

Prolia® 60 mg/mL
Denosumab
Solución Inyectable

ADVERTENCIA: HIPOCALCEMIA GRAVE EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL AVANZADA

- Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (FGe < 30 mL/min/1,73 m²), incluidos los pacientes que dependen de diálisis, tienen mayor riesgo de hipocalcemia grave después de la administración de Prolia®. Se reportaron casos de hipocalcemia grave que dieron lugar a hospitalizaciones, acontecimientos potencialmente fatales y casos fatales [ver Advertencias y Precauciones (3.4)].
- La presencia del trastorno osteomineral de la insuficiencia renal crónica (TOM-IRC) aumenta de manera marcada el riesgo de hipocalcemia en estos pacientes [ver Advertencias y Precauciones (3.4)].
- Antes de iniciar la administración de Prolia® en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, evalúe la presencia de TOM-IRC. Un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y manejo del TOM-IRC debe supervisar el tratamiento con Prolia® en estos pacientes [ver Dosis y Administración (3.2) y Advertencias y Precauciones (3.4)].

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene 60 mg de denosumab en 1 mL de solución (60 mg/mL).

Excipiente con efecto conocido:

Cada mL de solución contiene 47 mg de sorbitol (E420) [ver sección 3.4]. Para consultar la lista completa de excipientes, [ver sección 5.1].

2. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

3. DATOS CLÍNICOS

3.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis con Alto Riesgo de Fractura

Prolia® está indicado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con alto riesgo de fractura, definido como antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo de fractura; o pacientes que han fallado o son intolerantes a otra terapia de osteoporosis disponible. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, Prolia® reduce la incidencia de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera [ver sección 4.4].

Tratamiento para Aumentar la Masa Ósea en Hombres con Osteoporosis

Prolia® está indicado para el tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis con alto riesgo de fractura, definido como antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo de fractura; o pacientes que han fallado o son intolerantes a otra terapia de osteoporosis disponible [ver sección 4.4].

Tratamiento de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides

Prolia® está indicado para el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en hombres y mujeres con alto riesgo de fractura que inician o continúan glucocorticoides sistémicos en una dosis diaria equivalente a 7,5 mg o mayor de prednisona y se espera que permanezcan con glucocorticoides durante al menos 6 meses. El alto riesgo de fractura se define como una historia de fractura osteoporótica, múltiples factores de riesgo de fractura o pacientes que han fallado o son intolerantes a otra terapia de osteoporosis disponible [ver sección 4.4].

Tratamiento de la Pérdida Ósea en Hombres que Reciben Terapia de Privación de Andrógenos para el Cáncer de Próstata

Prolia® está indicado como un tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con alto riesgo de fractura que reciben terapia de privación de andrógenos (TPA) para el cáncer de próstata no metastásico. En estos pacientes, Prolia® también redujo la incidencia de fracturas vertebrales [ver sección 4.4].

Tratamiento de la Pérdida Ósea en Mujeres que Reciben Terapia Adyuvante con Inhibidores de la Aromatasa para el Cáncer de Mama

Prolia® está indicado como un tratamiento para aumentar la masa ósea en mujeres con alto riesgo de fractura que reciben terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama [ver sección 4.4].

3.2 Dosis y administración

Información Esencial para la Dosificación o Administración Segura

El embarazo debe descartarse antes de la administración de Prolia®. Realice pruebas de embarazo en todas las mujeres con potencial reproductivo antes de la administración de Prolia®. Según los hallazgos en animales, Prolia® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas [ver sección 3.5].

Análisis Clínico en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada Antes de Iniciar la Administración de Prolia®

En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (es decir, filtración glomerular estimada [FGe] < 30 mL/min/1,73 m²), incluidos los pacientes que dependen de diálisis, evalúe la presencia del trastorno osteomineral de la insuficiencia renal crónica (TOM-IRC) con hormona paratiroidea intacta (PTHi), calcio sérico, 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxivitamina D antes de tomar decisiones respecto a tratar con Prolia®. También considere evaluar el estado del recambio óseo (marcadores séricos del recambio óseo o biopsia ósea) para evaluar la osteopatía subyacente que puede estar presente [ver Advertencias y Precauciones(3.4)].

Dosis Recomendada

Prolia® debe ser administrado por un profesional de la salud.

La dosis recomendada de Prolia® es de 60 mg administrados como una inyección subcutánea una vez cada 6 meses. Administre Prolia® mediante inyección subcutánea en la parte superior del brazo,

la parte superior del muslo o el abdomen. Todos los pacientes deben recibir calcio 1000 mg diarios y al menos 400 UI de vitamina D al día [ver sección 3.4].

Si se olvida una dosis de Prolia®, administre la inyección tan pronto como el paciente esté disponible. A partir de entonces, programe las inyecciones cada 6 meses a partir de la fecha de la última inyección.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Prolia® en pacientes pediátricos.

No se estableció la eficacia en un estudio multicéntrico abierto realizado en 153 pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta, de 2 a 17 años, que evaluó la reducción del riesgo de fractura.

Se han informado casos de hipercalcemia en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta tratados con productos que contienen denosumab, incluido Prolia®. Algunos casos requirieron la hospitalización y se complicaron debido a una lesión traumática del riñón aguda [ver sección 3.4]. Los estudios clínicos en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta se finalizaron prematuramente debido a la aparición de acontecimientos potencialmente mortales y hospitalizaciones por hipercalcemia.

En función de estudios con animales, Prolia® podría afectar negativamente el crecimiento de los huesos largos y la dentición en pacientes pediátricos menores de 4 años.

Datos de Toxicidad en Animales Jóvenes

El tratamiento con Prolia® puede afectar el crecimiento de huesos largos en niños con placas de crecimiento abiertas y puede inhibir la erupción de la dentición. En ratas neonatales, la inhibición de RANKL (el objetivo de la terapia con Prolia®) con una construcción de osteoprotegerina unida a Fc (OPG-Fc) a dosis ≤ 10 mg/kg se asoció con la inhibición del crecimiento óseo y la erupción dental. Los primates adolescentes tratados con denosumab a dosis 10 y 50 veces (dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg) superiores a la dosis humana recomendada de 60 mg administrados cada 6 meses, en función del peso corporal (mg/kg), tenían placas de crecimiento anormales, considerado consistente con la actividad farmacológica de denosumab [ver sección 4.3].

Los monos Cynomolgus expuestos en el útero al denosumab exhibieron anormalidades óseas, ausencia de ganglios linfáticos axilares, inguinales, mandibulares y mesentéricos, hematopoyesis reducida, mala alineación dental y crecimiento neonatal disminuido. Algunas anomalías óseas se recuperaron una vez que cesó la exposición después del nacimiento; sin embargo, los ganglios linfáticos axilares e inguinales permanecieron ausentes 6 meses después del nacimiento [ver sección 3.5].

Uso Geriátrico

Del número total de pacientes en estudios clínicos de Prolia®, 9943 pacientes (76%) tenían ≥ 65 años, mientras que 3576 (27%) tenían ≥ 75 años. De los pacientes en el estudio de osteoporosis en hombres, 133 pacientes (55%) tenían ≥ 65 años, mientras que 39 pacientes (16%) tenían ≥ 75 años. De los pacientes en el estudio de osteoporosis inducida por glucocorticoides, 355 pacientes (47%) tenían ≥ 65 años, mientras que 132 pacientes (17%) tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y pacientes más

jóvenes, y otra experiencia clínica reportada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad de algunas personas mayores.

Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Se reportaron casos post-comercialización de hipocalcemia grave que llevaron a hospitalizaciones, acontecimientos potencialmente fatales y casos fatales. En estudios clínicos, los pacientes con enfermedad renal avanzada [es decir, $\text{FGe} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$, incluidos los pacientes que dependen de diálisis, tenían mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. La presencia del trastorno osteomineral de la enfermedad renal crónica subyacente (TOM-IRC, osteodistrofia renal) aumenta de manera marcada el riesgo de hipocalcemia. El uso concomitante de medicamentos calcimiméticos puede empeorar el riesgo de hipocalcemia. Evaluar los beneficios y riesgos al administrar Prolia® a pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada. Monitorear los niveles de calcio y minerales (fósforo y magnesio). La ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, incluidos los pacientes que dependen de diálisis [ver secciones 3.2, 3.4, 3.7 y 4].

Insuficiencia Hepática

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

Preparación y Administración

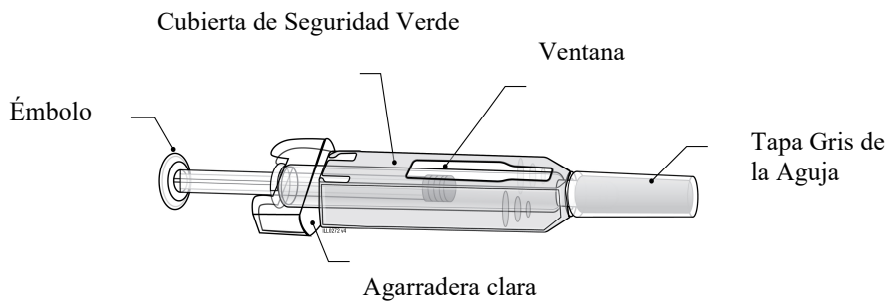
Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración siempre que la solución y el recipiente lo permitan. Prolia® es una solución transparente, incolora a amarillo pálido que puede contener trazas de partículas proteicas translúcidas a blancas. No lo use si la solución está descolorida o turbia o si la solución contiene muchas partículas o partículas extrañas.

Antes de la administración, Prolia® se puede sacar del refrigerador y llevar a temperatura ambiente (hasta 30°C) permaneciendo en la caja original. Esto generalmente toma de 15 a 30 minutos. No caliente Prolia® de ninguna otra manera [ver secciones 5.3 y 5.4].

