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

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

DISPOSICIÓN N° 7288

BUENOS AIRES, 21 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010788-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O.Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que se encuentra adjunto a fs. 99/107 el Plan de Gestión de Riesgo presentado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., encontrándose aprobado por la Direccion de Evaluación de Medicamentos a s. 108.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

DISPOSICIÓN Nº 7288

2011. "Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial XGEVA y nombre/s genérico/s DENOSUMAB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- Establécese que la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. deberá dar cumplimiento al Plan de Gestión de Riesgo obrante a fs. 99/107, aprobado por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 108.

ARTICULO 7º - Hácese saber a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., que en caso de incumplimiento de lo dispuesto precedentemente en los artículos 5º y 6º y/o cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

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

podrá suspender la comercialización de la especialidad medicinal autorizada por el artículo 1º.

ARTICULO 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-010788-11-1

DISPOSICIÓN Nº: 7288

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 7288

Nombre comercial: XGEVA

Nombre/s genérico/s: DENOSUMAB

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN MANUFACTURING LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 31, KILÓMETRO 24.6, JUNCOS, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA. Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES Nº 3690, VICTORIA, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Nombre Comercial: XGEVA.

Clasificación ATC: M05BX04

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO EN PACIENTES CON METASTASIS OSEAS DE TUMORES SOLIDO. NO ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE.

Concentración/es: 120 MG de DENOSUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DENOSUMAB 120 MG.

Excipientes: SORBITOL 4.6 %, ACETATO DE SODIO 18 mmol, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1.7 ml.

Origen del producto: Biológico - Biotecnológico.

Fuente de Obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s en productos de origen biológico o biotecnologico: Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Vía/s de administración: SC.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I.

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

Presentación: 1 VIAL MONODOSIS.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL MONODOSIS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C. NO CONGELAR. PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA O EL CALOR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN MANUFACTURING LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 31, KILÓMETRO 24.6, JUNCOS, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA. Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES Nº 3690, VICTORIA, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº: 7288

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 7288

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010788-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7288, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 , por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: XGEVA

Nombre/s genérico/s: DENOSUMAB

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN MANUFACTURING LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 31, KILÓMETRO 24.6, JUNCOS, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA. Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES Nº 3690, VICTORIA, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE

Nombre Comercial: XGEVA.

Clasificación ATC: M05BX04

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO EN PACIENTES CON METASTASIS OSEAS DE TUMORES SOLIDO. NO ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION DE EVENTOS RELACIONADOS CON EL ESQUELETO EN PACIENTES CON MIELOMA MULTIPLE.

Concentración/es: 120 MG de DENOSUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DENOSUMAB 120 MG.

Excipientes: SORBITOL 4.6 %, ACETATO DE SODIO 18 mmol, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 1.7 ml.

Origen del producto: Biológico - Biotecnológico.

Fuente de Obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s en productos de origen biológico o biotecnologico: Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Vía/s de administración: SC.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I.

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

Presentación: 1 VIAL MONODOSIS.

Contenido por unidad de venta: 1 VIAL MONODOSIS.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN HELADERA ENTRE 2°C Y 8°C. NO CONGELAR. PROTEGER DE LA LUZ DIRECTA O EL CALOR.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

País de Procedencia: ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMERICA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN MANUFACTURING LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 31, KILÓMETRO 24.6, JUNCOS, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS DE NORTE AMERICA. Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES Nº 3690, VICTORIA, SAN FERNANDO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. el Certificado Nº 56484, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 21 OCT 2011 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 7288

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7288

87

PROYECTO DE RÓTULO

XGEVA
DENOSUMAB 70 mg/ml
Solución Inyectable – Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA

Industria Estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada vial de **XGEVA 70 mg/ml** contiene:
Denosumab 120 mg; Sorbitol 4,6%; Acetato de sodio[1,2,3] 18 mM; Agua para inyectables c.s.p. 1,7 ml.

[1]El buffer Acetato de sodio se forma por mezclado de Ácido acético glacial e Hidróxido de sodio.
[2]El contenido de sodio es aproximadamente 0,5 mg por dosis.
[3]Por agregado de Hidróxido de sodio para ajustar el pH a 5,2.

Posología: Según indicación médica.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Conservación: Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar. No agitar excesivamente. Proteger de la luz directa o el calor.

