



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

**5862**

BUENOS AIRES, **04 OCT 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014028-12-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada XGEVA / DENOSUMAB Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 70 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.484.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

5 8 6 2

Que a fojas 116 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada XGEVA / DENOSUMAB Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 70 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.484 y Disposición N° 7288/11, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 23 a 52.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 7288/11 los prospectos autorizados por las fojas 23 a 32, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº **5862**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.484 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014028-12-1

DISPOSICIÓN N°

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

js

**5862**



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **5862**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.484 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: XGEVA / DENOSUMAB Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 70 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7288/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010788-11-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 7288/11.-	Prospectos de fs. 23 a 52, corresponde desglosar de fs. 23 a 32.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de  
Autorización N° 56.484 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días **04 OCT 2012**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-014028-12-1

DISPOSICIÓN N°

js

**5862**

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



5862  
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<sup>1,2,3</sup> 18 mM; Agua para inyectables c.s.p. 1,7 ml.

<sup>1</sup>El buffer Acetato de sodio se forma por mezclado de Ácido acético glacial e Hidróxido de sodio.

<sup>2</sup>El contenido de sodio es aproximadamente 0,5 mg por dosis.

<sup>3</sup>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

**XGEVA®** 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. **XGEVA®** 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 **XGEVA®** 120 mg 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 **XGEVA®**.

**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 en exposición a dosis más altas. Luego de múltiples dosis subcutáneas de 120 mg cada 4 semanas en pacientes con 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  $\pm$  el desvío estándar de las concentraciones séricas en el valle fue de 20,5  $\pm$  13,5 mcg/ml para la dosis recomendada de **XGEVA®**, 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**<sup>®</sup>, 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**<sup>®</sup> 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.

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 <sup>a</sup> Metastásico	
	XGEVA®	Ácido Zoledrónico	XGEVA®	Ácido Zoledrónico	XGEVA®	Ácido Zoledrónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951
<b>Primer ERE en el estudio</b>						
Número de Pacientes que tuvieron ERE (%)	315 (30,7)	372 (36,5)	278 (31,4)	323 (36,3)	341 (35,9)	386 (40,6)
<b>Componentes del Primer ERE</b>						
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)
Mediana del tiempo al ERE (meses)	NA <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	0,010		0,060		0,008	
<b>Primer ERE y ERE Subsiguiente<sup>d</sup></b>						
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 <sup>e</sup>	0,001		0,145		0,009	

<sup>a</sup>CPRC = cáncer de próstata resistente a la castración.

<sup>b</sup>NA = no alcanzado.

<sup>c</sup>Prueba de superioridad realizado sólo luego de la demostración de que denosumab no fue inferior al ácido zoledrónico dentro del estudio.

<sup>d</sup>Todos los eventos relacionados con el esqueleto son post randomización; los nuevos eventos se definieron como los ocurridos ≥21 días después del evento precedente.

<sup>e</sup>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 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. En la experiencia post-comercialización, se ha reportado hipocalcemia sintomática severa (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). 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 en pacientes con metástasis óseas, un 2,2% de los pacientes tratados con **XGEVA®** desarrollaron ONM luego de una mediana de exposición de 13 dosis; de estos pacientes, un 79% tenían antecedentes de extracción de piezas dentales, higiene bucal deficiente o uso de aparatos dentales (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). En un estudio clínico llevado a cabo en pacientes con cáncer de próstata con alto riesgo de metástasis ósea, una condición para la cual denosumab no está aprobado, 5,4% de los pacientes desarrollaron ONM luego de una mediana de exposición de 20 dosis.

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.

##### Embarazo

**XGEVA®** puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. En base a los hallazgos en animales, se espera que **XGEVA®** resulte en eventos adversos reproductivos. En monos cynomolgus la exposición a denosumab *in utero* resultó en un incremento en pérdidas de fetos, muerte fetal y mortalidad post-natal, junto con la evidencia de ausencia de

nódulos linfáticos periféricos, crecimiento óseo anormal y crecimiento disminuido neonatal (Ver **Embarazo y Lactancia**).

No existen estudios adecuados y bien controlados con **XGEVA®** en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas mientras están tratadas con **XGEVA®**. Si este medicamento es utilizado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma esta medicación, se debe advertir a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto.

#### **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 quimioterapia y/o terapia hormonal. La mediana de la reducción en uNTx/Cr desde el nivel basal al mes 3 fue similar entre pacientes tratados concomitantemente con 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 - Embarazo y Lactancia**).

#### **Embarazo y Lactancia**

*Embarazo: Categoría D (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)*

### Resumen del riesgo

**XGEVA®** puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas en base a los hallazgos en animales. En monos cynomolgus la exposición a denosumab *in utero* resultó en un incremento en pérdidas de fetos, muerte fetal y mortalidad post-natal, junto con la evidencia de ausencia de nódulos linfáticos periféricos, crecimiento óseo anormal y crecimiento disminuido neonatal.

No existen estudios adecuados y bien controlados del uso de **XGEVA®** en mujeres embarazadas. Se debe advertir a las mujeres que no queden embarazadas mientras están tratadas con **XGEVA®**. Si este medicamento es utilizado durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma esta medicación, se debe advertir a la paciente sobre los riesgos potenciales para el feto.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **XGEVA®** comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

### Consideraciones clínicas

Es más probable que los efectos de **XGEVA®** sean mayores durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. Los anticuerpos monoclonales son transportados a través de la placenta de manera lineal con el progreso del embarazo, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre.