Instrucciones para la Administración de Prolia® Jeringa Prellenada con Protector de Seguridad de Aguja

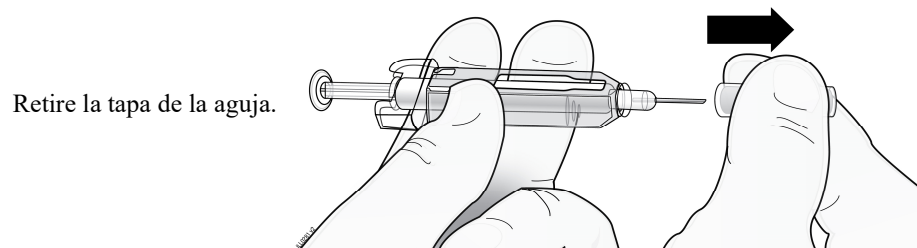
IMPORTANTE: Para minimizar los pinchazos accidentales, la jeringa prellenada de dosis única de Prolia® tendrá una cubierta de seguridad verde; activar manualmente el protector de seguridad después de administrar la inyección.

NO deslice la cubierta de seguridad verde hacia adelante sobre la aguja antes de administrar la inyección; pues esto la bloquea y evita la inyección.



Activar la cubierta de seguridad verde (deslice sobre la aguja) después de la inyección.

Paso 1: Retire la Tapa Gris de la Aguja



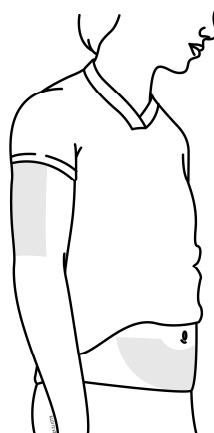
Paso 2: Administre la Inyección Subcutánea

Elija un sitio de inyección. Los sitios de inyección recomendados para Prolia® incluyen: la parte superior del brazo o la parte superior del muslo o el abdomen.



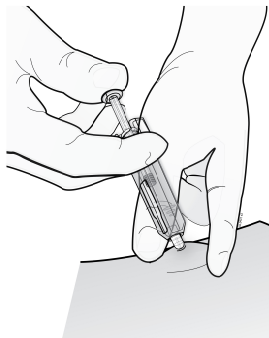
Parte Superior del Muslo

Parte Superior del Brazo



Abdomen

Inserte la aguja e inyecte todo el líquido por vía subcutánea. No administrar en músculo o vaso sanguíneo.



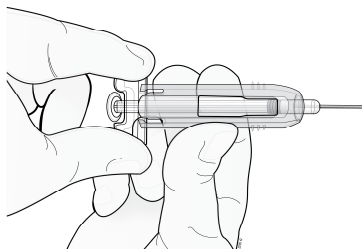
NO vuelva a colocar la tapa gris en la aguja.

Paso 3: Deslice inmediatamente la cubierta de seguridad verde sobre la aguja

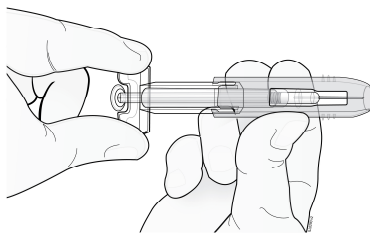
Con la aguja apuntando lejos de usted.

Sostenga la jeringa prellenada por la agarradera transparente con una mano. Luego, con la otra mano, tome la cubierta de seguridad verde por su base y deslícelo suavemente hacia la aguja hasta que el protector de seguridad verde se bloquee en su lugar y/o escuche un "clic". **NO** agarre la cubierta de seguridad verde con demasiada firmeza, se moverá fácilmente si lo sostiene y lo desliza suavemente.

Sostenga la agarradera transparente.



Deslice suavemente la cubierta de seguridad verde sobre la aguja y bloquéela con seguridad en su sitio. No sujete la cubierta verde de seguridad con demasiada firmeza al deslizarla sobre la aguja.



Deseche inmediatamente la jeringa y la cubierta de la aguja en el contenedor de materiales punzocortantes más cercano. **NO** vuelva a colocar la tapa de la aguja en la jeringa usada.

3.3 Contraindicaciones

Prolia® está contraindicado en:

- Pacientes con hipocalcemia: la hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con Prolia® [ver sección 3.4].
- Mujeres embarazadas: Prolia® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En mujeres con potencial reproductivo, las pruebas de embarazo deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con Prolia® [ver sección 3.5].
- Pacientes con hipersensibilidad a Prolia®: Prolia® está contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad sistémica a cualquier componente del producto. Las reacciones han incluido anafilaxia, hinchazón facial y urticaria [ver secciones 3.4 y 3.7].

3.4 Advertencias y precauciones

Hipocalcemia Grave y Cambios en el Metabolismo Mineral

Prolia® puede causar hipocalcemia grave y se reportaron casos fatales. La hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar la terapia con Prolia®. Administre debidamente un aporte suplementario de calcio y vitamina D a todos los pacientes [ver secciones Dosis y Administración (3.2), Contraindicaciones (3.3) y Reacciones Adversas (3.7)].

En pacientes sin enfermedad renal crónica avanzada predispuestos a hipocalcemia y alteraciones del metabolismo mineral (p. ej., antecedentes de hipoparatiroidismo, cirugía tiroidea, cirugía paratiroidea, síndromes de malabsorción, escisión del intestino delgado, tratamiento con otros medicamentos que disminuyen las concentraciones de calcio), se recomienda la evaluación de los niveles de calcio sérico y de minerales (fósforo y magnesio) dentro de los 10 a 14 días posteriores a la inyección de Prolia®. En algunos casos post-comercialización, la hipocalcemia persistió durante semanas o meses y requirió monitoreo frecuente y reemplazo de calcio por vía intravenosa y/o oral, con o sin vitamina D.

Pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada

Los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada (es decir, $\text{FGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$), incluidos los pacientes dependientes de diálisis, tienen mayor riesgo de hipocalcemia grave después de la administración de Prolia®. Se reportaron casos de hipocalcemia grave que dio lugar a hospitalizaciones, acontecimientos potencialmente fatales y casos fatales. La presencia del trastorno osteomineral de la enfermedad renal crónica subyacente (TOM-IRC, osteodistrofia renal) aumenta de manera marcada el riesgo de hipocalcemia. El uso concomitante de medicamentos calcimiméticos puede empeorar el riesgo de hipocalcemia.

Para minimizar el riesgo de hipocalcemia en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, evalúe la presencia del trastorno osteomineral de la enfermedad renal crónica con hormona paratiroidea intacta (PTHi), calcio sérico, 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxivitamina D antes de tomar decisiones respecto a tratar con Prolia®. También considere evaluar el estado del recambio óseo (marcadores séricos del recambio óseo o biopsia ósea) para evaluar la osteopatía subyacente que puede estar presente. Monitoree semanalmente el calcio sérico durante el primer mes después de la administración de Prolia® y mensualmente a partir de entonces. Instruya a todos los pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, incluidos los dependientes de diálisis, sobre los síntomas

de la hipocalcemia y la importancia de mantener los niveles de calcio con un suplemento adecuado de calcio y vitamina D activada. Un profesional de la salud con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la TOM-MBD debe supervisar el tratamiento con Prolia® en estos pacientes.

Medicamentos con el Mismo Ingrediente Activo

Prolia® contiene el mismo ingrediente activo (denosumab) que se encuentra en Xgeva®. Los pacientes que reciben Prolia® no deben recibir Xgeva®.

Hipersensibilidad

Se ha notificado hipersensibilidad clínicamente significativa, incluida la anafilaxia, con Prolia®. Los síntomas han incluido hipotensión, disnea, opresión en la garganta, edema facial y de las vías respiratorias superiores, prurito y urticaria. Si se produce una reacción alérgica anafiláctica u otra reacción alérgica clínicamente significativa, inicie la terapia adecuada y suspenda el uso posterior de Prolia® [ver secciones 3.3 y 3.7].

Osteonecrosis de la Mandíbula

La osteonecrosis de la mandíbula (ONM), que puede ocurrir espontáneamente, generalmente se asocia con la extracción dental y/o infección local con curación tardía. La ONM se ha reportado en pacientes que reciben denosumab [ver sección 3.7]. El médico prescriptor debe realizar un examen oral de rutina antes de iniciar el tratamiento con Prolia®. Se recomienda un examen dental con odontología preventiva adecuada antes del tratamiento con Prolia® en pacientes con factores de riesgo de ONM, como procedimientos dentales invasivos (p. ej. extracción de dientes, implantes dentales, cirugía oral), diagnóstico de cáncer, terapias concomitantes (p. ej. quimioterapia, corticosteroides, inhibidores de la angiogénesis), mala higiene bucal y trastornos comórbidos (p. ej. enfermedad dental periodontal y/u otra enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección, dentaduras postizas mal ajustadas). Se deben mantener buenas prácticas de higiene oral durante el tratamiento con Prolia®. La administración concomitante de medicamentos asociados con ONM puede aumentar el riesgo de desarrollar ONM. El riesgo de ONM puede aumentar con la duración de la exposición a Prolia®.

Para los pacientes que requieren procedimientos dentales invasivos, el juicio clínico del médico tratante y/o el cirujano oral debe guiar el plan de manejo de cada paciente en función de la evaluación del beneficio-riesgo individual.

Los pacientes que se sospechan de tener o desarrollar ONM mientras reciben Prolia® deben recibir atención de un dentista o un cirujano oral. En estos pacientes, la cirugía dental extensa para tratar la ONM puede exacerbar la afección. La interrupción de la terapia con Prolia® debe considerarse en función de la evaluación del beneficio-riesgo individual.

Fracturas Subtrocantéricas y Diafisarias Femorales Atípicas

Se han reportado fracturas atípicas de baja energía o con poco trauma de la diáfisis en pacientes que reciben Prolia® [ver sección 3.7]. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral, justo debajo del trocánter menor y por encima de la placa supracondílea, y son de orientación transversal u oblicua corta sin evidencia de conminución. No se ha establecido la causalidad ya que estas fracturas también ocurren en pacientes con osteoporosis que no han sido tratados con agentes antirresortivos.

Las fracturas femorales atípicas ocurren más comúnmente con un traumatismo mínimo o nulo en el área afectada. Pueden ser bilaterales, y muchos pacientes reportan dolor prodrómico en el área afectada, que generalmente se presenta como dolor sordo y persistente en el muslo, semanas o meses antes de que ocurra una fractura completa. Varios informes señalan que los pacientes también estaban recibiendo tratamiento con glucocorticoides (p. ej. prednisona) en el momento de la fractura.