Elaborado por: Amgen Manufacturing Limited (AML), Puerto Rico – Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.** - Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Eduardo D. Camino - Farmacéutico.

XGEVA es una marca de Amgen Inc., utilizada bajo licencia por GlaxoSmithKline.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° .....
Vencimiento: .....

(*) Envases conteniendo 1 vial.

Logo GlaxoSmithKline
Logo AMGEN

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

7288

88

PROYECTO DE ETIQUETA

XGEVA
DENOSUMAB 70 mg/ml
Solución Inyectable
Vía subcutánea
Conservar entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar excesivamente.
Proteger de la luz directa o el calor.
GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

PROYECTO DE PROSPECTO

XGEVA
DENOSUMAB 70 mg/ml
Solución Inyectable – Vía Subcutánea

VENTA BAJO RECETA — Industria Estadounidense

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada vial de **XGEVA 70 mg/ml** contiene:
Denosumab 120 mg; Sorbitol 4,6%; Acetato de sodio[1,2,3] 18 mM; Agua para inyectables c.s.p. 1,7 ml.

[1]El buffer Acetato de sodio se forma por mezclado de Ácido acético glacial e Hidróxido de sodio.
[2]El contenido de sodio es aproximadamente 0,5 mg por dosis.
[3]Por agregado de Hidróxido de sodio para ajustar el pH a 5,2.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para tratar las enfermedades óseas – Otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea, código ATC: M05BX04.

INDICACIONES
XGEVA está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos.
XGEVA no está indicado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con mieloma múltiple (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades Farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG2 que se une a RANKL, una proteína soluble transmembrana indispensable para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, las células responsables de la resorción ósea. Denosumab impide que RANKL active su receptor RANK, sobre la superficie de los osteoclastos y sus precursores. El aumento en la actividad de los osteoclastos estimulada por RANKL es un mediador de patología ósea asociada a tumores sólidos con metástasis en hueso.

Farmacodinamia
En pacientes con cáncer de mama y metástasis ósea, la mediana de la reducción en uNTx/Cr (telopéptido N-terminal urinario corregido por creatinina) fue de 82% dentro de la semana de haber comenzado el tratamiento con 120 mg de denosumab administrado en forma subcutánea. En los estudios 1; 2 y 3, la mediana de la reducción en uNTx/Cr desde las condiciones iniciales hasta el mes 3 fue de aproximadamente un 80%, en 2.075 pacientes tratados con denosumab.

Propiedades Farmacocinéticas
Luego de la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue de 62%. Denosumab presentó una farmacocinética no lineal a dosis menores a 60 mg, pero incrementos aproximadamente proporcionales a la dosis a dosis más altas. Luego de múltiples dosis subcutáneas de 120 mg cada 4 semanas en pacientes cáncer metastásico en hueso, se observó una acumulación en la concentración sérica de denosumab de hasta 2,8 veces, alcanzándose el estado estacionario a los 6 meses. En el estado estacionario, la media ± el desvío estándar de las concentraciones séricas en el valle fue de 20,5 ± 13,5 mcg/ml para la dosis recomendada de denosumab, y la vida media de eliminación fue de 28 días.
Se realizó un estudio farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas. El clearance de denosumab y su volumen de distribución resultaron proporcionales al peso corporal. La exposición en el estado estacionario alcanzado luego de administraciones subcutáneas repetidas de 120 mg cada 4 semanas para sujetos de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

45 kg y de 120 kg, fueron, respectivamente, 48% mayor y 46% menor que la exposición en el sujeto tipo de 66 kg.

Poblaciones Específicas
La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la edad, el género o la raza. No se evaluó la farmacocinética de denosumab en pacientes pediátricos.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios clínicos para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de denosumab.

Disfunción renal: En un estudio realizado en 55 sujetos con grados variables de función renal que incluyó sujetos en diálisis, no se observó ningún efecto del grado de insuficiencia renal sobre la farmacocinética o farmacodinamia de denosumab (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en poblaciones específicas**).

