



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN Nº

2675

BUENOS AIRES,

17 MAR. 2016

VISTO el Expediente Nº 1-47-18824-13-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma BAYER S.A. solicita se autorice la inscripción en el registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA de un nuevo medicamento que será importado a la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de medicamentos y especialidades medicinales se encuentran contempladas en la ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto XOFIGO ® /DICLORURO DE RADIO-223, corresponde a una preparación radiofarmacéutica, encuadrando la solicitud dentro de lo previsto en la Resolución (ex M.S. y A.S.) Nº 102/98 y la Disposición ANMAT Nº 2009/07.

Que a fojas 742/743 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación realizado por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos y a fojas 720 a 723 obra

H



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN N°**

**2675**

el informe de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, mediante los cuales se concluye que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización de la preparación radiofarmacéutica, XOFIGO ®, para la indicación solicitada.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la preparación radiofarmacéutica en cuestión demuestran aptitud a estos efectos.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcritos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se aprobaron los proyectos de los rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la preparación radiofarmacéutica solicitada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de la Dirección Nacional del Instituto Nacional de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

H



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº 2675**

Que se actúa en ejercicio de las facultadas conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DISPONE:**

ARTICULO 1º. -Autorízase a la firma BAYER S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la preparación radiofarmacéutica de nombre comercial XOFIGO ® y nombre genérico DICLORURO DE RADIO -223, la que de acuerdo a lo solicitado será importada a la República Argentina por BAYER SA. con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Autorízase los textos de los proyectos de rótulos y prospectos obrantes a fojas 492 a 497 para rótulos y fojas 557 a 581, 591 a 615 y 625 a 649 para prospectos, desglosando fojas 492 a 493 para rótulos y fojas 557 a 581 para prospectos.

ARTICULO 3º. - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD

H



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº**

**2675**

CERTIFICADO Nº", "VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º. - La vigencia del certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTICULO 5º. -Regístrese. Inscribáse el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entrada notifíquese al interesado haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición y proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente Nº 1-47-18824-13-8

DISPOSICIÓN Nº

**2675**

*CH*  
DR. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**ANEXO**  
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE**  
**ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N°**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

**Razón Social:** BAYER S.A.

**Número de Legajo de la Empresa:** 6.640

**2. DATOS DEL MEDICAMENTO**

**Nombre comercial:** XOFIGO ®

**Nombre Genérico (IFA/s):** DICLORURO DE RADIO-223

**Forma farmacéutica:** Solución inyectable, radiactiva, estéril y libre de endotoxinas bacterianas.

**Formula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:**

Principio activo/ Nombre común	Contenido/mL
--------------------------------	--------------

H



Ministerio de Salud  
 Secretaría de Políticas, Regulación e  
 Institutos  
 A.N.M.A.T.

DICLORURO DE RADIO-223	1000 KBq (27 µCi) al tiempo de calibración
------------------------	--

Excipientes	Contenido/mL
ACIDO CLORHIDRICO	0, 2 mg
CLORURO DE SODIO	6,3 mg
CITRATO DE SODIO	7,2 mg
AGUA CALIDAD INYECTABLE	c.s.p. 1 mL

**Origen y fuente del/ de los ingredientes/s Farmaceutico/s Activos/s:**

Preparación radiofarmaceutica

**Envase Primario:** frasco de 10 mL de vidrio incoloro, Tipo I, con tapón de clorobutilo gris siliconado o tapón de bromobutilo con recubrimiento de lámina de etiltetrafluoretileno.

**Contenido por envase primario:** 6 mL de una solución estéril, radiactiva y libre de endotoxinas bacterianas de Dicloruro de Radio -223.

**Presentación:** un vial de 6 mL, de un solo uso, conteniendo una solución de concentración 1000 KBq/mL (27 microcurie/mL) con una reactividad total de 6000 KBq/ vial.

**Período de vida útil:** 7 días conservado a temperatura y humedad ambiente.

**Condición de expendido:** VENTA EXCLUSIVA A UNIDADES DE MEDICINA NUCLEAR.

**Código ATC:** V10XX03

H



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**Clasificación farmacológica:** Medicamento - Preparación Radiofarmacéutica

**Vía/s de administración:** Intravenosa.

**Indicación/es terapéuticas/s autorizada/s:** para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración, con metástasis óseas sintomáticas y sin metástasis viscerales conocidas.