Durante el tratamiento con Prolia®, se debe recomendar a los pacientes que informen dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o la ingle. Se debe sospechar que cualquier paciente que presente dolor en el muslo o la ingle tiene una fractura atípica y debe ser evaluado para descartar una fractura incompleta del fémur. El paciente que presenta una fractura atípica de fémur también debe ser evaluado para detectar síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. Se debe considerar la interrupción de la terapia con Prolia®, en espera de una evaluación del beneficio-riesgo, de forma individual.

Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM) Después de la Interrupción del Tratamiento con Prolia®

Después de la interrupción del tratamiento con Prolia®, aumenta el riesgo de fractura, incluido el riesgo de fracturas vertebrales múltiples. El tratamiento con Prolia® produce una supresión significativa del recambio óseo y el cese del tratamiento con Prolia® aumenta el recambio óseo por encima de los valores previos al tratamiento 9 meses después de la última dosis de Prolia®. El recambio óseo vuelve a los valores previos al tratamiento 24 meses después de la última dosis de Prolia®. Además, la densidad mineral ósea (DMO) vuelve a los valores previos al tratamiento dentro de los 18 meses posteriores a la última inyección [ver secciones 4.1 y 4.4].

Nuevas fracturas vertebrales ocurrieron tan pronto como 7 meses (en promedio 19 meses) después de la última dosis de Prolia®. La fractura vertebral previa fue un predictor de fracturas vertebrales múltiples después de la interrupción de Prolia®. Evaluar el beneficio-riesgo individual antes de iniciar el tratamiento con Prolia®.

Si se suspende el tratamiento con Prolia®, los pacientes deben pasar a una terapia antirresortiva alternativa [ver sección 3.7].

Infecciones Graves

En un estudio clínico de más de 7800 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, las infecciones graves que condujeron a la hospitalización se reportaron con mayor frecuencia en el grupo de Prolia® que en el grupo placebo [ver sección 3.7]. Las infecciones graves de la piel, así como las infecciones del abdomen, el tracto urinario y el oído, fueron más frecuentes en pacientes tratados con Prolia®. La endocarditis también se reportó con mayor frecuencia en pacientes tratados con Prolia®. La incidencia de infecciones oportunistas fue similar entre los grupos placebo y Prolia®, y la incidencia general de infecciones fue similar entre los grupos de tratamiento. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas de infección grave, incluida la celulitis.

Los pacientes que toman agentes inmunosupresores concomitantes o con sistemas inmunes deteriorados pueden tener un mayor riesgo de infecciones graves. Considere el perfil de beneficio-riesgo en tales pacientes antes de tratar con Prolia®. En los pacientes que desarrollan infecciones graves mientras toman Prolia®, los prescriptores deben evaluar la necesidad de continuar con la terapia con Prolia®.

Reacciones Adversas Dermatológicas

En un gran estudio clínico de más de 7800 mujeres con osteoporosis posmenopáusica, los eventos adversos epidérmicos y dérmicos como dermatitis, eccema y erupciones cutáneas ocurrieron a una tasa significativamente más alta en el grupo de Prolia® en comparación con el grupo placebo. La mayoría de estos eventos no fueron específicos del sitio de inyección [ver sección 3.7]. Considere suspender Prolia® si se desarrollan síntomas graves.

Dolor musculoesquelético

En la experiencia post-comercialización, se ha reportado dolor severo en huesos, articulaciones y/o en músculos y ocasionalmente incapacitante en pacientes que toman Prolia® [ver sección 3.7]. El tiempo de aparición de los síntomas varió de un día a varios meses después de comenzar el tratamiento con Prolia®. Considere suspender el uso si se desarrollan síntomas graves [ver Información de Asesoramiento para Pacientes].

Supresión del Recambio Óseo

En estudios clínicos en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, el tratamiento con Prolia® resultó en una supresión significativa de la remodelación ósea como lo demuestran los marcadores de recambio óseo e histomorfometría ósea [ver secciones 4.1 y 4.4]. Se desconoce la importancia de estos hallazgos y el efecto del tratamiento a largo plazo con Prolia®. Las consecuencias a largo plazo del grado de supresión del remodelado óseo observado con Prolia® pueden contribuir a resultados adversos como la osteonecrosis de la mandíbula, las fracturas atípicas y la cicatrización tardía de las fracturas. Monitoree a los pacientes por estas consecuencias.

Hipercalcemia en Pacientes Pediátricos con Osteogénesis Imperfecta

Prolia® no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos. Se han informado casos de hipercalcemia en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta tratados con productos que contienen denosumab, incluido Prolia®. Algunos casos requirieron la hospitalización [ver sección 3.2].

Advertencias sobre los excipientes

Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 60 mg, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3.5 EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Resumen de Riesgo

Prolia® está contraindicado para su uso en mujeres embarazadas porque puede causar daño al feto. No hay datos suficientes con el uso de denosumab en mujeres embarazadas para informar los riesgos asociados con el medicamento para los resultados adversos del desarrollo. La exposición al denosumab en el útero de monos cynomolgus dosificados mensualmente con denosumab durante el

embarazo a una dosis 50 veces mayor que la dosis humana recomendada basada en el peso corporal resultó en una mayor pérdida fetal, mortinatalidad y mortalidad posnatal, y ausencia de ganglios linfáticos, crecimiento óseo anormal y disminución del crecimiento neonatal [ver Datos].

Datos

Datos de Animales

Los efectos de denosumab en el desarrollo prenatal se han estudiado tanto en monos cynomolgus como en ratones genéticamente modificados en los que la expresión del ligando RANK (RANKL) se desactivó mediante la eliminación del gen (un "ratón *knockout*"). En los monos cynomolgus a los que se les administró denosumab por vía subcutánea durante todo el embarazo a partir del día 20 de gestación y a una dosis farmacológicamente activa 50 veces mayor que la dosis humana recomendada en función del peso corporal, hubo un aumento de la pérdida fetal durante la gestación, la muerte fetal y la mortalidad posnatal. Otros hallazgos en la descendencia incluyeron la ausencia de ganglios linfáticos axilares, inguinales, mandibulares y mesentéricos; crecimiento óseo anormal, resistencia ósea reducida, hematopoyesis reducida, displasia dental y mala alineación dental; y disminución del crecimiento neonatal. Al nacer hasta el mes de edad, los lactantes tenían niveles de denosumab en sangre medibles (22% a 621% de los niveles maternos).

Después de un período de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre la calidad y la resistencia ósea volvieron a la normalidad; no hubo efectos adversos en la erupción dental, aunque la displasia dental aún era evidente; los ganglios linfáticos axilares e inguinales permanecieron ausentes, mientras que los ganglios linfáticos mandibulares y mesentéricos estuvieron presentes, aunque pequeños; y se observó mineralización mínima a moderada en múltiples tejidos en un animal en recuperación. No hubo evidencia de daño maternal antes del parto; efectos maternos adversos ocurrieron con poca frecuencia durante el parto. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal. No se estableció NOAEL fetal (nivel sin efectos adversos observables) establecido para este estudio porque solo se evaluó una dosis de 50 mg/kg. La histopatología de la glándula mamaria a los 6 meses de edad fue normal en la descendencia femenina expuesta a denosumab *en el útero*; sin embargo, el desarrollo y la lactancia no se han evaluado completamente.

En ratones knockout con RANKL, la ausencia de RANKL (el objetivo del denosumab) también causó agenesia de los ganglios linfáticos fetales y provocó un deterioro postnatal de la dentición y el crecimiento óseo. Las ratas preñadas con RANKL mostraron una maduración alterada de la glándula mamaria materna, lo que condujo a una lactancia alterada [ver secciones 3.5 y 4.3].

Se desconoce la dosis sin efecto para la teratogenicidad inducida por denosumab. Sin embargo, se identificó una $C_{\text{máx}}$ de 22,9 ng/mL en monos cynomolgus como un nivel en el que no se observaron efectos biológicos (NOEL) de denosumab (sin inhibición de RANKL) [ver sección 4.2].

Lactancia

Resumen de Riesgo

No hay información sobre la presencia de denosumab en la leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. El denosumab se detectó en la leche materna de monos cynomolgus hasta 1 mes después de la última dosis de denosumab ($\leq 0,5\%$ relación leche: suero) y el desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal, sin deterioro de la lactancia. Sin

embargo, las ratas knockout embarazadas con RANKL mostraron una maduración alterada de la glándula mamaria materna, lo que condujo a una lactancia alterada [ver secciones 3.5 y 4.3].

Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Según los hallazgos en animales, Prolia® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver sección 3.5].

Prueba de Embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con Prolia®.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que usen métodos anticonceptivos efectivos durante la terapia y durante al menos 5 meses después de la última dosis de Prolia®.

Hombres

El denosumab estuvo presente en bajas concentraciones (aproximadamente el 2% de la exposición al suero) en el líquido seminal de sujetos masculinos que recibieron Prolia®. Después del coito vaginal, la cantidad máxima de denosumab administrada a una pareja femenina resultaría en exposiciones aproximadamente 11000 veces más bajas que la dosis subcutánea de 60 mg prescrita, y al menos 38 veces más bajas que el NOEL en monos.

Por lo tanto, el uso del condón masculino no sería necesario, ya que es poco probable que una pareja femenina o el feto estén expuestos a concentraciones farmacológicamente relevantes de denosumab a través del líquido seminal [ver sección 4.2].

3.6 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre el efecto en la capacidad de conducir o utilizar maquinaria pesada en pacientes que reciben tratamiento con Prolia®.

3.7 Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan a continuación y también en otras partes del folleto:

- Hipocalcemia [ver sección 3.4]
- Infecciones Graves [ver sección 3.4]
- Reacciones Adversas Dermatológicas [ver sección 3.4]
- Osteonecrosis de la Mandíbula [ver sección 3.4]
- Fracturas Subtrocantéricas y Femorales Diafisarias Atípicas [ver sección 3.4]
- Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM) después de la interrupción del tratamiento con Prolia® [ver sección 3.4]

Las reacciones adversas más comunes notificadas con Prolia® en pacientes con osteoporosis posmenopáusica son dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, hipercolesterolemia y cistitis.

Las reacciones adversas más comunes reportadas con Prolia® en hombres con osteoporosis son dolor de espalda, artralgia y nasofaringitis.

Las reacciones adversas más comunes reportadas con Prolia® en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides son dolor de espalda, hipertensión, bronquitis y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas más comunes (por incidencia del paciente $\geq 10\%$) reportadas con Prolia® en pacientes con pérdida ósea que reciben terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata o terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama son la artralgia y el dolor de espalda. También se ha informado dolor en extremidades y dolor musculoesquelético en estudios clínicos.