Estudios Clínicos
Tres estudios clínicos internacionales, randomizados (1:1), doble ciego, con control activo, de no inferioridad demostraron la seguridad y eficacia de **XGEVA**, en comparación con el ácido zoledrónico, para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas derivadas de tumores sólidos. En los tres estudios, los pacientes fueron randomizados para recibir 120 mg de **XGEVA** en forma subcutánea cada 4 semanas, o 4 mg de ácido zoledrónico endovenoso (IV) cada 4 semanas (dosis ajustada de acuerdo a la función renal). Se excluyeron pacientes que presentaban clearance de creatinina menor a 30 ml/min. En cada estudio, la principal medida de resultado fue la demostración de no-inferioridad en el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto (ERE) en comparación con el ácido zoledrónico. Como medidas de resultado adicionales se utilizaron la superioridad en el tiempo al primer ERE y la superioridad en el tiempo hasta el primer y segundo ERE; estas medidas de resultado adicionales se tomaron en cuenta sólo si la medida de resultado principal había resultado estadísticamente significativa. Un ERE se definió como cualquiera de los siguientes eventos: Fractura patológica, radioterapia ósea, cirugía ósea o compresión de la médula espinal.
En el estudio 1 se enrolaron 2.046 pacientes con cáncer de mama avanzado y metástasis ósea. La randomización se estratificó según si los pacientes habían tenido antecedente previo de ERE (sí o no), habían recibido quimioterapia dentro de las 6 semanas anteriores a la randomización (sí o no), habían utilizado bifosfonatos orales (sí o no) y pertenecían a una región determinada (Japón u otros países). Un 40% de los pacientes presentó ERE previos; 40% había recibido quimioterapia en las 6 semanas previas a la randomización; 5% había recibido bifosfonatos orales con anterioridad y 7% fue enrolado en Japón. La mediana de la edad fue de 57 años, el 80% de los pacientes fueron blancos y 99% de los pacientes fueron mujeres. La mediana del número de dosis administradas fue 18 para denosumab y 17 para ácido zoledrónico.
En el estudio 2 se enrolaron 1.776 adultos con tumores sólidos distintos de cáncer de mama o de próstata resistente a la castración, con metástasis ósea y mieloma múltiple. La randomización se estratificó según si los pacientes tenían antecedente previo de ERE (sí o no), estaban en tratamiento antitumoral sistémico al momento de la randomización (sí o no) y el tipo de tumor (cáncer de pulmón de células no pequeñas, mieloma u otros). Ochenta y siete por ciento de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antitumoral sistémico al momento de la randomización; 52% tuvieron ERE previo; 64% de los pacientes fueron de sexo masculino; el 87% fueron blancos y la mediana de la edad fue de 60 años. Un total de 40% de los pacientes tenía cáncer de pulmón de células no pequeñas, 10% tenía mieloma múltiple, 9% tenía carcinoma de células renales y 6% tenía cáncer de pulmón de células pequeñas. Cada uno de los demás tipos de tumores representó menos del 5% de la población enrolada. La mediana del número de dosis administradas fue de 7 tanto para denosumab como para ácido zoledrónico.
En el estudio 3 se enrolaron 1.901 hombres con cáncer de próstata resistente a la castración y metástasis ósea. La randomización se estratificó según los pacientes tuvieran antecedente previo de ERE, según los niveles de PSA (menos de 10 ng/ml o igual a 10 ng/ml o mayor), según hubieran recibido quimioterapia dentro de las 6 semanas previas a la randomización (sí o no). Un 26% de los pacientes presentó ERE previo, 15% mostró niveles de PSA menores a 10 ng/ml y 14% recibió quimioterapia dentro de las 6 semanas previas a la randomización. La

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

mediana de la edad fue de 71 años y el 86% de los pacientes fueron blancos. La mediana del número de dosis administradas fue de 13 para denosumab y de 11 para ácido zoledrónico.
En comparación con el ácido zoledrónico, **XGEVA** prolongó el tiempo hasta el primer ERE luego de la randomización en pacientes con cáncer de mama o cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) con metástasis ósea (**Tabla 1**). En pacientes con metástasis ósea secundaria a otros tumores sólidos, o con lesiones líticas secundarias a mieloma, **XGEVA** no fue inferior al ácido zoledrónico en demorar la aparición del primer ERE luego de la randomización.
La sobrevida global y la sobrevida libre de progresión fueron similares entre las ramas en los tres estudios. La mortalidad fue mayor con **XGEVA** cuando se analizó el subgrupo de pacientes con mieloma múltiple (razón de riesgo [IC 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; n=180).