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES:**

- Institute for Energy Technology (IFE), Instituttveen 18, NO-2007, Kjeller - Noruega. Elaborador del producto terminado, Acondicionamiento Primario, Acondicionamiento Secundario, Análisis del producto terminado.
- Bayer AG (Algeta ASA), Kjelsåsvein 172 A, NO-0884, Oslo, Noruega. Liberación y Distribuidor del producto terminado a las distintas filiales.
- Bayer SA., Ricardo Gutierrez n° 3652, Munro, Provincia de Buenos Aires - Argentina. Importación y Control de calidad del producto.

**3.1. NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO.**

- Bayer SA, Ricardo Gutierrez n° 3652, Munro, Provincia de Buenos Aires - Argentina.

**3.2. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LUGAR DEL ALMACENAMIENTO.**

- Tecnonuclear SA, Arias n° 4149/4176, Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina.

H




*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas, Regulación e*  
*Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

Se extiende a BAYER SA. el Certificado N° **57876**, en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **17 MAR. 2016** de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa  
en el mismo.

Expediente N: 1-47-18824-13-8

DISPOSICIÓN N°

**2675**

  
Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



2675



17 MAR. 2016

**PROYECTO DE RÓTULO**

**XOFIGO®**

**DICLORURO DE RADIO-223 1000kBq/ml**

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Noruega

**FÓRMULA**

Cada ml de solución contiene:

1000 kBq de dicloruro de radio-223, correspondientes a 0,53 ng de radio-223, en la fecha de referencia. El radio se presenta en la solución como un ión libre.

Cada vial contiene 6 ml de solución (6,0 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 PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA 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®** 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.

PLB XOFIGO CCDS.2.1

Página 26 de 34

BAYER S.A.  
INGENIERO GUILLERMO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNK  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

AD

BAYER S.A.  
SUTTERE 3652 - (B1605EH) MUNN  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
REGISTRO PROFESIONAL N° 11.343



1000 kBq/ml. solution for injection  
Radium Ra 223 dichloride  
For intravenous use.



6 mL

6.0 MBq/vial at 12 h (CET) ref. date:  
Lot EXP

Xofigo\_vial\_int

Diecut/outline is symbolic only! For technical design refer to the below mentioned PZ/pmdr!

Bayer Pharma AG - Packaging Technology Berlin			
PZ/pmdr.:	2130A-4B	Stoffnr./item-no:	Xofigo_vial_int_mfr
Code-Nr./code-no.:		Mandant/client:	GVNO (Algeta)
Bezeichnung/name:	ETIK-Xofigo VL 1x6ML	Aufmachung/country:	EU INT BPH
Farbauszug/color separation: stanzform/diecutline schwarz/black cyan magenta alle Farben/all colors: stanzform/diecutline schwarz/black cyan magenta yellow			
Version vom/version from:	16.09.13 10:36:52	genehmigt/approved:	Datum/date:

Handwritten notes and signatures at the bottom left.

2675



2675  
T.N.A.M.E.  
REFOLIAO Nº 557



## PROYECTO DE PROSPECTO

**XOFIGO®**

**DICLORURO DE RADIO-223 1000kBq/ ml**

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Noruega

### FÓRMULA

Cada ml de solución contiene:

1000 kBq de dicloruro de radio-223, correspondientes a 0,53 ng de radio-223, en la fecha de referencia. El radio se presenta en la solución como un ión libre.

Cada vial contiene 6 ml de solución (6,0 MBq de dicloruro de radio-223 en la fecha de referencia). Excipientes: ácido clorhídrico, cloruro de sodio, citrato de sodio, agua para inyección.

### INDICACIONES

**XOFIGO®** 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.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

El radio-223 es un emisor de partículas alfa con una vida media de 11,4 días. El radio-223 se descompone a través de una serie de núclidos hijo hasta plomo estable (plomo-207). La actividad específica del radio-223 es 1,9 MBq/ng.

La descomposición compleja del Ra-223 incluye 45 líneas alfa, 2 reacciones beta y alrededor de 130 líneas gamma con diferentes intensidades. La fracción de energía emitida por el radio-223 y sus hijos como partículas alfa es del 95,3 % (rango de energía de 5,0 – 7,5 MeV). La fracción emitida como partículas beta es del 3,6 % (las energías promedio son 0,445 MeV y 0,492 MeV, respectivamente), y la fracción emitida como radiación gamma es del 1,1 % (rango de energía de 0,01 – 1,27 MeV).

