

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prolia 60 mg solución inyectable en una jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 60 mg de denosumab en 1 ml de solución (60 mg/ml).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante.

Excipientes con un efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 47 mg de sorbitol (E420) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. Prolia reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas (ver sección 5.1). En hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, Prolia reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Prolia es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte posterior del brazo.

Los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (edad \geq 65)

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Prolia no está recomendado en pacientes pediátricos (edad $<$ 18) ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Prolia en estos pacientes. La inhibición del RANK/ligando del RANK

(RANKL) en estudios con animales se ha asociado con la inhibición del crecimiento óseo y con la falta de aparición de la dentición (ver también la sección 5.3).

Forma de administración

La administración debe realizarla una persona que haya recibido la formación adecuada en técnicas de inyección. Vía subcutánea.

Para consultar las instrucciones de uso, manipulación y eliminación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipocalcemia (ver sección 4.4).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suplementos de calcio y vitamina D

Es importante que todos los pacientes reciban un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Precauciones de uso

La hipocalcemia debe corregirse mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda la monitorización clínica de los niveles de calcio en pacientes con predisposición a la hipocalcemia.

Los pacientes que reciban Prolia pueden presentar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) que requieran hospitalización (ver sección 4.8). Debe recomendarse a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata, si presentan signos o síntomas de celulitis.

Se han notificado casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes tratados con denosumab o con bisfosfonatos, otra clase de fármacos antirresortivos. La mayoría de casos se han producido en pacientes con cáncer; sin embargo, algunos se han observado en pacientes con osteoporosis.

En raras ocasiones, se han notificado casos de ONM en ensayos clínicos en pacientes que recibían una dosis de 60 mg de denosumab cada 6 meses para la osteoporosis.

Se han notificado casos de ONM en ensayos clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratados con denosumab a una dosis mensual de 120 mg. Los factores de riesgo conocidos de la ONM incluyen el diagnóstico de cáncer con lesiones óseas, los tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello), una higiene bucal deficiente, extracciones dentales y comorbilidades (p. ej., enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección) y tratamiento previo con bisfosfonatos.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con Prolia. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procedimientos dentales invasivos.

Durante el tratamiento con Prolia debe mantenerse una buena práctica de higiene bucal. En los pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento con Prolia, la cirugía dental puede empeorar su estado. Si se produce ONM durante el tratamiento con Prolia, siga el criterio clínico y elabore una pauta de tratamiento para cada paciente basada en la evaluación del beneficio/riesgo a nivel individual.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas.

Advertencias sobre los excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar Prolia.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No hay datos clínicos sobre la administración conjunta de denosumab y tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos), sin embargo la posibilidad de interacción farmacodinámica se considera muy baja.

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, no se modificó la farmacocinética y farmacodinámica de denosumab con el tratamiento previo con alendronato, según los datos de un estudio de transición (de alendronato a denosumab).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Prolia en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). En ratones manipulados genéticamente en los que se inactivó el RANKL mediante la eliminación de genes (“ratones *knockout*”), los estudios indican que la ausencia del RANKL (la diana de denosumab, ver sección 5.1) podría interferir en el desarrollo de los ganglios linfáticos del feto y podría causar un trastorno posnatal de la dentición y el crecimiento óseo (ver sección 5.3). No está recomendado el uso de Prolia en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. Los estudios en ratones *knockout* indican que la ausencia del RANKL durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posparto (ver sección 5.3). La decisión entre no amamantar o no seguir el tratamiento con Prolia debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el recién nacido/lactante y las ventajas del tratamiento con Prolia para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Prolia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen tabulado de reacciones adversas

Se evaluó la seguridad de Prolia en 10.534 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (hasta 5 años de duración) y pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de deprivación hormonal en ensayos clínicos de fase II y III controlados con placebo.

Para clasificar las reacciones adversas notificadas en estos ensayos clínicos de fase II y III, se utilizó la convención siguiente (consulte la tabla 1): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), basándose en tasas de acontecimientos al cabo de 1 año. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación de órganos.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de fase II y III, controlados con placebo, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Infección del tracto urinario Infección del tracto respiratorio superior Diverticulitis ¹ Celulitis ¹ Infección del oído
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raras	Hipocalcemia ¹
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas ¹
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes	Erupción cutánea Eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades

¹ Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En un análisis combinado de datos de todos los ensayos de fase II y fase III controlados con placebo, se notificó síndrome pseudogripal en una proporción de 0,006 por paciente-año para denosumab y de 0,003 por paciente-año para el grupo placebo. Aunque esta distribución desigual se identificó en el análisis combinado, no se identificó en el análisis estratificado que se utilizó para calcular las reacciones adversas incluidas en la tabla 1. Este desequilibrio no se ha observado en estudios individuales.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

En dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, aproximadamente el 0,05% (2 de 4.050) de las pacientes presentaron una disminución de los niveles de calcio sérico (menos de 1,88 mmol/l) tras la administración de Prolia. No se notificaron disminuciones de los niveles de calcio sérico (menos de 1,88 mmol/l) en los dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibían tratamiento de privación hormonal.

Infecciones cutáneas

En ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia global de infecciones cutáneas fue similar en el grupo placebo y en el de Prolia en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (placebo [1,2%, 50 de 4.041] frente a Prolia [1,5%, 59 de 4.050]) y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal (placebo [1,7%, 14 de 845] frente a Prolia [1,4%, 12 de 860]). Se notificaron infecciones cutáneas que provocaron la hospitalización en el 0,1% (3 de 4.041) de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibían placebo, en comparación con el 0,4% (16 de 4.050) de las mujeres que recibían Prolia. Estos casos fueron principalmente celulitis. Las infecciones cutáneas notificadas como reacciones adversas graves fueron similares en el grupo placebo (0,6%, 5 de 845) y en el de Prolia (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y próstata.

Osteonecrosis de los maxilares

En el programa de desarrollo clínico en osteoporosis (8710 pacientes tratados \geq 1 año), la ONM se notificó raramente con Prolia (ver sección 4.4).

Cataratas

En un único ensayo clínico de fase III, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento de privación androgénica, se observó una distribución desigual del número de casos de cataratas como reacción adversa (4,7% denosumab, 1,2% placebo). En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa, no se observó esa diferencia.

Diverticulitis

En un único ensayo clínico de fase III, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento de privación androgénica se observó una distribución desigual del número de casos de diverticulitis como reacción adversa (1,2% denosumab, 0% placebo). La incidencia de diverticulitis fue comparable entre ambos grupos de tratamiento en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa.

Otras poblaciones especiales

En los ensayos clínicos, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentaron un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia si no tomaban suplementos de calcio. Es importante que los pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis tomen una cantidad adecuada de calcio y vitamina D (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos. Prolia se ha administrado en ensayos clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada 4 semanas (dosis acumuladas de hasta 1.080 mg durante 6 meses) y no se han observado reacciones adversas adicionales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con Prolia redujo rápidamente la tasa de remodelado óseo, alcanzando el nadir del marcador de resorción ósea de los telopéptidos carboxiterminales del colágeno de tipo I (CTX) en suero (disminución del 85%) en 3 días, con disminuciones mantenidas del CTX durante el intervalo de administración. Al final de cada intervalo de administración, la disminución del CTX se atenuó parcialmente desde la disminución máxima de $\geq 87\%$ hasta aproximadamente $\geq 45\%$ (intervalo 45-80%), lo que demostró la reversibilidad de los efectos de Prolia sobre el remodelado óseo cuando disminuyen los niveles séricos. Estos efectos se mantuvieron con el tratamiento continuado. En general, los marcadores de remodelado óseo alcanzaron los niveles previos al tratamiento en los 9 meses posteriores a la última dosis. Después de reiniciar el tratamiento, la disminución del CTX con denosumab fue similar a la observada en pacientes que iniciaban por primera vez el tratamiento con denosumab.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos no se han observado anticuerpos neutralizantes contra Prolia. Utilizando un inmunoanálisis sensible, < 1% de los pacientes tratados con denosumab durante un máximo de hasta 5 años dieron un resultado positivo para anticuerpos de unión no neutralizantes y no hubo indicios de alteración de la farmacocinética, de la toxicidad o de la respuesta clínica.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

Se investigó la eficacia y seguridad de Prolia administrado una vez cada 6 meses durante 3 años en mujeres posmenopáusicas (7.808 mujeres de entre 60 y 91 años, de las cuales el 23,6% tenían fracturas vertebrales prevalentes) con puntuaciones T (*T-scores*) de la densidad mineral ósea (DMO) basal en la columna lumbar o la cadera total de entre -2,5 y -4,0 y una probabilidad media absoluta de fractura a los 10 años del 18,60% (deciles: 7,9-32,4%) para fracturas osteoporóticas mayores y del 7,22% (deciles: 1,4-14,9%) para fractura de cadera. Se excluyeron del estudio las mujeres con otras enfermedades o con tratamientos que pudieran afectar a los huesos. Las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1.000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

Efecto sobre las fracturas vertebrales

Prolia redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales al cabo de 1, 2 y 3 años ($p < 0,0001$) (consulte la tabla 2).