Tabla 1. Resultados de Eficacia para XGEVA en Comparación con Ácido Zoledrónico

	Estudio 1 Cáncer de Mama Metastásico		**Estudio 2 Tumor Sólido Metastásico o Mieloma Múltiple**		**Estudio 3 CPRC[a] Metastásico**	
	XGEVA	Ácido Zoledrónico	**XGEVA**	Ácido Zoledrónico	**XGEVA**	Ácido Zoledrónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951
Primer ERE en el estudio						
Número de Pacientes que tuvieron ERE (%)	315 (30,7)	372 (36,5)	278 (31,4)	323 (36,3)	341 (35,9)	386 (40,6)
Componentes del Primer ERE						
Radiación Ósea	82 (8,0)	119 (11,7)	119 (13,4)	144 (16,2)	177 (18,6)	203 (21,3)
Fractura Patológica	212 (20,7)	238 (23,3)	122 (13,8)	139 (15,6)	137 (14,4)	143 (15,0)
Cirugía Ósea	12 (1,2)	8 (0,8)	13 (1,5)	19 (2,1)	1 (0,1)	4 (0,4)
Compresión de Médula	9 (0,9)	7 (0,7)	24 (2,7)	21 (2,4)	26 (2,7)	36 (3,8)
Media del tiempo al ERE (meses)	NA[b]	26,4	20,5	16,3	20,7	17,1
Razón de Riesgo (IC 95%)	0,82 (0,71; 0,95)		0,84 (0,71; 0,98)		0,82 (0,71; 0,95)	
Valor p de No inferioridad	<0,001		<0,001		<0,001	
Valor p de Superioridad[c]	0,010		0,060		0,008	
Primer ERE y ERE Subsiguiente[d]						
Número Medio/Paciente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61
Proporción de Tasa (IC 95%)	0,77 (0,66; 0,89)		0,90 (0,77; 1,04)		0,82 (0,71; 0,94)	
Valor p de Superioridad[e]	0,001		0,145		0,009	

[a]CPRC = cáncer de próstata resistente a la castración.
[b]NA = no alcanzado.
[c]Prueba de superioridad realizado sólo luego de la demostración de que denosumab no fue inferior al ácido zoledrónico dentro del estudio.
[d]Todos los eventos relacionados con el esqueleto son post randomización; los nuevos eventos se definieron como los ocurridos ≥21 días después del evento precedente.
[e]Se presentan valores de p ajustados.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosificación Recomendada

La dosis recomendada de **XGEVA** es 120 mg administrada como inyección subcutánea cada 4 semanas en la parte superior del brazo, parte superior del muslo o abdomen.
Administrar calcio y vitamina D según sea necesario para tratar o prevenir la hipocalcemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Preparación y Administración

Antes de la administración, inspeccionar visualmente **XGEVA** para detectar material particulado o cambios de coloración. **XGEVA** es una solución límpida, incolora o de color amarillo pálido que puede contener trazas de partículas proteínicas translúcidas o blancas. No utilizar si la

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

solución presenta cambios de coloración o turbidez, o si contiene muchas partículas o material particulado extraño.
Antes de la administración, **XGEVA** puede retirarse de la heladera para que alcance temperatura ambiente (hasta 25°C), manteniéndolo en su envase original. Esto por lo general toma entre 15 y 30 minutos. No caliente **XGEVA** por ningún otro método (Ver **CONSERVACIÓN**).
Utilizar una aguja 27G para retirar e inyectar la totalidad del contenido del vial. No reutilizar el vial. Descartar el vial después de un solo uso o administración.

CONTRAINDICACION
Hipocalcemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
Hipocalcemia
XGEVA puede causar hipocalcemia severa. La hipocalcemia preexistente debe corregirse antes del tratamiento con **XGEVA**. Monitorear los niveles de calcio y administrar calcio, magnesio y vitamina D de ser necesario. Monitorear los niveles con mayor frecuencia cuando **XGEVA** se administra con otros fármacos que también puedan reducir los niveles de calcio. Advertir a los pacientes que consulten con un profesional de la salud por síntomas de hipocalcemia (Ver **REACCIONES ADVERSAS e INFORMACIÓN DE CONSIDERACIÓN PARA EL PACIENTE**).
En base a estudios clínicos en los que se utilizó una dosis menor de denosumab, los pacientes con un clearance de creatinina menor a 30 ml/min o que reciben diálisis presentan riesgo mayor de hipocalcemia severa en comparación con pacientes con función renal normal. En un estudio de 55 pacientes, sin cáncer y con insuficiencia renal de grados variables, que recibieron una dosis única de denosumab de 60 mg, 8 de 17 pacientes con un clearance de creatinina menor a 30 ml/min o que recibían diálisis presentaron niveles corregidos de calcio sérico menores a 8,0 mg/dl, en comparación a 0 de 12 pacientes con función renal normal. No se ha evaluado el riesgo de hipocalcemia con el esquema de dosis recomendado de 120 mg cada 4 semanas en pacientes con un clearance de creatinina menor a 30 ml/min o que reciben diálisis.

