



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN Nº

5701

BUENOS AIRES, 06 SEP 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010829-13-5 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 Nº 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 Nº: 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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

d 9 H



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº **5701**

Que a fojas 146 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 Nº 56.484 y Disposición Nº 7288/11, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 3 a 38.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7288/11 los prospectos autorizados por las fojas 3 a 14, 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



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

5701

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° 1-0047-0000-010829-13-5

DISPOSICIÓN N°

5701

js


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**5701** 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° 5862/12.- | Prospectos de fs. 3 a 38, corresponde desglosar de fs. 3 a 14.- |

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

Autorización N° 56.484 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días **06 SEP 2013**, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-010829-13-5

DISPOSICIÓN N° **5701**

js

9


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

570/11



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.

¹El buffer Acetato de sodio se forma por mezclado de Ácido acético glacial e Hidróxido de sodio.
²El contenido de sodio es aproximadamente 0,5 mg por dosis.
³Por 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

Metástasis Ósea de Tumores Sólidos

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

Tumor Óseo de Células Gigantes

XGEVA® está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes esqueléticamente maduros con tumores óseos de células gigantes irreseccables o donde la resección quirúrgica probablemente resulte en morbilidad grave.

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.

De forma similar, tumores celulares óseos de células estromales expresando RANKL y células gigantes tipo osteoclastos expresando el receptor RANK, y señalización a través del receptor RANK contribuye a la osteolisis y crecimiento tumoral. Xgeva previene a RANKL de activar su receptor, RANK, en la superficie de los osteoclastos, sus precursores y células gigantes tipo osteoclasto.

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, se observó una acumulación en la concentración sérica de denosumab de hasta 2,8 veces, alcanzándose el estado estacionario a los 6 meses.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CC - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

d

570/91



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 se alcanzó a los 6 meses.

Con la administración de dosis subcutáneas de 120 mg cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los Días 8 y 15 del primer mes de tratamiento, las concentraciones séricas medias en el valle (\pm desviación estándar) en los Días 8 y 15 y un mes después de la primera dosis fue de 19,0 (\pm 24,1), 31,6 (\pm 27,3), 36,4 (\pm 20,6) mcg/ml, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó a los 3 meses después del inicio del tratamiento con una concentración sérica media en el valle de 23,4 (\pm 12,1) mcg/ml. La vida media de eliminación fue de 28 días.

Poblaciones Específicas

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

Edad, Sexo y Raza: La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la edad, el género o la raza.

Pacientes pediátricos: 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

Metástasis Ósea de Tumores Sólidos

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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA BARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

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). 87% 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 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 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) |
| Mediana 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 | |

^aCPRC = cáncer de próstata resistente a la castración.

^bNA = no alcanzado.

^cPrueba de superioridad realizado sólo luego de la demostración de que denosumab no fue inferior al ácido zoledrónico dentro del estudio.

^dTodos los eventos relacionados con el esqueleto son post randomización; los nuevos eventos se definieron como los ocurridos ≥ 21 días después del evento precedente.

^eSe presentan valores de p ajustados.

Tumor Óseo de Células Gigantes

Se demostró la seguridad y eficacia de **XGEVA**[®] para el tratamiento del tumor óseo de células gigantes en adultos o adolescentes esqueléticamente maduros en dos estudios abiertos (Estudio 4 y 5) que enrolaron pacientes con tumor óseo de células gigantes medible histológicamente confirmado que fue recurrente, no resecable o para el cual la cirugía planificada probablemente resultare en morbilidad grave. Los pacientes fueron administrados con 120 mg de **XGEVA**[®] por vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicionales en los Días 8 y 15 del primer ciclo de tratamiento.