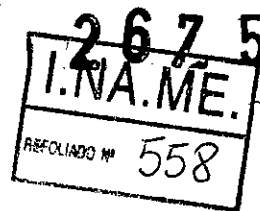
  
**BAYER S.A.**

Ricardo Gutiérrez 3682 - (B1605FHC) Munro  
**VALERIA WILBERGER**  
APODERADA - CCDS 2.1  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13 000

  
**BAYER S.A.**

RICARDO GUTIERREZ 3682  
**SILVIA FABRIZIO**  
APODERADA

Página 1 de 34



### Propiedades farmacodinámicas

- Mecanismo de acción

**XOFIGO®** es un producto farmacéutico terapéutico que emite partículas alfa con un efecto antitumoral objetivo en las metástasis óseas.

El grupo activo de **XOFIGO®** 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 hidroxapatita. La alta transferencia lineal de energía de los emisores alfa (80 keV/micrómetro) produce una alta frecuencia de roturas de doble cadena del ADN en las células adyacentes, 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®** 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]).

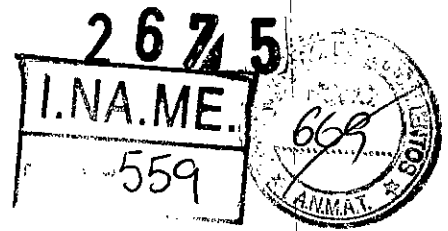
### Propiedades farmacocinéticas

- 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 46 a 250 kBq/kg. Los datos farmacocinéticos, de biodistribución y de dosimetría se obtuvieron en 6 pacientes a una dosis de 100 kBq /kg administrada dos veces, con 6 semanas de diferencia, y en 10 pacientes a una dosis de 50, 100 o 200 kBq /kg.

  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (DISEÑO) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.000  
PEB XOFIGO\_CCDS 2.1

  
BAYER S.A. Página 2 de 34  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA



- Absorción

**XOFIGO®** 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. El nivel de actividad en el hueso se encontraba en el rango de 44 % a 77 % 4 horas después de la inyección.

No se observó una captación significativa en otros órganos como el corazón, el hígado, los riñones, la vejiga urinaria, y el vaso 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

*CV*

PLB\_XOFIGO\_CCDS 2.1  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (81605710) Munro  
**VALERIA WILBERGER**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.552

BAYER S.A. Página 3 de 34  
**RICARDO GUTIERREZ 3652**  
**SILVIA FABRIZIO**  
APODERADA

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 46 a 250 kBq /kg).

Tabla de factor de Corrección de decaimiento para Radio-223

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

PLB XOFIGO\_CCDS 2.1

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
**VALERIA WILBERGER**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 14.552

**BAYER S.A.**  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
**SILVIA FABRIZIO**  
APODERADA


I. Q. A. M. E. 5  
REFOLIADO Nº 561



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 las 12 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.

  
PLB XOFIGO\_CCDS 2.1  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3852 - (B1605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
PROFESIONAL

  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3852  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

2675  
T.N.A.M.E.  
REFOLADO Nº 562



### 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").

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

#### Método de administración

**XOFIGO®** se administra.

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

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

#### Posología

El régimen de dosis de **XOFIGO®** es de 50 kBq por kg de peso corporal, administrados a intervalos de 4 semanas para 6 inyecciones.

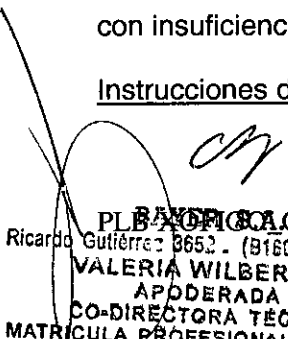
No se ha estudiado la seguridad ni la eficacia de más de 6 inyecciones de **XOFIGO®**.


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

#### Información adicional sobre poblaciones especiales

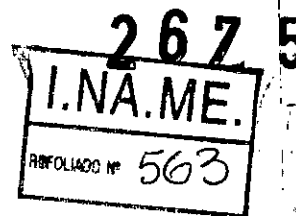
No se considera necesario un ajuste en la dosis en pacientes geriátricos, en pacientes con insuficiencia hepática o en pacientes con insuficiencia renal.

#### Instrucciones de uso/manejo

  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
PLB **XOFIGO**, CCDS 2.1  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 13.552

  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA





- Instrucciones generales

**XOFIGO®** (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®** están sujetos a las regulaciones y/o licencias adecuadas de la organización oficial competente.

**XOFIGO®** 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®** y la detección de contaminaciones con instrumentos estándar.

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

PLB XOFIGO CCDS 2.1

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro

VALERIA WILBERGER

APODERADA

CO-DIRECTORA TÉCNICA

MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.552

BAYER S.A.