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)
Los pacientes tratados con **XGEVA** pueden presentar osteonecrosis de la mandíbula (ONM), que puede manifestarse como dolor de mandíbula, osteomielitis, osteítis, erosión ósea, infección dental o periodontal, dolor de muelas, ulceración o erosión de encías. El dolor persistente o retardo en la curación de la boca o la mandíbula luego de una cirugía dental también pueden ser manifestaciones de ONM. En estudios clínicos, un 2,2% de los pacientes tratados con **XGEVA** desarrollaron ONM; de estos pacientes, un 79% tenían antecedentes de extracción de piezas dentales, higiene bucal deficiente o uso de aparatos dentales (Ver **REACCIONES ADVERSAS**).
Antes de comenzar con la administración de **XGEVA**, y en forma periódica durante la terapia, debe realizarse un examen bucal y un tratamiento dental preventivo adecuado. Debe aconsejarse a los pacientes acerca de las prácticas de higiene buco dental. Evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con **XGEVA**.
Los pacientes tratados con **XGEVA** que desarrollen o en los que se sospeche la presencia de ONM deben recibir atención de un dentista o cirujano dental. En estos pacientes, la cirugía dental extensiva para el tratamiento de ONM puede exacerbar la condición.

Interacciones
No se realizaron estudios formales de interacción fármaco-fármaco con **XGEVA**.
En estudios clínicos en pacientes con metástasis ósea secundaria a cáncer de mama, **XGEVA** se administró en combinación con tratamientos antitumoral estándar. Las concentraciones séricas de denosumab a 1 y 3 meses y las reducciones en el marcador de recambio óseo uNTx/Cr (telopéptido N-terminal urinario corregido por creatinina) a los 3 meses fueron similares en pacientes con o sin terapia previa con bifosfonato endovenoso.
No se encontró evidencia de que la exposición sistémica y el efecto farmacodinámico de denosumab se afecten por tratamientos antitumoral diversos. Las concentraciones séricas de denosumab a 1 y 3 meses no se vieron alteradas por la administración concomitante de

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo O. Camino
Director Técnico
Apoderado

FOLIO 94

quimioterapia y/o terapia hormonal (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).

Toxicología no clínica
Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
Carcinogenicidad
El potencial carcinogénico de denosumab no ha sido evaluado en estudios en animales a largo plazo.

Mutagenicidad
El potencial genotóxico de denosumab no ha sido evaluado.

Deterioro de Fertilidad
No se encontraron efectos de denosumab en la fertilidad de monos hembras o en los órganos reproductivos de monos machos a exposiciones que fueron 6,5 a 25 veces mayores a la dosis observada para humanos de 120 mg administrada en forma subcutánea una vez cada 4 semanas (mg/kg en base al peso corporal).

Toxicología y/o Farmacología en Animales
Denosumab es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica por medio de la inhibición del RANKL. En primates no humanos adolescentes tratados con dosis mensuales de denosumab mayores a 5 veces la dosis recomendada para humanos de 120 mg, se observaron placas de crecimiento anómalo. Debido a que la actividad biológica de denosumab en animales se restringe a primates no humanos, la evaluación de ratones manipulados genéticamente (*knockout*), o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía RANK/RANKL, OPG-Fc y RANK-Fc, aportaron información de seguridad adicional acerca de la inhibición de la vía RANK/RANKL en modelos de roedores. Un estudio realizado en ratas de 2 semanas de vida a las que se les administró el inhibidor de RANKL OPG-Fc, demostró una reducción en el crecimiento óseo, placas de crecimiento alterado y deterioro de la erupción dentaria. Estos cambios fueron parcialmente reversibles en este modelo al discontinuar la administración del inhibidor de RANKL.
Ratones neonatos *knockout* para RANK/RANKL también mostraron una reducción en el crecimiento óseo y falta de la erupción dentaria. Ratones *knockout* para RANK/RANKL exhibieron ausencia de formación de nódulos linfáticos, así como también ausencia de lactancia debida a la inhibición de la maduración de la glándula mamaria (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante la preñez) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en poblaciones específicas**).