Las reacciones adversas más comunes que conducen a la interrupción de Prolia® en pacientes con osteoporosis posmenopáusica son dolor de espalda y estreñimiento.

Experiencia en Estudios Clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas en los estudios clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

Tratamiento de Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis

La seguridad de Prolia® en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se evaluó en un estudio multinacional aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 3 años con 7808 mujeres posmenopáusicas de 60 a 91 años. Un total de 3876 mujeres fueron expuestas a placebo y 3886 mujeres fueron expuestas a Prolia® administrado por vía subcutánea una vez cada 6 meses como una dosis única de 60 mg. Todas las mujeres recibieron instrucciones de tomar al menos 1000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D como suplemento por día.

La incidencia de mortalidad por todas las causas fue del 2,3% (n = 90) en el grupo placebo y del 1,8% (n = 70) en el grupo Prolia®. La incidencia de eventos adversos graves no fatales fue del 24,2% en el grupo placebo y del 25,0% en el grupo Prolia®. El porcentaje de pacientes que se retiró del estudio debido a eventos adversos fue de 2,1% y 2,4% para los grupos de placebo y Prolia®, respectivamente. Las reacciones adversas más comunes notificadas con Prolia® en pacientes con osteoporosis posmenopáusica son dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, hipercolesterolemia y cistitis.

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y con mayor frecuencia en las mujeres tratadas con Prolia® que en las mujeres tratadas con placebo se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 1. Reacciones Adversas que Ocurren en $\geq 2\%$ de Pacientes con Osteoporosis y con Mayor Frecuencia que en Pacientes tratados con Placebo

Término Preferido	Prolia® (N = 3886) n (%)	Placebo (N = 3876) n (%)
Dolor de espalda	1347 (34,7)	1340 (34,6)
Dolor en las extremidades	453 (11,7)	430 (11,1)
Dolor musculoesquelético	297 (7,6)	291 (7,5)

Término Preferido	Prolia® (N = 3886) n (%)	Placebo (N = 3876) n (%)
Hipercolesterolemia	280 (7,2)	236 (6,1)
Cistitis	228 (5,9)	225 (5,8)
Vértigo	195 (5,0)	187 (4,8)
Infección del tracto respiratorio superior	190 (4,9)	167 (4,3)
Edema periférico	189 (4,9)	155 (4,0)
Ciática	178 (4,6)	149 (3,8)
Dolor de huesos	142 (3,7)	117 (3,0)
Dolor abdominal superior	129 (3,3)	111 (2,9)
Anemia	129 (3,3)	107 (2,8)
Insomnio	126 (3,2)	122 (3,1)
Mialgia	114 (2,9)	94 (2,4)
Angina de pecho	101 (2,6)	87 (2,2)
Erupción	96 (2,5)	79 (2,0)
Faringitis	91 (2,3)	78 (2,0)
Astenia	90 (2,3)	73 (1,9)
Prurito	87 (2,2)	82 (2,1)
Flatulencia	84 (2,2)	53 (1,4)
Osteoartritis espinal	82 (2,1)	64 (1,7)
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	80 (2,1)	66 (1,7)
Herpes zóster	79 (2,0)	72 (1,9)

Hipocalcemia

Se reportaron disminuciones en los niveles de calcio sérico menores a 8,5 mg/dL en cualquier visita en el 0,4% de las mujeres en el grupo de placebo y el 1,7% en el grupo de Prolia®. El nadir en el nivel de calcio sérico ocurrió aproximadamente el día 10 después de la administración de Prolia® en sujetos con función renal normal.

En estudios clínicos, los sujetos con insuficiencia renal tenían más probabilidades de tener mayores reducciones en los niveles séricos de calcio en comparación con los sujetos con función renal normal. En un estudio de 55 sujetos con diversos grados de función renal, se observaron niveles de calcio sérico < 7,5 mg/dL o hipocalcemia sintomática en 5 sujetos. Estos no incluyeron sujetos en el grupo con función renal normal, 10% de los sujetos en el grupo de aclaramiento de creatinina de 50 a 80 mL/min, 29% de los sujetos en el grupo de aclaramiento de creatinina < 30 mL/min y 29% de los sujetos en el grupo de hemodiálisis. Estos sujetos no recibieron suplementos de calcio y vitamina D. En un estudio de 4550 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el cambio medio desde el valor basal en el nivel de calcio sérico 10 días después de la administración de Prolia® fue del -5,5% en sujetos con aclaramiento de creatinina < 30 mL/min frente al -3,1% en sujetos con aclaramiento de creatinina ≥ 30 mL/min.

Infecciones Graves

El activador del receptor del ligando del factor nuclear kappa B (RANKL) se expresa en los linfocitos T y B activados y en los ganglios linfáticos. Por lo tanto, un inhibidor de RANKL como Prolia® puede aumentar el riesgo de infección.

En el estudio clínico de 7808 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la incidencia de infecciones que causaron la muerte fue de 0,2% en ambos grupos de tratamiento con placebo y Prolia®. Sin embargo, la incidencia de infecciones graves no fatales fue del 3,3% en el grupo de placebo y del 4,0% en el grupo de Prolia®. Se reportaron hospitalizaciones debido a infecciones

graves en el abdomen (0,7% placebo *versus* 0,9% Prolia®), tracto urinario (0,5% placebo *versus* 0,7% Prolia®) y oído (0,0% placebo *versus* 0,1% Prolia®). La endocarditis no se reportó en el grupo placebo y fue reportada en 3 pacientes del grupo que recibió Prolia®.

Las infecciones de la piel, incluidas la erisipela y la celulitis, que conducen a la hospitalización se reportaron con mayor frecuencia en pacientes tratados con Prolia® (< 0,1% placebo *versus* 0,4% Prolia®).

La incidencia de infecciones oportunistas fue similar a la informada con placebo.

Reacciones Adversas Dermatológicas

Un número significativamente mayor de pacientes tratados con Prolia® desarrollaron eventos adversos epidérmicos y dérmicos (como dermatitis, eccema y erupciones cutáneas), con estos eventos reportados 8,2% en el grupo de placebo y 10,8% en el grupo de Prolia® ($p < 0,0001$). La mayoría de estos eventos no eran específicos del sitio de inyección [ver sección 3.4].

Osteonecrosis de la Mandíbula

La ONM se ha reportado en el programa de estudios clínicos de osteoporosis en pacientes tratados con Prolia® [ver sección 3.4].

Fracturas Atípicas Subtrocantéreas y Diafisarias de Fémur

En el programa de estudios clínicos de osteoporosis, se reportaron fracturas femorales atípicas en pacientes tratados con Prolia®. La duración de la exposición de Prolia® al tiempo de diagnóstico de fractura femoral atípica fue de tan solo 2 años y medio [ver sección 3.4].

Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM) Después de la Descontinuación del Tratamiento con Prolia®

En el programa de estudios clínicos de osteoporosis, se reportaron fracturas vertebrales múltiples en pacientes después de la interrupción de Prolia®. En el estudio de fase 3 en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, el 6% de las mujeres que descontinuaron Prolia® y permanecieron en el estudio desarrollaron nuevas fracturas vertebrales, y el 3% de las mujeres que descontinuaron Prolia® y permanecieron en el estudio desarrollaron múltiples fracturas vertebrales nuevas. El tiempo medio de aparición de fracturas vertebrales múltiples fue de 17 meses (rango: 7-43 meses) después de la última inyección de Prolia®. La fractura vertebral previa fue un predictor de fracturas vertebrales múltiples después de la interrupción [ver sección 3.4].

Pancreatitis

Se reportó pancreatitis en 4 pacientes (0,1%) en el grupo de placebo y en 8 pacientes (0,2%) en el grupo Prolia®. De estos reportes, 1 paciente en el grupo placebo y los 8 pacientes en el grupo Prolia® tuvieron eventos graves, incluida una muerte en el grupo Prolia®. Varios pacientes tenían antecedentes de pancreatitis. El tiempo desde la administración del producto hasta la ocurrencia del evento fue variable.

Nuevas Neoplasias

La incidencia general de nuevas neoplasias fue 4,3% en el grupo de placebo y 4,8% en el grupo de Prolia®. Se reportaron nuevas neoplasias relacionadas con el seno (0,7% placebo *versus* 0,9% Prolia®), el sistema reproductivo (0,2% placebo *versus* 0,5% Prolia®) y el sistema gastrointestinal (0,6% placebo *versus* 0,9% Prolia®). No se ha establecido una relación causal con la exposición al fármaco.

Tratamiento para Aumentar la Masa Ósea en Hombres con Osteoporosis

La seguridad de Prolia® en el tratamiento de hombres con osteoporosis se evaluó en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1 año. Un total de 120 hombres fueron expuestos a placebo y 120 hombres fueron expuestos a Prolia® administrado por vía subcutánea una vez cada 6 meses como una dosis única de 60 mg. Todos los hombres recibieron instrucciones de tomar al menos 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D como suplementos por día.

La incidencia de mortalidad por todas las causas fue 0,8% (n = 1) en el grupo de placebo y 0,8% (n = 1) en el grupo de Prolia®. La incidencia de eventos adversos graves no fatales fue del 7,5% en el grupo placebo y del 8,3% en el grupo Prolia®. El porcentaje de pacientes que se retiró del estudio debido a eventos adversos fue de 0% y 2,5% para los grupos placebo y Prolia®, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas en $\geq 5\%$ de los hombres con osteoporosis y más frecuentemente con Prolia® que en los pacientes tratados con placebo fueron: dolor de espalda (6,7% placebo *versus* 8,3% Prolia®), artralgia (5,8% placebo *versus* 6,7% Prolia®) y nasofaringitis (5,8% placebo *versus* 6,7% Prolia®).

Infecciones Graves

Se reportó infección grave en 1 paciente (0,8%) en el grupo placebo y en ningún paciente en el grupo Prolia®.

Reacciones Adversas Dermatológicas

Se reportaron eventos adversos epidérmicos y dérmicos (como dermatitis, eccema y erupciones cutáneas) en 4 pacientes (3,3%) en el grupo placebo y 5 pacientes (4,2%) en el grupo Prolia®.

Osteonecrosis de la Mandíbula

No se reportaron casos de ONM.