Tabla 2 Efecto de Prolia sobre el riesgo de nuevas fracturas vertebrales

	Proporción de mujeres con fractura (%)		Reducción del riesgo absoluto (%) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo (%) (IC del 95%)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
0-1 años	2,2	0,9	1,4 (0,8-1,9)	61 (42-74)**
0-2 años	5,0	1,4	3,5 (2,7-4,3)	71 (61-79)**
0-3 años	7,2	2,3	4,8 (3,9-5,8)	68 (59-74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – análisis exploratorio

Efecto sobre las fracturas de cadera

Prolia demostró una reducción relativa del 40% (reducción del riesgo absoluto del 0,5%) en el riesgo de fractura de cadera durante 3 años ($p < 0,05$). A los 3 años, la incidencia de fractura de cadera fue del 1,2% en el grupo placebo en comparación con el 0,7% en el grupo de Prolia.

En un análisis post hoc realizado en mujeres > 75 años, se observó una reducción del riesgo relativo del 62% con Prolia (reducción del riesgo absoluto del 1,4%, $p < 0,01$).

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

Prolia redujo significativamente las fracturas en todos los grupos/tipos de fracturas (consulte la tabla 3).

Tabla 3 Efecto de Prolia sobre el riesgo de fracturas clínicas durante 3 años

	Proporción de mujeres con fractura (%) ⁺		Reducción del riesgo absoluto (%) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo (%) (IC del 95%)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
Cualquier fractura clínica ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6-4,2)	30 (19-41)***
Fractura vertebral clínica	2,6	0,8	1,8 (1,2-2,4)	69 (53-80)***
Fractura no vertebral ²	8,0	6,5	1,5 (0,3-2,7)	20 (5-33)**
Fractura mayor no vertebral ³	6,4	5,2	1,2 (0,1-2,2)	20 (3-34)*
Fractura osteoporótica mayor ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6-3,9)	35 (22-45)***

* $p \leq 0,05$; ** $p = 0,0106$ (variable secundaria incluida en el ajuste multivariante), *** $p \leq 0,0001$

+ Tasas de acontecimientos basadas en estimaciones de Kaplan-Meier a los 3 años.

- (1) Incluye fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales clínicas.
- (2) Excluye las vertebrales, de cráneo, cara, mandíbula, metacarpo y falanges de manos y pies.
- (3) Incluye pelvis, fémur distal, tibia proximal, costillas, húmero proximal, antebrazo y cadera.
- (4) Incluye fracturas vertebrales clínicas, de cadera, de antebrazo y de húmero, según la definición de la OMS.

En mujeres con DMO basal en el cuello femoral de $\leq -2,5$, Prolia redujo el riesgo de fracturas no vertebrales (reducción del riesgo relativo del 35%, reducción del riesgo absoluto del 4,1%, $p < 0,001$, análisis exploratorio).

La reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, fracturas de cadera y fracturas no vertebrales con Prolia durante 3 años fue constante, independientemente del riesgo de fractura basal a los 10 años.

Efecto sobre la densidad mineral ósea

Prolia aumentó la DMO de forma significativa en todas las localizaciones clínicas evaluadas al cabo de 1, 2 y 3 años, en comparación con placebo. Prolia aumentó la DMO en un 9,2% en la columna lumbar, un 6,0% en la cadera total, un 4,8% en el cuello femoral, un 7,9% en el trocánter, un 3,5% en el tercio distal del radio y un 4,1% en todo el cuerpo durante 3 años (en todos los casos $p < 0,0001$).

En ensayos clínicos que investigaron los efectos de la interrupción del tratamiento con Prolia, la DMO volvió a unos niveles similares a los anteriores al tratamiento y se mantuvo por encima del grupo placebo en los 18 meses posteriores a la última dosis. Estos datos indican que es necesario el tratamiento continuo con Prolia para mantener el efecto del medicamento. El reinicio de la administración de Prolia dio lugar a aumentos en la DMO similares a los obtenidos con la primera administración de Prolia.

Histología ósea

La histología ósea se evaluó en 62 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o con una masa ósea baja que cambiaron, después de 1-3 años de tratamiento previo con alendronato, a Prolia. Los resultados de la biopsia ósea de ambos estudios mostraron unos huesos de calidad y estructura normales sin indicios de defectos de mineralización, hueso amorfo o fibrosis medular.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada a la deprivación androgénica

Se ha investigado la eficacia y seguridad de Prolia administrado una vez cada 6 meses durante 3 años en varones con cáncer de próstata no metastásico confirmado histológicamente, que recibían tratamiento de deprivación androgénica (1.468 hombres de entre 48 y 97 años) y que presentaban un riesgo incrementado de fractura (definido como > 70 años, o < 70 años con puntuaciones T de la DMO en columna lumbar, cadera total o cuello femoral $< -1,0$ o antecedentes de fractura osteoporótica). Todos recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1.000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

Prolia aumentó significativamente la DMO en todas las localizaciones clínicas evaluadas al cabo de 3 años en comparación con el tratamiento con placebo: un 7,9% en la columna lumbar, un 5,7% en la cadera total, un 4,9% en el cuello femoral, un 6,9% en el trocánter, un 6,9% en el tercio distal del radio y un 4,7% en cuerpo total (en todos los casos $p < 0,0001$). En un análisis prospectivo exploratorio, se observaron aumentos significativos en la DMO en la columna lumbar, la cadera total, el cuello femoral y el trocánter 1 mes después de la dosis inicial.

Prolia demostró una reducción significativa del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales: un 85% (reducción del riesgo absoluto del 1,6%) al año, un 69% (reducción del riesgo absoluto del 2,2%) a los 2 años y un 62% (reducción del riesgo absoluto del 2,4%) a los 3 años (en todos los casos $p < 0,01$).

Tratamiento de la pérdida ósea asociada al tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa

Se ha investigado la eficacia y seguridad de Prolia administrado una vez cada 6 meses durante 2 años, en mujeres con cáncer de mama no metastásico (252 mujeres de entre 35 y 84 años) y con puntuaciones T basales de la DMO entre -1,0 y -2,5 en la columna lumbar, la cadera total o el cuello

femoral. Todas recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1.000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual en la DMO de la columna lumbar, no se evaluó la eficacia en la prevención de fracturas. Prolia aumentó la DMO de forma significativa en todas las localizaciones clínicas evaluadas al cabo de 2 años en comparación con el tratamiento con placebo: un 7,6% en columna lumbar, un 4,7% en cadera total, un 3,6% en cuello femoral, un 5,9% en el trocánter, un 6,1% en el tercio distal del radio y un 4,2% en cuerpo total (en todos los casos $p < 0,0001$).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Prolia en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de los trastornos de la menopausia y de otros trastornos de la perimenopausia y en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento ablativo de las hormonas sexuales. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración subcutánea de una dosis de 1,0 mg/kg, aproximada a la dosis aprobada de 60 mg, la exposición basada en el área bajo la curva (AUC) fue del 78% en comparación con la administración intravenosa a la misma dosis. Con una dosis subcutánea de 60 mg, las concentraciones séricas máximas de denosumab ($C_{máx}$) de 6 µg/ml (intervalo 1-17 µg/ml) se produjeron a los 10 días (intervalo 2-28 días). Después de la $C_{máx}$, los niveles séricos disminuyeron con una semivida de eliminación de 26 días (intervalo 6-52 días) durante un periodo de 3 meses (intervalo 1,5-4,5 meses). En el 53% de los pacientes no se detectaron cantidades evaluables de denosumab al cabo de 6 meses después de la dosis. En estudios de búsqueda de dosis, denosumab presentó una farmacocinética no lineal y dependiente de la dosis, con un aclaramiento menor a concentraciones o dosis más altas, aunque con aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en exposiciones a dosis de 60 mg y mayores.

No se observaron acumulaciones o cambios en la farmacocinética de denosumab en el tiempo después de la administración múltiple de 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses. La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la formación de anticuerpos de unión a denosumab y fue similar en hombres y mujeres. La edad (28-87 años), la raza y el tipo de enfermedad (masa ósea baja u osteoporosis, cáncer de próstata o mama) no parece que afectaran de forma significativa a la farmacocinética de denosumab.

Se observó una tendencia entre un mayor peso corporal y una menor exposición en base al AUC y la $C_{máx}$. No obstante, esta tendencia no se consideró clínicamente importante, ya que los efectos farmacodinámicos basados en los marcadores de remodelado óseo y los aumentos de la DMO fueron constantes en un amplio intervalo de pesos corporales.

Denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine por metabolismo hepático. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Poblaciones especiales

En un estudio realizado en 55 pacientes con distintos grados de función renal, incluidos los pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de denosumab.

No se realizó ningún estudio específico en pacientes con insuficiencia hepática. En general, los anticuerpos monoclonales no se eliminan por metabolismo hepático. No se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de denosumab.

No se evaluó el perfil farmacocinético en poblaciones pediátricas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad en macacos con dosis únicas y repetidas, las dosis de denosumab que provocaron una exposición sistémica de 100 a 150 veces mayor que la dosis recomendada en humanos, no afectaron la fisiología cardiovascular, la reproducción masculina o femenina, ni produjeron toxicidad en órganos diana específicos.

No se han evaluado las pruebas estándar para investigar el potencial genotóxico de denosumab, ya que estas pruebas no son relevantes para esta molécula. Sin embargo, por su naturaleza, es poco probable que denosumab tenga potencial genotóxico.

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

En estudios de toxicidad durante el desarrollo preclínico, con exposiciones de hasta 100 veces mayores que la exposición en humanos, denosumab no mostró indicios de alteración de la fertilidad femenina ni daños en fetos de macacos. En estudios preclínicos realizados en ratones *knockout* carentes de RANK o RANKL, se observó una alteración en la formación de los ganglios linfáticos en el feto. Además, en dichos ratones también se observó la ausencia de lactancia causada por la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante el embarazo).