Embarazo y Lactancia
Embarazo: Categoría C
No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de **XGEVA** en mujeres embarazadas. Utilizar **XGEVA** durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial hacia el feto.
En un estudio de desarrollo embriofetal, monos cynomolgus recibieron denosumab subcutáneo una vez por semana durante la organogénesis, en dosis hasta 6,5 veces mayores que la dosis recomendada para humanos de 120 mg cada 4 semanas, en base al peso corporal (mg/kg). No se observó evidencia de toxicidad materna o fetal. Sin embargo, este estudio sólo evaluó la toxicidad fetal durante el primer trimestre, y no se examinaron los nódulos linfáticos fetales. No se han evaluado en animales los efectos adversos potenciales sobre el desarrollo resultantes de exposiciones durante el segundo y tercer trimestres (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Toxicología no clínica**).
En ratones genéticamente manipulados que sufrieron la deleción del gen para el ligando RANK (RANKL) (un "ratón knockout"), la ausencia de RANKL causó agenesia de nódulos linfáticos fetales y condujo a trastornos postnatales en la dentición y el crecimiento óseo. También se observó en hembras preñadas de ratón knockout para RANKL alteración en la maduración de la glándula mamaria materna, lo cual provocó problemas de lactancia postparto (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en poblaciones específicas**).

Lactancia

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

No se sabe si **XGEVA** se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial para reacciones adversas serias que **XGEVA** pueda causar en lactantes, debe tomarse la decisión de discontinuar la lactancia o el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.
La exposición materna a **XGEVA** durante el embarazo puede alterar el desarrollo de la glándula mamaria y la lactancia en base a estudios animales en ratones hembras preñadas carentes de la vía de señalización RANK/RANKL, que demostraron alteración de la maduración de la glándula mamaria materna, conduciendo a lactancia postparto alterada (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Toxicología no clínica**).

Uso en poblaciones específicas
Uso Pediátrico
La seguridad y efectividad de **XGEVA** en pacientes pediátricos no han sido establecidas. El tratamiento con **XGEVA** puede afectar el crecimiento óseo de niños con placas de crecimiento abiertas y puede inhibir la erupción de la dentición.
En ratas neonatas, la inhibición de RANKL con un complejo de osteoprotegerina unida a Fc (OPG-Fc) en dosis menores o iguales a 10 mg/kg se asoció con la inhibición del crecimiento óseo y la erupción dentaria. En monos adolescentes tratados con denosumab a dosis entre 5 y 25 veces (10 y 50 mg/kg) más altas que la dosis recomendada para humanos de 120 mg en forma subcutánea cada 4 semanas (mg/kg en base al peso corporal) se observaron placas de crecimiento anómalas (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Toxicología no clínica**).

Uso Geriátrico
De los pacientes que recibieron **XGEVA** en los Estudios 1, 2 y 3, 1.260 (44%) tenían 65 años o más. En términos generales, no se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre este grupo de pacientes y pacientes más jóvenes.

Insuficiencia Renal
En un estudio que incluyó 55 pacientes sin cáncer y con distintos grados de función renal, los cuales recibieron una dosis única de denosumab de 60 mg, los pacientes con clearance de creatinina menor a 30 ml/min o que recibían diálisis presentaron riesgo mayor de hipocalcemia severa con denosumab en comparación a los pacientes con función renal normal. No se ha evaluado el riesgo de hipocalcemia en pacientes con clearance de creatinina menor a 30 ml/min o que recibían diálisis, tratados con el esquema de dosificación recomendado de 120 mg cada 4 semanas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas se describen más abajo y en otra parte del prospecto:
- Hipocalcemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Osteonecrosis de Mandíbula (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes en tratamiento con **XGEVA** (incidencia por paciente mayor o igual a 25%) fueron fatiga/astenia, hipofosfatemia y náuseas (ver **Tabla 2**).
La reacción adversa seria más frecuente en pacientes en tratamiento con **XGEVA** fue disnea.
Las reacciones adversas más frecuentes que causaron el cese del tratamiento fueron osteonecrosis e hipocalcemia.

