radio-223 en la fecha de referencia).

Excipientes: ácido clorhídrico, cloruro de sodio, citrato de sodio, agua para inyección.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: Radiofarmacéuticos trerapéuticos varios

Código ATC: V10XX03

El radio-223 es un emisor de partículas alfa con una vida media de 11,4 días. La actividad específica del radio-223 es 1,9 MBq/ng.

La desintegración en seis etapas del Ra-223 a plomo-207 ocurre a través de radionucleidos hijos de corta vida y se acompaña de diversas emisiones alfa, beta y gamma con diferentes energías y probabilidades de emisión. La fracción de energía emitida por el radio-223 y sus radionucleidos hijos en forma de partículas alfa es del 95,3% (rango de energía de 5,0 – 7,5 MeV). La fracción emitida en forma de partículas beta es del 3,6% (las energías promedio son 0,445 MeV y 0,492 MeV, respectivamente), y la fracción emitida en forma de radiación gamma es del 1,1% (rango de energía de 0,01 – 1,27 MeV)

INDICACIONES

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 es un agente terapéutico emisor de partículas radioactivas alfa y está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin enfermedad visceral metastásica conocida.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Método de administración

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 se administra como una inyección intravenosa lenta (generalmente, hasta 1 minuto).

La sonda o cánula de acceso intravenoso se debe lavar con solución salina isotónica antes y después de la inyección de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223.**

Para instrucciones adicionales sobre el uso del producto, ver la sección "Instrucciones de uso/manejo".

Posología

El régimen de dosis de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** es de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados a intervalos de 4 semanas para 6 inyecciones.

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de más de 6 inyecciones de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223.**

Para detalles sobre el cálculo del volumen a ser administrado, ver la sección "Instrucciones de uso/manejo".

Información adicional sobre poblaciones especiales

No se considera necesario un ajuste en la dosis en pacientes geriátricos, en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal.

Instrucciones de uso/manejo

- Instrucciones generales

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 (un producto farmacéutico que emite partículas alfa) debe recibirse, usarse y administrarse sólo por personas autorizadas para el manejo de productos radiofarmacéuticos en instalaciones clínicas habilitadas. La recepción, la conservación, el uso, el traslado y el desecho de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** están sujetos a las regulaciones y/o licencias adecuadas de la organización oficial competente.

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 debe ser manejado por el usuario de manera tal que satisfaga tanto la seguridad de la radiación como los requerimientos de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones de asepsia adecuadas.

- Protección contra la radiación

La radiación gamma asociada con la descomposición del radio-223 y sus hijos permite la medición de la radiactividad de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y la detección de contaminaciones con instrumentos estándar.

La administración de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** está asociada con riesgos potenciales para otras personas (por ejemplo, personal médico, cuidadores de salud y miembros de la familia

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Página 34 de 143

Página 2 de 45

del paciente) a causa de la radiación o contaminación de fluidos corporales como por ejemplo derrame de orina, heces y vómito. Por lo tanto, se deben tomar precauciones de protección contra la radiación de acuerdo con las regulaciones nacionales y locales. A pesar de que el radio-223 es predominantemente un emisor alfa, la radiación gamma y beta están asociadas con la descomposición del radio-223 y sus isótopos hijos radiactivos. La exposición externa a la radiación asociada con el manejo de las dosis del paciente es considerablemente menor comparada con otros productos radiofarmacéuticos para propósitos terapéuticos, ya que la radiactividad administrada generalmente será por debajo de 8 MBq. Sin embargo, para mantener el principio ALARA ("Tan bajo como sea razonablemente posible" [As Low as Reasonably Achievable]), para la minimización de la exposición a la radiación, se recomienda minimizar el tiempo pasado en áreas de radiación, y maximizar la distancia a las fuentes de radiación y utilizar una protección adecuada. Cualquier producto no usado o materiales usados en relación con la preparación o administración se deben tratar como desechos radiactivos y deben desecharse de conformidad con las regulaciones locales.

- Instrucciones para la preparación

Este medicamento se debe inspeccionar visualmente antes del uso. **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** es una solución transparente, incolora y no se debe usar en caso de decoloración, la aparición de material particulado, partículas extrañas o en caso de un envase defectuoso.

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 es una solución lista para usar y no se debe diluir o mezclar con ninguna solución.

Cada vial es para un único uso.

El volumen a ser administrado a un determinado paciente se debe calcular utilizando:

- El peso corporal (kg) del paciente el día de la inyección
- Nivel de la dosis (55 kBq por peso corporal (kg)
- La concentración de la radiactividad del producto (1100 kBq /ml) en la fecha de referencia. La fecha de referencia aparece en el vial y en la etiqueta del envase principal.
- El factor de corrección de la descomposición (DK) para corregir la descomposición física del radio-223. Se ofrece una tabla con los factores DK para cada vial.

El volumen total a ser administrado al paciente se calcula de la siguiente manera:

$$\textbf{Volumen a ser administrado (ml)} = \frac{\textbf{Peso corporal (kg) x dosis (55 kBq/kg peso corporal)}}{\textbf{Factor DK x 1100 kBq/ml}}$$

- Dosimetría

El cálculo de la dosis de radiación absorbida se realizó en función de los datos de biodistribución clínica. Los cálculos de las dosis absorbidas se realizaron utilizando OLINDA/EXM (Organ Level INternal Dose Assessment/Exponential Modeling), un software basado en el algoritmo de la Dosis

BAYER S.A.
RICARDO SUÁREZ 3652
SILVIA FANTIZIO
APODERADA

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Médica de Radiación Interna (Medical Internal Radiation Dose, MIRD), que se utiliza ampliamente para los radionúclidos establecidos que emiten gamma y beta. Para el radio-223, como emisor alfa en primer lugar, se hicieron hipótesis adicionales para el intestino, la médula ósea roja y células óseas/osteogénicas, para ofrecer los mejores cálculos de la dosis absorbida posibles para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, considerando su biodistribución observada y las características específicas.

Para una actividad administrada de 4,02 MBq (55 kBq por kg de peso corporal a un adulto de 73 kg), la dosis absorbida calculada para el hueso (células osteogénicas) es 4,6255 Gy y para la médula ósea roja es 0,5572 Gy. Las dosis absorbidas calculadas para los órganos excretores principales son 0,0292 Gy para la pared del intestino delgado, 0,1298 Gy para la pared del intestino grueso superior y 0,1865 Gy para la pared del intestino grueso inferior.

Las dosis absorbidas calculadas para los otros órganos son bajas, por ejemplo, pared del corazón (0,0069 Gy), pulmón (0,0048 Gy), hígado (0,0119 Gy), riñones (0,0129 Gy), pared de la vejiga urinaria (0,0162 Gy), testículos (0,0003 Gy), y vaso (0,0004 Gy).

Las reacciones adversas hematológicas del medicamento observadas en estudios clínicos con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** son mucho menores en frecuencia y gravedad que lo que se esperaba para las dosis absorbidas calculadas para la médula ósea roja. Esto puede estar relacionado con la distribución espacial de la radiación de partículas alfa que resulta en una dosis de radiación no uniforme a la médula ósea roja.

CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones conocidas para el uso de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Supresión de la médula ósea:

Se ha informado supresión de la médula ósea, en especial trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia en pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** (ver sección "Reacciones adversas").

Por lo tanto, la evaluación hematológica de los pacientes se debe realizar al inicio y antes de cada dosis de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**. Antes de la primera administración de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser ≥ 1,5 x 10^9/L, el recuento de plaquetas ≥ 100 x 10^9/L y la hemoglobina ≥ 10,0 g/dl. Antes de las administraciones subsiguientes, el RAN debe ser ≥ 1,0 x 10^9/L y el recuento de plaquetas ≥ 50 x 10^9/L. En caso de que no haya recuperación de estos valores dentro de las 6 semanas posteriores a la última administración de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** a pesar de recibir tratamiento de referencia,

sólo se debe continuar el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** luego de una evaluación cuidadosa sobre el beneficio/riesgo.
Los pacientes con evidencia de reserva de médula ósea comprometida se deben tratar con cuidado.

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa:
No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa.

Compresión de la médula espinal:
En los pacientes con compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, la terapia con el tratamiento de referencia, según indicación clínica, se debe completar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Fracturas óseas:
En los pacientes con fracturas óseas, la estabilización ortopédica de las fracturas se debe realizar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Combinación con abiraterona más prednisona / predinosolona:
Xofigo no está recomendado para su uso en combinación con acetato de abiraterona más tratamiento con prednisona / prednisolona.
La eficacia y seguridad clínica del inicio concurrente del tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y acetato de abiraterona más tratamiento con prednisona / prednisolona se evaluó en un estudio de fase 3 aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico (estudio ERA-223) en 806 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomático o levemente sintomático con metástasis ósea. La apertura del ciego se realizó de forma temprana con base en una recomendación del Comité Independiente de Monitoreo de Datos.
En un análisis primario se observó una mayor incidencia de fracturas (28.6% vs 11.4%) y muertes (38.5% vs 35.5%) entre pacientes que recibieron **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en combinación con acetato de abiraterona más prednisona / prednisolona, en comparación con los pacientes que recibieron placebo en combinación con acetato de abiraterona más prednisona / prednisolona. El uso concurrente de bifosfonatos o denosumab redujo la incidencia de fracturas en ambos grupos de tratamiento

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La quimioterapia concomitante con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** puede tener efectos aditivos en la supresión de la médula ósea (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la quimioterapia concomitante con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Incompatibilidades: Frente a la ausencia de estudio de compatibilidad, **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** no se debe mezclar con otros medicamentos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Métodos anticonceptivos en hombres:

No se han realizado estudios de reproducción en animales con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**. Debido a los efectos potenciales sobre la espermatogénesis asociada con la radiación, debe aconsejarse a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y hasta 6 meses después del mismo.

Embarazo y lactancia:

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 no está indicado en las mujeres. **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** no debe utilizarse en las mujeres que están, o podrían estar, embarazadas o en periodo de lactancia.

Fertilidad:

No hay datos obtenidos en seres humanos relativos al efecto de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** sobre la fertilidad.

Existe un riesgo posible de que la radiación de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** cause efectos adversos en los testículos (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Los pacientes deben ser informados correctamente.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** se basa en los datos de 600 pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en el estudio de fase III.

Las reacciones adversas al medicamento más graves fueron trombocitopenia y neutropenia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación).

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia (≥ 10%) en los pacientes que recibían **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia.

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** están representadas en la tabla a continuación. Están clasificadas según la Clase de sistema u órgano. Se utiliza el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al medicamento observadas en los ensayos clínicos se clasifican de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención:

muy frecuentes: ≥ 1/10,

frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10,

poco frecuentes: ≥ 1/1,000 a < 1/100.

Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con XOFIGO® / Dicloruro de radio 223

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	**Muy frecuentes ≥1/10,**	**Frecuentes ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1000 a < 1/100**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Neutropenia, pancitopenia, leucopenia	Linfopenia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas		
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Reacciones en el lugar de la inyección	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia y neutropenia: La trombocitopenia (todos los grados) ocurrió en 11,5% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y 5,6% de los pacientes que recibían placebo. La trombocitopenia grado 3 y 4 se observó en 6,3% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y en 2% de los pacientes que recibían placebo (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En general, la frecuencia de la trombocitopenia grado 3 y 4 fue menor en los pacientes que no recibieron previamente docetaxel

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

(2,8% en los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 0,8% en los pacientes que recibían placebo) en comparación con los pacientes que recibieron previamente docetaxel (8,9% en pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 2,9% en pacientes que recibían placebo).

Se informó neutropenia (todos los grados) en 5% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y en 1% de los pacientes que recibían placebo. Se informó neutropenia grado 3 y 4 en 2,2% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y en 0,7% de los pacientes que recibían placebo. En general, la frecuencia de la neutropenia grado 3 y 4 fue menor en los pacientes que no recibieron previamente docetaxel (0,8% en los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 0,8% en los pacientes que recibían placebo) en comparación con los pacientes que recibieron previamente docetaxel (3,2% en pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 0,6% en pacientes que recibían placebo).

En un estudio de fase I, el punto más bajo del recuento de neutrófilos y plaquetas ocurrió a las 2 a 3 semanas luego de la administración intravenosa de una dosis única de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Reacciones en el lugar de la inyección: Las reacciones en el lugar de la inyección de grado 1 y 2, como por ejemplo, eritema, dolor e inflamación, se informaron en 1,2% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y en el 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo.

Neoplasias malignas secundarias: **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** contribuye con la exposición a la radiación acumulativa a largo plazo general del paciente. La exposición a la radiación acumulativa a largo plazo se puede asociar con un aumento del riesgo de cáncer y defectos hereditarios. No se han informado casos de cáncer inducido por **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en ensayos clínicos en el seguimiento de hasta tres años.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas.