En estudios preclínicos de calidad ósea realizados en monos tratados con denosumab a largo plazo, la disminución del remodelado óseo se asoció con la mejora de la resistencia ósea y de la histología ósea normal. Los niveles de calcio disminuyeron temporalmente y los niveles de hormona paratiroidea aumentaron temporalmente en monas ovariectomizadas tratadas con denosumab.

En ratones macho modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética) sometidos a una fractura transcortical, denosumab retrasó la eliminación de cartílago y la remodelación del callo de la fractura en comparación con el grupo control, aunque no afectó negativamente a la fuerza biomecánica.

Los ratones *knockout* (ver sección 4.6) sin RANK o RANKL mostraron una reducción del peso corporal, del crecimiento óseo y ausencia de dentición. En ratas recién nacidas, la inhibición del RANKL (diana del tratamiento con denosumab) con dosis altas de un compuesto de osteoprotegerina unida a Fc (OPG-Fc), se asoció a la inhibición del crecimiento óseo y de la dentición. No se ha investigado la reversibilidad de los efectos de la OPG-Fc. En primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab entre 27 y 150 veces superiores a la exposición clínica (dosis de 10 y 50 mg/kg), se observaron placas de crecimiento anómalas. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab puede deteriorar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas e inhibir la dentición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial*

Hidróxido sódico (para ajuste del pH)*

Sorbitol (E420)

Polisorbato 20

Agua para preparaciones inyectables

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Prolia puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un máximo de 30 días en el envase original. Una vez fuera de la nevera, Prolia debe utilizarse dentro del plazo de 30 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

No agitar excesivamente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 1 ml en una jeringa precargada de un solo uso de vidrio de tipo I con una aguja de acero inoxidable del calibre 27, con o sin protector de la aguja.

La cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene caucho natural, un derivado del látex (ver sección 4.4).

Envase con una jeringa precargada acondicionada en blíster (jeringa precargada con o sin protector de aguja) o sin blíster (únicamente la jeringa precargada).

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución de Prolia debe examinarse antes de su administración. No inyecte la solución si contiene partículas, si está turbia o descolorida. No agitar excesivamente. Para evitar molestias en la zona de inyección, deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de inyectarla y realice la inyección lentamente. Inyecte todo el contenido de la jeringa precargada. Deseche cualquier resto de medicamento de la jeringa precargada.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO/S DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prolia 60 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 60 mg de denosumab en 1 ml de solución (60 mg/ml).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (CHO) mediante tecnología del ADN recombinante.

Excipientes con un efecto conocido:

Cada ml de solución contiene 47 mg de sorbitol (E420) (ver sección 4.4).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla, que puede contener trazas de partículas proteicas de aspecto entre translúcido y blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas. Prolia reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas (ver sección 5.1). En hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, Prolia reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de Prolia es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte posterior del brazo.

Los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 y 5.2).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada (edad \geq 65)

No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Prolia no está recomendado en pacientes pediátricos (edad $<$ 18) ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Prolia en estos pacientes. La inhibición del RANK/ligando del RANK

(RANKL) en estudios con animales se ha asociado con la inhibición del crecimiento óseo y con la falta de aparición de la dentición (ver también la sección 5.3).

Forma de administración

La administración debe realizarla una persona que haya recibido la formación adecuada en técnicas de inyección. Vía subcutánea.

Para consultar las instrucciones de uso, manipulación y eliminación, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipocalcemia (ver sección 4.4).
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Suplementos de calcio y vitamina D

Es importante que todos los pacientes reciban un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Precauciones de uso

La hipocalcemia debe corregirse mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda la monitorización clínica de los niveles de calcio en pacientes con predisposición a la hipocalcemia.

Los pacientes que reciban Prolia pueden presentar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) que requieran hospitalización (ver sección 4.8). Debe recomendarse a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata, si presentan signos o síntomas de celulitis.

Se han notificado casos de osteonecrosis de los maxilares (ONM) en pacientes tratados con denosumab o con bisfosfonatos, otra clase de fármacos antirresortivos. La mayoría de casos se han producido en pacientes con cáncer; sin embargo, algunos se han observado en pacientes con osteoporosis.

En raras ocasiones, se han notificado casos de ONM en ensayos clínicos en pacientes que recibían una dosis de 60 mg de denosumab cada 6 meses para la osteoporosis.

Se han notificado casos de ONM en ensayos clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratados con denosumab a una dosis mensual de 120 mg. Los factores de riesgo conocidos de la ONM incluyen el diagnóstico de cáncer con lesiones óseas, los tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello), una higiene bucal deficiente, extracciones dentales y comorbilidades (p. ej., enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección) y tratamiento previo con bisfosfonatos.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se debe considerar la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con Prolia. Durante el tratamiento, si es posible, estos pacientes deben evitar procedimientos dentales invasivos.

Durante el tratamiento con Prolia debe mantenerse una buena práctica de higiene bucal. En los pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento con Prolia, la cirugía dental puede empeorar su estado. Si se produce ONM durante el tratamiento con Prolia, siga el criterio clínico y elabore una pauta de tratamiento para cada paciente basada en la evaluación del beneficio/riesgo a nivel individual.

Advertencias sobre los excipientes

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar Prolia.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

No hay datos clínicos sobre la administración conjunta de denosumab y tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos), sin embargo la posibilidad de interacción farmacodinámica se considera muy baja.

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, no se modificó la farmacocinética y farmacodinámica de denosumab con el tratamiento previo con alendronato, según los datos de un estudio de transición (de alendronato a denosumab).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de Prolia en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). En ratones manipulados genéticamente en los que se inactivó el RANKL mediante la eliminación de genes (“ratones *knockout*”), los estudios indican que la ausencia del RANKL (la diana de denosumab, ver sección 5.1) podría interferir en el desarrollo de los ganglios linfáticos del feto y podría causar un trastorno posnatal de la detición y el crecimiento óseo (ver sección 5.3). No está recomendado el uso de Prolia en mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. Los estudios en ratones *knockout* indican que la ausencia del RANKL durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posparto (ver sección 5.3). La decisión entre no amamantar o no seguir el tratamiento con Prolia debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el recién nacido/lactante y las ventajas del tratamiento con Prolia para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Prolia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen tabulado de reacciones adversas

Se evaluó la seguridad de Prolia en 10.534 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (hasta 5 años de duración) y pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal en ensayos clínicos de fase II y III controlados con placebo.

Para clasificar las reacciones adversas notificadas en estos ensayos clínicos de fase II y III, se utilizó la convención siguiente (consulte la tabla 1): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), basándose en tasas de acontecimientos al cabo de 1 año. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación de órganos.

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de fase II y III, controlados con placebo, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario
	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Poco frecuentes	Diverticulitis ¹
	Poco frecuentes	Celulitis ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Infección del oído
	Muy raras	Hipocalcemia ¹
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas ¹
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en las extremidades

¹ Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

En un análisis combinado de datos de todos los ensayos de fase II y fase III controlados con placebo, se notificó síndrome pseudogripal en una proporción de 0,006 por paciente-año para denosumab y de 0,003 por paciente-año para el grupo placebo. Aunque esta distribución desigual se identificó en el análisis combinado, no se identificó en el análisis estratificado que se utilizó para calcular las reacciones adversas incluidas en la tabla 1. Este desequilibrio no se ha observado en estudios individuales.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

En dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, aproximadamente el 0,05% (2 de 4.050) de las pacientes presentaron una disminución de los niveles de calcio sérico (menos de 1,88 mmol/l) tras la administración de Prolia. No se notificaron disminuciones de los niveles de calcio sérico (menos de 1,88 mmol/l) en los dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibían tratamiento de privación hormonal.

Infecciones cutáneas

En ensayos clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia global de infecciones cutáneas fue similar en el grupo placebo y en el de Prolia en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (placebo [1,2%, 50 de 4.041] frente a Prolia [1,5%, 59 de 4.050]) y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal (placebo [1,7%, 14 de 845] frente a Prolia [1,4%, 12 de 860]). Se notificaron infecciones cutáneas que provocaron la hospitalización en el 0,1% (3 de 4.041) de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que recibían placebo, en comparación con el 0,4% (16 de 4.050) de las mujeres que recibían Prolia. Estos casos fueron principalmente celulitis. Las infecciones cutáneas notificadas como reacciones adversas graves fueron similares en el grupo placebo (0,6%, 5 de 845) y en el de Prolia (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y próstata.

Osteonecrosis de los maxilares

En el programa de desarrollo clínico en osteoporosis (8710 pacientes tratados \geq 1 año), la ONM se notificó raramente con Prolia (ver sección 4.4).

Cataratas

En un único ensayo clínico de fase III, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento de privación androgénica, se observó una distribución desigual del número de casos de cataratas como reacción adversa (4,7% denosumab, 1,2% placebo). En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa, no se observó esa diferencia.

Diverticulitis

En un único ensayo clínico de fase III, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento de privación androgénica se observó una distribución desigual del número de casos de diverticulitis como reacción adversa (1,2% denosumab, 0% placebo). La incidencia de diverticulitis fue comparable entre ambos grupos de tratamiento en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa.

Otras poblaciones especiales

En los ensayos clínicos, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentaron un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia si no tomaban suplementos de calcio. Es importante que los pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis tomen una cantidad adecuada de calcio y vitamina D (ver sección 4.4).