Pancreatitis

Se reportó pancreatitis en 1 paciente (0,8%) en el grupo placebo y en 1 paciente (0,8%) en el grupo Prolia®.

Nuevas Neoplasias

Nuevas neoplasias no fueron reportadas en pacientes del grupo placebo y en 4 pacientes del grupo Prolia® (3,3%) (3 cánceres de próstata, 1 carcinoma basocelular).

Tratamiento de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides

La seguridad de Prolia® en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides se evaluó en el primer año, el análisis primario de un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, grupo paralelo y controlado con activo de 2 años de 795 pacientes (30% hombres y 70% mujeres) de edad 20 a 94 (edad media de 63 años) tratados con prednisona oral mayor o igual a 7,5 mg/día (o equivalente). Un total de 384 pacientes fueron expuestos a 5 mg de bifosfonato oral diario (control activo) y 394 pacientes fueron expuestos a Prolia® administrado una vez cada 6 meses como una dosis subcutánea de 60 mg. Todos los pacientes recibieron instrucciones de tomar al menos 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D como suplementos por día.

La incidencia de mortalidad por todas las causas fue 0,5% (n = 2) en el grupo de control activo y 1,5% (n = 6) en el grupo de Prolia®. La incidencia de eventos adversos graves fue 17% en el grupo de control activo y 16% en el grupo de Prolia®. El porcentaje de pacientes que se retiró del estudio

debido a eventos adversos fue de 3,6% y 3,8% para los grupos de control activo y Prolia[®], respectivamente.

Las reacciones adversas reportadas en $\geq 2\%$ de los pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides y con mayor frecuencia con Prolia[®] que en los pacientes tratados con control activo se muestran en la tabla a continuación.

Tabla 2. Reacciones Adversas que Ocurren en $\geq 2\%$ de los Pacientes con Osteoporosis inducida por Glucocorticoides y Más Frecuentemente con Prolia[®] que en Pacientes Tratados con Control Activo

Término Preferido	Prolia[®] (N = 394) n (%)	Bifosfonato Oral Diario (Control Activo) (N = 384) n (%)
Dolor de espalda	18 (4,6)	17 (4,4)
Hipertensión	15 (3,8)	13 (3,4)
Bronquitis	15 (3,8)	11 (2,9)
Dolor de cabeza	14 (3,6)	7 (1,8)
Dispepsia	12 (3,0)	10 (2,6)
Infección del tracto urinario	12 (3,0)	8 (2,1)
Dolor abdominal superior	12 (3,0)	7 (1,8)
Infección del tracto respiratorio superior	11 (2,8)	10 (2,6)
Estreñimiento	11 (2,8)	6 (1,6)
Vómitos	10 (2,5)	6 (1,6)
Mareo	9 (2,3)	8 (2,1)
Caída	8 (2,0)	7 (1,8)
Polimialgia reumática*	8 (2,0)	1 (0,3)

* Eventos de empeoramiento de la polimialgia reumática subyacente.

Osteonecrosis de la Mandíbula

No se reportaron casos de ONM.

Fracturas Atípicas Subtrocantéreas y Diafisarias de Fémur

Se reportaron fracturas femorales atípicas en 1 paciente tratado con Prolia[®]. La duración de la exposición de Prolia[®] al tiempo de diagnóstico de fractura femoral atípica fue de 8,0 meses [ver sección 3.4].

Infecciones Graves

Se reportó infección grave en 15 pacientes (3,9%) en el grupo de control activo y 17 pacientes (4,3%) en el grupo de Prolia[®].

Reacciones Adversas Dermatológicas

Se reportaron eventos adversos epidérmicos y dérmicos (como dermatitis, eccema y erupciones cutáneas) en 16 pacientes (4,2%) en el grupo de control activo y en 15 pacientes (3,8%) en el grupo de Prolia[®].

Tratamiento de la Pérdida Ósea en Pacientes que Reciben Terapia de Privación de Andrógenos para el Cáncer de Próstata o Terapia Inhibidora de la Aromatasa Adyuvante para el Cáncer de Mama

La seguridad de Prolia® en el tratamiento de la pérdida ósea en hombres con cáncer de próstata no metastásico que reciben terapia de privación de andrógenos (ADT) se evaluó en un estudio multinacional aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 3 años de 1468 hombres de 48 a 97 años. Un total de 725 hombres fueron expuestos a placebo y 731 hombres fueron expuestos a Prolia® administrado una vez cada 6 meses como una dosis subcutánea de 60 mg. Todos los hombres recibieron instrucciones de tomar al menos 1000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D como suplementos por día.

La incidencia de eventos adversos graves fue 30,6% en el grupo placebo y 34,6% en el grupo Prolia®. El porcentaje de pacientes que se retiró del estudio debido a eventos adversos fue de 6,1% y 7,0% para los grupos placebo y Prolia®, respectivamente.

La seguridad de Prolia® en el tratamiento de la pérdida ósea en mujeres con cáncer de mama no metastásico que reciben terapia con inhibidores de la aromatasa (IA) se evaluó en un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 2 años de duración de 252 mujeres posmenopáusicas de 35 a 84 años. Un total de 120 mujeres fueron expuestas a placebo y 129 mujeres fueron expuestas a Prolia® administrado una vez cada 6 meses como una dosis subcutánea de 60 mg. Todas las mujeres recibieron instrucciones de tomar al menos 1000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D como suplementos por día.

La incidencia de eventos adversos graves fue 9,2% en el grupo placebo y 14,7% en el grupo Prolia®. El porcentaje de pacientes que se retiró del estudio debido a eventos adversos fue de 4,2% y 0,8% para los grupos placebo y Prolia®, respectivamente.

Las reacciones adversas notificadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con Prolia® que recibieron ADT por cáncer de próstata o terapia adyuvante con IA para el cáncer de mama, y con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo fueron: artralgia (13,0% placebo *versus* 14,3% Prolia®) y dolor de espalda (10,5% placebo *versus* 11,5% Prolia®). El dolor en las extremidades (7,7% placebo *versus* 9,9% Prolia®) y el dolor musculoesquelético (3,8% placebo *versus* 6,0% Prolia®) también se han reportado en estudios clínicos. Además, en los hombres tratados con Prolia® con cáncer de próstata no metastásico que recibieron ADT, se observó una mayor incidencia de cataratas (1,2% placebo *versus* 4,7% Prolia®). La hipocalcemia (calcio sérico $< 8,4$ mg/dL) se reportó solo en pacientes tratados con Prolia® (2,4% *versus* 0,0%) en la visita del mes 1.

Experiencia Post-comercialización

Debido a que las reacciones post-comercialización se reportan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Prolia®:

- Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con medicamentos: anafilaxia, erupción cutánea, urticaria, hinchazón facial y eritema
- Hipocalcemia: hipocalcemia sintomática grave que da lugar a hospitalización, acontecimientos potencialmente fatales y casos fatales.
- Dolor musculoesquelético, incluidos casos graves

- Hormona Paratiroidea (PTH): elevación marcada de la PTH sérica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 mL/min) o que reciben diálisis
- Fracturas vertebrales múltiples luego de la interrupción de Prolia®
- Erupciones liquenoides por medicamentos cutáneas y mucosas (p. ej. reacciones similares al liquen plano)
- Alopecia
- Vasculitis (p. ej., vasculitis ANCA positiva, vasculitis leucocitoclástica)
- Síndrome de reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos contra medicamentos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos contra medicamentos en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos contra medicamentos en otros estudios, incluidos los de productos de Prolia® o denosumab.

Usando un inmunoensayo de puente electroquimioluminiscente, menos del 1% (55 de 8113) de los pacientes tratados con Prolia® por hasta 5 años dieron positivo para anticuerpos de unión (incluidos anticuerpos preexistentes, transitorios y en desarrollo). Ninguno de los pacientes dio positivo para anticuerpos neutralizantes, como se evaluó utilizando un ensayo biológico *in vitro* basado en células quimioluminiscentes.

No se identificaron efectos clínicamente significativos de los anticuerpos contra medicamentos sobre la farmacocinética, la farmacodinámica, la seguridad ni la eficacia de denosumab.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Los profesionales de salud deben reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del área de farmacovigilancia de TECNOFARMA SA. al teléfono 700-3000 o vía email: fvigilancia@tecnofarma.com.pe.

3.8 Sobredosis

No hay experiencia con sobredosis con Prolia®.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: M05BX04

Mecanismo de acción

Prolia® se une a RANKL, una proteína transmembrana o soluble esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, las células responsables de la resorción ósea. Prolia® evita que RANKL active su receptor, RANK, en la superficie de los osteoclastos y sus precursores. La prevención de la interacción RANKL/RANK inhibe la formación, función y supervivencia de los

osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea y aumenta la masa y la fuerza ósea tanto en el hueso cortical como en el trabecular.

Farmacodinamia

En estudios clínicos, el tratamiento con 60 mg de Prolia[®] resultó en una reducción del marcador de resorción ósea telopeptido C tipo 1 (CTX) en aproximadamente un 85% en 3 días, con reducciones máximas en 1 mes. Los niveles de CTX estaban por debajo del límite de cuantificación del ensayo (0,049 ng/mL) en el 39% al 68% de los pacientes 1 a 3 meses después de la administración de Prolia[®]. Al final de cada intervalo de dosificación, las reducciones de CTX se atenuaron parcialmente de una reducción máxima de $\geq 87\%$ a $\geq 45\%$ (rango: 45% a 80%), ya que los niveles séricos de denosumab disminuyeron, lo que refleja la reversibilidad de los efectos de Prolia[®] en remodelación ósea. Estos efectos se mantuvieron con el tratamiento continuo. Tras la reiniciación, el grado de inhibición de CTX por Prolia[®] fue similar al observado en pacientes que iniciaron el tratamiento con Prolia[®].