No hay evidencia ni se espera que **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** afecte la capacidad de conducir o usar maquinarias.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay informes sobre sobredosis inadvertida de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** durante los estudios clínicos.

No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis inadvertida, se deben tomar medidas de apoyo generales incluido el monitoreo de posible toxicidad hematológica y gastrointestinal.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Dosis únicas de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** de hasta 276 kBq por kilogramo de peso corporal se evaluaron en un ensayo clínico de fase I y no se observaron toxicidades limitadas por la dosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

- Mecanismo de acción

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 es un producto farmacéutico terapéutico que emite partículas alfa con un efecto antitumoral objetivo en las metástasis óseas.

El grupo activo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** es el isótopo radio-223 (como dicloruro de radio-223) que imita el calcio y selectivamente tiene como objetivo los huesos, en especial las áreas de las metástasis óseas, al formar complejos con el mineral óseo hidroxiapatita. La alta transferencia lineal de energía de las partículas alfa (80 keV/micrómetro) produce una alta frecuencia de roturas de doble cadena del ADN en las células adyacentes del tumor y el microambiente del hueso, como los osteoblastos y osteoclastos promotores de tumores, lo que resulta en un efecto antitumoral potente y localizado. El rango de la partícula alfa del radio-223 es menor a 100 micrómetros (menos de 10 diámetros celulares) lo que minimiza el daño en el tejido normal circundante.

- Efectos farmacodinámicos

Comparado con placebo, hubo una diferencia significativa a favor de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en los cinco biomarcadores séricos para el recambio óseo estudiado en un estudio aleatorizado de fase II (marcadores de formación ósea: fosfatasa alcalina (alkaline phosphatase, ALP) ósea, ALP total y propéptido N-terminal del procolágeno tipo I [PINP], marcadores de resorción ósea: el telopéptido de entrecruzamiento C-terminal del colágeno tipo I [S-CTX-I] y el telopéptido C entrecruzado del colágeno de tipo I [ICTP]).

- Eficacia y seguridad clínicas:

Se ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en un estudio doble ciego, aleatorizado, de dosis múltiple, de fase III, multicéntrico (ALSYMPCA) en pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas resistente a la castración.

BAYER S.A. RICARDO ... SEBASTIAN CARMIZIO APODERADA

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

El objetivo primario de eficacia fue la sobrevida global (Overall Survival, OS). Los objetivos secundarios principales incluyeron el tiempo hasta la aparición de eventos sintomáticos relacionados con el esqueleto (SSE), el tiempo hasta la progresión de la fosfatasa alcalina (ALP) total, el tiempo hasta la progresión del antígeno prostático específico (PSA), la respuesta de la ALP total y la normalización de la ALP total.

En la fecha límite del análisis provisorio preplanificado, un total de 809 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** 55 kBq /kg por vía intravenosa cada 4 semanas durante 6 ciclos (N=541) más el mejor tratamiento de referencia o el placebo equivalente más el mejor tratamiento de referencia (N=268). El mejor tratamiento de referencia incluyó por ejemplo, radioterapia externa local, bifosfonatos, corticosteroides, antiandrógenos, estrógenos, estramustina o ketoconazol. Por recomendación del Comité de monitoreo de datos independiente, después de un análisis preliminar, el estudio se desenmascaró debido a la evidencia de la eficacia favorable basada en los criterios de interrupción predeterminados.

Un análisis de seguridad descriptivo actualizado y de OS se realizó en 921 pacientes aleatorizados antes de implementar el entrecruzamiento (es decir, ofrecer a los pacientes en el grupo de placebo el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**).

Los pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, metástasis viscerales, radiación del hemicuerpo anterior y compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, fueron excluidos del estudio.

Las características demográficas e iniciales de la enfermedad (análisis preliminar de la población a estudiar) fueron comparables entre los grupos de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y placebo, y se muestran a continuación para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**:

- la edad promedio de los pacientes fue 70 años (rango de 49 a 90 años).
- 87% de los pacientes reclutados tuvieron un score del estado de desempeño (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0-1.
- 41% recibió bisfosfonatos.
- 42% de los pacientes no recibió previamente docetaxel porque se consideró que no eran elegibles para recibirlo o porque se negaron a recibirlo.
- 46% de los pacientes no tuvieron dolor ni puntaje en la escala OMS de 1 (asintomático o levemente sintomático) y 54% tuvo dolor de acuerdo con la escala OMS de 2-3.
- 16% de los pacientes tuvo <6 metástasis óseas, 44% de los pacientes tuvo entre 6 y 20 metástasis óseas, 40% de los pacientes tuvo más de 20 metástasis óseas *(superscan)*.

Durante el periodo de tratamiento, 83% de los pacientes recibió agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) y 21% de los pacientes recibió antiandrógenos de forma concomitante.

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Los resultados de ambos análisis, preliminar y actualizado, revelaron que la sobrevida global (OS) fue significativamente más larga en pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** más el mejor tratamiento de referencia en comparación con los pacientes tratados con placebo más el mejor tratamiento de referencia (ver Tabla 2 y Figura 1 y Figura 2). Para ambas bases de datos, la mejora de la OS fue 44% sobre la base del índice de riesgos.

Para el análisis preliminar, se observó un aumento en la mediana de la OS de 2.8 meses con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** más el mejor tratamiento de referencia en comparación con placebo más el mejor tratamiento de referencia (IR = 0,695 (IC del 95% 0,552/0.875), p = 0,00185, mediana de la OS: 14,0 meses frente a 11,2 meses, respectivamente) con una reducción de más del 30% en el riesgo de muerte.

Para el análisis actualizado se observó un aumento en la mediana de la sobrevida global de 3.6 meses con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** más el mejor tratamiento de referencia en comparación con placebo más el mejor tratamiento de referencia (IR = 0,695 (IC del 95% 0,581/0,832), mediana de la OS 14,9 meses frente a 11,3 meses, respectivamente).

Tabla 2: Resultados de sobrevida para el estudio fase 3 ALSYMPCA

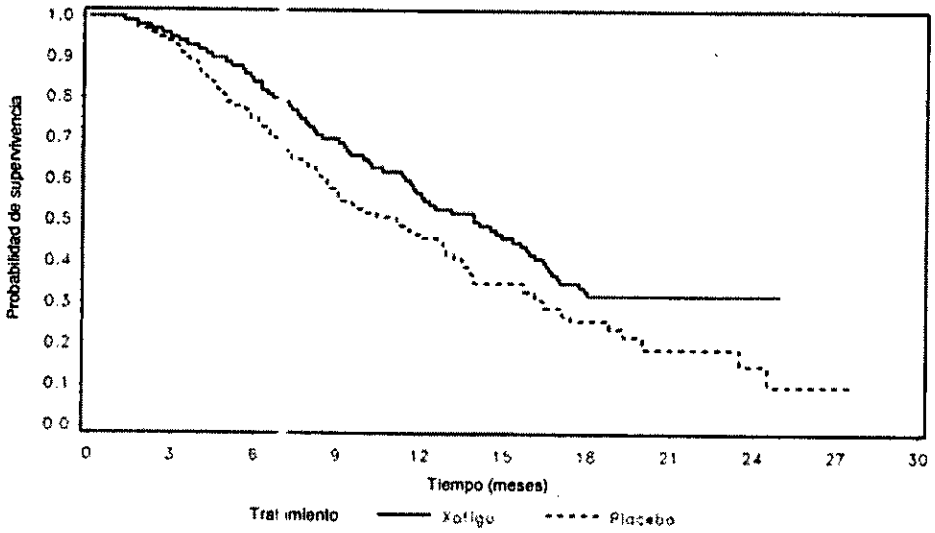
Parámetro de eficacia	**XOFIGO®**	**Placebo**
Análisis preliminar	**N=541**	**N=268**
Cantidad de muertes (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Mediana de la sobrevida global (meses) (IC del 95%)	14 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
valor de p [a] (bilateral)	0,00185	
Índice de riesgo [b] (IC del 95%)	0,695 (0,552-0,875)	
Análisis actualizado	**N=614**	**N=307**
Cantidad de muertes (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Mediana de la sobrevida global (meses) (IC del 95%)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Índice de riesgo [b] (IC del 95%)	0,695 (0,581-0,832)	

IC=Intervalo de confianza, IR =Índice de riesgo (**XOFIGO®** sobre placebo)

[a] El estudio de fase III (ALSYMPCA) se detuvo por eficacia luego del análisis preliminar. Debido a que el análisis actualizado se ofrece sólo para propósitos descriptivos, no se ofrece el valor de p.

[b] Índice de riesgo < 1 favorece a **XOFIGO®**.

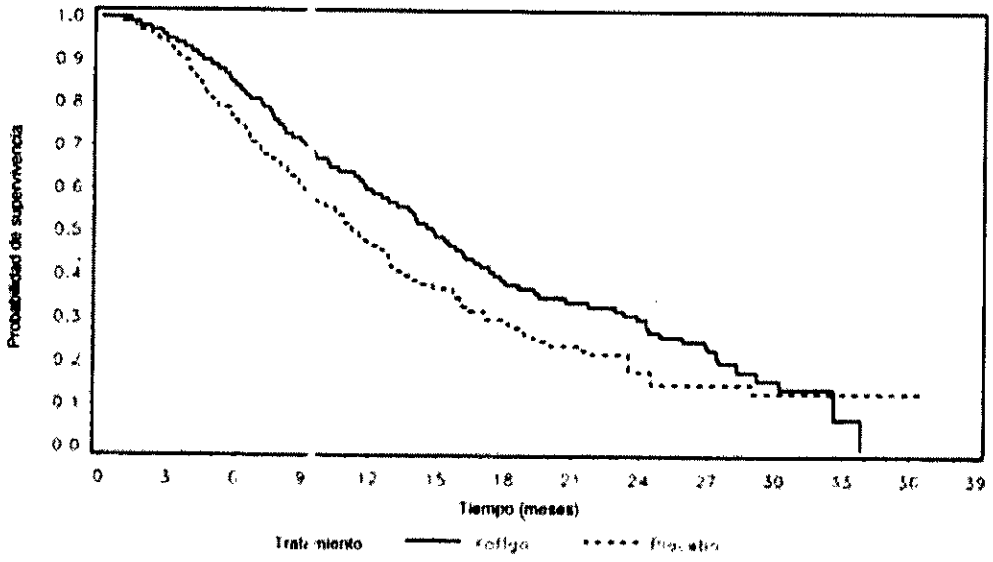
Figura 1: Curvas de la sob revida global de Kaplan-Meier (Análisis preliminar)



Cantidad de pacientes en riesgo

Xofigo	541	450	329	207	116	69	28	14	3	0	0
Placebo	268	218	145	85	49	28	15	7	3	1	0

Figura 2: Curvas de la sob evida global de Kaplan-Meier (Análisis actualizado)



Cantidad de pacientes en riesgo

Xofigo	614	578	504	38	277	178	105	63	41	18	7	1	0	0
Placebo	337	285	228	15	104	67	39	24	14	7	4	2	1	0

Los resultados del análisis preliminar y el análisis actualizado también mostraron una mejora significativa en todos los objetivos secundarios en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en comparación con el grupo de placebo (ver las Tablas 3, 4 y 5).

La ocurrencia de eventos esqueléticos sintomáticos (EES, definida como una ocurrencia de cualquiera de los siguientes: radioterapia de haz externo para aliviar el dolor, o fractura patológica, o compresión de la médula espinal o intervención quirúrgica ortopédica relacionada con un tumor) fue significativamente retrasada en pacientes que recibían **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en comparación con los pacientes que recibían placebo (Análisis provisorio: IR = 0,610, IC del 95% 0,461 – 0,807, p = 0,00043, mediana de tiempo hasta EES = 13,5 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 8,4 meses para placebo: análisis actualizado: IR = 0,658, IC del 95% 0,522 – 0,830, mediana de tiempo hasta EES = 15,6 para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 9,8 meses para placebo).