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos. Prolia se ha administrado en ensayos clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada 4 semanas (dosis acumuladas de hasta 1.080 mg durante 6 meses) y no se han observado reacciones adversas adicionales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con Prolia redujo rápidamente la tasa de remodelado óseo, alcanzando el nadir del marcador de resorción ósea de los telopéptidos carboxiterminales del colágeno de tipo I (CTX) en suero (disminución del 85%) en 3 días, con disminuciones mantenidas del CTX durante el intervalo de administración. Al final de cada intervalo de administración, la disminución del CTX se atenuó parcialmente desde la disminución máxima de $\geq 87\%$ hasta aproximadamente $\geq 45\%$ (intervalo 45-80%), lo que demostró la reversibilidad de los efectos de Prolia sobre el remodelado óseo cuando disminuyen los niveles séricos. Estos efectos se mantuvieron con el tratamiento continuado. En general, los marcadores de remodelado óseo alcanzaron los niveles previos al tratamiento en los 9 meses posteriores a la última dosis. Después de reiniciar el tratamiento, la disminución del CTX con denosumab fue similar a la observada en pacientes que iniciaban por primera vez el tratamiento con denosumab.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos no se han observado anticuerpos neutralizantes contra Prolia. Utilizando un inmunoanálisis sensible, < 1% de los pacientes tratados con denosumab durante un máximo de hasta 5 años dieron un resultado positivo para anticuerpos de unión no neutralizantes y no hubo indicios de alteración de la farmacocinética, de la toxicidad o de la respuesta clínica.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas

Se investigó la eficacia y seguridad de Prolia administrado una vez cada 6 meses durante 3 años en mujeres posmenopáusicas (7.808 mujeres de entre 60 y 91 años, de las cuales el 23,6% tenían fracturas vertebrales prevalentes) con puntuaciones T (*T-scores*) de la densidad mineral ósea (DMO) basal en la columna lumbar o la cadera total de entre -2,5 y -4,0 y una probabilidad media absoluta de fractura a los 10 años del 18,60% (deciles: 7,9-32,4%) para fracturas osteoporóticas mayores y del 7,22% (deciles: 1,4-14,9%) para fractura de cadera. Se excluyeron del estudio las mujeres con otras enfermedades o con tratamientos que pudieran afectar a los huesos. Las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1.000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

Efecto sobre las fracturas vertebrales

Prolia redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales al cabo de 1, 2 y 3 años ($p < 0,0001$) (consulte la tabla 2).

Tabla 2 Efecto de Prolia sobre el riesgo de nuevas fracturas vertebrales

	Proporción de mujeres con fractura (%)		Reducción del riesgo absoluto (%) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo (%) (IC del 95%)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
0-1 años	2,2	0,9	1,4 (0,8-1,9)	61 (42-74)**
0-2 años	5,0	1,4	3,5 (2,7-4,3)	71 (61-79)**
0-3 años	7,2	2,3	4,8 (3,9-5,8)	68 (59-74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – análisis exploratorio

Efecto sobre las fracturas de cadera

Prolia demostró una reducción relativa del 40% (reducción del riesgo absoluto del 0,5%) en el riesgo de fractura de cadera durante 3 años ($p < 0,05$). A los 3 años, la incidencia de fractura de cadera fue del 1,2% en el grupo placebo en comparación con el 0,7% en el grupo de Prolia.

En un análisis post hoc realizado en mujeres > 75 años, se observó una reducción del riesgo relativo del 62% con Prolia (reducción del riesgo absoluto del 1,4%, $p < 0,01$).

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

Prolia redujo significativamente las fracturas en todos los grupos/tipos de fracturas (consulte la tabla 3).

Tabla 3 Efecto de Prolia sobre el riesgo de fracturas clínicas durante 3 años

	Proporción de mujeres con fractura (%) ⁺		Reducción del riesgo absoluto (%) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo (%) (IC del 95%)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
Cualquier fractura clínica ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6-4,2)	30 (19-41)***
Fractura vertebral clínica	2,6	0,8	1,8 (1,2-2,4)	69 (53-80)***
Fractura no vertebral ²	8,0	6,5	1,5 (0,3-2,7)	20 (5-33)**
Fractura mayor no vertebral ³	6,4	5,2	1,2 (0,1-2,2)	20 (3-34)*
Fractura osteoporótica mayor ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6-3,9)	35 (22-45)***

* $p \leq 0,05$; ** $p = 0,0106$ (variable secundaria incluida en el ajuste multivariante), *** $p \leq 0,0001$

+ Tasas de acontecimientos basadas en estimaciones de Kaplan-Meier a los 3 años.

- (1) Incluye fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales clínicas.
- (2) Excluye las vertebrales, de cráneo, cara, mandíbula, metacarpo y falanges de manos y pies.
- (3) Incluye pelvis, fémur distal, tibia proximal, costillas, húmero proximal, antebrazo y cadera.
- (4) Incluye fracturas vertebrales clínicas, de cadera, de antebrazo y de húmero, según la definición de la OMS.

En mujeres con DMO basal en el cuello femoral de $\leq -2,5$, Prolia redujo el riesgo de fracturas no vertebrales (reducción del riesgo relativo del 35%, reducción del riesgo absoluto del 4,1%, $p < 0,001$, análisis exploratorio).

La reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, fracturas de cadera y fracturas no vertebrales con Prolia durante 3 años fue constante, independientemente del riesgo de fractura basal a los 10 años.

Efecto sobre la densidad mineral ósea

Prolia aumentó la DMO de forma significativa en todas las localizaciones clínicas evaluadas al cabo de 1, 2 y 3 años, en comparación con placebo. Prolia aumentó la DMO en un 9,2% en la columna lumbar, un 6,0% en la cadera total, un 4,8% en el cuello femoral, un 7,9% en el trocánter, un 3,5% en el tercio distal del radio y un 4,1% en todo el cuerpo durante 3 años (en todos los casos $p < 0,0001$).

En ensayos clínicos que investigaron los efectos de la interrupción del tratamiento con Prolia, la DMO volvió a unos niveles similares a los anteriores al tratamiento y se mantuvo por encima del grupo placebo en los 18 meses posteriores a la última dosis. Estos datos indican que es necesario el tratamiento continuo con Prolia para mantener el efecto del medicamento. El reinicio de la administración de Prolia dio lugar a aumentos en la DMO similares a los obtenidos con la primera administración de Prolia.

Histología ósea

La histología ósea se evaluó en 62 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o con una masa ósea baja que cambiaron, después de 1-3 años de tratamiento previo con alendronato, a Prolia. Los resultados de la biopsia ósea de ambos estudios mostraron unos huesos de calidad y estructura normales sin indicios de defectos de mineralización, hueso amorfo o fibrosis medular.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada a la deprivación androgénica

Se ha investigado la eficacia y seguridad de Prolia administrado una vez cada 6 meses durante 3 años en varones con cáncer de próstata no metastásico confirmado histológicamente, que recibían tratamiento de deprivación androgénica (1.468 hombres de entre 48 y 97 años) y que presentaban un riesgo incrementado de fractura (definido como > 70 años, o < 70 años con puntuaciones T de la DMO en columna lumbar, cadera total o cuello femoral $< -1,0$ o antecedentes de fractura osteoporótica). Todos recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1.000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

Prolia aumentó significativamente la DMO en todas las localizaciones clínicas evaluadas al cabo de 3 años en comparación con el tratamiento con placebo: un 7,9% en la columna lumbar, un 5,7% en la cadera total, un 4,9% en el cuello femoral, un 6,9% en el trocánter, un 6,9% en el tercio distal del radio y un 4,7% en cuerpo total (en todos los casos $p < 0,0001$). En un análisis prospectivo exploratorio, se observaron aumentos significativos en la DMO en la columna lumbar, la cadera total, el cuello femoral y el trocánter 1 mes después de la dosis inicial.

Prolia demostró una reducción significativa del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales: un 85% (reducción del riesgo absoluto del 1,6%) al año, un 69% (reducción del riesgo absoluto del 2,2%) a los 2 años y un 62% (reducción del riesgo absoluto del 2,4%) a los 3 años (en todos los casos $p < 0,01$).

Tratamiento de la pérdida ósea asociada al tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa

Se ha investigado la eficacia y seguridad de Prolia administrado una vez cada 6 meses durante 2 años, en mujeres con cáncer de mama no metastásico (252 mujeres de entre 35 y 84 años) y con puntuaciones T basales de la DMO entre -1,0 y -2,5 en la columna lumbar, la cadera total o el cuello

femoral. Todas recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1.000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual en la DMO de la columna lumbar, no se evaluó la eficacia en la prevención de fracturas. Prolia aumentó la DMO de forma significativa en todas las localizaciones clínicas evaluadas al cabo de 2 años en comparación con el tratamiento con placebo: un 7,6% en columna lumbar, un 4,7% en cadera total, un 3,6% en cuello femoral, un 5,9% en el trocánter, un 6,1% en el tercio distal del radio y un 4,2% en cuerpo total (en todos los casos $p < 0,0001$).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Prolia en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de los trastornos de la menopausia y de otros trastornos de la perimenopausia y en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento ablativo de las hormonas sexuales. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la administración subcutánea de una dosis de 1,0 mg/kg, aproximada a la dosis aprobada de 60 mg, la exposición basada en el área bajo la curva (AUC) fue del 78% en comparación con la administración intravenosa a la misma dosis. Con una dosis subcutánea de 60 mg, las concentraciones séricas máximas de denosumab ($C_{máx}$) de 6 µg/ml (intervalo 1-17 µg/ml) se produjeron a los 10 días (intervalo 2-28 días). Después de la $C_{máx}$, los niveles séricos disminuyeron con una semivida de eliminación de 26 días (intervalo 6-52 días) durante un periodo de 3 meses (intervalo 1,5-4,5 meses). En el 53% de los pacientes no se detectaron cantidades evaluables de denosumab al cabo de 6 meses después de la dosis. En estudios de búsqueda de dosis, denosumab presentó una farmacocinética no lineal y dependiente de la dosis, con un aclaramiento menor a concentraciones o dosis más altas, aunque con aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en exposiciones a dosis de 60 mg y mayores.