RICARDO GUTIERREZ 3652

SILVIA FABRIZIO

APODERADA



- Instrucciones para la preparación

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

**XOFIGO®** 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 (50 kBq por peso corporal (kg))
- La concentración de la radiactividad del producto (1000 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:

$$\text{Volumen a ser administrado (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (50 kBq/kg peso corporal)}}{\text{Factor DK} \times 1000 \text{ kBq/ml}}$$

- 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 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, considerando su biodistribución observada y las características específicas.

Para una actividad administrada de 3,65 MBq (50 kBq por kg de peso corporal a un adulto de 73 kg), la dosis absorbida calculada para el hueso (células osteogénicas) es 4,2050 Gy y para la médula ósea roja es 0,5066 Gy . Las dosis absorbidas calculadas para los órganos excretores principales son 0,0265 Gy para la pared del intestino

PLB XOFIGO\_CCDS 2.1

Página 8 de 34

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
**VALERIA WILBERGER**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
Especialidad N° 15.552

**BAYER S.A.**  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
**SILVIA FABRIZIO**  
APODERADA

2675  
I.N.A.M.E.  
RIFOLIADO N° 565



delgado, 0,1180 Gy para la pared del intestino grueso superior y 0,1696 Gy para la pared del intestino grueso inferior.

Las dosis absorbidas calculadas para los otros órganos son bajas, por ejemplo, pared del corazón (0,0063 Gy), pulmón (0,0003 Gy), hígado (0,0109 Gy), riñones (0,0117 Gy), pared de la vejiga urinaria (0,0147 Gy), testículos (0,0003 Gy), y vaso (0,0003 Gy).

Las reacciones adversas hematológicas del medicamento observadas en estudios clínicos con **XOFIGO®** 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®**.

**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®** (ver sección "Eventos adversos").

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

*CH*  
PLB XOFIGO\_CCDS 2.1  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 15.552

*SF*  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

2675  
I.N.A.M.E.  
REFOLIO N° 566



según indicación clínica, se debe completar antes de comenzar o reanudar el tratamiento con **XOFIGO®**.

**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®**.

### INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La quimioterapia concomitante con **XOFIGO®** 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®**.

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

### FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

**Anticoncepción:** No se han realizado estudios de reproducción animal con **XOFIGO®**. Debido a los efectos posibles sobre la espermatogénesis asociada con la radiación, los hombres deben ser asesorados sobre el uso de métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 6 meses después del tratamiento con **XOFIGO®**.

**Embarazo y lactancia:** **XOFIGO®** no está indicado para las mujeres. **XOFIGO®** no se debe usar en las mujeres que están o podrían estar embarazadas o amamantando.

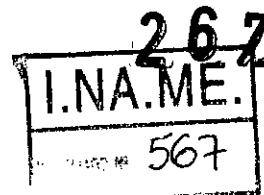
**Fertilidad:** No se han realizado estudios de fertilidad en animales para determinar los efectos de **XOFIGO®** en la fertilidad.

Existe un riesgo posible de que la radiación de **XOFIGO®** cause efectos adversos en los testículos (ver sección "*¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.*"). Los pacientes deben ser informados correctamente.

### DATOS DE SEGURIDAD PRECLINICA

PLB XOFIGO CCDS 2.1  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 . (B1605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 15.552

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA



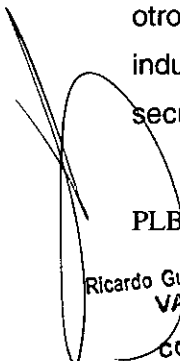
**Toxicidad sistémica:** En estudios de toxicidad de dosis única y repetida en ratas, los hallazgos principales fueron reducción de la ganancia ponderal, cambios hematológicos, disminución de la fosfatasa alcalina sérica y hallazgos microscópicos en la médula ósea (depleción de las células hematopoyéticas, fibrosis), el vaso (hematopoyesis extramedular secundaria) y los huesos (depleción de osteocitos, osteoblastos, osteoclastos, lesiones 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 20 – 80 kBq por kg de peso corporal, con la excepción de disminuciones de peso corporal.

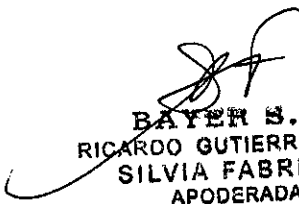
Se observó mielotoxicidad limitada por la dosis en perros luego de la administración única de 450 kBq de dicloruro de radio-223 por kg de peso corporal (9 veces la dosis clínicamente recomendada).