De acuerdo con el acoplamiento fisiológico de la formación de hueso y la resorción en la remodelación esquelética, se observaron reducciones posteriores en los marcadores de formación de hueso (es decir, osteocalcina y péptido terminal N de procolágeno tipo 1 [P1NP]) comenzando 1 mes después de la primera dosis de Prolia[®]. Después de la interrupción de la terapia con Prolia[®], los marcadores de resorción ósea aumentaron a niveles del 40% al 60% por encima de los valores previos al tratamiento, pero volvieron a los niveles basales en 12 meses.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

En un estudio realizado en hombres y mujeres voluntarios sanos (n = 73, rango de edad: 18 a 64 años) después de una dosis única de Prolia[®] administrada por vía subcutánea de 60 mg, el área media bajo la curva de concentración-tiempo hasta 16 semanas ($AUC_{0-16 \text{ weeks}}$) de denosumab fue de 316 mcg $\times$ día/mL (desviación estándar [DE] = 101 $\times$ día/mL). La media de la concentración máxima de denosumab (C_{max}) fue de 6,75 mcg/mL (DE = 1,89 mcg/mL). No se observa acumulación o cambio en la farmacocinética de denosumab con el tiempo con la administración múltiple de 60 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 6 meses.

Absorción

Después de la administración subcutánea, la mediana del tiempo hasta la concentración máxima de denosumab (T_{max}) fue de 10 días (rango: 3 a 21 días).

Distribución

El volumen medio de distribución de denosumab fue de 5,2 L (DE = 1,7 L).

Eliminación

Las concentraciones séricas de denosumab disminuyeron durante un período de 4 a 5 meses con una vida media promedio de 25,4 días (DE = 8,5 días; n = 46).

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas. Este análisis no mostró diferencias notables en la farmacocinética con la edad (en mujeres posmenopáusicas), la raza o el peso corporal (36 kg a 140 kg).

Estudio Farmacocinético de Fluidos Seminales

Se midieron las concentraciones séricas y seminales de denosumab en 12 voluntarios varones sanos (rango de edad: 43-65 años). Después de una sola administración subcutánea de 60 mg de denosumab, los valores medios ($\pm$ DE) de $C_{\max}$ en las muestras de suero y líquido seminal fueron 6170 ($\pm$ 2070) ng/mL y 100 ($\pm$ 81,9) ng/mL, respectivamente, lo que resultó en una concentración máxima de líquido seminal de aproximadamente el 2% de los niveles séricos. La mediana (rango) de los valores de $T_{\max}$ en las muestras de suero y líquido seminal fue de 8,0 (7,9 a 21) y 21 (8,0 a 49) días, respectivamente. Entre los sujetos, la concentración más alta de denosumab en el líquido seminal fue de 301 ng/mL a los 22 días posteriores a la dosis. El primer día de medición (10 días después de la dosis), nueve de once sujetos tenían concentraciones cuantificables en semen. En el último día de medición (106 días después de la dosis), cinco sujetos aún tenían concentraciones cuantificables de denosumab en el líquido seminal, con una concentración media ($\pm$ DE) en líquido seminal de 21,1 ($\pm$ 36,5) ng/mL en todos los sujetos (n = 12)

Interacciones Medicamentosas

En un estudio de 19 mujeres posmenopáusicas con baja DMO y artritis reumatoide tratadas con etanercept (inyección subcutánea de 50 mg una vez por semana), se administró una dosis única de denosumab (inyección subcutánea de 60 mg) 7 días después de la dosis previa de etanercept. No se observaron cambios clínicamente significativos en la farmacocinética de etanercept.

Sustratos de Citocromo P450

En un estudio de 17 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, se administró midazolam (2 mg por vía oral) 2 semanas después de una dosis única de denosumab (inyección subcutánea de 60 mg), que se aproxima a la $T_{\max}$ de denosumab. El denosumab no afectó la farmacocinética del midazolam, que es metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Esto indica que el denosumab no debe alterar la farmacocinética de los fármacos metabolizados por CYP3A4 en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Poblaciones Específicas

Sexo: Los perfiles de tiempo medio de concentración de denosumab en suero observados en un estudio realizado en hombres sanos $\geq$ 50 años fueron similares a los observados en un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas con el mismo régimen de dosis.

Edad: La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la edad en todas las poblaciones estudiadas cuyas edades oscilaron entre 28 y 87 años.

Raza: La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la raza.

Insuficiencia renal: En un estudio de 55 pacientes con diversos grados de función renal, incluidos los pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de denosumab; por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis para insuficiencia renal.

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

4.3 Toxicología no clínica

Carcinogenicidad

El potencial carcinogénico de denosumab no se ha evaluado en estudios a largo plazo en animales.

Mutagenicidad

No se ha evaluado el potencial genotóxico de denosumab.

Deterioro de la Fertilidad

Denosumab no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en hembras o los órganos reproductores masculinos en monos a dosis que fueron de 13 a 50 veces más altas que la dosis humana recomendada de 60 mg administrada por vía subcutánea una vez cada 6 meses, basado en el peso corporal (mg/kg).

Toxicología Animal y/o Farmacología

Denosumab es un inhibidor de la resorción ósea osteoclástica mediante la inhibición de RANKL.

En monos ovariectomizados, el tratamiento una vez al mes con denosumab suprimió el recambio óseo y aumentó la DMO y la fuerza del hueso esponjoso y cortical a dosis 50 veces más altas que la dosis recomendada en humanos de 60 mg administrada una vez cada 6 meses, según el peso corporal (mg/kg). El tejido óseo era normal sin evidencia de defectos de mineralización, acumulación de osteoide o tejido óseo.

Debido a que la actividad biológica de denosumab en animales es específica de primates no humanos, la evaluación de ratones genéticamente modificados ("knockout") o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía RANK/RANKL, a saber, OPG Fc, proporcionaron información adicional sobre las propiedades farmacodinámicas de denosumab. Los ratones knockout RANK/RANKL exhibieron ausencia de formación de ganglios linfáticos, así como ausencia de lactancia debido a la inhibición de la maduración de la glándula mamaria (desarrollo de la glándula lóbulo alveolar durante el embarazo). Los ratones knockout RANKL/RANKL neonatales exhibieron un crecimiento óseo reducido y falta de erupción dental. Un estudio corroborativo en ratas de 2 semanas de edad que recibieron el inhibidor RANKL OPG Fc también mostró un crecimiento óseo reducido, placas de crecimiento alteradas y erupción dental deteriorada. Estos cambios fueron parcialmente reversibles en este modelo cuando se suspendió la administración de los inhibidores de RANKL.

4.4 Estudios clínicos

Tratamiento de Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis

La eficacia y seguridad de Prolia® en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se demostró en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 3 años. Las mujeres inscritas tenían una puntuación T basal de DMO entre -2,5 y -4,0 en la columna lumbar o en la cadera total. Las mujeres con otras enfermedades (como la artritis reumatoide, la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de Paget) o en terapias que afectan los huesos fueron excluidas de este estudio. Las 7808 mujeres inscritas tenían entre 60 y 91 años con una edad media de 72 años. En general, la puntuación T media de la DMO de la columna lumbar en la línea de base fue de -2,8, y 23% de las mujeres tuvo una fractura vertebral basal. Las mujeres fueron aleatorizadas para recibir inyecciones subcutáneas de placebo (N = 3906) o Prolia® 60 mg (N = 3902) una vez cada 6 meses. Todas las mujeres recibieron al menos 1000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D como suplementos al día.

La variable de eficacia primaria fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfológicas (diagnosticadas radiológicamente) a los 3 años. Las fracturas vertebrales se diagnosticaron mediante radiografías de la columna lateral (T4-L4) utilizando un método de puntuación semicuantitativo.

Las variables secundarias de eficacia incluyeron la incidencia de fractura de cadera y fractura no vertebral, evaluada a los 3 años.

Efecto sobre las Fracturas Vertebrales

Prolia® redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales morfométricas a 1, 2 y 3 años ($p < 0,0001$), como se muestra en la Tabla 3. La incidencia de nuevas fracturas vertebrales en el año 3 fue del 7,2% en las mujeres tratadas con placebo en comparación con 2,3 % para las mujeres tratadas con Prolia®. La reducción del riesgo absoluto fue del 4,8% y la reducción del riesgo relativo fue del 68% para las nuevas fracturas vertebrales morfométricas en el año 3.

Tabla 3. El Efecto de Prolia® sobre la Incidencia de Nuevas Fracturas Vertebrales en Mujeres Posmenopáusicas

	Proporción de Mujeres con Fractura (%) ⁺		Reducción del Riesgo Absoluto (%) [*] (IC 95%)	Reducción del Riesgo Relativo (%) [*] (IC 95%)
	Placebo N = 3691 (%)	Prolia® N = 3702 (%)		
0 a 1 año	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)
0 a 2 años	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)
0 a 3 años	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)

⁺ Tasas de eventos basadas en tasas brutas en cada intervalo.

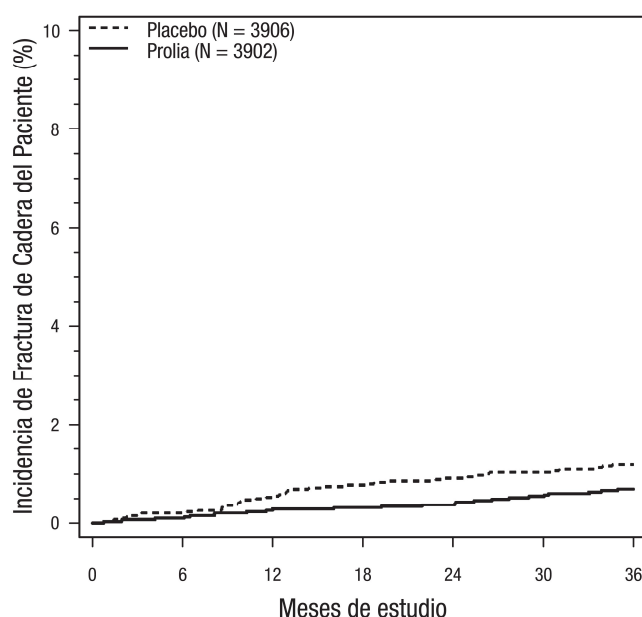
^{*} Reducción del riesgo absoluto y reducción del riesgo relativo basado en el método de Mantel-Haenszel que se ajusta para la variable del grupo de edad.

Prolia® fue eficaz para reducir el riesgo de nuevas fracturas vertebrales morfométricas, independientemente de la edad, la tasa basal de recambio óseo, la DMO basal, los antecedentes basales de fractura o el uso previo de un medicamento para la osteoporosis.