- El retraso en la ocurrencia de EES con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** fue determinado principalmente por el retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta la radioterapia de haz externo (external beam radiation therapy, EBRT) para el alivio del dolor (Análisis preliminar: IR = 0,649, IC del 95% 0,483-0,871, p = 0,00375, mediana de la cantidad de meses hasta EES = 17,0 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 10,8 meses para placebo; análisis actualizado: IR = 0,670, IC del 95% 0,525-0,854, mediana de la cantidad de meses hasta EES = 17,1 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 17,5 meses para placebo). Una proporción más grande de pacientes en el grupo de placebo fallecieron, lo que resultó en menos eventos de EBRT en el grupo de placebo, por lo tanto produjo una mediana de tiempo más larga y sesgada hasta la EBRT al momento del análisis actualizado.
- Un retraso en el tiempo hasta la compresión de la médula espinal se observó en pacientes que recibían **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en comparación con los pacientes que recibían placebo (Análisis provisorio: IR = 0,443, IC del 95% 0,223-0,877, p = 0,01647, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento de los datos límites); análisis actualizado: IR = 0,516, IC del 95% 0,286-0,931, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos.
- Se observó un retraso en el tiempo hasta la intervención quirúrgica en pacientes que recibieron **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** comparado con los que recibieron placebo (análisis preliminar: IR = 0,801, IC del 95% 0,267-2,398, p = 069041, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento de los datos límites); análisis actualizado: IR = 0,715, IC del 95% 0,280-1,821, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos.

BAYER S.A.
RICARDO GUTIERREZ 3652
S. MARTIN - BUENOS AIRES - ARGENTINA

- Se observó un retraso en el tiempo hasta la fractura ósea en pacientes que recibieron **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** comparado con los que recibieron placebo (análisis preliminar: IR = 0,450, IC del 95% 0,236-0.856, p = 0,01255, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos); análisis actualizado: IR = 0,620, IC del 95% 0,351-1,093, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos.

El tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** fue superior que placebo al prolongar el tiempo hasta la progresión de ALP total (definida como ≥ 25% de aumento en comparación con el inicio/punto más bajo) (Análisis preliminar: IR = 0,162, IC del 95% 0,120 – 0,220; p < 0,00001, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos; análisis actualizado: IR = 0,167, IC del 95% 0,129 – 0,217, mediana de la cantidad de meses = 7,4 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 3,8 meses para placebo).

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** alcanzó una respuesta de ALP total (reducción ≥ 30% confirmada en comparación con el inicio) en la semana 12 en comparación con el grupo de placebo (Análisis provisorio: 46,2% en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, 2,5% en el grupo de placebo, p < 0,001; análisis actualizado: 46,9% en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, 3,3% en el grupo de placebo).

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** alcanzó una normalización de ALP total (definida como regreso del valor de ALP total al rango normal) en la semana 12 en comparación con el grupo de placebo (Análisis preliminar: 32,9% en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, 0,9% en el grupo de placebo, p < 0,001; análisis actualizado: 34,0% en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, 1,4% en el grupo de placebo).

El tiempo hasta la progresión del antígeno prostático específico (PSA), (definida como un aumento ≥ 25% y un aumento en el valor absoluto de ≥ 2 ng/ml en comparación con el inicio/punto más bajo) también fue significativamente prolongado en los pacientes que recibían **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en comparación con los pacientes que recibían placebo (Análisis provisorio: IR = 0,671, IC del 95% 0,546 – 0,826; p = 0,00015, mediana de la cantidad de meses = 3,6 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 3,4 meses para placebo; análisis actualizado: IR = 0,643, IC del 95% 0,539 – 0,768, mediana de la cantidad de meses = 3,6 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 3,4 meses para placebo).

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Página 46 de 143

Página 14 de 45

Tabla 3: Objetivos secu ıdarios del estudio ALSYMPCA: tiempo hasta los eventos esqueléticos sintomáticos (EES), tiempo hasta la radioterapia de haz externo (EBRT), tiempo hasta la compresión de la médula espinal, tiempo hasta la intervención quirúrgica y tiempo hasta las fracturas óseas

	Even os esquel ticos sintom ticos (EES)[a]		Componentes del EES							
			EBRT para alivio del dolor		Compresión de la médula espinal		Intervención quirúrgica		Fracturas óseas	
	Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo	Xofig	Placebo	Xofig	Placebo
Análisis preliminar (Xofig : N = 541 pacientes; placebo: N = 268 pacientes)										
Incidencia [cant. (%) de pacientes]	132 (24.4%)	82 (: 0.6%)	122 (22.6%)	72 (26.9%)	17 (3.1%)	16 (6.0%)	9 (1.7%)	5 (1.9%)	20 (3.7%)	18 (6.7%)
Análisis del tiempo hasta el evento (IC del 95%) [mediana de la cant. de meses]	13.5 (12,2-19,6)	8.4 7,2 – NE[d])	17.0 (12.9-NE)	10.8 (7.9-NE)	NE	NE	NE	NE	NE	NE
valor p[b] (bilateral)	0,000 6		0,00375		0,01647		0,69041		0,01255	
IR[c] (IC del 95%)	0,61((0.461 – (.807)		0,649 (0.483 – 0.871)		0,443 (0.223 – 0.877)		0,801 (0.267 – 2.398)		0,450 (0.236 – 0.856)	
Análisis actualizado (Xofi o: N = 614 pacientes; placebo: N = 307 pacientes)										
Incidencia [cant. (%) de pacientes]	202 (32.9%)	116 (: 7.8%)	186 (30.3%)	105 (34.2%)	25 (4.1%)	21 (6.8%)	12 (2.0%)	7 (2.3%)	32 (5.2%)	20 (6.5%)
Análisis del tiempo hasta el evento (IC del 95%) [mediana de la cant. de meses]	15.6 (13.5–18.0)	9.8 7.3 – 23,7)	17.1 (14.1–19.8)	17.5 (7.9–29.0)[e]	NE	NE	NE	NE	NE	NE
IR[c] (95% CI)	0.65((0.522 – (830)		0.670 (0.525 – 0.854)		0.516 (0.286 – 0.931)		0.715 (0.280 – 1.821)		0.620 (0.351 – 1.093)	

IC=Intervalo de confianza, EBRT=radioterapia de haz externo, IR=Índice de riesgo (**XOFIGO® sobre placebo**)

[a] Se definió un EES como la ocurrencia de cualquiera de las siguientes: radioterapia de haz externo para aliviar el do or, o fractura patológica, o compresión de la médula espinal o

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

intervención quirúrgica or opédica relacionada con un tumor.

[b] El estudio de fase III (ALSYMPCA) se detuvo por eficacia luego del análisis preliminar. Debido a que el análisis actualizado se ofrece sólo para propósitos descriptivos, no se ofrece el valor de p.

[c] Índice de riesgo < 1 favorece a **XOFIGO®**.

[d] NE: no estimable, es decir, no se alcanzó la mediana al momento de los datos límites.

[e] Una proporción mayor de pacientes en el grupo de placebo fallecieron, lo que resultó en menos eventos de EBRT en el grupo de placebo, por lo tanto produjo una mediana de tiempo más larga y sesgada hasta la EBRT al momento del análisis actualizado.

Tabla 4: Objetivos secundarios del estudio ALSYMPCA: tiempo hasta la progresión de la fosfatasa alcalina (ALP) total y tiempo hasta la progresión del antígeno específico prostático (PSA)

	Progresión de ALP total[a]		Progresión de PSA[b]	
	Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo
Análisis preliminar (Xofigo: N = 541 pacientes; placebo: N = 268 pacientes)				
Cantidad de eventos	79 (14,6%)	116 (43,3%)	288 (53,2%)	141 (52,6%)
Tiempo hasta la progresión (IC del 95%) [mediana de la cant. de meses]	NE[c]	3.7 (3.5 – 4,1)	3.6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)
valor de p[d] (bilateral)	< 0,00001		0,00015	
Índice de riesgo[e] (IC del 95%)	0,162 (0,120 – 0,220)		0,671 (0,546 – 0,826)	
Análisis actualizado (Xofigo: N = 614 pacientes); placebo: N = 307 pacientes)				
Cantidad de eventos	106 (17,3%)	151 (49.2%)	388 (63,2%)	193 (62,9%)
Tiempo hasta la progresión (IC del 95%) [mediana de la cant. de meses]	7,4 (7,1 – NE[f])	3,8 (3,6– 4,2)	3,6 (3,5 – 3,8)	3,4 (3,3 – 3,5)
Índice de riesgo[e] (IC del 95%)	0,167 (0,129 – 0,217)		0,643 (0,539 – 0,768)	

IC=Intervalo de confianza, IR =Índice de riesgo (**XOFIGO®** sobre placebo)

[e] Definido como un aumento ≥ 25% en comparación con el inicio/punto más bajo

BAYER S.A.
RICARDO G. M. ...
SILVIA F. ...
APODERADA

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

[b] Definido como un aumento ≥ 25% y un aumento en el valor absoluto de ≥ 2 ng/ml en comparación con el inicio/punto más bajo

[c] NE: no estimable, es decir, no se alcanzó la mediana al momento del corte de datos clínicos del análisis provisorio

[d] El estudio de fase III (ALSYMPCA) se detuvo por eficacia luego del análisis provisorio. Debido a que el análisis actualizado se ofrece sólo para propósitos descriptivos, no se ofrece el valor de p

[e] Índice de riesgo < 1 favorece a **XOFIGO®**

[f] NE: no estimable, es decir, debido a eventos insuficientes luego de la mediana

Tabla 5: Objetivos secundarios para el estudio ALSYMPCA: respuesta de la fosfatasa alcalina (ALP) total y normalización de ALP total

	Respuesta de ALP total en la semana 12[a]		**Normalización de ALP total en la semana 12[b]**	
	Xofigo	**Placebo**	**Xofigo**	**Placebo**
Análisis preliminar (Xofigo: N = 541 pacientes; placebo: N = 268 pacientes)				
Cantidad de pacientes (%)	176/381[c] (46,2)	4/160[c] (2,5)	83/252[d] (32,9)	1/107[d] (0,9)
valor de p[e] (bilateral)	< 0.001		< 0.001	
Análisis actualizado (Xofigo: N = 614 pacientes; placebo: N = 307 pacientes)				
Cantidad de pacientes (%)	233/497[c] (46,9)	7/211[c] (3,3)	109/321[d] (34,0)	2/140[d] (1,4)

[a] Definido como una reducción confirmada ≥ 30% en comparación con el inicio

[b] Definido como un regreso del valor ALP total al rango normal en los pacientes que tenían la ALP total elevada al inicio

[c] Número de pacientes con valores de ALP total al inicio y a la semana 12

[d] Número de pacientes con valores de ALP total elevada al inicio

[e] El estudio de fase III (ALSYMPCA) se detuvo por eficacia luego del análisis provisorio. Debido a que el análisis actualizado se ofrece sólo para propósitos descriptivos, no se ofrece el valor de p

- Análisis de sobrevida según subgrupos

El análisis de sobrevida según subgrupos mostró un consistente beneficio en la sobrevida para el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, independientemente de la fosfatasa alcalina (ALP) total, el uso de los bisfosfonatos al inicio del estudio y el uso previo de docetaxel.

- Calidad de vida

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL) en el estudio ALSYMPCA de fase III utilizando cuestionarios específicos: el EQ-5D (instrumento genérico) y el FACT-P (instrumento específico para cáncer de próstata). Los resultados del análisis EQ-5D mostraron que **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** obtuvo mejores beneficios de la HRQOL a lo largo del ensayo, comparado con placebo, conforme a lo medido por el índice de utilidad (-0,101 comparado con 0,161, p = 0,002) y los puntajes de estado de salud análogos visuales informados por el paciente (-5,225 comparado con -8,516, p = 0,008). Los análisis FACT-P demostraron que, comparado con placebo a lo largo del ensayo, **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** estaba asociado a una mejoría significativamente mayor en la HRQOL, conforme a lo medido por el puntaje total de FACT-P (-4,828 comparado con -8,619, p = 0,004). El análisis específico de la visita demostró que hubo mejorías en el puntaje total del FACT-P (p=0,006), en el puntaje del Índice de Resultado del Ensayo (p = 0,012), el puntaje de FACT-G (p = 0,004), el bienestar emocional (p < 0,001), el bienestar funcional (p = 0,012) y en la subescala de cáncer de próstata (p = 0,012) en la semana 16. La subescala de FACT-P de cáncer de próstata relacionada con el dolor (basada en 4 puntos de FACT-P) mostró una reducción significativa del dolor, conforme a lo medido por el puntaje de la subescala de dolor de cáncer de próstata (p = 0,001) en relación con placebo y los valores iniciales. Comparado con el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, el grupo de placebo no mostró ningún beneficio significativo en ningún indicador en ningún punto temporal. Todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento de referencia.