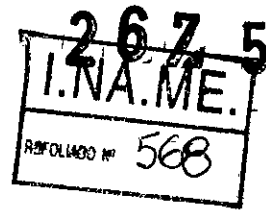
Se observó desprendimiento de retina en perros luego de una inyección única de dosis de 150 y 450 kBq por kilogramo de peso corporal (3 y 9 veces la dosis clínicamente recomendada), pero no después de la administración repetida de la dosis clínicamente recomendada de 50 kBq por kg de peso corporal una 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 radionúclidos que buscan huesos, 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®**. 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").

  
PLB XOFIGO CCDS 2.1  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 15.552

  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA



**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®**.

**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 450 a 1000 kBq por kg de peso corporal (9 a 20 veces la dosis clínicamente recomendada).

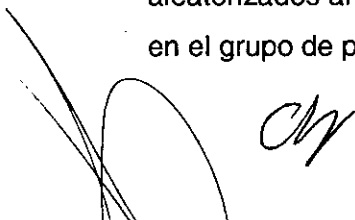
**Eficacia y seguridad clínicas:** Se ha evaluado la seguridad y la eficacia clínica de **XOFIGO®** en un estudio doble ciego, aleatorizado, de dosis múltiple, de fase III, multicéntrico (ALSYMPCA) en pacientes con cáncer de próstata con metástasis óseas resistente a la castración.

El criterio de valoración primario de eficacia fue la sobrevida global (Overall Survival, OS).

En la fecha límite del análisis provisorio preplanificado, un total de 809 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 2:1 a recibir **XOFIGO®** 50 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, 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®**).

  
PLB XOFIGO\_CCDS 2.1  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez/3652 - (31605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.552

  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA



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 y placebo, y se muestran a continuación para Xofigo:

- 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 mínimamente 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 26% de los pacientes recibió antiandrógenos de forma concomitante.

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

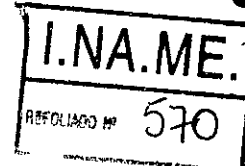
Para el análisis preliminar, se observó un aumento en la mediana de la OS de 2.8 meses con Xofigo más el mejor tratamiento de referencia en comparación con placebo más el

PLB\_XOFIGO\_CCDS 2.1

*ch*  
 BAYER S.A.  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
 VALERIA WILBERGER  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.552

*RF*  
 BAYER S.A.  
 RICARDO GUTIERREZ 3652  
 SILVIA FABRIZIO  
 APODERADA

2675



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 supervivencia general de 3.6 meses con Xofigo 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 1: Resultados de sobrevida para el estudio fase 3 ALSYMPCA**

Parámetro de eficacia	XOFIGO®	Placebo
<b>Análisis preliminar</b>	<b>N=541</b>	<b>N=268</b>
Cantidad de muertes (%)	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Mediana de la supervivencia general (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 <sup>b</sup> (IC del 95 %)	0,695 (0,552/-0,875)	
<b>Análisis actualizado</b>	<b>N=614</b>	<b>N=307</b>
Cantidad de muertes (%)	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Mediana de la supervivencia general (meses) (IC del 95 %)	14,9 (13,9 – 16,1)	11,3 (10,4 – 12,8)
Índice de riesgo <sup>b</sup> (IC del 95 %)	0,695 (0,581/-0,832)	

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

<sup>a</sup> 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  $p$ .