Efecto sobre las Fracturas de Cadera

La incidencia de fractura de cadera fue del 1,2% para las mujeres tratadas con placebo en comparación con el 0,7% para las mujeres tratadas con Prolia® en el año 3. La reducción del riesgo absoluto ajustado por edad de las fracturas de cadera fue del 0,3% con una reducción del riesgo relativo del 40% a los 3 años ($p = 0,04$) (ver Figura 1).

Figura 1. Incidencia Acumulada de Fracturas de Cadera Durante 3 Años



N = número de sujetos asignados al azar

Efecto sobre Fracturas no Vertebrales

El tratamiento con Prolia® resultó en una reducción significativa en la incidencia de fracturas no vertebrales (ver Tabla 4).

Tabla 4. El Efecto de Prolia® sobre la Incidencia de Fracturas No Vertebrales en el Año 3

	Proporción de Mujeres con Fractura (%) ⁺		Reducción del Riesgo Absoluto (%) (IC 95%)	Reducción del Riesgo Relativo (%) (IC 95%)
	Placebo N = 3906 (%)	Prolia® N = 3902 (%)		
Fractura No Vertebral ¹	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)*

⁺ Las tasas de eventos en base a las estimaciones de Kaplan-Meier a los 3 años.

¹ Excluidos los de las vértebras (cervical, torácica y lumbar), cráneo, facial, mandíbula, metacarpo y falanges de dedos de manos y pies.

* valor p = 0,01.

Efecto sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)

El tratamiento con Prolia® aumentó significativamente la DMO en todos los sitios anatómicos medidos a los 3 años. Las diferencias de tratamiento en la DMO a los 3 años fueron 8,8% en la columna lumbar, 6,4% en la cadera total y 5,2% en el cuello femoral. Se observaron efectos consistentes sobre la DMO en la columna lumbar, independientemente de la edad basal, la raza, el peso/índice de masa corporal (IMC), la DMO basal y el nivel de recambio óseo.

Después de la interrupción de Prolia®, la DMO volvió a los niveles basales aproximadamente en 12 meses.

Histología Ósea e Histomorfometría

Se obtuvieron un total de 115 muestras de biopsia ósea de cresta transiliaca de 92 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis en el mes 24 y/o el mes 36 (53 muestras en el grupo Prolia®, 62 muestras en el grupo placebo). De las biopsias obtenidas, 115 (100%) fueron adecuadas para la histología cualitativa y 7 (6%) fueron adecuadas para la evaluación cuantitativa completa de la histomorfometría.

Las evaluaciones cualitativas de histología mostraron una arquitectura y calidad normales sin evidencia de defectos de mineralización, tejido óseo o fibrosis medular en pacientes tratados con Prolia®.

La presencia de un marcado doble de tetraciclina en una muestra de biopsia proporciona una indicación de remodelación ósea activa, mientras que la ausencia del marcador de tetraciclina sugiere la formación de hueso suprimido. En los pacientes tratados con Prolia®, el 35% no tenía etiqueta de tetraciclina presente en el mes 24 de biopsia y el 38% no tenía etiqueta de tetraciclina presente en el mes 36 de biopsia, mientras que el 100% de los pacientes tratados con placebo tenían presente etiqueta doble en ambos puntos de tiempo. En comparación con el placebo, el tratamiento con Prolia® resultó en una frecuencia de activación prácticamente ausente y tasas de formación ósea marcadamente reducidas. Sin embargo, se desconocen las consecuencias a largo plazo de este grado de supresión de la remodelación ósea.

Tratamiento para Aumentar la Masa Ósea en Hombres con Osteoporosis

La eficacia y seguridad de Prolia® en el tratamiento para aumentar la masa ósea en hombres con osteoporosis se demostró en un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 1 año. Los hombres inscritos tenían una puntuación T basal de DMO entre -2,0 y -3,5 en la columna lumbar o el cuello femoral. Los hombres con una puntuación T de DMO entre -1,0 y -3,5 en la columna lumbar o el cuello femoral también se inscribieron si había antecedentes de fractura por fragilidad previa. Los hombres con otras enfermedades (como la artritis reumatoide, la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de Paget) o en terapias que pueden afectar los huesos fueron excluidos de este estudio. Los 242 hombres inscritos en el estudio tenían edades comprendidas entre 31 y 84 años con una edad media de 65 años. Los hombres fueron asignados al azar para recibir inyecciones SC de placebo (n = 121) o Prolia® 60 mg (n = 121) una vez cada 6 meses. Todos los hombres recibieron al menos 1000 mg de calcio y al menos 800 UI de vitamina D como suplementos al día.

Efecto sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)

La variable de eficacia primaria fue el cambio porcentual en la DMO de la columna lumbar desde el inicio hasta 1 año. Las variables secundarias de eficacia incluyeron el cambio porcentual en la DMO total de la cadera y el cuello femoral desde el inicio hasta 1 año.

El tratamiento con Prolia® aumentó significativamente la DMO a 1 año. Las diferencias de tratamiento en la DMO al año fueron 4,8% (+0,9% placebo, +5,7% Prolia®; (IC 95%: 4,0, 5,6); $p < 0,0001$) en la columna lumbar, 2,0% (+0,3% placebo, +2,4% Prolia®) en la cadera total, y 2,2% (0,0% placebo, +2,1% Prolia®) en el cuello femoral. Se observaron efectos consistentes sobre la DMO en la columna lumbar, independientemente de la edad basal, la raza, la DMO, las concentraciones de testosterona y el nivel de recambio óseo.

Histología Ósea e Histomorfometría

Se obtuvieron un total de 29 muestras de biopsia de hueso de cresta transiliaca de hombres con osteoporosis a los 12 meses (17 muestras en el grupo Prolia®, 12 muestras en el grupo placebo). De

las biopsias obtenidas, 29 (100%) fueron adecuadas para histología cualitativa y, en pacientes con Prolia®, 6 (35%) fueron adecuadas para evaluación cuantitativa completa de histomorfometría. Las evaluaciones cualitativas de histología mostraron una arquitectura y calidad normales sin evidencia de defectos de mineralización, tejido óseo o fibrosis medular en pacientes tratados con Prolia®. La presencia de un marcador doble de tetraciclina en una muestra de biopsia proporciona una indicación de remodelación ósea activa, mientras que la ausencia del marcador de tetraciclina sugiere la formación de hueso suprimido. En pacientes tratados con Prolia®, el 6% no tenía etiqueta de tetraciclina presente en la biopsia del mes 12, mientras que el 100% de los pacientes tratados con placebo tenían presente etiqueta doble. En comparación con el placebo, el tratamiento con Prolia® resultó en tasas de formación ósea marcadamente reducidas. Sin embargo, se desconocen las consecuencias a largo plazo de este grado de supresión de la remodelación ósea.

Tratamiento de la Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides

La eficacia y seguridad de Prolia® en el tratamiento de pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides se evaluó en el análisis primario de 12 meses de un estudio controlado con activo, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, grupos paralelos, de 2 años de duración (NCT 01575873), de 795 pacientes (70% mujeres y 30% hombres) de 20 a 94 años (edad media de 63 años) tratados con prednisona oral mayor o igual a 7,5 mg/día (o equivalente) durante < 3 meses antes de la inscripción al estudio y planean continuar el tratamiento por un total de al menos 6 meses (subpoblación iniciadora de glucocorticoides; n = 290) o ≥ 3 meses antes de la inscripción en el estudio y planea continuar el tratamiento por un total de al menos 6 meses (subpoblación continua de glucocorticoides, n = 505). Los pacientes inscritos < 50 años de edad debían tener antecedentes de fractura osteoporótica. Se requirió que los pacientes inscritos ≥ 50 años de edad que estaban en la subpoblación continua de glucocorticoides tuvieran una puntuación T basal de DMO ≤ -2,0 en la columna lumbar, la cadera total o el cuello femoral; o una puntuación T de DMO ≤ -1,0 en la columna lumbar, cadera total o cuello femoral y antecedentes de fractura osteoporótica.

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir un bifosfonato diariamente por vía oral (control activo, risedronato 5 mg una vez al día) (n = 397) o Prolia® 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses (n = 398) durante un año. La aleatorización se estratificó por género dentro de cada subpoblación. Los pacientes recibieron al menos 1000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D como suplementos al día.

Efecto sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)

En la subpoblación iniciadora de glucocorticoides, Prolia® aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar en comparación con el control activo al año (Control activo 0,8%, Prolia® 3,8%) con una diferencia de tratamiento de 2,9% (p < 0,001). En la subpoblación continua de glucocorticoides, Prolia® aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar en comparación con el control activo al año (Control activo 2,3%, Prolia® 4,4%) con una diferencia de tratamiento de 2,2% (p < 0,001). Se observaron efectos consistentes sobre la DMO de la columna lumbar independientemente del género; raza; región geográfica; estado menopáusico; y edad basal, puntaje T de la DMO de la columna lumbar y dosis de glucocorticoides dentro de cada subpoblación.

Histología Ósea

Se obtuvieron muestras de biopsia ósea de 17 pacientes (11 en el grupo de tratamiento de control activo y 6 en el grupo de tratamiento con Prolia®) en el mes 12. De las biopsias obtenidas, 17 (100%) fueron adecuadas para la histología cualitativa. Las evaluaciones cualitativas mostraron hueso de arquitectura y calidad normales sin defectos de mineralización o anormalidad de la médula ósea. La presencia de un marcador doble de tetraciclina en una muestra de biopsia proporciona una

indicación de remodelación ósea activa, mientras que la ausencia del marcador de tetraciclina sugiere la formación de hueso suprimido. En pacientes tratados con control activo, el 100% de las biopsias tenían etiqueta de tetraciclina. En pacientes tratados con Prolia®, 1 (33%) tenía etiqueta de tetraciclina y 2 (67%) no tenía etiqueta de tetraciclina presente en la biopsia de 12 meses. La evaluación de la histomorfometría cuantitativa completa, incluidas las tasas de remodelación ósea, no fue posible en la población de osteoporosis inducida por glucocorticoides tratada con Prolia®. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de este grado de supresión de la remodelación ósea en pacientes tratados con glucocorticoides.