No se observaron acumulaciones o cambios en la farmacocinética de denosumab en el tiempo después de la administración múltiple de 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses. La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la formación de anticuerpos de unión a denosumab y fue similar en hombres y mujeres. La edad (28-87 años), la raza y el tipo de enfermedad (masa ósea baja u osteoporosis, cáncer de próstata o mama) no parece que afectaran de forma significativa a la farmacocinética de denosumab.

Se observó una tendencia entre un mayor peso corporal y una menor exposición en base al AUC y la $C_{máx}$. No obstante, esta tendencia no se consideró clínicamente importante, ya que los efectos farmacodinámicos basados en los marcadores de remodelado óseo y los aumentos de la DMO fueron constantes en un amplio intervalo de pesos corporales.

Denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine por metabolismo hepático. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Poblaciones especiales

En un estudio realizado en 55 pacientes con distintos grados de función renal, incluidos los pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de denosumab.

No se realizó ningún estudio específico en pacientes con insuficiencia hepática. En general, los anticuerpos monoclonales no se eliminan por metabolismo hepático. No se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de denosumab.

No se evaluó el perfil farmacocinético en poblaciones pediátricas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad en macacos con dosis únicas y repetidas, las dosis de denosumab que provocaron una exposición sistémica de 100 a 150 veces mayor que la dosis recomendada en humanos, no afectaron la fisiología cardiovascular, la reproducción masculina o femenina, ni produjeron toxicidad en órganos diana específicos.

No se han evaluado las pruebas estándar para investigar el potencial genotóxico de denosumab, ya que estas pruebas no son relevantes para esta molécula. Sin embargo, por su naturaleza, es poco probable que denosumab tenga potencial genotóxico.

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

En estudios de toxicidad durante el desarrollo preclínico, con exposiciones de hasta 100 veces mayores que la exposición en humanos, denosumab no mostró indicios de alteración de la fertilidad femenina ni daños en fetos de macacos. En estudios preclínicos realizados en ratones *knockout* carentes de RANK o RANKL, se observó una alteración en la formación de los ganglios linfáticos en el feto. Además, en dichos ratones también se observó la ausencia de lactancia causada por la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante el embarazo).

En estudios preclínicos de calidad ósea realizados en monos tratados con denosumab a largo plazo, la disminución del remodelado óseo se asoció con la mejora de la resistencia ósea y de la histología ósea normal. Los niveles de calcio disminuyeron temporalmente y los niveles de hormona paratiroidea aumentaron temporalmente en monas ovariectomizadas tratadas con denosumab.

En ratones macho modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética) sometidos a una fractura transcortical, denosumab retrasó la eliminación de cartílago y la remodelación del callo de la fractura en comparación con el grupo control, aunque no afectó negativamente a la fuerza biomecánica.

Los ratones *knockout* (ver sección 4.6) sin RANK o RANKL mostraron una reducción del peso corporal, del crecimiento óseo y ausencia de dentición. En ratas recién nacidas, la inhibición del RANKL (diana del tratamiento con denosumab) con dosis altas de un compuesto de osteoprotegerina unida a Fc (OPG-Fc), se asoció a la inhibición del crecimiento óseo y de la dentición. No se ha investigado la reversibilidad de los efectos de la OPG-Fc. En primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab entre 27 y 150 veces superiores a la exposición clínica (dosis de 10 y 50 mg/kg), se observaron placas de crecimiento anómalas. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab puede deteriorar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas e inhibir la dentición.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético glacial*

Hidróxido sódico (para ajuste del pH)*

Sorbitol (E420)

Agua para preparaciones inyectables

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Prolia puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante un máximo de 30 días en el envase original. Una vez fuera de la nevera, Prolia debe utilizarse dentro del plazo de 30 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No agitar excesivamente.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 1 ml en un vial de un solo uso de vidrio de tipo I con tapón de elastómero recubierto de fluoropolímero y sellado con una cápsula de cierre de aluminio de tipo flip-off.

Envase unitario.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución de Prolia debe examinarse antes de su administración. La solución puede contener trazas de partículas proteicas de aspecto entre translúcido y blanco. No inyecte la solución si está turbia o descolorida. No agitar excesivamente. Para evitar molestias en la zona de inyección, deje que el vial alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de inyectarlo y realice la inyección lentamente. Inyecte todo el contenido del vial. Deseche cualquier resto de medicamento del vial.

Para administrar denosumab se recomienda utilizar una aguja del calibre 27. No vuelva a insertar la aguja en el vial.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO/S DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Alemania

Amgen Inc.
4000 Nelson Road, Longmont, CO 80503
Estados Unidos

Amgen Inc.
5550 Airport Boulevard, Boulder, CO 80301
Estados Unidos

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive,
Thousand Oaks, CA 91320
Estados Unidos

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6,
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

- **CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

No procede.

- **OTRAS CONDICIONES**

Sistema de Farmacovigilancia

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el Sistema de Farmacovigilancia, tal y como se describe en la versión 3.3 incluida en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, esté instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante el tiempo que permanezca en el mercado.

Plan de Gestión de Riesgos

El TAC se compromete a realizar los estudios y las actividades adicionales de farmacovigilancia detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo con la versión 1.3 de 03 de diciembre de 2009 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) incluido en el Módulo 1.8.2. de la Solicitud de Autorización de Comercialización y cualquier actualización posterior del PGR acordada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP).

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se debe presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se debe presentar un PGR actualizado:

- Cuando se reciba nueva información que pueda afectar a las especificaciones de seguridad vigentes, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- Dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos)
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prolia 60 mg solución inyectable en una jeringa precargada
denosumab

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Jeringa precargada de 1 ml que contiene 60 mg de denosumab (60 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, hidróxido sódico, sorbitol (E420), polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
Una jeringa precargada con protector automático de la aguja.
Una jeringa precargada.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

No agitar excesivamente.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Prolia

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

JERINGA PRECARGADA ACONDICIONADA EN BLISTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prolia 60 mg inyectable
denosumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote

5. OTROS

SC

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA (NO ACONDICIONADA EN BLISTER)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Prolia 60 mg inyectable
denosumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA (ACONDICIONADA EN BLISTER)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Prolia 60 mg
denosumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Prolia 60 mg solución inyectable
denosumab

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Vial de 1 ml que contiene 60 mg de denosumab (60 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético glacial, hidróxido sódico, sorbitol (E420) y agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
Una vial.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

No agitar excesivamente.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Prolia

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Prolia 60 mg inyectable
denosumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

TEXTO DE LAS ETIQUETAS RECORDATORIAS (incluidas en la caja)

Próxima inyección

Prolia 60 mg inyectable
denosumab

SC

Cada 6 meses

Amgen Europe B.V.

<.../.../...>

B. PROSPECTO

PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Prolia 60 mg solución inyectable en una jeringa precargada denosumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Prolia y para qué se utiliza
2. Antes de usar Prolia
3. Cómo usar Prolia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prolia
6. Información adicional

1. QUÉ ES PROLIA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Prolia y cómo funciona

Prolia contiene denosumab, una proteína (anticuerpo monoclonal) que interfiere en la acción de otra proteína con el objetivo de tratar la pérdida ósea y la osteoporosis. El tratamiento con Prolia refuerza los huesos y reduce las posibilidades de fractura.

El hueso es un tejido vivo que se renueva continuamente. Los estrógenos contribuyen a la conservación de la salud de los huesos. Después de la menopausia, el nivel de estrógenos desciende, lo que puede provocar que los huesos se vuelvan más finos y frágiles. A la larga esto puede provocar una enfermedad llamada osteoporosis. Muchas mujeres con osteoporosis no presentan síntomas, aunque siguen teniendo riesgo de fracturarse los huesos, sobre todo en la columna, la cadera y las muñecas.

Las intervenciones quirúrgicas o los medicamentos que detienen la producción de estrógeno o testosterona, utilizados para tratar pacientes con cáncer de próstata o de mama, también pueden provocar la pérdida ósea. Con ello, los huesos se hacen más débiles y se rompen con más facilidad.

Para qué se utiliza Prolia

Prolia se utiliza para tratar:

- La osteoporosis posterior a la menopausia (posmenopáusica) en mujeres, reduciendo el riesgo de fracturas de la cadera, de la columna y en localizaciones que no son la columna.
- La pérdida ósea causada por la reducción del nivel hormonal (testosterona) como consecuencia de una operación quirúrgica o un tratamiento con medicamentos en pacientes con cáncer de próstata.

2. ANTES DE USAR PROLIA

No use Prolia

- si tiene niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia).
- si es alérgico (hipersensible) a denosumab o a cualquiera de los demás componentes de Prolia.

Tenga especial cuidado con Prolia

Informe a su médico inmediatamente si durante el tratamiento con Prolia aparece una zona inflamada y enrojecida en la piel, más frecuentemente en la parte inferior de la pierna, que nota caliente y sensible al tacto (celulitis), y que puede ir acompañada de fiebre.