El estudio 4 fue de rama única, farmacodinámica y prueba de estudio de concepto realizado en 37 pacientes adultos con tumor óseo de células gigantes no resecable o recurrente. Se requirió que los pacientes tuvieran tumor óseo de células gigantes histológicamente confirmado y evidencia radiológica de enfermedad medible a partir de una tomografía computada (TC) o resonancia magnética (RM) obtenida dentro de los 28 días antes del reclutamiento. Los pacientes reclutados en el Estudio 4 fueron sometidos a una evaluación por medio de TC o RM del tumor óseo de células gigantes en estado basal y trimestralmente durante el tratamiento con **XGEVA**[®].

El Estudio 5 fue de cohorte paralelo, prueba de concepto, y seguridad realizada en 282 pacientes adultos o adolescentes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes histológicamente confirmado y evidencia de enfermedad activa medible. El estudio 5 reclutó 10 pacientes entre 13 y 17 años de edad (Ver Uso en Poblaciones Específicas). Los pacientes reclutados en uno de tres cohortes: Cohorte 1 reclutó 170 pacientes con enfermedad quirúrgicamente no rescatable (ej. sitios sacrales o espinales de enfermedad, o metástasis pulmonar); Cohorte 2 reclutó 101 pacientes con enfermedad quirúrgicamente rescatable donde el investigador determinó que la cirugía planificada probablemente resultare en morbilidad grave (ej. resección articular, amputación de miembro o hemipelvectomía); Cohorte 3 reclutó 11 pacientes que participaron previamente en el Estudio 4. Los pacientes fueron sometidos a una evaluación por imágenes para observar el estado de la enfermedad a intervalos determinados por el médico tratante.

Un comité independiente de revisión evaluó la respuesta objetiva de 187 pacientes reclutados y tratados en los Estudios 4 y 5 de los cuales había disponibles una evaluación radiográfica en estado basal y por lo menos una post-estado basal (27 de 37 pacientes reclutados en el Estudio 4 y 160 de 270 pacientes reclutados en los Cohortes 1 y 2 del Estudio 5). La principal medida de resultado de eficacia fue una tasa de respuesta objetiva utilizando los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1).

La tasa de respuesta objetiva global (RECIST 1.1) fue del 25% (IC 95%; 19, 32). Todas las respuestas fueron respuestas parciales. El tiempo medio estimado de respuesta fue de 3 meses. En los 47 pacientes con una respuesta objetiva, la duración media de seguimiento fue de 20 meses (rango: 2 a 44 meses) y 51% (24/47) tuvieron una duración de respuesta de por lo menos 8 meses. Tres pacientes experimentaron progresión de la enfermedad después de una respuesta objetiva.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Metástasis Ósea de Tumores Sólidos

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**).

Tumor Óseo de la Células Gigantes

La dosis recomendada de Xgeva es de 120 mg cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en el Día 8 y 15 del primer mes de tratamiento. Administrar por vía subcutánea en la parte superior del brazo, parte superior del muslo o abdomen.

7019



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 sintomática severa y se reportaron casos fatales. 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 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.

Interacciones

No se realizaron estudios formales de interacción fármaco-fármaco con **XGEVA**[®].

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAYA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

701
N.N.M.A.T.
FC 10
8
M.E.S.T.

No se encontró evidencia de que la exposición sistémica y el efecto farmacodinámico de denosumab se afecten por tratamientos antitumorales diversos. Las concentraciones séricas de denosumab a 1 y 3 meses y 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 y sin tratamiento anterior intravenoso con bifosfonato y no se vieron alteradas por la administración concomitante de quimioterapia y/o terapia hormonal.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

Toxicología no clínica

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. 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 **Uso en poblaciones específicas**)

Toxicidad Embrio-Fetal

XGEVA[®] puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En base a hallazgos en animales, se espera que **XGEVA**[®] resulte en efectos adversos reproductivos. La exposición de denosumab en útero de monos cynomolgus resultó en una pérdida fetal aumentada, muerte fetal y mortalidad post-natal, junto con evidencia de nódulos linfáticos periféricos, crecimiento óseo anormal, y crecimiento neonatal disminuido (Ver **Uso en Poblaciones Específicas**).