- Alivio del dolor

Los resultados del estudio de fase III ALSYMPCA con respecto al tiempo hasta la radioterapia de haz externa (EBRT) para el alivio del dolor pocos pacientes informaron el dolor óseo como evento adverso en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** demostrando un efecto positivo en el dolor óseo. Esto se refuerza aún más por los efectos observados en el dolor óseo utilizando mediciones del dolor específicas en un estudio de fase II de dosis única

- Uso subsiguiente de fármacos citotóxicos

Durante el curso del estudio ALSYMPCA, 93 (15.5%) pacientes en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y 5[illegible] (17.9%) pacientes en el grupo de placebo, recibieron quimioterapia citotóxica en diferentes momentos luego del último tratamiento. No hubo diferencias aparentes en los valores de laboratorio hematológicos entre los dos grupos.

Propiedades farmacocinéticas

- Introducción general

Los datos farmacocinéticos, de biodistribución y de dosimetría se han obtenido de 3 estudios de fase I. Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en 25 pacientes en dosis que varían de 51 a 276 kBq/kg. Los datos farmacocinéticos, de biodistribución y de dosimetría se obtuvieron en 6 pacientes a una dosis de 110 kBq /kg administrada dos veces, con 6 semanas de diferencia, y en 10 pacientes a una dosis de 55, 110 o 221 kBq /kg.

- Absorción

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 se administra como una inyección intravenosa y, por lo tanto, es 100% biodisponible.

- Distribución y captación orgánica

Luego de la inyección intravenosa, el radio-223 se depura rápidamente de la sangre y se incorpora principalmente en las metástasis óseas o se excreta al intestino.

Quince minutos después de la inyección, alrededor del 20% de la dosis inyectada se encuentra en sangre. Luego de 4 horas, alrededor del 4% permanece en sangre, disminuyendo a menos de 1% a las 24 horas luego de la inyección. El volumen de distribución fue mayor que el volumen de la sangre indicando distribución a compartimentos periféricos.

Diez minutos después de la inyección, se observó actividad en el hueso y el intestino. Cuatro horas después de la inyección, el porcentaje medio de la dosis radioactiva presente en el hueso y en el intestino fue de aproximadamente 61% y 49%, respectivamente.

No se observó una captación significativa en otros órganos como el corazón, el hígado, los riñones, la vejiga urinaria, y el bazo 4 horas después de la inyección.

- Metabolismo/ biotransformación

El radio-223 es un isótopo que se descompone y no es metabolizado.

- Eliminación

La excreción fecal es la principal ruta de eliminación del cuerpo. Alrededor de 5% se excreta en la orina, y no existe evidencia de excreción hepatobiliar.

Las mediciones del cuerpo entero 7 días después de la inyección (luego de corregirse por la descomposición) indican que, una mediana del 76% de la actividad administrada fue excretada del cuerpo. La tasa de eliminación del dicloruro de radio-223 del tracto gastrointestinal está influenciada por la alta variabilidad en los rangos de tránsito intestinal a través de la población, con el rango normal de evacuación intestinal de una vez al día a una vez por semana.

- Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del dicloruro de radio-223 fue lineal en el rango de dosis investigado (de 51 a 276 kBq /kg).

Tabla de factor de Corrección de decaimiento para Radio-223

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

12 horas (mediodía), hora estándar para Brasil (BST)

Día de fecha de referencia	Factor de decaimiento físico
-14	2,31
-13	2,18
-12	2,05
-11	1,93
-10	1,82
-9	1,71
-8	1,61
-7	1,51
-6	1,42
-5	1,34
-4	1,26
-3	1,19
-2	1,12
-1	1,05
0	0,99
1	0,93
2	0,88
3	0,83
4	0,78
5	0,73
6	0,69
7	0,65
8	0,61
9	0,57
10	0,54
11	0,51
12	0,48
13	0,45
14	0,42

La tabla del factor de corrección del decaimiento esta adecuada a las12 horas (mediodía), hora estándar para Brasil (BST). Para determinar el factor de corrección de decaimiento, contar el número de días previos o posteriores a la fecha de referencia. La tabla del factor de corrección del decaimiento incluye una corrección para tener en cuenta la diferencia entre las 12 horas, hora

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

PROYECTO DE PROSPECTO

XOFIGO®

DICLORURO DE RADIO-223 1100kBq/ ml

Solución inyectable

Vía intravenosa

Venta exclusiva a unidades de medicina nuclear

Industria Noruega

FÓRMULA

Cada ml de solución contiene:

1100 kBq de dicloruro de radio-223, correspondientes a 0,58 ng de radio-223, en la fecha de referencia. El radio se presenta en la solución como un ion libre.

Cada vial contiene 6 ml de solución (6,6 MBq de dicloruro de radio-223 en la fecha de referencia).

Excipientes: ácido clorhídrico, cloruro de sodio, citrato de sodio, agua para inyección.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo farmacoterapéutico: Radiofarmacéuticos trerapéuticos varios

Código ATC: V10XX03

El radio-223 es un emisor de partículas alfa con una vida media de 11,4 días. La actividad específica del radio-223 es 1,9 MBq/ng.

La desintegración en seis etapas del Ra-223 a plomo-207 ocurre a través de radionucleidos hijos de corta vida y se acompaña de diversas emisiones alfa, beta y gamma con diferentes energías y probabilidades de emisión. La fracción de energía emitida por el radio-223 y sus radionucleidos hijos en forma de partículas alfa es del 95,3% (rango de energía de 5,0 – 7,5 MeV). La fracción emitida en forma de partículas beta es del 3,6% (las energías promedio son 0,445 MeV y 0,492 MeV, respectivamente), y la fracción emitida en forma de radiación gamma es del 1,1% (rango de energía de 0,01 – 1,27 MeV)

INDICACIONES

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 es un agente terapéutico emisor de partículas radioactivas alfa y está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis óseas sintomáticas y sin enfermedad visceral metastásica conocida.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Método de administración

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 se administra como una inyección intravenosa lenta (generalmente, hasta 1 minuto).

La sonda o cánula de acceso intravenoso se debe lavar con solución salina isotónica antes y después de la inyección de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Para instrucciones adicionales sobre el uso del producto, ver la sección "Instrucciones de uso/manejo".

Posología

El régimen de dosis de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** es de 55 kBq por kg de peso corporal, administrados a intervalos de 4 semanas para 6 inyecciones.

No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de más de 6 inyecciones de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Para detalles sobre el cálculo del volumen a ser administrado, ver la sección "Instrucciones de uso/manejo".

Información adicional sobre poblaciones especiales

No se considera necesario un ajuste en la dosis en pacientes geriátricos, en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal.

Instrucciones de uso/manejo

- Instrucciones generales

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 (un producto farmacéutico que emite partículas alfa) debe recibirse, usarse y administrarse sólo por personas autorizadas para el manejo de productos radiofarmacéuticos en instalaciones clínicas habilitadas. La recepción, la conservación, el uso, el traslado y el desecho de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** están sujetos a las regulaciones y/o licencias adecuadas de la organización oficial competente.

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 debe ser manejado por el usuario de manera tal que satisfaga tanto la seguridad de la radiación como los requerimientos de calidad farmacéutica. Se deben tomar las precauciones de asepsia adecuadas.

- Protección contra la radiación

La radiación gamma asociada con la descomposición del radio-223 y sus hijos permite la medición de la radiactividad de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y la detección de contaminaciones con instrumentos estándar.

La administración de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** está asociada con riesgos potenciales para otras personas (por ejemplo, personal médico, cuidadores de salud y miembros de la familia

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 SANDRA FABRIZIO APODERADA

del paciente) a causa de la radiación o contaminación de fluidos corporales como por ejemplo derrame de orina, heces y vómito. Por lo tanto, se deben tomar precauciones de protección contra la radiación de acuerdo con las regulaciones nacionales y locales. A pesar de que el radio-223 es predominantemente un emisor alfa, la radiación gamma y beta están asociadas con la descomposición del radio-223 y sus isótopos hijos radiactivos. La exposición externa a la radiación asociada con el manejo de las dosis del paciente es considerablemente menor comparada con otros productos radiofarmacéuticos para propósitos terapéuticos, ya que la radiactividad administrada generalmente será por debajo de 8 MBq. Sin embargo, para mantener el principio ALARA ("Tan bajo como sea razonablemente posible" [As Low as Reasonably Achievable]), para la minimización de la exposición a la radiación, se recomienda minimizar el tiempo pasado en áreas de radiación, y maximizar la distancia a las fuentes de radiación y utilizar una protección adecuada. Cualquier producto no usado o materiales usados en relación con la preparación o administración se deben tratar como desechos radiactivos y deben desecharse de conformidad con las regulaciones locales.

- Instrucciones para la preparación

Este medicamento se debe inspeccionar visualmente antes del uso. **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** es una solución transparente, incolora y no se debe usar en caso de decoloración, la aparición de material particulado, partículas extrañas o en caso de un envase defectuoso.

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 es una solución lista para usar y no se debe diluir o mezclar con ninguna solución.

Cada vial es para un único uso.

El volumen a ser administrado a un determinado paciente se debe calcular utilizando:

- El peso corporal (kg) del paciente el día de la inyección
- Nivel de la dosis (55 kBq por peso corporal (kg)
- La concentración de la radiactividad del producto (1100 kBq /ml) en la fecha de referencia. La fecha de referencia aparece en el vial y en la etiqueta del envase principal.
- El factor de corrección de la descomposición (DK) para corregir la descomposición física del radio-223. Se ofrece una tabla con los factores DK para cada vial.

El volumen total a ser administrado al paciente se calcula de la siguiente manera:

$$\textbf{Volumen a ser administrado (ml)} = \frac{\textbf{Peso corporal (kg) x dosis (55 kBq/kg peso corporal)}}{\textbf{Factor DK x 1100 kBq/ml}}$$

- Dosimetría

El cálculo de la dosis de radiación absorbida se realizó en función de los datos de biodistribución clínica. Los cálculos de las dosis absorbidas se realizaron utilizando OLINDA/EXM (Organ Level INternal Dose Assessment/Exponential Modeling), un software basado en el algoritmo de la Dosis

BAYER S.A.
RICARDO [illegible] 3652
SILVA [illegible]ZIO

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Médica de Radiación Interna (Medical Internal Radiation Dose, MIRD), que se utiliza ampliamente para los radionúclidos establecidos que emiten gamma y beta. Para el radio-223, como emisor alfa en primer lugar, se hicieron hipótesis adicionales para el intestino, la médula ósea roja y células óseas/osteogénicas, para ofrecer los mejores cálculos de la dosis absorbida posibles para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, considerando su biodistribución observada y las características específicas.

Para una actividad administrada de 4,02 MBq (55 kBq por kg de peso corporal a un adulto de 73 kg), la dosis absorbida calculada para el hueso (células osteogénicas) es 4,6255 Gy y para la médula ósea roja es 0,5572 Gy. Las dosis absorbidas calculadas para los órganos excretores principales son 0,0292 Gy para la pared del intestino delgado, 0,1298 Gy para la pared del intestino grueso superior y 0,1865 Gy para la pared del intestino grueso inferior.

Las dosis absorbidas calculadas para los otros órganos son bajas, por ejemplo, pared del corazón (0,0069 Gy), pulmón (0,0048 Gy), hígado (0,0119 Gy), riñones (0,0129 Gy), pared de la vejiga urinaria (0,0162 Gy), testículos (0,0003 Gy), y vaso (0,0004 Gy).

Las reacciones adversas hematológicas del medicamento observadas en estudios clínicos con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** son mucho menores en frecuencia y gravedad que lo que se esperaba para las dosis absorbidas calculadas para la médula ósea roja. Esto puede estar relacionado con la distribución espacial de la radiación de partículas alfa que resulta en una dosis de radiación no uniforme a la médula ósea roja.

CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones conocidas para el uso de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223.**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

Supresión de la médula ósea:

Se ha informado supresión de la médula ósea, en especial trombocitopenia, neutropenia, leucopenia y pancitopenia en pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** (ver sección "Reacciones adversas").

Por lo tanto, la evaluación hematológica de los pacientes se debe realizar al inicio y antes de cada dosis de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**. Antes de la primera administración de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser ≥ 1,5 x 10^9/L, el recuento de plaquetas ≥ 100 x 10^9/L y la hemoglobina ≥ 10,0 g/dl. Antes de las administraciones subsiguientes, el RAN debe ser ≥ 1,0 x 10^9/L y el recuento de plaquetas ≥ 50 x 10^9/L. En caso de que no haya recuperación de estos valores dentro de las 6 semanas posteriores a la última administración de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** a pesar de recibir tratamiento de referencia,

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

sólo se debe continuar el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** luego de una evaluación cuidadosa sobre el beneficio/riesgo.
Los pacientes con evidencia de reserva de médula ósea comprometida se deben tratar con cuidado.

Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa:
No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa.