Si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con **XGEVA®**, se deben considerar los riesgos y beneficios en continuar o discontinuar el tratamiento con **XGEVA®**.

### Datos en animales

Los efectos de denosumab en el desarrollo prenatal se han estudiado tanto en monos cynomolgus como en ratones manipulados genéticamente en los cuales se ha desactivado la expresión del ligando RANK (RANKL) mediante la delección de un gen (un "ratón knockout"). Hubo un incremento de pérdidas de fetos durante la gestación, muerte fetal y mortalidad post-natal en monos cynomolgus tratados con denosumab subcutáneo durante el embarazo a dosis farmacológicamente activas. Otro hallazgo en los recién nacidos incluye la ausencia de nódulos linfáticos axilares, inguinales, mandibulares y mesentéricos; crecimiento óseo anormal, reducción en crecimiento óseo, hematopoyesis disminuida, displasia dental mal alineamiento dental; y crecimiento neonatal disminuido. Desde el nacimiento al mes de edad, los infantes han tenido niveles medibles en sangre de denosumab (22-621% de los niveles maternos).

Luego de un periodo de recuperación desde el nacimiento a los 6 meses de edad, los efectos en la calidad y concentración ósea retornaron al nivel normal; no hubo efectos adversos en la erupción dentaria, aunque la displasia dental permaneció evidente; los nódulos linfáticos axilares e inguinales se mantuvieron ausentes, mientras que los nódulos linfáticos mandibulares y mesentéricos estuvieron presentes, aunque pequeños; y una mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos se observó en una recuperación animal. No hubo evidencia de daño materno previo al parto; los eventos adversos maternos ocurrieron durante el parto infrecuentemente. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal. No se estableció un NOAEL (nivel de evento adverso no observable) fetal para este estudio porque sólo una dosis de 50 mg/kg fue evaluada.

En ratones RANKL knockout, la ausencia de RANKL (target de denosumab) 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, provocando problemas de lactancia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Lactancia**).

### Lactancia

No se sabe si **XGEVA®** se excreta en la leche humana. Hubo concentraciones medibles de denosumab en leche materna de monos cynomolgus hasta 1 mes después de la última dosis de denosumab ( $\leq 0,5\%$  leche/suero). 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. Sin embargo, en monos cynomolgus tratados con denosumab durante el embarazo, el desarrollo de la glándula mamaria fue normal, sin impacto en la lactancia. La histopatología de la glándula mamaria a los

6 meses de edad fue normal en hembras nacidas expuestas a denosumab *in utero*; sin embargo, no se ha evaluado completamente el desarrollo y la lactancia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES – Toxicología no clínica**).

#### Uso en poblaciones específicas

##### Uso Pediátrico

No se recomienda **XGEVA**<sup>®</sup> en pacientes pediátricos. La seguridad y efectividad de **XGEVA**<sup>®</sup> en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

El tratamiento con **XGEVA**<sup>®</sup> 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 (target del tratamiento con **XGEVA**<sup>®</sup>) 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 cada 4 semanas, en base al peso corporal (mg/kg), se observaron placas de crecimiento anómalas, consideradas consistentes con la actividad farmacológica de denosumab. Monos cynomolgus expuestos *in utero* a denosumab mostraron anormalidades óseas, hematopoyesis disminuida, mal alineamiento dental, crecimiento neonatal disminuido, y ausencia de nódulos linfáticos axilares, inguinales, mandibulares, y mesentéricos. Algunas anormalidades óseas se recuperaron una vez cesada la exposición luego del nacimiento; sin embargo, los nódulos linfáticos axilares e inguinales permanecieron ausentes 6 meses luego del nacimiento (Ver **Embarazo**).

##### Uso Geriátrico

De los pacientes que recibieron **XGEVA**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> (incidencia por paciente mayor o igual a 25%) fueron fatiga/astenia, hipofosfatemia y náuseas (ver **Tabla 2**).

La reacción adversa sería más frecuente en pacientes en tratamiento con **XGEVA**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>. En los Estudios 1, 2 y 3 los pacientes recibieron en forma randomizada 120 mg de **XGEVA**<sup>®</sup> cada 4 semanas como inyección subcutánea, o 4 mg

(dosis ajustada de acuerdo a la función renal) de ácido zoledrónico cada 4 semanas por 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup> recibieron quimioterapia concomitante.

**Tabla 2. Incidencia por Paciente de Reacciones Adversas Seleccionadas<sup>a</sup> de Cualquier Severidad (Estudios 1, 2 y 3)**

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

<sup>a</sup> Reacciones adversas reportadas en por lo menos 10% de los pacientes tratados con XGEVA<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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.).

<sup>b</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, 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, 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).

#### Experiencia post-comercialización

Dado que las reacciones post-comercialización son reportadas voluntariamente por parte de una población de un tamaño incierto, no es posible estimar realmente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de XGEVA® luego de su aprobación:

*Hipocalcemia:* Hipocalcemia sintomática severa, incluyendo casos fatales.

#### 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.

5862



**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.

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 N° 56.484

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.

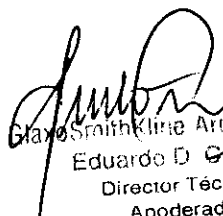
INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

CPP FDA 06/2012

Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N° .....

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



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