Informe a su médico si es alérgico al látex (la cubierta de la aguja de la jeringa precargada contiene un derivado del látex).

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas renales graves, insuficiencia renal o si ha necesitado someterse a diálisis.

Además, debe tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Prolia. Su médico le comentará este aspecto.

Si tiene cáncer, está recibiendo quimioterapia o radioterapia, está tomando esteroides, no se somete a revisiones dentales periódicas o tiene una enfermedad de las encías, debe considerar la realización de una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con Prolia.

Si está en tratamiento dental o va a someterse a una intervención dental, comunique a su dentista que está en tratamiento con Prolia.

Es importante mantener una buena higiene bucal durante el tratamiento con Prolia.

Prolia no está recomendado en menores de 18 años. No se ha estudiado el uso de Prolia en niños y adolescentes.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Prolia no se ha probado en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedarse embarazada. No se recomienda utilizar Prolia durante el embarazo.

Se desconoce si Prolia se excreta en la leche materna. Es importante que le comunique a su médico si está en periodo de lactancia o si planea estarlo. Su médico le ayudará a decidir sobre si debe abandonar la lactancia materna, o si debe dejar de usar Prolia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Prolia para la madre.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Prolia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Información importante sobre algunos de los componentes de Prolia

Si tiene intolerancia a ciertos azúcares

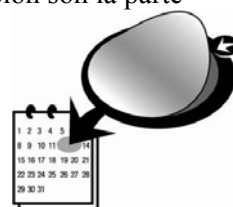
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (sorbitol E420), consulte con él antes de usar este medicamento.

Si sigue una dieta pobre en sodio

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

3. CÓMO USAR PROLIA

La dosis habitual es una jeringa precargada de 60 mg administrada bajo la piel (vía subcutánea) en una inyección única una vez cada 6 meses. Los mejores lugares para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si la inyección se la pone un cuidador (persona que le atiende), también puede administrarle la inyección en la parte posterior de los brazos. Cada envase de Prolia contiene una tarjeta de recordatorio con adhesivos que pueden despegarse de la caja de cartón. Utilice los adhesivos para señalar la fecha de la siguiente inyección en su calendario y/o en la tarjeta de recordatorio para mantener un registro de la fecha de la siguiente inyección.



Además, debe tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Prolia. Su médico le comentará este aspecto.

Su médico podrá decidir si es mejor que la inyección de Prolia la administre usted o un cuidador. Su médico o profesional sanitario le mostrará a usted o a su cuidador cómo utilizar Prolia. Si desea obtener instrucciones sobre cómo inyectar Prolia, lea el último apartado de este prospecto.

Si olvidó usar Prolia

Si se salta una dosis de Prolia, la inyección deberá administrarse lo antes posible. Posteriormente, las inyecciones deberán programarse cada 6 meses a partir de la fecha de la última inyección.

Si interrumpe el tratamiento con Prolia

Para sacar el máximo beneficio de su tratamiento, es importante que utilice Prolia durante todo el periodo que le prescriba el médico. Antes de plantearse la interrupción del tratamiento, hable con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Los pacientes tratados con Prolia pueden desarrollar infecciones en la piel (principalmente celulitis) con poca frecuencia. **Informe a su médico inmediatamente** si aparece alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Prolia: zona hinchada y enrojecida en la piel, normalmente en la parte inferior de la pierna, caliente y sensible al tacto y que puede ir acompañada de fiebre.

Al igual que todos los medicamentos, Prolia puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La frecuencia de los posibles efectos adversos que se enumeran más abajo se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuente (afecta a más de 1 paciente de cada 10)

Frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)

Poco frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)

Raro (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)

Muy raro (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)

Desconocido (no puede estimarse su frecuencia a partir de los datos disponibles).

Efectos adversos frecuentes:

- micción dolorosa, micción frecuente, presencia de sangre en la orina, incontinencia urinaria,
- infección del tracto respiratorio superior,
- dolor, hormigueo o insensibilidad que se extiende hacia la parte inferior de la pierna (ciática),
- zona borrosa en el cristalino del ojo (cataratas),
- estreñimiento,
- erupción cutánea,
- dolor de piernas o brazos (dolor en las extremidades).

Efectos adversos poco frecuentes:

- zona hinchada y enrojecida en la piel, normalmente en la parte inferior de la pierna, caliente y sensible al tacto (celulitis) y que puede ir acompañada de fiebre,
- fiebre, vómitos y dolor y molestias abdominales (diverticulitis),
- infección del oído,
- enfermedad cutánea con picor, enrojecimiento y/o sequedad (eccema).

Efectos adversos raros:

- dolor persistente y/o úlceras que no cicatrizan en la boca o la mandíbula.

Efectos adversos muy raros:

- concentraciones bajas de calcio en la sangre (hipocalcemia).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE PROLIA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Prolia después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de “CAD” o “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No agitar excesivamente.

Antes de la inyección, la jeringa precargada puede dejarse fuera de la nevera para que alcance la temperatura ambiente (hasta 25°C). De este modo la inyección será menos molesta. Una vez que la jeringa haya alcanzado la temperatura ambiente (hasta 25°C), debe utilizarse antes de que pasen 30 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Prolia

- El principio activo es denosumab. Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 60 mg de denosumab (60 mg/ml).
- Los demás componentes son ácido acético glacial, hidróxido sódico, sorbitol (E420), polisorbato 20 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Prolia y contenido del envase

Prolia es una solución inyectable transparente, entre incolora y ligeramente amarilla, disponible en una jeringa precargada lista para su uso.

Cada envase contiene una jeringa precargada con protector de la aguja.

Cada envase contiene una jeringa precargada.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Países Bajos

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД

Тел: +359 (0) 2 805 7020

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Česká republika

Amgen s.r.o

Tel.: +420 2 21 773 500

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel.: +31 (0) 76 5732500

Danmark

Amgen filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Nederland

Amgen B.V.

Tel.: +31 (0) 76 5732500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 (0)89 1490960

Norge

Amgen AB

Tel.: +47 23308000

Eesti

Amgen Switzerland AG Eesti filiaal

Tel.: +372 5125 501

Österreich

Amgen GmbH

Tel.: +43 (0) 1 50 217

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.

Τηλ.: +30 210 3447000

Polska

Amgen Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

España

Amgen SA
Tel.: +34 93 600 19 00

France

Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel.: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel.: +39 02 6241121

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: + 357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel.: +371 29284 807

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 6983 6600

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel.: +351 21 4220550

România

Mediplus Exim SRL
Tel.: +4021 301 74 74

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel.: +386 1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Switzerland AG Slovakia
Tel.: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel.: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel.: +44 (0)1223 420305

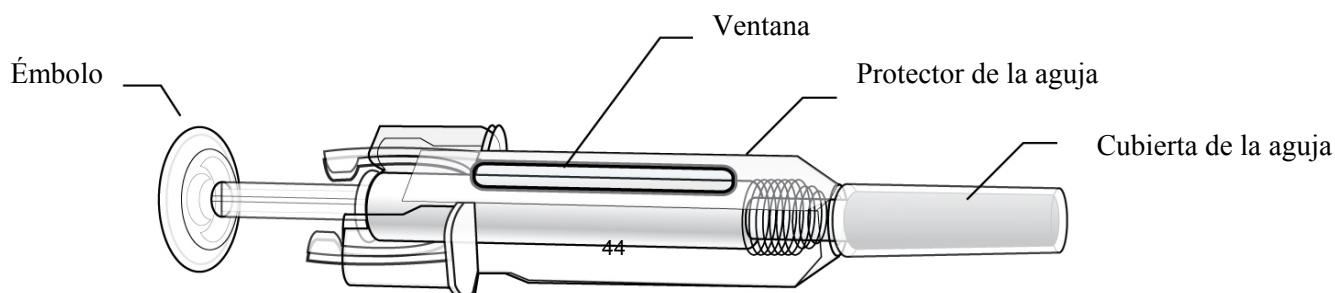
Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

--

INSTRUCCIONES PARA INYECTARSE PROLIA JERINGA PRECARGADA CON PROTECTOR AUTOMÁTICO DE LA AGUJA

Esta sección contiene información sobre el modo de uso de la jeringa precargada de Prolia. **Es importante que usted o su cuidador (persona que le atiende) no administren la inyección hasta que hayan recibido instrucciones sobre cómo hacerlo del médico o profesional sanitario.** Lávese siempre las manos antes de poner la inyección. Si tiene dudas sobre cómo administrar la inyección, consulte a su médico o profesional sanitario



Antes de empezar

Lea detenidamente todas las instrucciones antes de utilizar la jeringa precargada.

Para reducir el riesgo de pinchazos accidentales con la aguja, cada jeringa precargada incorpora un protector de aguja que se activa de forma automática para cubrir la aguja después de la descarga completa del contenido de la jeringa.

NO intente activar el protector de la aguja antes de la inyección.

NO utilice la jeringa precargada si no tiene la cubierta de la aguja o si se ha activado el protector (cubriendo la aguja).

¿Cómo usar la jeringa precargada de Prolia?

Su médico le ha recetado una jeringa precargada de Prolia para inyectarla en el tejido que hay justo debajo de la piel (subcutáneo). Debe inyectarse todo el contenido (1 ml) de la jeringa precargada de Prolia una vez cada 6 meses, según las instrucciones de su médico o profesional sanitario.