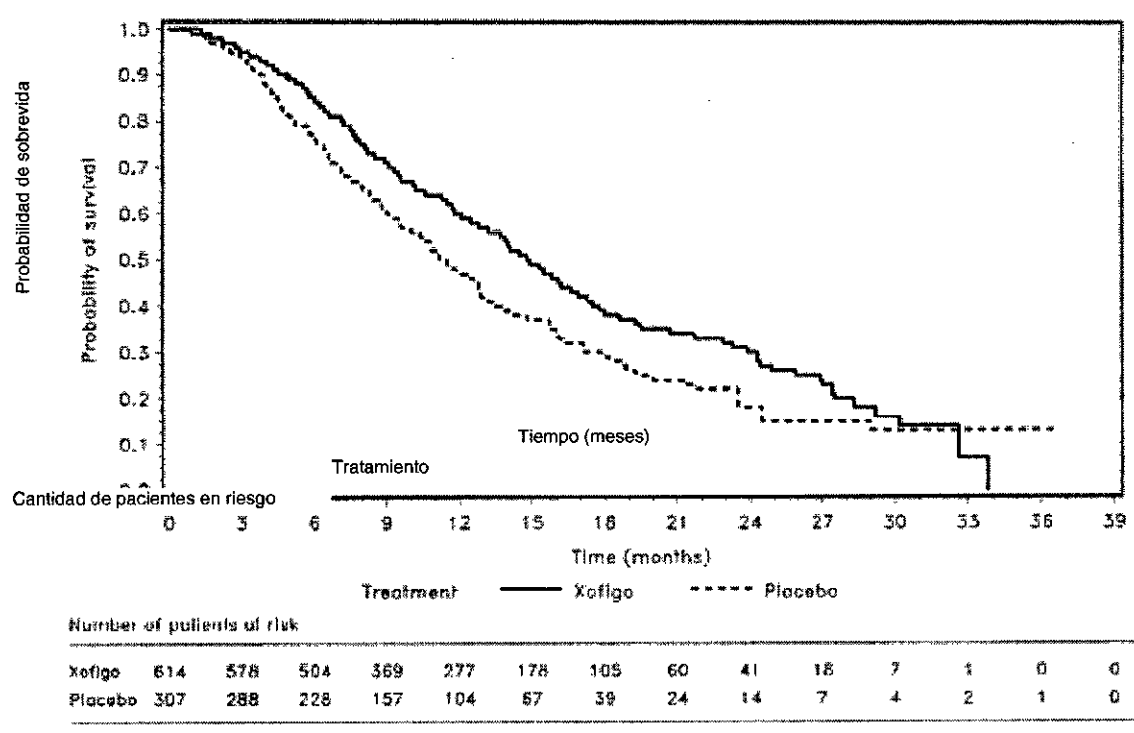
<sup>b</sup> Índice de riesgo < 1 favorece a XOFIGO®

PLB XOFIGO CBS 2.1  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (81605EHD) Munro  
 VALERIA WILBERGER  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 15.552

BAYER S.A.  
 RICARDO GUTIERREZ 3652  
 SILVIA FABRIZIO  
 APODERADA



Figura 1: Curvas de la supervivencia general de Kaplan-Meier (Análisis preliminar)



Los resultados del análisis preliminar y el análisis actualizado también mostraron una mejora significativa en todos los criterios de valoración secundarios en el grupo de Xofigo en comparación con el grupo de placebo (ver las Tablas 2, 3 y 4).

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 en comparación con los pacientes que recibían placebo (Análisis provisorio: IR = 0,610, IC del 95 % 0,461 – 0,807, p = 0,00046, mediana de tiempo hasta EES = 13,5

PLB XOFIGO\_CCDS 2.1

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (BIGOSEHD) Munro  
**VALERIA WILBERGER**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.552

**BAYER S.A.**  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
**SILVIA FABRIZIO**  
APODERADA

meses para Xofigo 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 frente a 9,8 meses para placebo).

El retraso en la ocurrencia de EES con Xofigo 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 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 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 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 comparado con los que recibieron placebo (análisis preliminar: IR = 0,801, IC del 95% 0,267-2,398,  $p = 0,069041$ , 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.
- Se observó un retraso en el tiempo hasta la fractura ósea en pacientes que recibieron Xofigo 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

PLB XOFIGO\_CCDS 2.1

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (31605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N.º 15.552

BAYER S.A.

RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

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 fue superior que placebo al prolongar el tiempo hasta la progresión de ALP total (definida como  $\geq 25$  % 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 frente a 3,8 meses para placebo).

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de Xofigo alcanzó una respuesta de ALP total (reducción  $\geq 30$  % 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, 2,5 % en el grupo de placebo,  $p < 0,001$ ; análisis actualizado: 46,9 % en el grupo de Xofigo, 3,3 % en el grupo de placebo).

Un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de Xofigo 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, 0,9 % en el grupo de placebo,  $p < 0,001$ ; análisis actualizado: 34,0 % en el grupo de Xofigo, 1,4 % en el grupo de placebo).

El tiempo hasta la progresión del antígeno prostático específico (PSA), (definida como un aumento  $\geq 25$  % y un aumento en el valor absoluto de  $\geq 2$  ng/ml en comparación con el inicio/punto más bajo) también fue significativamente prolongado en los pacientes que recibían Xofigo 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 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 frente a 3,4 meses para placebo).