Aconsejar a las mujeres en edad fértil a usar anticonceptivos altamente eficaces durante el tratamiento, y por lo menos durante 5 meses después de la última dosis de **XGEVA**[®]. Informar al paciente sobre el potencial peligro al feto si se usa **XGEVA**[®] durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con **XGEVA**[®]. Informar a las pacientes contactarse con el médico si quedan embarazadas o si se sospecha embarazo durante este período. (Ver **Uso en Poblaciones Específicas**).

Mujeres y Hombres en Edad Fértil

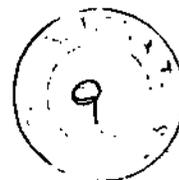
Anticoncepción

-Mujeres

Aconsejar a pacientes sobre planificación y prevención del embarazo. Aconsejar a las mujeres en edad fértil a usar anticoncepción altamente eficaz durante el tratamiento, y durante por lo menos 5 meses después de la última dosis de **XGEVA**[®]. Aconsejar a las pacientes a ponerse en contacto con el médico si quedan embarazadas, o se sospecha embarazo, durante el tratamiento o dentro de los 5 meses después de la última dosis de **XGEVA**[®] (ver **Uso en Poblaciones Específicas e Información para el Paciente (17)**).

-Hombres

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAJA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478



Se desconoce el alcance de denosumab en fluidos seminales. Existe la probabilidad de exposición fetal a denosumab cuando un hombre tratado con Xgeva tiene relaciones sexuales sin protección con su pareja embarazada. Informar a los hombres sobre este riesgo potencial.

Uso en poblaciones específicas

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

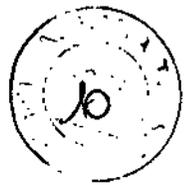
Los efectos de denosumab en el desarrollo prenatal se han estudiado tanto en monos cynomolgus como en ratones manipulados genéticamente en los cuales se ha desactivado la expresión del ligando RANK (RANKL) mediante la delección de un gen (un "ratón knockout"). Hubo un incremento de pérdidas de fetos 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 denta, 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 Pediátrico

La seguridad y efectividad de **XGEVA**® en pacientes pediátricos no han sido establecidas excepto en adolescentes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes. Se recomienda el tratamiento con **XGEVA**® solamente en pacientes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes. (Ver **Indicaciones**).

Se estudió **XGEVA**® en un estudio abierto que reclutó a un subconjunto de 10 pacientes adolescentes (13-17 años de edad) con tumor óseo de células gigantes que alcanzaron la madurez esquelética, definida por lo menos con 1 hueso largo maduro (ej. placa de crecimiento epifisaria cerrada del húmero) y con un peso corporal de ≥ 45 kg (Ver **Indicaciones y Estudios Clínicos**). Un total de 2 de 6 (33%) de los pacientes adolescentes evaluables presentaron una respuesta objetiva por evaluación retrospectiva independiente de respuesta radiográfica de acuerdo a los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST 1.1). Los resultados del perfil de reacción adversa y eficacia resultaron ser similares en adolescentes y adultos esqueléticamente maduros (Ver **Reacciones Adversas y Estudios Clínicos**).

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 (target del tratamiento con **XGEVA**®) 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 anomalías óseas, hematopoyesis disminuida, mal alineamiento dental, crecimiento neonatal disminuido, y ausencia de nódulos linfáticos axilares, inguinales, mandibulares, y mesentéricos. Algunas anomalías 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 **Uso en poblaciones específicas**).

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**).

5701



Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes (incidencia por paciente mayor o igual a 25%) fueron fatiga/astenia, hipofosfatemia y náuseas (ver **Tabla 2**).

La reacción adversa sería más frecuente fue disnea.

Las reacciones adversas más frecuentes que resultaron en la discontinuación de **XGEVA®** 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.

Metástasis Ósea de Tumores Sólidos

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 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.).

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARILIANA ARCOYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

d



^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, 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).