Material:

Para administrar una inyección, necesitará:

1. Una jeringa precargada nueva de Prolia; y
2. Algodón con alcohol o similar.

Qué debe hacer antes de administrar una inyección subcutánea de Prolia

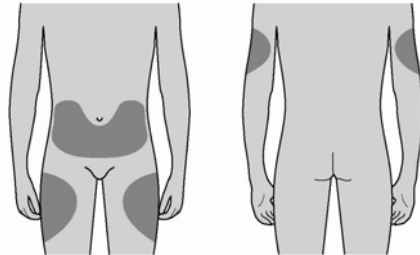
1. Saque la jeringa precargada de la nevera.
NO coja la jeringa precargada por el émbolo o la cubierta de la aguja. Esto podría dañar el dispositivo.
2. La jeringa precargada puede dejarse fuera de la nevera para que alcance la temperatura ambiente. De este modo la inyección será menos molesta.
NO la caliente de ningún otro modo, como por ejemplo en un microondas o en agua caliente.
NO deje la jeringa expuesta a la luz solar directa.
3. **NO** agite excesivamente la jeringa precargada.
4. **NO** quite la cubierta de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté preparado para la inyección.
5. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada (EXP:).
NO la utilice si ya ha pasado el último día del mes indicado.
6. Compruebe el aspecto de Prolia.
Debe ser una solución transparente, entre incolora y ligeramente amarilla.
No debe inyectarse si contiene partículas o si está turbia o descolorida.

7. Busque una superficie limpia, cómoda y con buena iluminación y coloque todo el material necesario a su alcance.
8. Lávese bien las manos.

¿Dónde debe administrarse la inyección?

Los mejores lugares para inyectarse son la parte superior de los muslos y el abdomen.

Su cuidador también puede administrarle la inyección en la parte posterior del brazo.

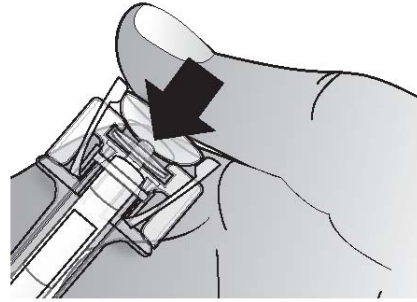


¿Cómo se administra la inyección?

<ol style="list-style-type: none"> 1. Desinfecte la piel con un algodón con alcohol. 2. Para evitar que la aguja se doble, tire suavemente de la cubierta de la aguja en línea recta sin torcerla, como se muestra en la ilustración. NO toque la aguja ni presione el émbolo. 	
<ol style="list-style-type: none"> 3. Es posible que observe una pequeña burbuja dentro de la jeringa precargada. No debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire no es perjudicial 	
<ol style="list-style-type: none"> 4. Pellizque la piel (sin apretar) con el pulgar y el índice. Inserte totalmente la aguja en la piel tal y como le ha enseñado su médico o profesional sanitario. 	

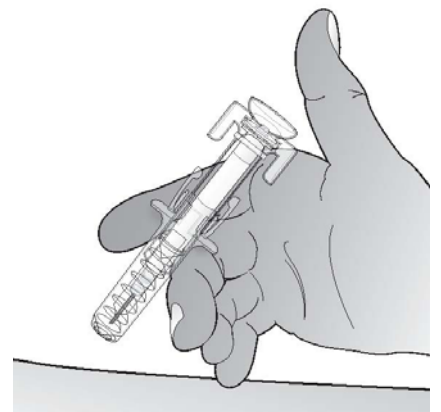
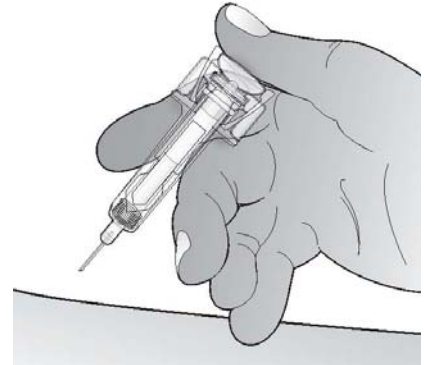
5. Empuje el émbolo con una presión **lenta** y constante, sin dejar de pellizcar la piel. Empuje el émbolo hasta el final, hasta que se haya inyectado **toda la solución**.

El protector de la aguja solamente se activará si vacía la jeringa precargada.



6. Con el émbolo aún presionado hasta el fondo, extraiga la aguja y suelte la piel.

Suelte el émbolo y deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente cubierta por el protector.



<p>7. Si no se activa el protector de la aguja, es posible que la inyección no se haya completado.</p> <p>Póngase en contacto con su médico o profesional sanitario si piensa que no ha recibido la dosis completa.</p> <p>NO vuelva a poner la cubierta de la aguja en las jeringas usadas.</p>	
<p>8. Si observa una mancha de sangre, puede retirarla suavemente con un poco de algodón o una gasa. No frote la zona de la inyección. Si es necesario, puede cubrir la zona de inyección con una tiritita.</p>	
<p>9. Utilice cada jeringa precargada para una sola inyección.</p> <p>NO utilice el resto de Prolia que quede en la jeringa.</p>	
<p>Recuerde: si tiene algún problema, solicite ayuda a su médico o profesional sanitario.</p>	

Cómo desechar las jeringas usadas

- **NO** vuelva a poner la cubierta de la aguja en las jeringas usadas.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- La jeringa usada debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

INSTRUCCIONES PARA INYECTARSE PROLIA JERINGA PRECARGADA

Esta sección contiene información sobre el modo de uso de la jeringa precargada de Prolia. **Es importante que usted o su cuidador (persona que le atiende) no administren la inyección hasta que hayan recibido instrucciones sobre cómo hacerlo del médico o profesional sanitario.** Lávese siempre las manos antes de poner la inyección. Si tiene dudas sobre cómo administrar la inyección, consulte a su médico o profesional sanitario.

Antes de empezar

Lea detenidamente todas las instrucciones antes de utilizar la jeringa precargada.

NO utilice la jeringa precargada si no tiene la cubierta de la aguja.

¿Cómo usar la jeringa precargada de Prolia?

Su médico le ha recetado una jeringa precargada de Prolia para inyectarla en el tejido que hay justo debajo de la piel (subcutáneo). Debe inyectarse todo el contenido (1 ml) de la jeringa precargada de Prolia una vez cada 6 meses, según las instrucciones de su médico.

Material:

Para administrar una inyección, necesitará:

1. Una jeringa precargada nueva de Prolia; y
2. Algodón con alcohol o similar.

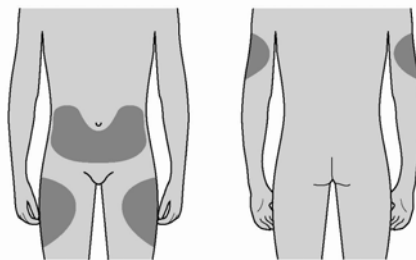
Qué debe hacer antes de administrar una inyección subcutánea de Prolia

1. Saque la jeringa precargada de la nevera.
NO coja la jeringa precargada por el émbolo o la cubierta de la aguja. Esto podría dañar el dispositivo.
2. La jeringa precargada puede dejarse fuera de la nevera para que alcance la temperatura ambiente. De este modo la inyección será menos molesta.
NO la caliente de ningún otro modo, como por ejemplo en un microondas o en agua caliente.
NO deje la jeringa expuesta a la luz solar directa.
3. **NO** agite excesivamente la jeringa precargada.
4. **NO** quite la cubierta de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté preparado para la inyección.
5. Compruebe la fecha de caducidad en la etiqueta de la jeringa precargada (EXP:).
NO la utilice si ya ha pasado el último día del mes indicado.
6. Compruebe el aspecto de Prolia. Debe ser una solución transparente, entre incolora y ligeramente amarilla. No debe inyectarse si contiene partículas o si está turbia o descolorida.
7. Busque una superficie limpia, cómoda y con buena iluminación y coloque todo el material necesario a su alcance.
8. Lávese bien las manos.

¿Dónde debe administrarse la inyección?

Los mejores lugares para inyectarse son la parte superior de los muslos y el abdomen.

Su cuidador también puede administrarle la inyección en la parte posterior del brazo.



¿Cómo se administra la inyección?

1. Desinfecte la piel con un algodón con alcohol.

2. Para evitar que la aguja se doble, tire suavemente de la cubierta de la aguja sin torcerla, tal y como se muestra en las figuras 1 y 2.

NO toque la aguja ni presione el émbolo.

3. Es posible que observe una pequeña burbuja dentro de la jeringa precargada. No debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire no es perjudicial.

4. Pellizque la piel (sin apretar) con el pulgar y el índice. Inserte totalmente la aguja en la piel tal y como le ha enseñado su médico o profesional sanitario.

5. Empuje el émbolo con una presión **lenta** y constante, sin dejar de pellizcar la piel. Empuje el émbolo hasta el final, hasta que se haya inyectado **toda la solución**.

6. Extraiga la aguja y suelte la piel.

7. Si observa una mancha de sangre, puede retirarla suavemente con un poco de algodón o una gasa. No frote la zona de la inyección. Si es necesario, puede cubrir la zona de inyección con una tirita.

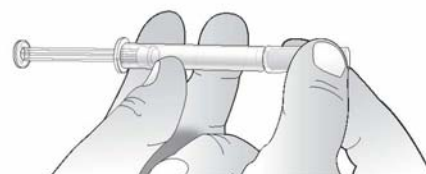
8. Utilice cada jeringa precargada para una sola inyección. **NO** utilice el resto de Prolia que quede en la jeringa.