PLB XOFIGO\_CCDS 2.1  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (81805FMD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.552

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

**Tabla 2:** Criterios de valoración secundarios 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

	Eventos esqueléticos sintomáticos (EES) <sup>a</sup>		Componentes del EES							
			EBRT para alivio del dolor		Compresión de la médula espinal		Intervención quirúrgica		Fracturas óseas	
			Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo
<b>Análisis preliminar</b> (Xofigo: N = 541 pacientes; placebo: N = 268 pacientes)										
<b>Incidencia</b> [cant. (%) de pacientes]	132 (24.4%)	82 (30.6%)	122 (22.6%)	72 (26.9%)	17 (3.1%)	16 (6.0%)	9 (1.7%)	5 (1.9%)	20 (3.7%)	18 (6.7%)
<b>Análisis del tiempo hasta el evento</b> (IC del 95%) [mediana de la cant. de meses]	13.5 (12.2-19.6)	8.4 (7.2-NE <sup>d</sup> )	17.0 (12.9-NE)	10.8 (7.9-NE)	NE	NE	NE	NE	NE	NE
<b>valor p<sup>b</sup></b> (bilateral)	0,00046		0,00375		0,01647		0,69041		0,01255	
<b>IR<sup>c</sup></b> (IC del 95%)	0,610 (0.461 - 0.807)		0,649 (0.483 - 0.871)		0,443 (0.223 - 0.877)		0,801 (0.267 - 2.398)		0,450 (0.236 - 0.856)	
<b>Análisis actualizado</b> (Xofigo: N = 614 pacientes; placebo: N = 307 pacientes)										
<b>Incidencia</b> [cant. (%) de pacientes]	202 (32.9%)	116 (37.8%)	186 (30.3%)	105 (34.2%)	25 (4.1%)	21 (6.8%)	12 (2.0%)	7 (2.3%)	32 (5.2%)	20 (6.5%)
<b>Análisis del tiempo hasta el evento</b> (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) <sup>e</sup>	NE	NE	NE	NE	NE	NE
<b>IR<sup>c</sup></b> (95% CI)	0.658 (0.522 - 0.830)		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)

<sup>a</sup> 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 intervención quirúrgica ortopédica relacionada con un tumor.

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> Índice de riesgo < 1 favorece a Xofigo.

<sup>d</sup> NE: no estimable, es decir, no se alcanzó la mediana al momento de los datos límites.

<sup>e</sup> 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.

PLB XOFIGO\_CCDS 2.1

BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.552

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

**Tabla 3:** Criterios de valoración 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 <sup>a</sup>		Progresión de PSA <sup>b</sup>	
	Xofigo	Placebo	Xofigo	Placebo
<b>Análisis preliminar</b> (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 <sup>c</sup>	3,7 (3,5 – 4,1)	3,6 (3,5 – 3,7)	3,4 (3,3 – 3,5)
valor de p <sup>d</sup> (bilateral)	< 0,00001		0,00015	
Índice de riesgo <sup>e</sup> (IC del 95 %)	0,162 (0,120 – 0,220)		0,671 (0,546 – 0,826)	
<b>Análisis actualizado</b> (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 <sup>f</sup> )	3,8 (3,6–4,2)	3,6 (3,5 –3,8)	3,4 (3,3 – 3,5)
Índice de riesgo <sup>e</sup> (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)

<sup>a</sup> Definido como un aumento  $\geq 25\%$  en comparación con el inicio/punto más bajo


<sup>b</sup> Definido como un aumento  $\geq 25\%$  y un aumento en el valor absoluto de  $\geq 2$  ng/ml en comparación con el inicio/punto más bajo


<sup>c</sup> NE: no estimable, es decir, no se alcanzó la mediana al momento del corte de datos clínicos del análisis provisorio

<sup>d</sup> 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

<sup>e</sup> Índice de riesgo  $< 1$  favorece a Xofigo

<sup>f</sup> NE: no estimable, es decir, debido a eventos insuficientes luego de la mediana

  
**BAYER S.A.**  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
**VALERIA WILBERGER**  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.552

  
**BAYER S.A.**  
 RICARDO GUTIERREZ 3652  
**SILVIA FABRIZIO**  
 APODERADA

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

<sup>a</sup> Definido como una reducción confirmada  $\geq 30\%$  en comparación con el inicio

<sup>b</sup> Definido como un regreso del valor ALP total al rango normal en los pacientes que tenían la ALP total elevada al inicio

<sup>c</sup> Número de pacientes con valores de ALP total al inicio y a la semana 12

<sup>d</sup> Número de pacientes con valores de ALP total elevada al inicio

<sup>e</sup> 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

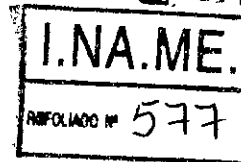
El análisis de supervivencia según subgrupos mostró un consistente beneficio en la sobrevida para el tratamiento con Xofigo, independientemente de la fosfatasa alcalina (ALP) total, el uso actual de los bisfosfonatos y el uso previo de docetaxel.