Tumor Óseo de Células Gigantes

La seguridad de XGEVA[®] fue evaluada en dos estudios de rama única (Estudios 4 y 5) (ver **Estudios Clínicos**) en los cuales un total de 304 pacientes adultos y adolescentes esqueléticamente maduros con tumor óseo de células gigantes fueron administrados con por lo menos 1 dosis de XGEVA[®]. Los pacientes recibieron 120 mg de XGEVA[®] por vía subcutánea cada 4 semanas con dosis adicionales de 120 mg en los Días 8 y 15 del primer mes de tratamiento. Se excluyeron los pacientes con tratamiento concomitante con bifosfonato en ambos estudios. Los pacientes con antecedentes de ONM u osteomielitis de mandíbula, una afección dental activa o de la mandíbula con necesidad de cirugía, cirugía dental/oral no curada, o cualquier procedimiento dental invasivo fueron excluidos del Estudio 5. Durante el estudio, las determinaciones químicas séricas incluyendo calcio y fósforo y fueron monitoreadas cada 4 semanas. El suplemento con calcio o vitamina D fue recomendado pero no necesario.

De los 304 pacientes administrados con XGEVA[®], 145 pacientes fueron tratados con XGEVA[®] durante ≥1 año, 44 pacientes durante ≥2 años y 15 pacientes durante ≥3 años. El número de mediana de dosis recibidas fue de 14 (rango: 1 a 60 dosis) y el número de mediana de meses en estudio fue de 11 (rango: 0 a 54 meses). 58% de los pacientes enrolados fueron mujeres y 80% fueron de raza blanca. La mediana de la edad fue de 33 años (rango: 13 a 83 años); un total de 10 pacientes fueron adolescentes esqueléticamente maduros (13 a 17 años de edad).

El perfil de reacción adversa de XGEVA[®] en pacientes con tumor óseo de células gigantes fue similar al reportado en los Estudios 1, 2 y 3. Las reacciones adversas más frecuentes en pacientes (incidencia por paciente ≥10%) fueron artralgia, dolor de cabeza, náuseas, dolor de espalda, fatiga y dolor en las extremidades. Las reacciones adversas más frecuentes fueron osteonecrosis de mandíbula y osteomielitis (incidencia por paciente 0,7%). Las reacciones adversas más frecuentes resultantes de la discontinuación de XGEVA[®] fueron osteonecrosis de mandíbula (incidencia por paciente 0,7%) y absceso dental o infección de muelas (incidencia por paciente 0,7%). El perfil de reacción adversa resultó similar en adolescentes y adultos esqueléticamente maduros.

Hipocalcemia e Hipofosfatemia

- Se produjo hipocalcemia moderada (calcio sérico corregido menor a 8 a 7 mg/dl o menor a 2 a 1,75 mmol/l) en 2,6% de pacientes tratados con XGEVA[®].
- Se produjo hipofosfatemia grave (fósforo sérico menor a 2 a 1 mg/dl o menor a 0,6 a 0,3 mmol/l) en 29 pacientes (9,5%).

Osteonecrosis de Mandíbula (OMN)

En los Estudios 4 y 5, se confirmó OMN en 4 de 304 (1,3%) pacientes tratados con XGEVA[®]. El tiempo de mediana a OMN fue de 16 meses (rango: 13 a 20 meses) (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Experiencia post-comercialización

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAÑA GARRALDA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478



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

Dado que estas reacciones 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.

Hypocalcemia: 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 inmunoestudio 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 y ninguno de los 304 pacientes con tumor óseo de células gigantes en los Estudios 4 y 5 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 estudio 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 estudio. 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 estudio, 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. Opcionalmente 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®**.
- El uso de anticoncepción altamente eficaz durante y por lo menos 5 meses después del tratamiento con **XGEVA®** para mujeres en edad fértil.

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.

570



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.

FDA 06/2013

Fecha de última actualización:

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



Mariaña Arcaya Garralda
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

d