Recuerde: si tiene algún problema, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o profesional sanitario.

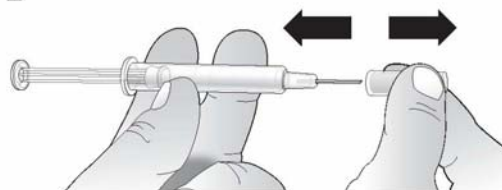
Cómo deshacerse de las jeringas usadas

- **NO** vuelva a poner la cubierta en las agujas usadas.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Las jeringas precargadas deben eliminarse según los requerimientos locales. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

1



2



PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

Prolia 60 mg solución inyectable denosumab

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Prolia y para qué se utiliza
2. Antes de usar Prolia
3. Cómo usar Prolia
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Prolia
6. Información adicional

1. QUÉ ES PROLIA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Prolia y cómo funciona

Prolia contiene denosumab, una proteína (anticuerpo monoclonal) que interfiere en la acción de otra proteína con el objetivo de tratar la pérdida ósea y la osteoporosis. El tratamiento con Prolia refuerza los huesos y reduce las posibilidades de fractura.

El hueso es un tejido vivo que se renueva continuamente. Los estrógenos contribuyen a la conservación de la salud de los huesos. Después de la menopausia, el nivel de estrógenos desciende, lo que puede provocar que los huesos se vuelvan más finos y frágiles. A la larga esto puede provocar una enfermedad llamada osteoporosis. Muchas mujeres con osteoporosis no presentan síntomas, aunque siguen teniendo riesgo de fracturarse los huesos, sobre todo en la columna, la cadera y las muñecas.

Las intervenciones quirúrgicas o los medicamentos que detienen la producción de estrógeno o testosterona, utilizados para tratar pacientes con cáncer de próstata o de mama, también pueden provocar la pérdida ósea. Con ello, los huesos se hacen más débiles y se rompen con más facilidad.

Para qué se utiliza Prolia

Prolia se utiliza para tratar:

- La osteoporosis posterior a la menopausia (posmenopáusica) en mujeres, reduciendo el riesgo de fracturas de la cadera, de la columna y en localizaciones que no son la columna.
- La pérdida ósea causada por la reducción del nivel hormonal (testosterona) como consecuencia de una operación quirúrgica o un tratamiento con medicamentos en pacientes con cáncer de próstata.

2. ANTES DE USAR PROLIA

No use Prolia

- si tiene niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia).
- si es alérgico (hipersensible) a denosumab o a cualquiera de los demás componentes de Prolia.

Tenga especial cuidado con Prolia

Informe a su médico inmediatamente si durante el tratamiento con Prolia aparece una zona inflamada y enrojecida en la piel, más frecuentemente en la parte inferior de la pierna, que nota caliente y sensible al tacto (celulitis), y que puede ir acompañada de fiebre.

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas renales graves, insuficiencia renal o si ha necesitado someterse a diálisis.

Además, debe tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Prolia. Su médico le comentará este aspecto.

Si tiene cáncer, está recibiendo quimioterapia o radioterapia, está tomando esteroides, no se somete a revisiones dentales periódicas o tiene una enfermedad de las encías, debe considerar la realización de una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con Prolia.

Si está en tratamiento dental o va a someterse a una intervención dental, comunique a su dentista que está en tratamiento con Prolia.

Es importante mantener una buena higiene bucal durante el tratamiento con Prolia.

Prolia no está recomendado en menores de 18 años. No se ha estudiado el uso de Prolia en niños y adolescentes.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Prolia no se ha probado en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedarse embarazada. No se recomienda utilizar Prolia durante el embarazo.

Se desconoce si Prolia se excreta en la leche materna. Es importante que le comunique a su médico si está en periodo de lactancia o si planea estarlo. Su médico le ayudará a decidir sobre si debe abandonar la lactancia materna, o si debe dejar de usar Prolia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Prolia para la madre.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Prolia sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Información importante sobre algunos de los componentes de Prolia

Si tiene intolerancia a ciertos azúcares

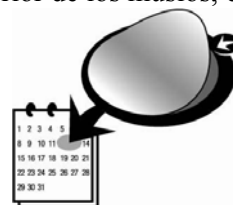
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares (sorbitol E420), consulte con él antes de usar este medicamento.

Si sigue una dieta pobre en sodio

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

3. CÓMO USAR PROLIA

La dosis habitual es de 60 mg administrados bajo la piel (vía subcutánea) en una inyección única una vez cada 6 meses. Los mejores lugares para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos, el abdomen o la parte posterior de los brazos. Cada envase de Prolia contiene una tarjeta de recordatorio con adhesivos que pueden despegarse de la caja de cartón. Utilice los adhesivos para señalar la fecha de la siguiente inyección en su calendario y/o en la tarjeta de recordatorio para mantener un registro de la fecha de la siguiente inyección.



Además, debe tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Prolia. Su médico le comentará este aspecto.

Su médico o profesional sanitario mostrará a su cuidador (persona que le atiende) cómo utilizar Prolia.

Si olvidó usar Prolia

Si se salta una dosis de Prolia, la inyección deberá administrarse lo antes posible. Posteriormente, las inyecciones deberán programarse cada 6 meses a partir de la fecha de la última inyección.

Si interrumpe el tratamiento con Prolia

Para sacar el máximo beneficio de su tratamiento, es importante que utilice Prolia durante todo el periodo que le prescriba el médico. Antes de plantearse la interrupción del tratamiento, hable con su médico.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Los pacientes tratados con Prolia pueden desarrollar infecciones en la piel (principalmente celulitis) con poca frecuencia. **Informe a su médico inmediatamente** si aparece alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Prolia: zona hinchada y enrojecida en la piel, normalmente en la parte inferior de la pierna, caliente y sensible al tacto y que puede ir acompañada de fiebre.

Al igual que todos los medicamentos, Prolia puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

La frecuencia de los posibles efectos adversos que se enumeran más abajo se define utilizando el siguiente convenio:

Muy frecuente (afecta a más de 1 paciente de cada 10)

Frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 100)

Poco frecuente (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 1.000)

Raro (afecta de 1 a 10 pacientes de cada 10.000)

Muy raro (afecta a menos de 1 paciente de cada 10.000)

Desconocido (no puede estimarse su frecuencia a partir de los datos disponibles).

Efectos adversos frecuentes:

- micción dolorosa, micción frecuente, presencia de sangre en la orina, incontinencia urinaria,
- infección del tracto respiratorio superior,
- dolor, hormigueo o insensibilidad que se extiende hacia la parte inferior de la pierna (ciática),
- zona borrosa en el cristalino del ojo (cataratas),
- estreñimiento,
- erupción cutánea,
- dolor de piernas o brazos (dolor en las extremidades).

Efectos adversos poco frecuentes:

- zona hinchada y enrojecida en la piel, normalmente en la parte inferior de la pierna, caliente y sensible al tacto (celulitis) y que puede ir acompañada de fiebre,
- fiebre, vómitos y dolor y molestias abdominales (diverticulitis),
- infección del oído,
- enfermedad cutánea con picor, enrojecimiento y/o sequedad (eccema).

Efectos adversos raros:

- dolor persistente y/o úlceras que no cicatrizan en la boca o la mandíbula.

Efectos adversos muy raros:

- concentraciones bajas de calcio en la sangre (hipocalcemia).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

5. CONSERVACIÓN DE PROLIA

Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.

No utilice Prolia después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de “CAD” o “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No agitar excesivamente.

Antes de la inyección, el vial puede dejarse fuera de la nevera para que alcance la temperatura ambiente (hasta 25°C). De este modo la inyección será menos molesta. Una vez que la jeringa haya alcanzado la temperatura ambiente (hasta 25°C), debe utilizarse antes de que pasen 30 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Prolia

- El principio activo es denosumab. Cada vial de 1 ml contiene 60 mg de denosumab (60 mg/ml).

- Los demás componentes son ácido acético glacial, hidróxido sódico, sorbitol (E420) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Prolia y contenido del envase

Prolia es una solución inyectable transparente, entre incolora y ligeramente amarilla, disponible en un vial. Puede contener trazas de partículas de aspecto entre transparente y blanco. Cada envase contiene un vial.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Bajos

Puede solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел: +359 (0) 2 805 7020

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Česká republika
Amgen s.r.o
Tel.: +420 2 21 773 500

Malta
Amgen B.V.
The Netherlands
Tel.: +31 (0) 76 5732500

Danmark
Amgen filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Nederland
Amgen B.V.
Tel.: +31 (0) 76 5732500

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel.: +49 (0)89 1490960

Norge
Amgen AB
Tel.: +47 23308000

Eesti
Amgen Switzerland AG Eesti filiaal
Tel.: +372 5125 501

Österreich
Amgen GmbH
Tel.: +43 (0) 1 50 217

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ.: +30 210 3447000

Polska
Amgen Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

España
Amgen SA
Tel.: +34 93 600 19 00

Portugal
AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel.: +351 21 4220550

France
Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

România
Mediplus Exim SRL
Tel.: +4021 301 74 74

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel.: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen Dompé S.p.A.
Tel.: +39 02 6241121

Κύπρος

Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: + 357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel.: +371 29284 807

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel. +370 6983 6600

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel.: +386 1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Switzerland AG Slovakia
Tel.: +421 33 321 13 22

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel.: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel.: +44 (0)1223 420305

Este prospecto ha sido aprobado en {MM/AAAA}.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>