### 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 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 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 -8,689,  $p = 0,004$ ). 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

*CH*  
 PLB XOFIGO\_CCDS 2.1  
 BAYER S.A.  
 Ricardo Gutiérrez 3652 - (31605EHD) Munro  
 VALERIA WILBERGER  
 APODERADA  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13.452

*SF*  
 BAYER S.A.  
 RICARDO GUTIERREZ 3652  
 SILVIA FABRIZIO  
 APODERADA



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, 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 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 pacientes en el grupo de Xofigo y 54 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.

### REACCIONES ADVERSAS

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad general de **XOFIGO®** se basa en los datos de 600 pacientes tratados con **XOFIGO®** 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 ( $\geq 10\%$ ) en los pacientes que recibían **XOFIGO®** fueron diarrea, náuseas, vómitos y trombocitopenia.

PLB XOFIGO\_CCDS 2.1

BAYER S.A.

Ricardo Gutiérrez 3652 - (S1605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.552

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

### Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas al medicamento observadas con **XOFIGO®** 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:  $\geq 1/10$ ,

frecuentes:  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ,

poco frecuentes:  $\geq 1/1,000$  a  $< 1/100$

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

**Tabla 2: Reacciones adversas al medicamento informadas en ensayos clínicos en pacientes tratados con XOFIGO®**

Clase de sistema u órgano (MedDRA)	Muy frecuentes $>1/10$ ,	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1000$ 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®** 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®** y en 2 % de los pacientes que recibían placebo (ver sección "Advertencias y

PLB XOFIGO\_CCDS 2.1

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652. (B1605EHD) Munro  
**VALERIA WILBERGER**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL Nº 15.652

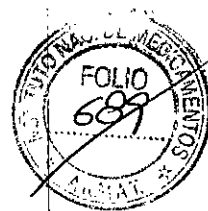
**BAYER S.A.**  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
**SILVIA FABRIZIO**  
APODERADA

Página 22 de 34



2675

I.N.A.M.E.  
579



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 (2,8 % en los pacientes tratados con Xofigo 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®** frente a 2,9 % en pacientes que recibían placebo).

Se informó neutropenia (todos los grados) en 5 % de los pacientes tratados con **XOFIGO®** 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®** 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®** 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®** 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®**.

**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®** y en el 0% de los pacientes que estaban recibiendo placebo.

**Neoplasias malignas secundarias:** **XOFIGO®** 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®** 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 afecte la capacidad de conducir o usar maquinarias.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No hay informes sobre sobredosis inadvertida de **XOFIGO®** durante los estudios clínicos.

PLB\_XOFIGO\_CCDS 2.1  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 15.552

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

2.67  
4. RA. ME.  
REFOLADO Nº 580



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.

Dosis únicas de **XOFIGO®** de hasta 250 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: (011) 4962-6666/2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.
- Centro de Asistencia Toxicológica La Plata – Tel.: (0221) 451-5555.

### Conservación

La conservación de Xofigo 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 PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA 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.

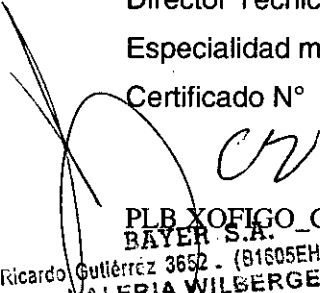
En Argentina: Importado y distribuido por BAYER S.A.


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

Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

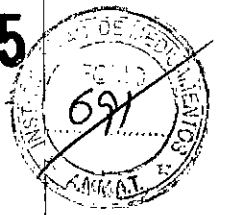
Certificado N°

  
PLB XOFIGO\_CCDS 2.1  
BAYER S.A.  
Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) Munro  
VALERIA WILBERGER  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.552

  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
SILVIA FABRIZIO  
APODERADA

2675

I.N.A.M.E.  
REFOLADO Nº 581



Venta bajo receta profesional.

Versión: CCDS 2.1

Fecha de revisión:

**BAYER S.A.**  
Ricardo Gutiérrez 3652 (B1605EHD) Munro  
**VALERIA WILBERGER**  
APODERADA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 15.552

**BAYER S.A.**  
RICARDO GUTIERREZ 3652  
**SILVIA FABRIZIO**  
APODERADA