Compresión de la médula espinal:
En los pacientes con compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, la terapia con el tratamiento de referencia, según indicación clínica, se debe completar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Fracturas óseas:
En los pacientes con fracturas óseas, la estabilización ortopédica de las fracturas se debe realizar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Combinación con abiraterona más prednisona / prednisolona:
Xofigo no está recomendado para su uso en combinación con acetato de abiraterona más tratamiento con prednisona / prednisolona.
La eficacia y seguridad clínica del inicio concurrente del tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y acetato de abiraterona más tratamiento con prednisona / prednisolona se evaluó en un estudio de fase 3 aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico (estudio ERA-223) en 806 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración asintomático o levemente sintomático con metástasis ósea. La apertura del ciego se realizó de forma temprana con base en una recomendación del Comité Independiente de Monitoreo de Datos.
En un análisis primario se observó una mayor incidencia de fracturas (28.6% vs 11.4%) y muertes (38.5% vs 35.5%) entre pacientes que recibieron **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en combinación con acetato de abiraterona más prednisona / prednisolona, en comparación con los pacientes que recibieron placebo en combinación con acetato de abiraterona más prednisona / prednisolona. El uso concurrente de bifosfonatos o denosumab redujo la incidencia de fracturas en ambos grupos de tratamiento

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La quimioterapia concomitante con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** puede tener efectos aditivos en la supresión de la médula ósea (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la quimioterapia concomitante con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Incompatibilidades: Frente a la ausencia de estudio de compatibilidad, **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** no se debe mezclar con otros medicamentos.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Métodos anticonceptivos en hombres:

No se han realizado estudios de reproducción en animales con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**. Debido a los efectos potenciales sobre la espermatogénesis asociada con la radiación, debe aconsejarse a los hombres que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y hasta 6 meses después del mismo.

Embarazo y lactancia:

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 no está indicado en las mujeres. **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** no debe utilizarse en las mujeres que están, o podrían estar, embarazadas o en periodo de lactancia.

Fertilidad:

No hay datos obtenidos en seres humanos relativos al efecto de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** sobre la fertilidad.

Existe un riesgo posible de que la radiación de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** cause efectos adversos en los testículos (ver sección "Datos preclínicos sobre seguridad"). Los pacientes deben ser informados correctamente.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** se basa en los datos de 600 pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en el estudio de fase III.

Las reacciones adversas al medicamento más graves fueron trombocitopenia y neutropenia (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y subsección "Descripción de reacciones adversas seleccionadas" a continuación).

Las reacciones adversas al medicamento observadas con mayor frecuencia (≥ 10%) en los pacientes que recibían **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia.

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** están representadas en la tabla a continuación. Están clasificadas según la Clase de sistema u órgano. Se utiliza el término más apropiado del MedDRA para describir una determinada reacción y sus sinónimos y afecciones relacionadas.

Las reacciones adversas al medicamento observadas en los ensayos clínicos se clasifican de acuerdo con su frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención:

muy frecuentes: ≥ 1/10,

frecuentes: ≥ 1/100 a < 1/10,

poco frecuentes: ≥ 1/1,000 a < 1/100.

Dentro de cada agrupamiento de frecuencia, las reacciones adversas al medicamento se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 1: Reacciones adversas al medicamento informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con XOFIGO® / Dicloruro de radio 223

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	**Muy frecuentes ≥1/10,**	**Frecuentes ≥1/100 a <1/10**	**Poco frecuentes ≥1/1000 a < 1/100**
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Neutropenia, pancitopenia, leucopenia	Linfopenia
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas		
Trastornos generales y afecciones del lugar de administración		Reacciones en el lugar de la inyección	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia y neutropenia: La trombocitopenia (todos los grados) ocurrió en 11,5% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y 5,6% de los pacientes que recibían placebo. La trombocitopenia grado 3 y 4 se observó en 6,3% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y en 2% de los pacientes que recibían placebo (ver sección "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). En general, la frecuencia de la trombocitopenia grado 3 y 4 fue menor en los pacientes que no recibieron previamente docetaxel

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

(2,8% en los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 0,8% en los pacientes que recibían placebo) en comparación con los pacientes que recibieron previamente docetaxel (8,9% en pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 2,9% en pacientes que recibían placebo).

Se informó neutropenia (todos los grados) en 5% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y en 1% de los pacientes que recibían placebo. Se informó neutropenia grado 3 y 4 en 2,2% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y en 0,7% de los pacientes que recibían placebo. En general, la frecuencia de la neutropenia grado 3 y 4 fue menor en los pacientes que no recibieron previamente docetaxel (0,8% en los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 0,8% en los pacientes que recibían placebo) en comparación con los pacientes que recibieron previamente docetaxel (3,2% en pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 0,6% en pacientes que recibían placebo).

En un estudio de fase I, el punto más bajo del recuento de neutrófilos y plaquetas ocurrió a las 2 a 3 semanas luego de la administración intravenosa de una dosis única de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Reacciones en el lugar de la inyección: Las reacciones en el lugar de la inyección de grado 1 y 2, como por ejemplo, eritema, dolor e inflamación, se informaron en 1,2% de los pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y en el 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo.

Neoplasias malignas secundarias: **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** contribuye con la exposición a la radiación acumulativa a largo plazo general del paciente. La exposición a la radiación acumulativa a largo plazo se puede asociar con un aumento del riesgo de cáncer y defectos hereditarios. No se han informado casos de cáncer inducido por **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en ensayos clínicos en el seguimiento de hasta tres años.

Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas.

No hay evidencia ni se espera que **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** afecte la capacidad de conducir o usar maquinarias.

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay informes sobre sobredosis inadvertida de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** durante los estudios clínicos.

No existe un antídoto específico. En el caso de una sobredosis inadvertida, se deben tomar medidas de apoyo generales incluido el monitoreo de posible toxicidad hematológica y gastrointestinal.

BAYER S.A.
RICARDO ALBERTO GARCIA 3652
SILVIA FABRIZIO
APODERADA

Dosis únicas de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** de hasta 276 kBq por kilogramo de peso corporal se evaluaron en un ensayo clínico de fase I y no se observaron toxicidades limitadas por la dosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

- Mecanismo de acción

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 es un producto farmacéutico terapéutico que emite partículas alfa con un efecto antitumoral objetivo en las metástasis óseas.

El grupo activo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** es el isótopo radio-223 (como dicloruro de radio-223) que imita el calcio y selectivamente tiene como objetivo los huesos, en especial las áreas de las metástasis óseas, al formar complejos con el mineral óseo hidroxiapatita. La alta transferencia lineal de energía de las partículas alfa (80 keV/micrómetro) produce una alta frecuencia de roturas de doble cadena del ADN en las células adyacentes del tumor y el microambiente del hueso, como los osteoblastos y osteoclastos promotores de tumores, lo que resulta en un efecto antitumoral potente y localizado. El rango de la partícula alfa del radio-223 es menor a 100 micrómetros (menos de 10 diámetros celulares) lo que minimiza el daño en el tejido normal circundante.

- Efectos farmacodinámicos

Comparado con placebo, hubo una diferencia significativa a favor de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en los cinco biomarcadores séricos para el recambio óseo estudiado en un estudio aleatorizado de fase II (marcadores de formación ósea: fosfatasa alcalina (alkaline phosphatase, ALP) ósea, ALP total y propéptido N-terminal del procolágeno tipo I [PINP], marcadores de resorción ósea: el telopéptido de entrecruzamiento C-terminal del colágeno tipo I [S-CTX-I] y el telopéptido C entrecruzado del colágeno de tipo I [ICTP]).

- Eficacia y seguridad clínicas:

Se ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en un estudio doble ciego, aleatorizado, de dosis múltiple, de fase III, multicéntrico (ALSYMPCA) en pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas resistente a la castración.

BAYER S.A. RICARDO GUTIERREZ 3652 ESTELA FABRIZIO APODERADA

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

El objetivo primario de eficacia fue la sobrevida global (Overall Survival, OS). Los objetivos secundarios principales incluyeron el tiempo hasta la aparición de eventos sintomáticos relacionados con el esqueleto (SSE), el tiempo hasta la progresión de la fosfatasa alcalina (ALP) total, el tiempo hasta la progresión del antígeno prostático específico (PSA), la respuesta de la ALP total y la normalización de la ALP total.

En la fecha límite del análisis provisorio preplanificado, un total de 809 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** 55 kBq /kg por vía intravenosa cada 4 semanas durante 6 ciclos (N=541) más el mejor tratamiento de referencia o el placebo equivalente más el mejor tratamiento de referencia (N=268). El mejor tratamiento de referencia incluyó por ejemplo, radioterapia externa local, bifosfonatos, corticosteroides, antiandrógenos, estrógenos, estramustina o ketoconazol. Por recomendación del Comité de monitoreo de datos independiente, después de un análisis preliminar, el estudio se desenmascaró debido a la evidencia de la eficacia favorable basada en los criterios de interrupción predeterminados.

Un análisis de seguridad descriptivo actualizado y de OS se realizó en 921 pacientes aleatorizados antes de implementar el entrecruzamiento (es decir, ofrecer a los pacientes en el grupo de placebo el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**).

Los pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, metástasis viscerales, radiación del hemicuerpo anterior y compresión de la médula espinal establecida o inminente no tratada, fueron excluidos del estudio.

Las características demográficas e iniciales de la enfermedad (análisis preliminar de la población a estudiar) fueron comparables entre los grupos de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y placebo, y se muestran a continuación para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**:

- la edad promedio de los pacientes fue 70 años (rango de 49 a 90 años).
- 87% de los pacientes reclutados tuvieron un score del estado de desempeño (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0-1.
- 41% recibió bisfosfonatos.
- 42% de los pacientes no recibió previamente docetaxel porque se consideró que no eran elegibles para recibirlo o porque se negaron a recibirlo.
- 46% de los pacientes no tuvieron dolor ni puntaje en la escala OMS de 1 (asintomático o levemente sintomático) y 54% tuvo dolor de acuerdo con la escala OMS de 2-3.
- 16% de los pacientes tuvo <6 metástasis óseas, 44% de los pacientes tuvo entre 6 y 20 metástasis óseas, 40% de los pacientes tuvo más de 20 metástasis óseas *(superscan)*.

Durante el periodo de tratamiento, 83% de los pacientes recibió agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) y 21% de los pacientes recibió antiandrógenos de forma concomitante.

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Los resultados de ambos análisis, preliminar y actualizado, revelaron que la sobrevida global (OS) fue significativamente más larga en pacientes tratados con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** más el mejor tratamiento de referencia en comparación con los pacientes tratados con placebo más el mejor tratamiento de referencia (ver Tabla 2 y Figura 1 y Figura 2). Para ambas bases de datos, la mejora de la OS fue 44% sobre la base del índice de riesgos.

Para el análisis preliminar, se observó un aumento en la mediana de la OS de 2.8 meses con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** más el mejor tratamiento de referencia en comparación con placebo más el mejor tratamiento de referencia (IR = 0,695 (IC del 95% 0,552/0.875), p = 0,00185, mediana de la OS: 14,0 meses frente a 11,2 meses, respectivamente) con una reducción de más del 30% en el riesgo de muerte.

Para el análisis actualizado se observó un aumento en la mediana de la sobrevida global de 3.6 meses con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** más el mejor tratamiento de referencia en comparación con placebo más el mejor tratamiento de referencia (IR = 0,695 (IC del 95% 0,581/0,832), mediana de la OS 14,9 meses frente a 11,3 meses, respectivamente).