Tratamiento de la Pérdida Ósea en Hombres con Cáncer de Próstata

La eficacia y seguridad de Prolia® en el tratamiento de la pérdida ósea en hombres con cáncer de próstata no metastásico que reciben terapia de privación de andrógenos (ADT) se demostró en un estudio multinacional aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo, de 3 años. Los hombres menores de 70 años tenían una puntuación T de DMO en la columna lumbar, la cadera total o el cuello femoral entre -1,0 y -4,0, o un historial de fractura osteoporótica. La puntuación T media de la DMO de la columna lumbar basal fue de -0,4, y 22% de los hombres tenían una fractura vertebral al inicio del estudio. Los 1468 hombres inscritos tenían edades comprendidas entre 48 y 97 años (mediana 76 años). Los hombres fueron asignados al azar para recibir inyecciones subcutáneas de placebo (n = 734) o Prolia® 60 mg (n = 734) una vez cada 6 meses para un total de 6 dosis. La aleatorización se estratificó por edad (< 70 años frente a ≥ 70 años) y duración de la ADT al inicio del ensayo (≤ 6 meses frente a > 6 meses). El setenta y nueve por ciento de los pacientes recibieron ADT durante más de 6 meses al ingreso al estudio. Todos los hombres recibieron al menos 1000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D como suplementos al día.

Efecto sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)

La variable de eficacia primaria fue el cambio porcentual en la DMO de la columna lumbar desde el inicio hasta el mes 24. Una variable de eficacia secundaria clave adicional fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales hasta el mes 36 diagnosticadas en base a la evaluación de rayos X realizada por dos radiólogos independientes. La DMO de la columna lumbar fue mayor a los 2 años en los pacientes tratados con Prolia® en comparación con los pacientes tratados con placebo [-1,0% placebo, +5,6% Prolia®; diferencia de tratamiento 6,7% (IC 95%: 6,2, 7,1); p < 0,0001].

Con aproximadamente 62% de los pacientes seguidos durante 3 años, las diferencias de tratamiento en la DMO a los 3 años fueron 7,9% (-1,2% placebo, +6,8% Prolia®) en la columna lumbar, 5,7% (-2,6% placebo, +3,2% Prolia®) en cadera total y 4,9% (-1,8% placebo, +3,0% Prolia®) en el cuello femoral. Se observaron efectos consistentes sobre la DMO en la columna lumbar en subgrupos relevantes definidos por la edad basal, la DMO y los antecedentes basales de fractura vertebral.

Efecto sobre las Fracturas Vertebrales

Prolia® redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales a los 3 años (p = 0,0125), como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5. El efecto de Prolia® sobre la Incidencia de Nuevas Fracturas Vertebrales en Hombres con Cáncer de Próstata no Metastásico

	Proporción de Hombres con Fractura (%) ⁺		Reducción del Riesgo Absoluto (%) [*] (95% CI)	Reducción del Riesgo Relativo (%) [*] (95% CI)
	Placebo N = 673 (%)	Prolia® N = 679 (%)		
0-1 año	1,9	0,3	1,6 (0,5, 2,8)	85 (33, 97)
0-2 años	3,3	1,0	2,2 (0,7, 3,8)	69 (27, 86)
0-3 años	3,9	1,5	2,4 (0,7, 4,1)	62 (22, 81)

⁺ Tasas de eventos basadas en tasas brutas en cada intervalo.

^{*} Reducción del riesgo absoluto y reducción del riesgo relativo basado en el método de Mantel-Haenszel que se ajusta para el grupo de edad y las variables de duración de ADT.

Tratamiento de la Pérdida Ósea en Mujeres con Cáncer de Seno

La eficacia y seguridad de Prolia® en el tratamiento de la pérdida ósea en mujeres que reciben terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa (IA) para el cáncer de mama se evaluó en un estudio multinacional, aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo y de 2 años. Las mujeres tenían puntajes T basales de DMO entre -1,0 y -2,5 en la columna lumbar, la cadera total o el cuello femoral, y no habían experimentado fractura después de los 25 años. El puntaje basal T promedio de DMO de la columna lumbar fue de -1,1 y 2,0% de las mujeres tenían una fractura vertebral al inicio del estudio. Las 252 mujeres inscritas tenían edades comprendidas entre 35 y 84 años (mediana 59 años). Las mujeres fueron aleatorizadas para recibir inyecciones subcutáneas de placebo (n = 125) o Prolia® 60 mg (n = 127) una vez cada 6 meses para un total de 4 dosis. La aleatorización se estratificó por la duración de la terapia adyuvante con IA al inicio del ensayo (≤ 6 meses *versus* > 6 meses). Sesenta y dos por ciento de los pacientes recibieron terapia adyuvante con IA durante más de 6 meses al ingreso al estudio. Todas las mujeres recibieron al menos 1000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D como suplementos al día.

Efecto sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)

La variable de eficacia primaria fue el cambio porcentual en la DMO de la columna lumbar desde el inicio hasta el mes 12. La DMO de la columna lumbar fue mayor a los 12 meses en los pacientes tratados con Prolia® en comparación con los pacientes tratados con placebo [-0,7% placebo, +4,8% Prolia®; diferencia de tratamiento 5,5% (IC 95%: 4,8, 6,3); $p < 0,0001$].

Con aproximadamente 81% de los pacientes seguidos durante 2 años, las diferencias de tratamiento en la DMO a los 2 años fueron 7,6% (-1,4% placebo, +6,2% Prolia®) en la columna lumbar, 4,7% (-1,0% placebo, +3,8% Prolia®) en cadera total y 3,6% (-0,8% placebo, +2,8% Prolia®) en el cuello femoral.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

- Ácido acético glacial*
- Hidróxido de Sodio (para ajuste del pH)*
- Sorbitol (E420)
- Polisorbato 20
- Agua para inyección

* La solución tampón de acetato se forma mezclando ácido acético con hidróxido de sodio.

5.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

5.3 Precauciones especiales de conservación

Almacenar en un refrigerador de 2°C a 8°C.

No congelar. Conservar la jeringa prellenada en la caja externa a fin de protegerla de la luz directa.

No agitar. Si se retira de refrigeración, consérvese a temperatura no mayor a 30°C, en su caja original.

5.4 Periodo de validez

No utilizar el producto una vez sobrepasada la fecha de expira señalada en el empaque.

Prolia® puede conservarse a temperatura no mayor a 30°C durante un máximo de 30 días en su caja original. Una vez fuera de refrigeración, Prolia® debe utilizarse dentro del plazo de 30 días, si no se usa dentro de los 30 días, se debe desechar.

5.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con jeringa prellenada de vidrio Tipo I, con aguja de 27 G × ½ " con portaguja (protector de seguridad) con o sin blíster de PVC/papel.

Caja de cartón con jeringa prellenada de vidrio Tipo I, con aguja de 27 G × ½ " sin portaguja (protector de seguridad) con o sin blíster de PVC/papel.

La jeringa prellenada no está hecha con caucho natural, látex [ver sección 3.2].

5.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Información de asesoramiento para pacientes

Hipocalcemia

Aconseje al paciente que se suplemente adecuadamente con calcio y vitamina D e instrúyalo sobre la importancia de mantener los niveles de calcio sérico mientras recibe Prolia® [ver *Advertencias y Precauciones* (3.4), *Dosis y Administración* (3.2)]. Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas de hipocalcemia.

Hipocalcemia Grave en Pacientes con Enfermedad Renal Crónica Avanzada

Instruya a los pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos los que dependen de diálisis, sobre los síntomas de la hipocalcemia y la importancia de mantener los niveles de calcio con un suplemento adecuado de calcio y vitamina D activada. Instruya a estos pacientes que controlen semanalmente su calcio sérico durante el primer mes después de la administración de Prolia® y mensualmente a partir de entonces [ver *Dosis y Administración* (3.2), *Advertencias y Precauciones* (3.4)]

Medicamentos con el Mismo Ingrediente Activo

Informe a los pacientes que el denosumab también se comercializa como Xgeva[®], y si reciben Prolia[®], no deben recibir Xgeva [ver sección 3.4].

Hipersensibilidad

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si se presentan signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad. Indique a los pacientes que han tenido signos o síntomas de reacciones de hipersensibilidad sistémica que no deben recibir denosumab (Prolia[®] o Xgeva[®]) [ver secciones 3.3 y 3.4].

Osteonecrosis de la Mandíbula

Aconseje a los pacientes que mantengan una buena higiene bucal durante el tratamiento con Prolia[®] y que informen a su dentista antes de los procedimientos dentales que están recibiendo Prolia[®]. Los pacientes deben informar a su médico o dentista si experimentan dolor persistente y/o cicatrización lenta de la boca o la mandíbula después de la cirugía dental [ver sección 3.4].

Fracturas Atípicas Subtrocantéreas y Diafisarias de Fémur

Aconseje a los pacientes que reporten dolor nuevo o inusual en el muslo, la cadera o la ingle [ver sección 3.4].

Fracturas Vertebrales Múltiples (FVM) Después de la Descontinuación del Tratamiento con Prolia[®]

Aconseje a los pacientes que no interrumpan la terapia con Prolia[®] sin hablar con su médico [ver sección 3.4].

Infecciones Graves

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas de infecciones, incluida la celulitis [ver sección 3.4].

Reacciones Adversas Dermatológicas

Aconseje a los pacientes que busquen atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas de reacciones dermatológicas (dermatitis, erupciones cutáneas y eccema) [ver sección 3.4].

Dolor Musculoesquelético

Aconseje a los pacientes que se ha reportado dolor severo de huesos, articulaciones y/o músculos en pacientes que toman Prolia[®]. Los pacientes deben informar síntomas graves si se desarrollan [ver sección 3.4].

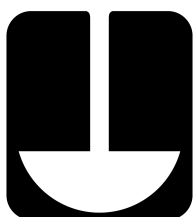
Embarazo/Lactancia

Aconseje a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen medidas anticonceptivas efectivas para prevenir el embarazo durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la última

dosis de Prolia®. Aconseje al paciente que se comunique con su médico de inmediato si se produce un embarazo durante este período. Aconseje a los pacientes que no tomen Prolia® durante el embarazo o la lactancia. Si una paciente desea comenzar a amamantar después del tratamiento, aconseje que analice el momento adecuado con su médico [ver secciones 3.3 y 3.5].

Programación de la Administración

Aconseje a los pacientes que si se omite una dosis de Prolia®, la inyección debe administrarse tan pronto como sea conveniente. A partir de entonces, programe las inyecciones cada 6 meses a partir de la fecha de la última inyección.



FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN: Ago/2024
USPIv 24 y v26(CDS v29 y 28)