Experiencia en Estudios Clínicos
Dado que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones ampliamente variables, no es posible comparar las tasas de reacciones adversas observadas para un fármaco con los resultados obtenidos en otros estudios, así como dichas tasas pueden no ser semejantes a las observadas en la práctica.
La seguridad de **XGEVA** se evaluó en tres estudios randomizados, doble-ciego, doble enmascaramiento (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Estudios Clínicos**), en los cuales un total de 2.841 pacientes con metástasis óseas a partir de cáncer de próstata, cáncer de mama u otros tumores sólidos, o con lesiones óseas líticas a partir de mieloma múltiple recibieron al menos una dosis de **XGEVA**. En los Estudios 1, 2 y 3 los pacientes recibieron en forma randomizada 120 mg de **XGEVA** cada 4 semanas como inyección subcutánea, o 4 mg (dosis ajustada de acuerdo a la función renal) de ácido zoledrónico cada 4 semanas por

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

infusión endovenosa (IV).Los criterios de inclusión principales fueron calcio sérico (corregido) de 8 a 11,5 mg/dl (2 a 2,9 mmol/l) y clearance de creatinina igual o mayor a 30 ml/min. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido bifosfonatos endovenosos, como así también pacientes con antecedente previo de ONM u osteomielitis de mandíbula, cualquier afección dental o de la mandíbula que requiriera cirugía bucal, cirugía buco dental no curadas o procedimiento dental invasivo planeado. Durante el estudio se monitorearon los parámetros químicos séricos, incluyendo calcio y fósforo, cada 4 semanas. La suplementación con calcio o vitamina D fue recomendada pero no necesaria.
La mediana de la duración de la exposición a **XGEVA** fue de 12 meses (rango: 0,1 – 41), y la mediana de la permanencia en el estudio fue de 13 meses (rango: 0,1 – 41). De los pacientes que recibieron **XGEVA**, 46% fueron mujeres. Un 85% fueron blancos, 5% hispanos/latinos, 6% asiáticos y 3% negros. La mediana de edad fue de 63 años (rango: 18 – 93). Un 75% de los pacientes que recibieron **XGEVA** recibieron quimioterapia concomitante.

Tabla 2. Incidencia por Paciente de Reacciones Adversas Seleccionadas[a] de Cualquier Severidad (Estudios 1, 2 y 3)

Sistema Corporal	XGEVA n=2.841 %	Ácido Zoledrónico n=2.836 %
GASTROINTESTINAL		
Náuseas	31	32
Diarrea	20	19
GENERAL		
Fatiga/Astenia	45	46
ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS		
Hipocalcemia[b]	18	9
Hipofosfatemia[b]	32	20
NEUROLÓGICAS		
Cefalea	13	14
RESPIRATORIAS		
Disnea	21	18
Tos	15	15

[a] Reacciones adversas reportadas en por lo menos 10% de los pacientes tratados con **XGEVA** en los Estudios 1; 2 y 3, y que cumplieron alguno de los siguientes criterios:

- Una incidencia al menos 1% mayor para pacientes tratados con **XGEVA**, o
- Una diferencia entre grupos (en cualquiera de los dos sentidos) menor a 1% y una incidencia más de un 5% mayor en pacientes tratados con ácido zoledrónico en comparación con placebo (Información de Prescripción para ácido zoledrónico en los EE.UU.).

[b] Derivados del laboratorio, y por debajo del límite inferior normal del laboratorio central [8,3 – 8,5 mg/dl (2,075 – 2,125 mmol/l) para calcio y 2,2 – 2,8 mg/dl (0,71 – 0,9 mmol/l) para fósforo].