Tabla 2: Resultados de sobrevida para el estudio fase 3 ALSYMPCA

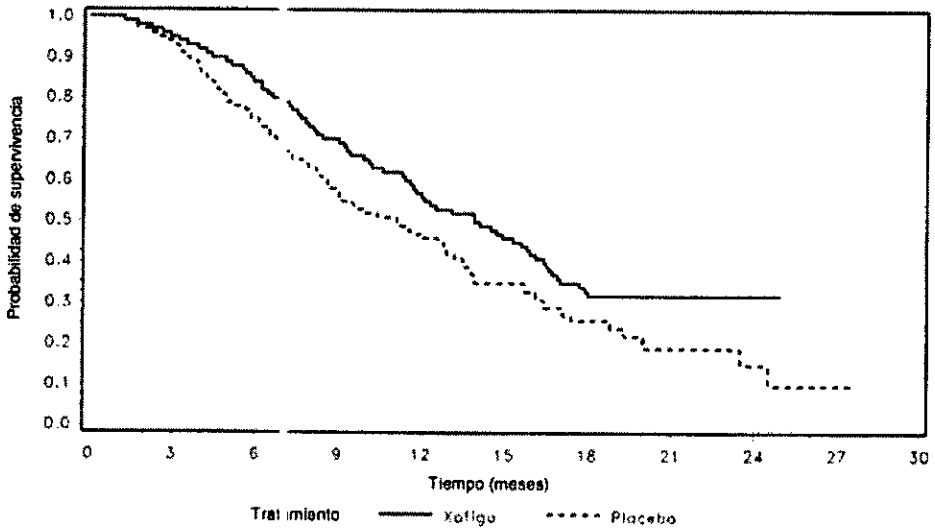
Parámetro de eficacia	**XOFIGO®**	**Placebo**
Análisis preliminar	**N=541**	**N=268**
Cantidad de muertes (%)	191 (35,3%)	123 (45,9%)
Mediana de la sobrevida global (meses) (IC del 95%)	14 (12,1 – 15,8)	11,2 (9,0 – 13,2)
valor de p [a] (bilateral)	0,00185	
Índice de riesgo [b] (IC del 95%)	0,695 (0,552-0,875)	
Análisis actualizado	**N=614**	**N=307**
Cantidad de muertes (%)	333 (54,2%)	195 (63,5%)
Mediana de la sobrevida global (meses) (IC del 95%)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Índice de riesgo [b] (IC del 95%)	0,695 (0,581-0,832)	

IC=Intervalo de confianza, IR =Índice de riesgo (**XOFIGO®** sobre placebo)

[a] El estudio de fase III (ALSYMPCA) se detuvo por eficacia luego del análisis preliminar. Debido a que el análisis actualizado se ofrece sólo para propósitos descriptivos, no se ofrece el valor de p.

[b] Índice de riesgo < 1 favorece a **XOFIGO®**.

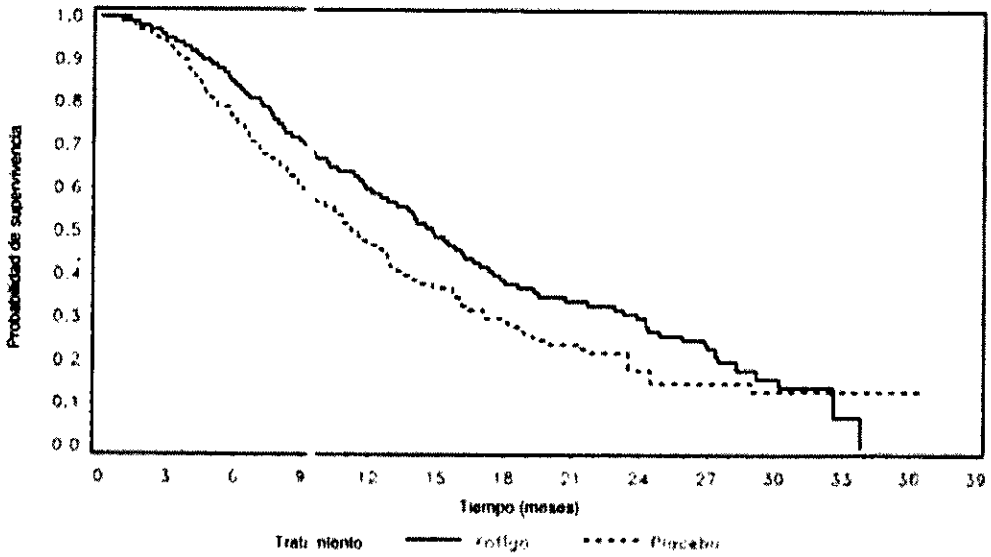
Figura 1: Curvas de la sobrevida global de Kaplan-Meier (Análisis preliminar)



Cantidad de pacientes en riesgo

Xofigo	541	450	379	207	116	69	28	14	3	0	0
Placebo	268	218	145	85	49	28	15	7	3	1	0

Figura 2: Curvas de la sobrevida global de Kaplan-Meier (Análisis actualizado)



Cantidad de pacientes en riesgo

Xofigo	614	578	504	38	237	178	105	63	41	18	7	1	0	0
Placebo	307	285	228	15	164	87	39	24	14	7	4	2	1	0

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Los resultados del análisis preliminar y el análisis actualizado también mostraron una mejora significativa en todos los objetivos secundarios en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en comparación con el grupo de placebo (ver las Tablas 3, 4 y 5).

La ocurrencia de eventos esqueléticos sintomáticos (EES, definida como una ocurrencia de cualquiera de los siguientes: radioterapia de haz externo para aliviar el dolor, o fractura patológica, o compresión de la médula espinal o intervención quirúrgica ortopédica relacionada con un tumor) fue significativamente retrasada en pacientes que recibían **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en comparación con los pacientes que recibían placebo (Análisis provisorio: IR = 0,610, IC del 95% 0,461 – 0,807, p = 0,00043, mediana de tiempo hasta EES = 13,5 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 8,4 meses para placebo: análisis actualizado: IR = 0,658, IC del 95% 0,522 – 0,830, mediana de tiempo hasta EES = 15,6 para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 9,8 meses para placebo).

- El retraso en la ocurrencia de EES con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** fue determinado principalmente por el retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta la radioterapia de haz externo (external beam radiation therapy, EBRT) para el alivio del dolor (Análisis preliminar: IR = 0,649, IC del 95% 0,483-0,871, p = 0,00375, mediana de la cantidad de meses hasta EES = 17,0 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 10,8 meses para placebo; análisis actualizado: IR = 0,670, IC del 95% 0,525-0,854, mediana de la cantidad de meses hasta EES = 17,1 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 17,5 meses para placebo). Una proporción más grande de pacientes en el grupo de placebo fallecieron, lo que resultó en menos eventos de EBRT en el grupo de placebo, por lo tanto produjo una mediana de tiempo más larga y sesgada hasta la EBRT al momento del análisis actualizado.
- Un retraso en el tiempo hasta la compresión de la médula espinal se observó en pacientes que recibían **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en comparación con los pacientes que recibían placebo (Análisis provisorio: IR = 0,443, IC del 95% 0,223-0,877, p = 0,01647, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento de los datos límites); análisis actualizado: IR = 0,516, IC del 95% 0,286-0,931, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos.
- Se observó un retraso en el tiempo hasta la intervención quirúrgica en pacientes que recibieron **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** comparado con los que recibieron placebo (análisis preliminar: IR = 0,801, IC del 95% 0,267-2,398, p = 069041, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento de los datos límites); análisis actualizado: IR = 0,715, IC del 95% 0,280-1,821, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos.

BAYER S.A.

- Se observó un retraso en el tiempo hasta la fractura ósea en pacientes que recibieron **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** comparado con los que recibieron placebo (análisis preliminar: IR = 0,450, IC del 95% 0,236-0.856, p = 0,01255, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos); análisis actualizado: IR = 0,620, IC del 95% 0,351-1,093, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos.

El tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** fue superior que placebo al prolongar el tiempo hasta la progresión de ALP total (definida como ≥ 25% de aumento en comparación con el inicio/punto más bajo) (Análisis preliminar: IR = 0,162, IC del 95% 0,120 – 0,220; p < 0,00001, mediana de la cantidad de meses no estimable debido a que la mediana no se alcanzó al momento del corte de datos clínicos; análisis actualizado: IR = 0,167, IC del 95% 0,129 – 0,217, mediana de la cantidad de meses = 7,4 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 3,8 meses para placebo).

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** alcanzó una respuesta de ALP total (reducción ≥ 30% confirmada en comparación con el inicio) en la semana 12 en comparación con el grupo de placebo (Análisis provisorio: 46,2% en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, 2,5% en el grupo de placebo, p < 0,001; análisis actualizado: 46,9% en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, 3,3% en el grupo de placebo).

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** alcanzó una normalización de ALP total (definida como regreso del valor de ALP total al rango normal) en la semana 12 en comparación con el grupo de placebo (Análisis preliminar: 32,9% en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, 0,9% en el grupo de placebo, p < 0,001; análisis actualizado: 34,0% en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, 1,4% en el grupo de placebo).

El tiempo hasta la progresión del antígeno prostático específico (PSA), (definida como un aumento ≥ 25% y un aumento en el valor absoluto de ≥ 2 ng/ml en comparación con el inicio/punto más bajo) también fue significativamente prolongado en los pacientes que recibían **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en comparación con los pacientes que recibían placebo (Análisis provisorio: IR = 0,671, IC del 95% 0,546 – 0,826; p = 0,00015, mediana de la cantidad de meses = 3,6 meses para **XOFIGO® Dicloruro de radio 223** frente a 3,4 meses para placebo; análisis actualizado: IR = 0,643, IC del 95% 0,539 – 0,768, mediana de la cantidad de meses = 3,6 meses para **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** frente a 3,4 meses para placebo).

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 3: Objetivos secu ıdarios del estudio ALSYMPCA: tiempo hasta los eventos esqueléticos sintomáticos (EES), tiempo hasta la radioterapia de haz externo (EBRT), tiempo hasta la compresión de la médula espinal, tiempo hasta la intervención quirúrgica y tiempo hasta las fracturas óseas

	Even os esquel ticos sintom ticos (EE)[a]		Componentes del EES							
			EBRT para alivio del dolor		Compresión de la médula espinal		Intervención quirúrgica		Fracturas óseas	
	Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo	Xofig	Placebo	Xofig	Placebo
Análisis preliminar (Xofig : N = 541 pacientes; placebo: N = 268 pacientes)										
Incidencia [cant. (%) de pacientes]	132 (24.4%)	82 (0.6%)	122 (22.6%)	72 (26.9%)	17 (3.1%)	16 (6.0%)	9 (1.7%)	5 (1.9%)	20 (3.7%)	18 (6.7%)
Análisis del tiempo hasta el evento (IC del 95%) [mediana de la cant. de meses]	13.5 (12,2-19,6)	8,4 7,2 – NE[d])	17.0 (12.9-NE)	10.8 (7.9-NE)	NE	NE	NE	NE	NE	NE
valor p[b] (bilateral)	0,000 6		0,00375		0,01647		0,69041		0,01255	
IR[c] (IC del 95%)	0,61 (0.461 – (.807)		0,649 (0.483 – 0.871)		0,443 (0.223 – 0.877)		0,801 (0.267 – 2.398)		0,450 (0.236 – 0.856)	
Análisis actualizado (Xofi o: N = 614 pacientes; placebo: N = 307 pacientes)										
Incidencia [cant. (%) de pacientes]	202 (32.9%)	116 (7.8%)	186 (30.3%)	105 (34.2%)	25 (4.1%)	21 (6.8%)	12 (2.0%)	7 (2.3%)	32 (5.2%)	20 (6.5%)
Análisis del tiempo hasta el evento (IC del 95%) [mediana de la cant. de meses]	15.6 (13.5 – 18.0)	9.8 7.3 – 23,7)	17.1 (14.1 – 19.8)	17.5 (7.9 – 29.0)[e]	NE	NE	NE	NE	NE	NE
IR[c] (95% CI)	0.65 (0.522 – (830)		0.670 (0.525 – 0.854)		0.516 (0.286 – 0.931)		0.715 (0.280 – 1.821)		0.620 (0.351 – 1.093)	

IC=Intervalo de confianza, EBRT=radioterapia de haz externo, IR=Índice de riesgo (**XOFIGO®** sobre placebo)

[a] Se definió un EES como la ocurrencia de cualquiera de las siguientes: radioterapia de haz externo para aliviar el dolor, o fractura patológica, o compresión de la médula espinal o

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT
IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

intervención quirúrgica or opédica relacionada con un tumor.

[b] El estudio de fase III (AL SYMPCA) se detuvo por eficacia luego del análisis preliminar. Debido a que el análisis actualizad se ofrece sólo para propósitos descriptivos, no se ofrece el valor de p.

[c] Índice de riesgo < 1 favor ce a **XOFIGO®**.

[d] NE: no estimable, es deci , no se alcanzó la mediana al momento de los datos límites.

[e] Una proporción mayor de pacientes en el grupo de placebo fallecieron, lo que resultó en menos eventos de EBRT en el g upo de placebo, por lo tanto produjo una mediana de tiempo más larga y sesgada hasta la EBRT al momento del análisis actualizado.

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

Tabla 4: Objetivos secundarios del estudio ALSYMPCA: tiempo hasta la progresión de la fosfatasa alcalina (ALP) total y tiempo hasta la progresión del antígeno específico prostático (PSA)

	Progresión de ALP total[a]		Progresión de PSA[b]	
	Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo
Análisis preliminar (Xofigo: N = 541 pacientes; placebo: N = 268 pacientes)				
Cantidad de eventos	79 (14,6%)	116 (43,3%)	288 (53,2%)	141 (52,6%)
Tiempo hasta la progresión (IC del 95%) [mediana de la cant. de meses]	NE[c]	3.7 (3.5 – 4,1)	3.6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)
valor de p[d] (bilateral)	< 0,00001		0,00015	
Índice de riesgo[e] (IC del 95%)	0,162 (0,120 – 0,220)		0,671 (0,546 – 0,826)	
Análisis actualizado (Xofigo: N = 614 pacientes); placebo: N = 307 pacientes)				
Cantidad de eventos	106 (17,3%)	151 (49.2%)	388 (63,2%)	193 (62,9%)
Tiempo hasta la progresión (IC del 95%) [mediana de la cant. de meses]	7,4 (7,1 – NE[f])	3,8 (3,6– 4,2)	3,6 (3,5 – 3,8)	3,4 (3,3 – 3,5)
Índice de riesgo[e] (IC del 95%)	0,167 (0,129 – 0,217)		0,643 (0,539 – 0,768)	

IC=Intervalo de confianza, IR =Índice de riesgo (**XOFIGO®** sobre placebo)

[e] Definido como un aumento ≥ 25% en comparación con el inicio/punto más bajo

[b] Definido como un aumento ≥ 25% y un aumento en el valor absoluto de ≥ 2 ng/ml en comparación con el inicio/punto más bajo

[c] NE: no estimable, es decir, no se alcanzó la mediana al momento del corte de datos clínicos del análisis provisorio

[d] El estudio de fase III (ALSYMPCA) se detuvo por eficacia luego del análisis provisorio. Debido a que el análisis actualizado se ofrece sólo para propósitos descriptivos, no se ofrece el valor de p

[e] Índice de riesgo < 1 favorece a **XOFIGO®**

[f] NE: no estimable, es decir, debido a eventos insuficientes luego de la mediana

Tabla 5: Objetivos secundarios para el estudio ALSYMPCA: respuesta de la fosfatasa alcalina (ALP) total y normalización de ALP total

	Respuesta de ALP total en la semana 12[a]		**Normalización de ALP total en la semana 12[b]**	
	Xofigo	**Placebo**	**Xofigo**	**Placebo**
Análisis preliminar (Xofigo: N = 541 pacientes; placebo: N = 268 pacientes)				
Cantidad de pacientes (%)	176/381[c] (46,2)	4/160[c] (2.5)	83/252[d] (32,9)	1/107[d] (0,9)
valor de p[e] (bilateral)	< 0.001		< 0.001	
Análisis actualizado (Xofigo: N = 614 pacientes; placebo: N = 307 pacientes)				
Cantidad de pacientes (%)	233/497[c] (46,9)	7/211[c] (3,3)	109/321[d] (34,0)	2/140[d] (1,4)

[a] Definido como una reducción confirmada ≥ 30% en comparación con el inicio

[b] Definido como un regreso del valor ALP total al rango normal en los pacientes que tenían la ALP total elevada al inicio

[c] Número de pacientes con valores de ALP total al inicio y a la semana 12

[d] Número de pacientes con valores de ALP total elevada al inicio

[e] El estudio de fase III (ALSYMPCA) se detuvo por eficacia luego del análisis provisorio. Debido a que el análisis actualizado se ofrece sólo para propósitos descriptivos, no se ofrece el valor de p

- Análisis de sobrevida según subgrupos

El análisis de sobrevida según subgrupos mostró un consistente beneficio en la sobrevida para el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, independientemente de la fosfatasa alcalina (ALP) total, el uso de los bisfosfonatos al inicio del estudio y el uso previo de docetaxel.

- Calidad de vida

Se evaluó la calidad de vida relacionada con la salud (HRQOL) en el estudio ALSYMPCA de fase III utilizando cuestionarios específicos: el EQ-5D (instrumento genérico) y el FACT-P (instrumento específico para cáncer de próstata). Los resultados del análisis EQ-5D mostraron que **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** obtuvo mejores beneficios de la HRQOL a lo largo del ensayo, comparado con placebo, conforme a lo medido por el índice de utilidad (-0,101 comparado con 0,161, p = 0,002) y los puntajes de estado de salud análogos visuales informados por el paciente (-5,225 comparado con -8,516, p = 0,008). Los análisis FACT-P demostraron que, comparado con placebo a lo largo del ensayo, **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** estaba asociado a una mejoría significativamente mayor en la HRQOL, conforme a lo medido por el puntaje total de FACT-P (-4,828 comparado con -8,669, p = 0,004). El análisis específico de la visita demostró que hubo mejorías en el puntaje total del FACT-P (p=0,006), en el puntaje del Índice de Resultado del Ensayo (p = 0,012), el puntaje de FACT-G (p = 0,004), el bienestar emocional (p < 0,001), el bienestar funcional (p = 0,012) y en la subescala de cáncer de próstata (p = 0,012) en la semana 16. La subescala de FACT-P de cáncer de próstata relacionada con el dolor (basada en 4 puntos de FACT-P) mostró una reducción significativa del dolor, conforme a lo medido por el puntaje de la subescala de dolor de cáncer de próstata (p = 0,001) en relación con placebo y los valores iniciales. Comparado con el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, el grupo de placebo no mostró ningún beneficio significativo en ningún indicador en ningún punto temporal. Todos los pacientes recibieron el mejor tratamiento de referencia.

- Alivio del dolor

Los resultados del estudio de fase III ALSYMPCA con respecto al tiempo hasta la radioterapia de haz externa (EBRT) para el alivio del dolor pocos pacientes informaron el dolor óseo como evento adverso en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** demostrando un efecto positivo en el dolor óseo. Esto se refuerza aún más por los efectos observados en el dolor óseo utilizando mediciones del dolor específicas en un estudio de fase II de dosis única

- Uso subsiguiente de fármacos citotóxicos

Durante el curso del estudio ALSYMPCA, 93 (15.5%) pacientes en el grupo de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y 54 (17.9%) pacientes en el grupo de placebo, recibieron quimioterapia citotóxica en diferentes momentos luego del último tratamiento. No hubo diferencias aparentes en los valores de laboratorio hematológicos entre los dos grupos.

Propiedades farmacocinéticas

- Introducción general

Los datos farmacocinéticos, de biodistribución y de dosimetría se han obtenido de 3 estudios de fase I. Los datos farmacocinéticos se obtuvieron en 25 pacientes en dosis que varían de 51 a 276 kBq/kg. Los datos farmacocinéticos, de biodistribución y de dosimetría se obtuvieron en 6 pacientes a una dosis de 110 kBq /kg administrada dos veces, con 6 semanas de diferencia, y en 10 pacientes a una dosis de 55, 110 o 221 kBq /kg.

- Absorción

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 se administra como una inyección intravenosa y, por lo tanto, es 100% biodisponible.

- Distribución y captación orgánica

Luego de la inyección intravenosa, el radio-223 se depura rápidamente de la sangre y se incorpora principalmente en las metás asis óseas o se excreta al intestino.

Quince minutos después de la inyección, alrededor del 20% de la dosis inyectada se encuentra en sangre. Luego de 4 horas, alrededor del 4% permanece en sangre, disminuyendo a menos de 1% a las 24 horas luego de la inyección. El volumen de distribución fue mayor que el volumen de la sangre indicando distribución a compartimentos periféricos.

Diez minutos después de la inyección, se observó actividad en el hueso y el intestino. Cuatro horas después de la inyección, el porcentaje medio de la dosis radioactiva presente en el hueso y en el intestino fue de aproximadamente 61% y 49%, respectivamente.

No se observó una captación significativa en otros órganos como el corazón, el hígado, los riñones, la vejiga urinaria, y el bazo 4 horas después de la inyección.

- Metabolismo/ biotransformación

El radio-223 es un isótopo que se descompone y no es metabolizado.

- Eliminación

La excreción fecal es la principal ruta de eliminación del cuerpo. Alrededor de 5% se excreta en la orina, y no existe evidencia de excreción hepatobiliar.

Las mediciones del cuerpo entero 7 días después de la inyección (luego de corregirse por la descomposición) indican que, una mediana del 76% de la actividad administrada fue excretada del cuerpo. La tasa de eliminación del dicloruro de radio-223 del tracto gastrointestinal está influenciada por la alta variabilidad en los rangos de tránsito intestinal a través de la población, con el rango normal de evacuación intestinal de una vez al día a una vez por semana.

- Linealidad/No linealidad

La farmacocinética del dicloruro de radio-223 fue lineal en el rango de dosis investigado (de 51 a 276 kBq /kg).

Tabla de factor de Corrección de decaimiento para Radio-223

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

12 horas (mediodía), hora estándar para Brasil (BST)

Día de fecha de referencia	Factor de decaimiento físico
-14	2,31
-13	2,18
-12	2,05
-11	1,93
-10	1,82
-9	1,71
-8	1,61
-7	1,51
-6	1,42
-5	1,34
-4	1,26
-3	1,19
-2	1,12
-1	1,05
0	0,99
1	0,93
2	0,88
3	0,83
4	0,78
5	0,73
6	0,69
7	0,65
8	0,61
9	0,57
10	0,54
11	0,51
12	0,48
13	0,45
14	0,42

La tabla del factor de corrección del decaimiento esta adecuada a las12 horas (mediodía), hora estándar para Brasil (BST). Para determinar el factor de corrección de decaimiento, contar el número de días previos o posteriores a la fecha de referencia. La tabla del factor de corrección del decaimiento incluye una corrección para tener en cuenta la diferencia entre las 12 horas, hora

central Europea (CET) en el sitio de fabricación y las 12 horas, hora estándar para Brasil (BST), que es de 4 horas antes que CET.

Los cambios debido al horario de verano no se incluyen en la tabla ya que la diferencia de 1 hora no se considera significativa para un radionucleído con una vida media de 11,4 días.

Información adicional sobre poblaciones especiales

- Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a que el radio-223 es un isótopo que no se metaboliza, no se espera que la insuficiencia hepática afecte la farmacocinética del dicloruro de radio-223 (ver sección "Posología y método de administración").

- Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, debido a que la excreción en orina es mínima y la principal ruta de eliminación es a través de las heces, no se espera que la insuficiencia renal afecte la farmacocinética del dicloruro de radio-223 (ver sección "Posología y método de administración").

- Electrofisiología cardiaca / prolongación del intervalo QT

No se observaron efectos significativos de prolongación del intervalo QTc luego de la inyección intravenosa de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en comparación con placebo en un subgrupo de 29 pacientes en el estudio de fase III (ALSYMPCA).

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

- Toxicidad sistémica:

En estudios de toxicidad de dosis única y repetida en ratas, los hallazgos principales fueron reducción de la ganancia ponderal, cambios hematológicos, disminución de la fosfatasa alcalina sérica y hallazgos microscópicos en la médula ósea (depleción de las células hematopoyéticas, fibrosis), el bazo (hematopoyesis extramedular secundaria) y los huesos (depleción de osteocitos, osteoblastos, osteoclastos, esiones fibroóseas, disrupción/desorganización en la fisis/línea de crecimiento). Estos hallazgos se relacionaron con la insuficiencia inducida por la radiación de hematopoyesis y una reducción de osteogénesis y ocurrió comenzando en el rango de dosis de 22 - 88 kBq por kg de peso corporal, con la excepción de disminuciones de peso corporal.

Se observó mielotoxicidad limitada por la dosis en perros luego de la administración única de 497 kBq de dicloruro de radio-223 por kg de peso corporal (9 veces la dosis clínicamente recomendada).

Después de la administración repetida de la dosis clínicamente recomendada de 55 kBq por kg de peso corporal una vez cada 4 semanas durante 6 meses, dos perros desarrollaron fracturas

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

pélvicas no desplazadas. Debido a la presencia de osteólisis del hueso trabecular en otras ubicaciones óseas de los animales tratados, la cual presentó un grado variable, no es posible descartar una fractura espontánea en el contexto de osteólisis. Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

Se observó desprendimiento de retina en perros luego de una inyección única de dosis de 166 y 497 kBq por kilogramo de peso corporal (3 y 9 veces la dosis clínicamente recomendada), pero no después de la administración repetida de la dosis clínicamente recomendada de 55 kBq por kg de peso corporal una vez cada 4 semanas durante 6 meses. El radio es específicamente absorbido en el tapetum lucidum del ojo canino. Como los humanos no tienen un tapetum lucidum, es incierta la relevancia clínica de estos hallazgos para los humanos. No se informó ningún caso de desprendimiento de retina en ensayos clínicos.

No se observaron cambios histológicos en los órganos involucrados en la excreción del dicloruro de radio-223

Se observaron osteosarcomas, un efecto conocido de radionucleidos con afinidad por el hueso, en dosis clínicamente relevantes en ratas 7- 12 meses luego del comienzo del tratamiento. No se observaron osteosarcomas en estudios con perros. No se informó ningún caso de osteosarcoma en estudios clínicos con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**. El riesgo de que los pacientes desarrollen osteosarcomas con la exposición al radio-223 se desconoce en la actualidad. En los estudios de toxicidad a mayor plazo (de 12 a 15 meses) en ratas también se informó la presencia de cambios neoplásicos diferentes a los osteosarcomas. Debido a su modo de acción (y como se observó con la radioterapia convencional y con otros tratamientos radioterapéuticos), el dicloruro de radio-223 puede tener el potencial de inducir neoplasias secundarias (ver la sección "Eventos adversos/neoplasias malignas secundarias").

- Toxicidad embrionaria/reproductiva:

No se han realizado estudios sobre la toxicidad embrionaria y reproductiva.

Debido a que el radio-223 se une al hueso, el riesgo potencial de efectos adversos en las gónadas masculinas en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración es muy bajo, pero no se puede excluir (ver sección "Fertilidad, embarazo y lactancia").

- Genotoxicidad/carcinogenicidad:

No se han realizado estudios sobre el potencial mutagénico y carcinogénico de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223.**

- Farmacología de seguridad:

No se han observado efectos significativos en sistemas de órganos vitales, como el sistema cardiovascular, el sistema respiratorio o el sistema nervioso central, luego de una dosis única de 497 a 1100 kBq por kg de peso corporal (9 a 20 veces la dosis clínicamente recomendada).

CONSERVACIÓN

La conservación de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** se debe realizar de acuerdo con la regulación nacional sobre materiales radiactivos.

PRESENTACION

Envase con 1 vial con 6 ml de solución inyectable.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.
MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
Conservar la solución inyectable en el envase original.

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.
Fabricado por Institute for Energy Technology (IFE), Isotope Laboratories, Instituttveen 18, NO-2007, Kjeller, - Noruega.
En Argentina: Importado por BAYER S.A. y distribuido por Tecnonuclear S.A.
Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD) Munro, Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: José Luis Hole, Farmacéutico.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.876
Venta exclusiva a unidades de medicina nuclear.

Versión: CCDS 05+06+07
Fecha de revisión:

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103597158-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: PROSPECTO XOFIGO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 45 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:37:12 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:37:13 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

XOFIGO®

DICLORURO DE RADIO-223 1100 kBq/ml

Solución inyectable

Vía intravenosa

Venta exclusiva a unidades de medicina nuclear

Industria Noruega

Lea todo este prospecto detenidamente antes de comenzar a recibir este medicamento porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna otra pregunta, hágasela a su médico quien supervisará el procedimiento.

Si experimenta algún efecto secundario, infórmeselo a su médico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no se haya mencionado en este prospecto.

En este prospecto encontrará:

1. QUÉ ES **XOFIGO®** Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. LO QUE DEBE SABER ANTES DE RECIBIR **XOFIGO®**
3. CÓMO USAR **XOFIGO®**
4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS
5. CÓMO CONSERVAR **XOFIGO®**
6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

XOFIGO®, solución inyectable, vía intravenosa

La sustancia activa es el dicloruro de radio Ra 223 (dicloruro de radio-223).

1. QUÉ ES XOFIGO® Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Este medicamento es solamente para uso terapéutico.

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 se utiliza para tratar el cáncer de próstata avanzado (resistente a la castración) que se ha diseminado al hueso, metástasis óseas sintomáticas y sin enfermedad visceral metastásica conocida.

BAYER S.A.
RICARDO GUTI...
...APODERADA

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 contiene pequeñas cantidades del isótopo radiactivo radio-223 que imita el calcio. El radio-223 va a donde se haya esparcido el cáncer en el hueso y despide potentes cantidades de radiactividad de corto alcance (partículas alfa) que matan a las células tumorales.

2. LO QUE DEBE SABER ANTES DE RECIBIR XOFIGO®

No se debe administrar XOFIGO®:

No existen condiciones conocidas por las cuales no deba recibir **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Advertencias y precauciones

Tenga especial cuidado con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**

- **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** puede llevar a una disminución de las células sanguíneas y las plaquetas. **Antes de comenzar el tratamiento y antes de cada dosis subsiguiente su médico le realizará análisis de sangre.** Dependiendo de los resultados de estos análisis, su médico decidirá si puede comenzar el tratamiento, si lo puede continuar o si necesita posponerlo o discontinuarlo.
- si sufre de **supresión de la médula ósea** (disminución de la producción de las células sanguíneas en la médula ósea). En este caso su médico le tratará con precaución.
- si sufre de **compresión de la médula espinal** que no ha sido tratada o si se cree probable que se esté desarrollando (presión sobre los nervios de la médula espinal que puede ser causada por un tumor u otra lesión), su médico tratará en primer lugar esta enfermedad con tratamiento estándar antes de comenzar o continuar el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.
- si experimenta una **fractura ósea**, su médico estabilizará la fractura ósea en primer lugar antes de comenzar o continuar el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223.**
- No se recomienda administrar **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** si ya está tomando abiraterona junto con prednisona / prednisolona (medicamentos utilizados para tratar el cáncer de próstata) debido a un posible incremento en el riesgo de fractura ósea o muerte. Si ya está tomando estos medicamentos, informe a su médico.
- No existen datos sobre el uso de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en pacientes con **enfermedad de Crohn** (una enfermedad inflamatoria crónica de los intestinos) y con **colitis ulcerosa** (una inflamación crónica del colon).

Niños y adolescentes

Este medicamento no está indicado para uso en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y XOFIGO®

No se han realizado estudios de interacción con otros medicamentos.

Si usted está tomando calcio, fosfato y/o vitamina D, su médico valorará cuidadosamente si usted debe interrumpir temporalmente dicha toma antes de empezar el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223.**

No se dispone de datos sobre el **uso de XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 al mismo tiempo que quimioterapia** (otros medicamentos usados para eliminar sus células cancerosas).

El uso combinado de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y quimioterapia puede disminuir aún más el número de células sanguíneas y de plaquetas en la sangre.

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 no se debe usar en mujeres, y no se debe administrar a las mujeres que están o podrían estar embarazadas o en periodo de lactancia.

Métodos anticonceptivos en mujeres y hombres

Si mantiene relaciones sexuales con una mujer que puede quedarse embarazada, se le aconseja que utilice métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** y hasta 6 meses después del mismo.

Fertilidad

Existe un riesgo potencial de que la radiación de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** dañe sus testículos. Por favor pregúntele a su médico cómo podría afectarlo esto, en especial si está planeando tener niños en el futuro.

Información adicional sobre excipientes

Dependiendo del volumen administrado, este medicamento puede contener hasta 54 mg de sodio por dosis. A tener en cuenta por pacientes sometidos a una dieta con control de sodio.

3. COMO USAR XOFIGO®

Existen leyes estrictas sobre el uso, manejo y desecho de productos como **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**. Sólo se usará en áreas controladas especiales. Este producto sólo será manejado y administrado a usted por personas capacitadas y calificadas para utilizarlo con seguridad. Estas personas tendrán un cuidado especial para el uso seguro de este producto y lo mantendrán informado sobre sus acciones.

BAYER S.A.
RICARDO G. ...
SUPLENTE

Qué cantidad y con qué frecuencia se administra XOFIGO®

- La dosis que recibe depende de su peso corporal. El médico que supervisa el procedimiento calculará la cantidad de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** a utilizar en su caso.
  La cantidad recomendada a ser administrada es de 55 kBq (kiloBecquerel, la unidad usada para expresar radiactividad) de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** por kilogramo de su peso corporal.
- Generalmente recibirá una inyección en la vena una vez cada 4 semanas por un total de 6 inyecciones.

No hay datos disponibles sobre la seguridad y la eficacia del tratamiento con más de 6 inyecciones de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**.

Cómo se administra XOFIGO® y cómo se realiza el procedimiento

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 se inyectará lentamente a través de una aguja en una de sus venas (por vía intravenosa) El profesional de atención médica lavará la vía o cánula de acceso intravenoso antes y después de la inyección con solución salina.

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 es una solución lista para usar y no se debe diluir o mezclar con ninguna solución.

Luego de recibir XOFIGO®

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 es excretado principalmente a través de las heces. El médico le dirá si necesita tomar alguna precaución especial luego de recibir este medicamento. Contacte a su médico si tiene alguna pregunta.

Si se le administró más XOFIGO® de lo que se le debería haber dado

No hay informes sobre sobredosis accidental de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** durante los estudios clínicos.

Sin embargo, en el caso de accidentes por sobredosis, su médico iniciará un tratamiento de apoyo adecuado y verificará los cambios en la cantidad de células sanguíneas y síntomas gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, náuseas, vómitos).

Si tiene alguna otra pregunta sobre el uso de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223**, por favor consulte al médico que supervisa el procedimiento.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Tel.: (011) 4962-6666/2247.

IF-2019-03995177-APN-DGA#ANMAT

IF-2019-103596987-APN-DECBR#ANMAT

- Hospital A. Posadas – Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

4. POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS

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

Los efectos secundarios más graves en pacientes que reciben **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** son

- **trombocitopenia** (disminución de la cantidad de plaquetas en la sangre)
- **neutropenia** (disminución de la cantidad de un tipo específico de glóbulos blancos (neutrófilos)).

Su médico le realizará análisis de sangre antes de comenzar el tratamiento y antes de cada inyección para verificar la cantidad de células sanguíneas y plaquetas (ver también la sección "Lo que debe saber antes de recibir **XOFIGO®**").

Contacte al médico de inmediato si observa los siguientes síntomas, ya que pueden ser signos de trombocitopenia (disminución de la cantidad de plaquetas en la sangre) o neutropenia (disminución de la cantidad de un tipo específico de células blancas):

- algún **moretón inusual**,
- mayor **sangrado** que lo habitual luego de una lesión,
- **fiebre**,
- o si le parece que contrae muchas **infecciones**.

Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia en pacientes que reciben **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10) son:

- **diarrea, náuseas (sentirse enfermo), vómitos y trombocitopenia (disminución de la cantidad de plaquetas en la sangre).**

Los posibles efectos secundarios aparecen a continuación según cuán probables son.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 persona de cada 10)

- trombocitopenia (disminución de la cantidad de plaquetas en la sangre)
- diarrea
- vómitos
- náuseas (sentirse enfermo)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- neutropenia (disminución de la cantidad de un tipo específico de glóbulos blancos (neutrófilos))

- pancitopenia (disminución de la cantidad de glóbulos rojos y blancos y plaquetas)
- leucopenia (disminución de la cantidad de glóbulos blancos)
- reacciones en el lugar de la inyección (por ejemplo, eritema (enrojecimiento de la piel), dolor e inflamación

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- linfopenia (disminución de la cantidad de un tipo específico de glóbulos blancos (linfocitos))

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 contribuye con la exposición general a la radiación acumulativa a largo plazo. La exposición a la radiación acumulativa a largo plazo puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer y anormalidades hereditarias. No se han informado casos de cáncer inducido por **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** en ensayos clínicos con un seguimiento de hasta tres años.

Si experimenta algún efecto secundario, infórmeselo a su médico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario que no se haya mencionado en este prospecto.

5. CÓMO CONSERVAR XOFIGO®

No tendrá que conservar este medicamento. Este medicamento se conserva bajo la responsabilidad del especialista en las instalaciones adecuadas. La conservación de **XOFIGO® / Dicloruro de radio 223** se debe realizar de acuerdo con la regulación nacional sobre materiales radiactivos.

6. CONTENIDO DEL ENVASE Y OTRA INFORMACIÓN

Qué contiene XOFIGO®

La sustancia activa es el dicloruro de radio-223.

Cada ml de solución contiene 1100 kBq de dicloruro de radio-223 correspondiente a 0,58 ng de radio-223, en la fecha de referencia.

Cada vial contiene 6 ml de solución (6600 kBq de dicloruro de radio-223 en la fecha de referencia).

Los otros ingredientes son ácido clorhídrico, cloruro de sodio, citrato de sodio y agua para inyección.

Aspecto de XOFIGO® y contenido del envase

XOFIGO® / Dicloruro de radio 223 es una solución inyectable transparente e incolora.

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

®Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Fabricado por Institute for Energy Technology (IFE), Isotope Laboratories, Instituttveen 18, NO-2007, Kjeller, - Noruega.

En Argentina: Importado por BAYER S.A. y distribuido por Tecnonuclear S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652, (B1605EHD) Munro, Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 57.876

Venta exclusiva a unidades de medicina nuclear.

Versión: CCPI 05+06+07

Fecha de revisión:

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-103596987-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 21 de Noviembre de 2019

Referencia: INFO PACIENTE XOFIGO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:36:42 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.21 08:36:42 -03:00