Anomalías Graves en Minerales/Electrolitos

• Se produjo hipocalcemia severa (calcio sérico corregido menor a 7 mg/dl o menor a 1,75 mmol/l) en un 3,1% de los pacientes tratados con **XGEVA** y en un 1,3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. De los pacientes que experimentaron hipocalcemia, un 33% tuvo 2 o más episodios de hipocalcemia severa y un 16% experimentaron 3 o más episodios (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y Uso en poblaciones específicas**).
• Se detectó hipofosfatemia severa (fósforo sérico menor a 2 mg/dl o menor a 0,6 mmol/l) en un 15,4% de los pacientes tratados con **XGEVA** y en un 7,4% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

Osteonecrosis de la Mandíbula

En las fases primarias de tratamiento de los Estudios 1; 2 y 3, se confirmó la presencia de ONM en un 1,8% de los pacientes en el grupo **XGEVA**, y en un 1,3% de los pacientes en el grupo de ácido zoledrónico (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Cuando se incluyen los eventos ocurridos en la fase extendida de tratamiento de cada estudio, de aproximadamente 4 meses,

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

la incidencia de ONM confirmada fue de 2,2% en pacientes que recibieron **XGEVA**. La mediana del tiempo hasta la aparición de ONM fue de 14 meses (rango: 4 – 25).

Inmunogenicidad
Como con todas las proteínas de uso terapéutico, existe la posibilidad para que se produzca inmunogenicidad. Mediante la utilización de un ensayo de puente por electroquimioluminiscencia, menos de un 1% (7/2.758) de los pacientes con metástasis óseas tratados con dosis de denosumab entre 30 y 180 mg cada 4 semanas o cada 12 semanas por un período de hasta 3 años resultaron positivos para los anticuerpos de unión. Ninguno de los pacientes con anticuerpos de unión positivos resultó positivo para anticuerpos neutralizantes, de acuerdo a lo evaluado mediante un ensayo biológico *in vitro* por quimioluminiscencia basada en células. No hubo evidencia de alteraciones en los perfiles farmacocinético, de toxicidad o en la respuesta clínica asociada al desarrollo de los anticuerpos de unión.
La incidencia de la formación de anticuerpos depende altamente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Asimismo, la incidencia observada de una prueba positiva para anticuerpos de unión (incluyendo anticuerpos neutralizantes) puede ser influenciada por diversos factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la toma de la muestra, las medicaciones concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de anticuerpos contra denosumab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede conducir a interpretaciones erróneas.

SOBREDOSIFICACIÓN
No hay experiencia de sobredosificación con **XGEVA**.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Se aconseja a los pacientes que consulten a un profesional de atención por cualquiera de los siguientes eventos:
- Síntomas de hipocalcemia, incluyendo parestesias o rigidez muscular, tirones, espasmos o calambres (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).
- Síntomas de osteonecrosis de la mandíbula, incluyendo dolor, adormecimiento, hinchazón o secreción proveniente de la mandíbula, boca o dientes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**).
- Dolor persistente o retraso en la curación de la boca o mandíbula luego de una cirugía dental (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
- Embarazo o lactancia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Uso en poblaciones específicas**).

Se aconseja a los pacientes la necesidad de:
- Mantener una higiene bucal adecuada y la atención dental de rutina.
- Informar a su dentista que está recibiendo tratamiento con **XGEVA**.
- Evitar procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con **XGEVA**.

Se advierte a los pacientes que denosumab también se comercializa como Prolia, con indicación y posología diferentes. Los pacientes deben informar a su médico si se les está administrando Prolia.

PRESENTACIONES
XGEVA se presenta en envases con 1 vial conteniendo 1,7 ml de denosumab 70 mg/ml.

CONSERVACIÓN
XGEVA debe conservarse en heladera a temperatura entre 2°C y 8°C, en el estuche original. No congelar. Una vez fuera de la heladera, **XGEVA** no debe ser expuesto a temperaturas mayores a 25°C o a la luz directa, y debe ser utilizado dentro de los 14 días. Desechar **XGEVA** si no se utiliza dentro de los 14 días.
Proteger **XGEVA** de la luz directa o el calor.
Evitar agitar el vial enérgicamente.

GlaxoSmithKline Argentina S.A
Eduardo D Camino
Director Técnico
Apoderado

No utilizar **XGEVA** después de la fecha de caducidad impresa en la etiqueta.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº

Director Técnico: Eduardo D. Camino – Farmacéutico.

Elaborado por: Amgen Manufacturing Limited (AML), Puerto Rico – Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

CPP FDA
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. Nº .....

XGEVA es una marca de Amgen Inc., utilizada bajo licencia por GlaxoSmithKline.

Logo GlaxoSmithKline
Logo AMGEN

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado