

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**PROLIA® Solución inyectable 60 mg/mL****DENOSUMAB****COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

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

PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA

Solución para inyección subcutánea.

De acuerdo con lo aprobado en el registro sanitario.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS**INDICACIONES***Osteoporosis postmenopáusica*

Prolia está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. En mujeres postmenopáusicas que padecen osteoporosis, Prolia aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y disminuye la incidencia de fracturas de cadera, vertebrales y no vertebrales.

Pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal

Prolia está indicado en el tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario. En pacientes que padecen cáncer prostático, Prolia disminuye la incidencia de fracturas vertebrales.

Osteoporosis en hombres

Prolia está indicado para incrementar la masa ósea en hombres con osteoporosis con alto riesgo de fractura, definida como una historia de fractura osteoporótica, o múltiples factores de riesgo de fractura o pacientes en los que ha fallado o son intolerantes a otras terapias disponibles para osteoporosis.

Osteoporosis inducida por glucocorticoides

Prolia está indicado para el tratamiento de la osteoporosis asociada por el tratamiento sistémico con glucocorticoides de reciente inicio o sostenido en mujeres y hombres con mayor riesgo de fractura.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**Administración**

La administración debe efectuarla un individuo que haya sido capacitado adecuadamente en cuanto a técnicas de inyectar.

Dosis

La dosis recomendada de Prolia consiste en una sola inyección subcutánea de 60 mg, administrada una vez cada 6 meses.

Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D mientras se encuentren bajo tratamiento con Prolia.

Poblaciones**Pacientes Pediátricos**

La seguridad y eficacia de Prolia en pacientes pediátricos no se ha establecido.

Prolia no se recomienda su uso en pacientes pediátricos. Primates adolescentes dosificados con denosumab en 27 y 150 veces (dosis de 10 y 50 mg/kg) la exposición clínica basada en el ABC tuvieron placas de crecimiento anormales. En monos cynomolgus expuestos intra útero a 50 mg/kg de denosumab, hubo un incremento de la mortalidad posnatal; crecimiento óseo anormal que resultó en una reducción de la resistencia ósea, hematopoyesis reducida y mala alineación dental; ausencia de ganglios linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. Después de un período de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre el hueso volvieron a la normalidad; no hubo efectos adversos en la erupción dental; y se observó de mínima a moderada mineralización en tejidos múltiples en un animal de recuperación. En estudios realizados en ratas recién nacidas, la inhibición RANKL (objetivo del tratamiento con denosumab), con un constructo de osteoprotegerina unida a Fc (OPG-Fc) en dosis elevadas, asoció con inhibición del crecimiento óseo y ausencia de erupción dentaria (véase *Datos preclínicos de seguridad*). Por lo tanto, el tratamiento con denosumab es capaz de afectar el crecimiento de los huesos en niños con placas de crecimiento abiertas, así como de inhibir la erupción dentaria.

Pacientes de edad avanzada

De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación (véase *Poblaciones de pacientes especiales*). En mujeres posmenopáusicas mayores de 75 años con osteoporosis, Prolia redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (64%) y no vertebrales (16%). En un análisis post-hoc, Prolia también redujo la incidencia de fracturas de cadera (62%).

Insuficiencia renal

De acuerdo a los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en pacientes de edad avanzada, no se requiere ajustar la dosificación en pacientes con insuficiencia renal (véase *Propiedades Farmacocinéticas: Poblaciones de pacientes especiales*).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

Los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 mL/min) o sometidos a diálisis se encuentran en mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. **Se debe considerar perfil de riesgo beneficio cuando se administre Prolia en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis.** Es importante que se instituya una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con insuficiencia renal grave o que reciban diálisis.

Insuficiencia hepática

No se realizaron estudios clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.

CONTRAINDICACIONES

Hipocalcemia. **(ver sección de Advertencias y precauciones).**

Hipersensibilidad clínicamente significativa a denosumab o cualquiera de los componentes de Prolia. **Se ha reportado hipersensibilidad clínicamente significativa, incluso anafilaxis con Prolia. Síntomas han incluido hipotensión, disnea, opresión de garganta, edema facial y de vías aéreas altas, pruritus y urticaria. Si ocurre una reacción anafiláctica o alérgica grave, iniciar terapia apropiada y discontinuar uso de Prolia**

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipocalcemia **y metabolismo mineral.**

La hipocalcemia puede ser exacerbada con el uso de PROLIA, se debe corregir la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con denosumab **a través de una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes que reciban PROLIA.** En pacientes con predisposición a presentar hipocalcemia se recomienda monitorizar los niveles de calcio **y minerales (fosforo y magnesio)** durante el tratamiento, especialmente durante las primeras semanas del inicio del tratamiento (véase *Reacciones Adversas*). **Se ha notificado hipocalcemia sintomática grave (incluidos casos mortales), que ocurrió, en la mayoría de los casos, a las primeras semanas de iniciar el tratamiento, pero pueden ocurrir más tarde.**

La hipocalcemia luego de la administración de Prolia es un riesgo significativo en pacientes con disfunción renal severa (clearance creatinina < 30 mL/min) o que reciben diálisis. Estos pacientes pueden desarrollar una marcada elevación sérica de hormona paratiroidea (PTH). Uso concomitante de drogas calciomiméticas pueden empeorar riesgo de hipocalcemia y calcio sérico debe ser monitorizado cercanamente. Instruir a todos los pacientes con disfunción renal severa, incluyendo a los que reciben diálisis, sobre los síntomas de hipocalcemia y la importancia de mantener los niveles de calcio con y vitamina D con suplementación.

Es importante una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en todos los pacientes bajo tratamiento con Prolia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL**

Infecciones de la Piel

Los pacientes bajo tratamiento con Prolia podrían desarrollar infecciones cutáneas que requieran su hospitalización. Estos casos fueron comunicados con más frecuencia en el grupo tratado con Prolia (0,4%) que en el grupo tratado con placebo (0,1%), y se trató mayormente de celulitis (véase *Reacciones Adversas*). La incidencia general de las infecciones cutáneas fue similar entre los grupos tratados con placebo y denosumab. Se debe aconsejar a los pacientes que busquen atención médica oportuna si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis de la Mandíbula (ONM)

Se han informado casos ONM de manera predominante en pacientes con cáncer avanzado bajo tratamiento con 120 mg cada 4 semanas. Se ha comunicado rara vez la ONM en pacientes con osteoporosis bajo tratamiento con 60 mg cada 6 meses (véase *Reacciones Adversas*).

En los estudios clínicos, la higiene oral deficiente y los procedimientos dentales invasivos (p.ej., extracción de piezas dentales) fueron factores de riesgo para ONM en pacientes recibiendo Prolia. El riesgo de ONM puede aumentar con la duración de la exposición a Prolia.

Es importante evaluar factores de riesgo de ONM antes de iniciar el tratamiento. Si se identifican factores de riesgo, se recomienda un examen dental preventivo realizado por un odontólogo antes del tratamiento con Prolia. Debe mantenerse una buena práctica de higiene durante el tratamiento con Prolia.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo conocidos de la ONM incluyen el diagnostico 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 bifosfonatos.

Se deben evitar los procedimientos dentales invasivos durante el tratamiento con Prolia. En aquellos pacientes en quienes no se puedan evitar procedimientos dentales invasivos, el plan de manejo debe seguir el criterio clínico del médico tratante basado en la evaluación individual del beneficio/riesgo.

Los pacientes que se sospeche tengan o desarrollen ONM mientras están bajo tratamiento con Prolia deben ser derivados a un odontólogo. En aquellos pacientes quienes desarrollen ONM durante el tratamiento con Prolia, debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento hasta que la condición se resuelva, tomando en consideración la evaluación individual beneficio/riesgo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

Fracturas Femorales Atípicas

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes recibiendo Prolia. Fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con traumatismo mínimo o sin traumatismo en la región subtrocanterica y de la diáfisis del fémur y pueden ser bilaterales. Hallazgos radiográficos específicos caracterizan estos eventos. También se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes con ciertas condiciones comórbidas (p.ej., deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa), y el uso de ciertos agentes farmacéuticos (p.ej., bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin terapia antiresortiva. Durante el tratamiento con Prolia, se debe recomendar a los pacientes que reporten cualquier dolor nuevo o inusual en muslos, caderas o ingles. A los pacientes que presenten dichos síntomas se les debe evaluar si presentan alguna fractura femoral incompleta, y también se les debe examinar el fémur contralateral.

Medicamentos con Mismo Principio Activo

Prolia contiene el mismo principio activo (denosumab) de XGEVA. Pacientes recibiendo Prolia no deben recibir XGEVA.

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

Pueden ocurrir fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la interrupción del tratamiento con Prolia, particularmente en pacientes con antecedentes de fractura vertebral.

Caucho natural

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

Aconseje a los pacientes de no interrumpir la terapia con Prolia sin la indicación de su medico. Evalúe el beneficio/riesgo antes de interrumpir el tratamiento con Prolia.

Si el tratamiento con Prolia es interrumpido, considere otra alternativa de terapia antiresortiva.

INTERACCIONES

Prolia (60 mg SC) no afectó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado por la citocromo P450 3A4 (CYP3A4), indicando que no debería afectar la farmacocinética de fármacos metabolizados por esta enzima (véase *Propiedades Farmacocinéticas*).

EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

No hay datos adecuados en mujeres embarazadas. No se recomienda el uso de Prolia en mujeres embarazadas. **Se debe recomendar a las mujeres no quedar embarazadas durante el tratamiento con Prolia y al menos 5 meses después**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

A niveles de exposición ABC hasta 100 veces superiores al nivel de exposición en seres humanos (60 mg cada 6 meses), el denosumab no mostró indicios de que afectara la fertilidad en monos cynomolgus (véase *Datos preclínicos de seguridad*).

En un estudio con monos cynomolgus dosificados con denosumab durante el período equivalente al primer trimestre, a niveles de exposición ABC hasta 99 veces, superior a la dosis empleada en humanos (60 mg cada 6 meses), no hubo evidencia de daño materno o fetal. En este estudio, los linfonodos fetales no fueron examinados.

En otro estudio con monos cynomolgus dosificados con denosumab durante el embarazo a exposiciones de ABC hasta de 119 veces más altas que las dosis empleadas en humanos (60 mg cada 6 meses), hubo aumento de nacidos muertos y de mortalidad postnatal; crecimiento óseo anormal reflejado en una reducida resistencia ósea, disminución de la hematopoyesis, alteración en la alineación dentaria; ausencia de nódulos linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos ocurrieron infrecuentemente durante el parto. El desarrollo de las glándulas mamarias maternas fue normal.

Los estudios realizados en ratones sugieren ausencia del RANKL durante el embarazo que puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias, conduciendo a una lactancia inadecuada postparto.

Lactancia

Se desconoce si el denosumab se excreta en la leche humana. Como el denosumab tiene el potencial de ocasionar reacciones adversas en lactantes, el médico tratante deberá decidir entre suspender la lactancia o suspender la administración del medicamento.

EFFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA

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

REACCIONES ADVERSAS**Datos de estudios clínicos**

A continuación se enumeran las reacciones adversas por Clase de Sistema de Órganos y por frecuencia.

Muy común	≥ 1 en 10
Común	≥ 1 en 100 y < 1 en 10
No común	≥ 1 en 1.000 y < 1 en 100
Rara	≥ 1 en 10.000 y < 1 en 1.000
Muy rara	< 1/10.000

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg/mL

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa Término Preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones de la piel ^a que requieren hospitalización	No Común
	<u>Infección del tracto urinario</u>	<u>Común</u>
	<u>Infección tracto respiratorio superior</u>	<u>Común</u>
	<u>Diverticulosis</u>	<u>No Común</u>
	<u>Infección del oído</u>	<u>No Común</u>
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipocalcemia <u>Hipocalcemia.</u>	Rara
<u>Trastornos del sistema nervioso</u>	<u>Ciática</u>	<u>Común</u>
<u>Trastornos gastrointestinales</u>	<u>Estreñimiento</u>	<u>Común</u>
	<u>Molestia abdominal</u>	<u>Común</u>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eczema ^b	Común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor en la extremidades	Muy Común
	Osteonecrosis de la mandíbula	Rara
	Fractura femoral atípica	Rara
	Fracturas vertebrales múltiples después de la interrupción de Prolia ^c	No Común

^a mayormente celulitis^b incluido dematitis, dermatitis alérgica, dermatitis atópica y dermatitis por contacto^c particularmente en aquellos con antecedentes de fractura vertebral

Datos Post Comercialización

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa Término Preferido	Frecuencia
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad ^a	Rara
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipocalcemia <u>Hipocalcemia</u> sintomática severa ^b	Rara
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ^c	Muy Común

^a incluyendo erupción cutánea, urticaria, hinchazón facial, eritema y reacciones anafilácticas^b reportado en pacientes con mayor riesgo de ~~hipocalcemia~~ hipocalcemia recibiendo Prolia^c incluyendo casos severos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

SOBREDOSIS

No hay experiencia de sobredosis en estudios clínicos en humanos.

El ~~denosumab~~ **denosumab** ha sido administrado en estudios clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada 4 semanas (dosis acumuladas de hasta 1.080 mg durante 6 meses) y no se observó ningún efecto adverso adicional.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Farmacodinamia****Mecanismo de acción**

Prolia se fija con gran afinidad y especificidad al RANKL, evitando que RANKL active su único receptor, el RANK, en la superficie de los osteoclastos y sus precursores, independiente de la superficie ósea. La prevención de la interacción RANKL/RANK inhibe la formación, función y supervivencia de los osteoclastos. Por lo tanto, el denosumab reduce la resorción ósea e incrementa la masa y la resistencia óseas, tanto en el hueso cortical como trabecular.

Efectos farmacodinámicos

En estudios clínicos, el tratamiento con 60 mg de denosumab produjo una rápida reducción en el nivel sérico del marcador de resorción ósea, C-telopéptidos (CTX) tipo 1, dentro de las 6 horas posteriores a la administración subcutánea (en aproximadamente 70%), exhibiendo reducciones de aproximadamente 85% a los 3 días. Las reducciones en los niveles de CTX fueron mantenidas durante el intervalo posológico de 6 meses. Al final de cada intervalo posológico, las reducciones en los niveles de CTX se vieron atenuadas parcialmente desde la reducción máxima de $\geq 87\%$ hasta aproximadamente $\geq 45\%$ (intervalo de 45% a 80%), lo cual refleja la reversibilidad del efecto de denosumab en el remodelado óseo una vez que disminuyen sus niveles séricos. Estos efectos pudieron mantenerse con la continuación del tratamiento. De manera consistente con el acoplamiento fisiológico de la formación y la resorción de los huesos en el remodelado esquelético, se observaron reducciones en los niveles de marcadores de formación ósea al inicio del primer mes posterior a la administración de la primera dosis de denosumab.

Los marcadores de recambio óseo (concentraciones de marcadores de formación ósea [p. ej. BSAP y p1NP] y marcadores de resorción ósea [ej. N-telopeptido urinario (NTX), CTX y TRAP 5b]) generalmente alcanzaron los niveles pretratamiento dentro de los 9 meses posteriores a la administración de la última dosis SC de 60 mg. Al volver a iniciar la administración, el grado de inhibición del CTX por Prolia fue similar al observado en los pacientes que iniciaron un tratamiento con denosumab.

En un estudio clínico de mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea (n = 504) que fueron tratadas previamente con alendronato durante una mediana de tiempo de 3 años, aquellas que cambiaron de régimen para recibir denosumab experimentaron reducciones adicionales en los niveles séricos de CTX, en comparación con las mujeres que permanecieron bajo terapia con alendronato. En este estudio, los cambios en los niveles séricos de calcio fueron similares entre los dos grupos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

Inmunogenicidad

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano; al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un riesgo teórico de inmunogenicidad. Más de 13.000 pacientes fueron sometidos a una evaluación sobre anticuerpos de fijación, utilizando un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia sensible por puenteo. Menos de 1% (55 de 8.113) de los pacientes tratados con denosumab hasta por 5 años mostraron resultados positivos (incluyendo anticuerpos preexistentes, transitorios y en desarrollo). Los pacientes que mostraron resultados positivos en cuanto a anticuerpos de fijación fueron evaluados posteriormente en cuanto a anticuerpos neutralizantes, utilizando un ensayo biológico *in vitro* de quimioluminiscencia basado en células, y ninguno de ellos mostró resultados positivos. No hubo indicios de alteración en el perfil farmacocinético, el perfil de toxicidad o la respuesta clínica que estuviera asociada con el desarrollo de anticuerpos de fijación.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Después de su administración SC, el denosumab mostró una farmacocinética no lineal con la dosis a lo largo de un amplio intervalo posológico, así como incrementos proporcionales a la dosis en el grado de exposición a dosis de 60 mg (ó 1 mg/kg) y mayores.

Absorción

Después de administrar una dosis SC de 60 mg de denosumab, su biodisponibilidad fue de 61% y se alcanzaron concentraciones séricas máximas de denosumab (C_{max}) de 6 mcg/mL (intervalo de 1 a 17 mcg/mL) en 10 días (intervalo de 2 a 28 días). Después de lograr la C_{max} , los niveles séricos declinaron con una vida media de 26 días (intervalo de 6 a 52 días) a lo largo de un periodo de 3 meses (intervalo de 1,5 a 4,5 meses). El 53% de los pacientes no mostró cantidades cuantificables de denosumab detectadas a los 6 meses posteriores a la dosis.

Distribución

Al administrar dosis múltiples SC de 60 mg una vez cada 6 meses, no se observó acumulación o cambio alguno en la farmacocinética del Prolia a través del tiempo. La farmacocinética de denosumab no se afectó por la formación de anticuerpos circulantes y fue similar en mujeres y varones.

Biotransformación

El denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos y carbohidratos como la inmunoglobulina nativa, por lo cual no se espera que sea eliminado a través de mecanismos metabólicos hepáticos. Con base en datos no clínicos, se espera que su eliminación siga las vías de depuración de la inmunoglobulina, dando como resultado su degradación en pequeños péptidos y aminoácidos individuales.

Eliminación

No se observó acumulación o cambio alguno en la farmacocinética de Prolia a través del tiempo al administrar dosis múltiples SC de 60 mg una vez cada 6 meses. La farmacocinética de denosumab no fue afectada por la formación de anticuerpos vinculantes y fue similar en varones y mujeres.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

Se realizó un análisis de farmacocinética de población para evaluar los efectos de las características demográficas. Este análisis no mostró diferencias ~~no~~ notables en la farmacocinética con edad (28 a 87 años), raza, peso corporal (36 a 140 kg) o estado de la enfermedad (baja masa ósea u osteoporosis; cáncer de próstata o de mama).

Interacciones medicamentosas

La farmacocinética y la farmacodinamia de denosumab fue similar en pacientes en transición del tratamiento con alendronato.

En un estudio de 17 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, se administró midazolam (2 mg oral) dos semanas después de una única dosis de denosumab (60 mg subcutáneo), el cual corresponde al tiempo de máximo efecto farmacodinámico de denosumab. denosumab no afectó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Esto indica que denosumab no debería alterar la farmacocinética de fármacos metabolizados por CYP3A4.

La farmacocinética y la farmacodinamia de denosumab fue similar en pacientes recibiendo ablación hormonal por cáncer de próstata o de mama.

La farmacocinética y la farmacodinamia de denosumab fue similar en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Poblaciones de pacientes especiales**Geriátricos**

La farmacocinética de denosumab no se afectó por la edad entre los 28 años y los 87 años.

Pediátricos

La ~~farmacocinética~~ **farmacocinética** de denosumab en pacientes pediátricos no ha sido evaluada.

Raza

La farmacocinética del denosumab no se vio afectada por la raza en mujeres postmenopáusicas o en pacientes de cáncer de mama sometidas a terapia de ablación hormonal.

Insuficiencia hepática

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

Insuficiencia renal

En un estudio realizado en 55 pacientes con grados variables de función renal, incluyendo pacientes sometidos a diálisis, el grado de insuficiencia renal no produjo efecto alguno en la farmacocinética y la farmacodinamia del denosumab; en consecuencia, no es necesario ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tratamiento de osteoporosis postmenopáusica

Se demostraron los perfiles de seguridad y eficacia del denosumab en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en el estudio FREEDOM, un estudio multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de 3 años de duración, de mujeres con y sin fracturas vertebrales prevalentes, que tenían puntuaciones de T basales de DMO en la columna lumbar o la cadera total entre -2,5 y -4,0. Las mujeres con otras enfermedades o con terapias que pueden afectar los huesos (como la artritis reumatoide, la osteogénesis imperfecta y la enfermedad de Paget) se excluyeron de este estudio.

Según los factores de riesgo individuales, incluida la DMO, la probabilidad absoluta de fractura a 10 años (según el algoritmo de la Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura [FRAX] de la Organización Mundial de la Salud [OMS]) para las mujeres reclutadas fue del 18,60% (deciles para el riesgo de fractura a 10 años: 7,9% a 32,4%; intervalo: 2,6% a 90,4%) para fractura osteoporótica mayor y 7,22% (deciles para riesgo de fractura a 10 años: 1,4% a 14,9%; intervalo: 0,1% a 89,0%) para fractura de cadera.

Las 7,808 mujeres reclutadas estuvieron en el intervalo de edad de 60 a 91 años. Las mujeres fueron distribuidas aleatoriamente para recibir inyecciones SC de placebo (n = 3.906), o bien, 60 mg de Prolia (n = 3.902), una vez cada 6 meses. Las mujeres recibieron complementos diarios cuando menos 1.000 mg de calcio y cuando menos 400 IU de vitamina D.

La variable primaria de eficacia fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. Las variables secundarias de eficacia incluyeron la incidencia de fracturas no vertebrales y fracturas de cadera, evaluadas a los 3 años. Las fracturas vertebrales fueron diagnosticadas con base en la evaluación de rayos-x por dos radiólogos independientes.

Efecto de las fracturas vertebrales

Tabla 1. El Efecto de Prolia en la Incidencia 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 = 3906 (%)	Prolia N = 3902 (%)		
0 a 1 Año	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)
0 a 2 Años	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61,79)
0 a 3 Años	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)

En un análisis post-hoc año por año, Prolia redujo consistentemente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales 61% en el primer año (1 a 12 meses), 78% en el segundo año (12 a 24 meses) y 65% en el tercer año (24 a 36 meses).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

Las reducciones en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fueron ~~consistentes 3 años y significativas~~ al administrar Prolia a lo largo de 3 años, fueron consistentes y significativas independientemente de la edad basal, nivel de DMO, nivel de recambio óseo, riesgo máximo de fractura osteoporótica inicial de 10 años, de acuerdo a la evaluación por FRAX de OMS, previo al uso de la medicación para osteoporosis y si las mujeres tenían o no una fractura vertebral prevalente de antecedente de una fractura no vertebral.

Prolia también redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales en 65% ($p < 0,0001$, reducción de riesgo absoluto de 6,5%) en mujeres con elevado riesgo de fracturas, riesgo elevado es definido como mujeres que cumplen ≥ 2 de los siguientes 3 criterios en el valor basal: edad > 70 años, puntuación T de DMO $\leq -3,0$ en la columna lumbar, cadera total o cuello femoral o fractura vertebral prevalente.

El grupo de Prolia comparado al grupo de placebo redujo el riesgo de nueva o peores fracturas vertebrales así como también fracturas ~~vertebrales~~ vertebrales múltiples durante el periodo de estudio.

Efecto en las fracturas clínicas

Prolia demostró superioridad al placebo al reducir la incidencia de cualquier fractura clínicas, fracturas no vertebrales, fracturas no vertebrales mayores, fracturas osteoporóticas mayores y fracturas vertebrales clínicas (sintomáticas) (ver Tabla 2).

Tabla 2. El Efecto de Prolia sobre la Incidencia de Fracturas Clínicas a lo largo de 3 Años

	Proporción de Mujeres con Fractura (%) ⁺		Reducción del Riesgo Absoluto (%) (IC del 95%)	Reducción del Riesgo Relativo (%) (IC del 95%)
	Placebo N = 3906 (%)	Prolia N = 3902 (%)		
Cualquier fractura clínica ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Fractura no vertebral ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Fractura no vertebral mayor 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)***
Fractura vertebral clínica	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***

* valor de $p \leq 0,05$, **valor de $p = 0,0106$, ***valor de $p \leq 0,0001$.

+ La tasa de eventos se basan en las estimaciones de Kaplan-Meier a los 3 años.

¹ Incluye fracturas vertebrales clínicas y fracturas no vertebrales.

² Excluidos los de las vértebras (cervical, torácica y lumbar), cráneo, faciales, mandíbula, metacarpo y falanges de dedos y pies.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

-
- ³ Incluye pelvis, fémur distal (es decir, fémur excluyendo la cadera), tibia proximal (es decir, tibia con exclusión del tobillo), costillas, húmero proximal (es decir, húmero excluyendo el codo), antebrazo y cadera [CHMP].
- ⁴ Incluye fracturas vertebrales, de cadera, antebrazo y húmero clínicas, tal como lo define la OMS.

Se observaron reducciones en las fracturas no vertebrales independientemente de la probabilidad inicial de 10 años de una fractura osteoporótica importante (medida del riesgo de fractura según lo evaluado por FRAX); se observaron reducciones en las mujeres con mayor riesgo de fractura, incluidas las mujeres con DMO del cuello femoral $\leq -2,5$ (reducción del riesgo absoluto del 4,1% y reducción del riesgo relativo del 35%).

Efecto en las fracturas de cadera

La incidencia de fracturas de cadera fue de 1,2% en mujeres tratadas con placebo comparada a 0,7% en mujeres tratadas con Prolia. Prolia demostró una reducción en el riesgo absoluto **no ajustado** de 0,5% y reducciones relativas del 40% en el riesgo de fractura de cadera a lo largo de 3 años ($p= 0,0362$). Las reducciones en la incidencia de fracturas de cadera a lo largo de 3 años fueron consistentes y significativas, independientemente de la probabilidad basal de desarrollar alguna fractura de cadera en 10 años (medición del riesgo de fractura de acuerdo a la evaluación de FRAX).

En mujeres que se encuentran en mayor riesgo de desarrollar fracturas, basado en la edad basal, DMO y los antecedentes de fractura (fractura vertebral prevalente), se observó una reducción en el riesgo absoluto **no ajustado** de 1,1% y una reducción del riesgo relativo de 48% con Prolia.

Se observaron reducciones en mujeres con mayor riesgo de fractura, incluido un análisis post-hoc en mujeres mayores de 75 años de edad, donde la incidencia de fracturas de cadera es más alta (reducción del riesgo absoluto de 1,4% y reducción del riesgo relativo de 62%).

Efecto en la densidad mineral ósea (DMO)

El tratamiento con Prolia incrementó la DMO en todos los sitios clínicos medidos, a 1, 2 y 3 años. Prolia incrementó la DMO de la espina lumbar en 9,2%, DMO en la cadera total de 6,0%, DMO en el cuello femoral de 4,8%, DMO en el trocánter de la cadera de 7,9%, DMO en el tercio distal del radio de 3,5% y DMO en todo el cuerpo de 4,1%, a lo largo de 3 años, en relación al placebo los incrementos en la DMO en la columna lumbar, la cadera total y el trocánter de la cadera se observaron tan temprano como en el mes uno. Prolia incrementó la DMO de la columna lumbar en 96% con respecto a la línea basal en mujeres postmenopáusicas a los 3 años. Se observaron efectos consistentes en la DMO de la columna lumbar, independientemente de la edad basal, la raza, el peso/índice de masa corporal (IMC), la DMO y el nivel de recambio óseo.

En estudios clínicos que examinaron los efectos de la interrupción del tratamiento, la DMO regresó a niveles de pretratamiento aproximadamente y se mantuvo por encima del placebo dentro de los 18 meses posteriores a la última dosis. Estos datos indican que se requiere un tratamiento continuo con Prolia para mantener el efecto del medicamento. La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

reiniciación de Prolia dio como resultado aumentos en la DMO similares a los niveles alcanzados cuando se administró Prolia por primera vez.

Arquitectura ósea

Los efectos de Prolia en la arquitectura ósea se evaluaron mediante tomografía computarizada cuantitativa (TCC) en mujeres posmenopáusicas sanas con una puntuación T de DMO inferior a -2,5 en la columna lumbar o la cadera total. Cuando se evaluó la DMO utilizando la TCC, se observaron incrementos con denosumab tanto en el compartimento trabecular como en el cortical. La DMO trabecular volumétrica en la columna lumbar aumentó en un 22% en comparación con el placebo a los 36 meses (N = 209 mujeres). De forma similar, la DMO volumétrica en la cadera total aumentó en un 6% (N = 209 mujeres). El tratamiento con Prolia también aumentó la DMO cortical volumétrica y el grosor cortical en el radio distal (N = 182 mujeres).

Estudio de extensión abierto en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

Un total de 4.550 mujeres que no perdieron más de una dosis de Prolia en el Estudio 1 (N = 7.808) y completaron la visita de estudio a los 36 meses se enrolaron en un estudio de extensión de 7 años, multinacional, multicéntrico, abierto, de un solo brazo para evaluar la seguridad y eficacia de Prolia a largo plazo. Todos los pacientes en el estudio de extensión iban a recibir Prolia como una dosis única de 60 mg subcutáneo cada seis meses así como calcio (un mínimo de 1 gramo) y vitamina D (un mínimo de 400 IU) diariamente.

Con base en los datos a través de 7 años la extensión del grupo de largo plazo, el tratamiento con Prolia mantuvo una incidencia baja de fracturas vertebrales nuevas y fracturas no vertebrales (7,0% de las mujeres tuvo al menos una fractura vertebral; 9,3% de las mujeres tuvo al menos una fractura no vertebral).

Tabla 3. El Efecto de Prolia en la Incidencia Anual de Nuevas Fracturas Vertebrales y No Vertebrales a través de 7 años del Estudio de Extensión

Exposición a Prolia	Grupo Prolia de Largo Plazo ^a		Exposición a Prolia	Grupo Prolia Cruzado ^b	
	Proporción de Mujeres con Nuevas Fracturas Vertebrales (%) ^c	Proporción de Mujeres con Fracturas No Vertebrales (%) ^d		Proporción de Mujeres con Nuevas Fracturas Vertebrales (%) ^c	Proporción de Mujeres con Fracturas No Vertebrales (%) ^d
Año 4	1,5 ^e (N = 2.116)	1,5 (N = 2.343)	Año 1	0,9 ^e (N = 1.991)	2,5 (N = 2.207)
Año 5		1,2 (N = 2.244)	Año 2		2,0 (N = 2.105)
Año 6	1,2 (N = 1.809)	1,8 (N = 2.067)	Año 3	1,5 (N = 1.695)	2,6 (N = 1.965)
Año 7	1,4 ^e (N = 1.585)	1,6 (N = 1.867)	Año 4	1,9 ^e (N = 1.508)	1,2 (N = 1.756)
Año 8		0,8 (N = 1.743)	Año 5		1,8 (N = 1.646)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

Exposición a Prolia	Grupo Prolia de Largo Plazo ^a		Exposición a Prolia	Grupo Prolia Cruzado ^b	
	Proporción de Mujeres con Fracturas Vertebrales (%) ^c	Proporción de Mujeres con Fracturas No Vertebrales (%) ^d		Proporción de Mujeres con Fracturas Vertebrales (%) ^c	Proporción de Mujeres con Fracturas No Vertebrales (%) ^d
Año 9	1,3 ^e (N = 1.323)	1,1 (N = 1.585)	Año 6	1,6 (N = 1.267)	1,5 (N = 1.515)
Año 10		1,9 (N = 1.451)	Año 7		1,7 (N = 1.394)

^a Grupo de largo plazo: mujeres que recibieron Prolia en el Estudio 1 y continuaron el tratamiento en la extensión.

^b Grupo cruzado: mujeres que recibieron placebo en el Estudio 1 y cambiaron a Prolia en la extensión.

^c Basado en la incidencia bruta.

^d Basado en el estimado Kaplan-Meier.

^e Incidencia anualizada de sujetos.

En el grupo de largo plazo, a partir de la basal de la extensión y durante 7 años el tratamiento con denosumab continuó aumentando la DMO en la columna lumbar (10,8%), cadera total (3,4%), cuello del fémur (3,8%) y trocánter (5,1%). El aumento porcentual de la DMO a partir del basal del Estudio FREEDOM (p. ej., después de 10 años de tratamiento) fue de 21,7% en la columna lumbar, 9,2% en cadera total, 9,0% en cuello de fémur y 13,0% en el trocánter.

En el grupo cruzado, el inicio con Prolia se asoció con aumentos en la DMO a partir de la basal de la extensión y durante 7 años en la columna lumbar (16,5%), total de cadera (7,4%), cuello del fémur (7,1%) y trocánter (10,3%).

Datos clínicos comparativos vs alendronato en el tratamiento de mujeres postmenopáusicas con baja masa ósea.

En dos estudios de 1 año aleatorizados, doble ciegos y controlados con activos, Prolia demostró incrementar significativamente la DMO y reducir los marcadores de recambio óseo (CTX sérico) en comparación con alendronato. Todas las mujeres recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

En el estudio uno, aleatorizado, doble ciego, controlado con activo en 1.189 mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja que eran nuevas al tratamiento, se comparó la eficacia de Prolia a alendronato. Aquellas mujeres que recibieron Prolia tuvieron significativamente mayor ganancia en DMO en comparación a alendronato en la espina lumbar (denosumab 5,3% frente a alendronato 4,2%), cadera total (3,5% frente a 2,6%), cuello femoral (2,4% frente a 1,8%), trocánter de cadera (4,5% frente a 3,4%) y 1/3 distal del radio (1,1% frente a 0,6%). Además, Prolia también redujo los marcadores de recambio óseo (reducción del 89% versus 61% en la CTX sérica en el primer mes) más que el alendronato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

En el segundo estudio, estudio aleatorizado doble ciego controlado con activo en 504 mujeres postmenopáusicas con masa ósea baja quienes habían sido tratadas con alendronato por una media de duración de 3 años se comparó la eficacia de Prolia a alendronato. Aquellas mujeres que empezaron a recibir Prolia tuvieron ganancias significativamente mayores en DMO en la espina lumbar (Prolia 3,03% frente a alendronato 1,85%), cadera total (1,90% frente a 1,05%), cuello femoral (1,40% frente a 0,41%), trocánter de cadera (2,95% frente a 1,90%) y 1/3 distal de radio (0,87% frente a 0,15%), en comparación con aquellos que continuaron recibiendo terapia con alendronato.

Además, se observaron reducciones adicionales en los marcadores de recambio óseo (reducción del 63% en la CTX sérica en el mes 1) en las mujeres que cambiaron al tratamiento con Prolia. Las mujeres que continuaron el tratamiento con alendronato no tuvieron reducciones adicionales en los marcadores de recambio óseo.

Histología

Cincuenta y tres muestras de biopsia ósea de cresta ilíaca se obtuvieron en el mes 24 y/o el mes 36 de 47 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con Prolia. También se obtuvieron quince muestras de biopsia de hueso después de 12 meses de tratamiento con Prolia de 15 mujeres posmenopáusicas con masa ósea baja que habían cambiado de la terapia previa con alendronato. Las evaluaciones histológicas en ambos estudios mostraron hueso de arquitectura y calidad normales, así como la disminución esperada en el recambio óseo en relación con el placebo. No hubo evidencia de defectos de mineralización, hueso tejido o fibrosis de la médula ósea. Cincuenta y nueve mujeres participaron en el subestudio de biopsia de hueso al mes 24 (N = 41) y/o mes 84 (N = 22) de la extensión del Estudio 1, lo que representa hasta 5 y 10 años de tratamiento con Prolia, respectivamente. Los resultados de la biopsia de hueso mostraron hueso de arquitectura y calidad normales sin evidencia de defectos de mineralización, hueso tejido o fibrosis de la médula ósea, así como la disminución esperada en el recambio óseo. En estudios de calidad ósea preclínica en monos tratados con Prolia a largo plazo, disminuciones similares en el recambio óseo se asociaron con una mejora en la resistencia ósea y la histología ósea normal. Estos datos preclínicos, junto con la histología ósea normal en mujeres posmenopáusicas, respaldan la conclusión de que después del tratamiento con Prolia, el hueso es de calidad normal. Los hallazgos de histomorfometría en el estudio de extensión en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis mostraron que los efectos antirresortivos de Prolia, medidos por la frecuencia de activación y las tasas de formación ósea, se mantuvieron a lo largo del tiempo.

Eficacia clínica en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con terapia de ablación hormonal de la pérdida ósea asociada con la deprivación androgénica

Se demostró la eficacia y seguridad de Prolia en el tratamiento de la pérdida ósea en el cáncer de próstata no metastásico recibiendo deprivación de andrógenos, en un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 3 años de duración. Todos los hombres tuvieron cáncer de próstata confirmado histológicamente, independientemente de la edad. Los hombres menores de 70 años de edad también tenían una puntuación-T de DMO en la columna lumbar, la cadera total o el cuello femoral < -1,0, o bien, antecedentes de alguna fractura osteoporótica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

Los 1.468 hombres enrolados se ubicaron entre 48 a 97 años de edad. Fueron asignados al azar para recibir inyecciones SC ya sea placebo (N = 734) o Prolia (N = 734), una vez cada 6 meses. Los hombres recibieron suplementación diaria de al menos 1.000 mg de calcio y 400 IU de vitamina D. La variable de eficacia primaria fue el cambio de porcentaje de DMO en la columna lumbar.

El tratamiento con Prolia incrementó significativamente la DMO en todos los sitios medidos a los 3 años. Prolia incrementó la DMO de la columna lumbar en 7,9%, la DMO de la cadera total en 5,7%, la DMO del cuello femoral en 4,9%, la DMO del trocánter de la cadera en 6,9%, la DMO del tercio distal del radio en 6,9%, y la DMO del cuerpo en general en 4,7% a lo largo de 3 años, en comparación con el placebo ($p < 0,0001$). Se observaron incrementos significativos en la columna lumbar, cadera total, cuello femoral y trocánter de la cadera tan pronto como al mes de tratamiento con Prolia. Se observaron efectos consistentes en la DMO de la columna lumbar, independientemente de la edad, la raza, la región geográfica, el peso /IMC, la DMO y el nivel de recambio óseo; la duración de la privación de andrógenos y la presencia de fracturas vertebrales al inicio.

Prolia redujo significativamente la incidencia de nuevas fracturas vertebrales a lo largo de 3 años, en comparación con el placebo. Las fracturas vertebrales se diagnosticaron con base en la evaluación de rayos-x realizada por dos radiólogos independientes.

El grupo de Prolia tuvo una menor incidencia de fracturas osteoporóticas en cualquier sitio en comparación con el placebo (placebo 7,2%, Prolia 5,2%, reducción del riesgo relativo de 28%) a lo largo de 3 años, sin embargo, la diferencia entre los grupos no fue estadísticamente significativa ($p = 0,1048$). El denosumab también redujo la incidencia por sujeto de más de una fractura osteoporótica en cualquier sitio a lo largo de 3 años en 72% (placebo 2,5% frente a denosumab 0,7%, $p = 0,0063$). comparado al placebo (riesgo relativo, 0,28; IC del 95%, 0,10 to 0,74; $p = 0,0063$).

Tratamiento de la pérdida ósea en mujeres sometidas a terapia con inhibidores de la aromatasa para el cáncer de mama

Se evaluaron la eficacia y seguridad de Prolia en el tratamiento de la pérdida ósea en mujeres con cáncer de mama no metastásico recibiendo terapia adyuvante con inhibidores de la aromatasa, en un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de 2 años de duración. Las mujeres tuvieron puntuaciones T basales de DMO entre -1,0 a -2,5 en la columna lumbar, la cadera total o el cuello femoral.

Las 252 mujeres enroladas estaban entre 35 a 84 años de edad. Las mujeres fueron distribuidas aleatoriamente para recibir inyecciones SC de placebo (n = 125) o de 60 mg de Prolia (n = 127) una vez cada 6 meses. Todas las mujeres recibieron suplementación diaria de calcio cuando menos 1.000 mg y 400 IU de vitamina D. La variable primaria de eficacia fue el cambio porcentual en la DMO de la espina lumbar.

El tratamiento con Prolia incrementó significativamente la DMO en todos los sitios clínicos medidos a 2 años. Prolia incremento la DMO en 7,6% en la columna lumbar, la DMO de la cadera total en 4,7%, la DMO del cuello femoral en 3,6%, la DMO del trocánter de la cadera en 5,9%, la DMO en el tercio distal del radio en 6,1% y la DMO en el cuerpo en general en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

4,2%. Se observaron incrementos significativos en la DMO de la espina lumbar en el primer mes posterior a la administración de la dosis inicial.

Se observaron efectos consistentes en la DMO de la columna lumbar, independientemente de la edad basal, la duración de la terapia con inhibidores de la aromatasas, el peso/IMC, el uso previo de quimioterapia, el uso previo de moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM, *por sus siglas en inglés*), y el tiempo transcurrido desde la menopausia.

Tratamiento de osteoporosis en hombres

La eficacia y seguridad de Prolia en el tratamiento de hombres con osteoporosis fue demostrada en un estudio multinacional randomizado de un año de duración, doble ciego, controlado con placebo en hombres con baja masa ósea, los que tenían un puntaje inicial de DMO entre -2,0 y -3,5 en la columna lumbar o cuello femoral. Hombres con puntaje T de DMO entre -1,0 y -3,5 en la columna lumbar o en el cuello femoral con historia previa de fracturas por fragilidad fueron también reclutados. Hombres con otras enfermedades (como artritis reumatoide, osteogénesis imperfecta, y enfermedad de Paget) o bajo terapias que pueden afectar los huesos fueron excluidos de este estudio.

Los 242 hombres reclutados en el estudio tenían un rango de edad entre 31 y 84 años y fueron randomizados y recibieron inyecciones subcutáneas de placebo (n = 121) o de Prolia 60 mg (n = 121) una vez cada 6 meses. Los pacientes también recibieron al menos 1.000 mg de calcio y al menos 800 IU de vitamina D como suplemento diario.

La variable de eficacia primaria fue el porcentaje de cambio de DMO en la columna lumbar al primer año. Las variables de eficacia secundarias incluidas son el porcentaje de cambio de DMO en cadera total, en trocánter de cadera, en cuello femoral y en el tercio distal del radio al año, y el cambio en el marcador CTX al día 15.

El tratamiento con Prolia aumentó significativamente la DMO desde el valor basal en la columna lumbar y en todos los sitios óseos medidos (fémur proximal, radio distal) al año 1. Prolia incrementó la DMO en la columna lumbar en 4,8%, la DMO en la cadera total en 2,0%, la DMO en el trocánter de cadera en 2,3%, la DMO en el cuello femoral en 2,2% y en el tercio distal del radio en 0,9%, con respecto al placebo.

El incremento de la DMO en la columna lumbar, cadera total, trocánter de cadera fue observado tempranamente a los 6 meses. Prolia incrementó la DMO en la columna lumbar en un 94,7% de los hombres con respecto al valor basal al año 1.

Se observaron efectos consistentes en la DMO de la columna lumbar con respecto al valor basal, independientemente de la edad, la raza, peso/índice de masa corporal (IMC), DMO, o nivel de recambio del hueso.

Histología ósea y histomorfometría

Un total de 29 biopsias óseas de cresta ilíaca fueron obtenidas de hombres con osteoporosis a los 12 meses (17 muestras del grupo de Prolia y 12 muestras del grupo placebo). La evaluación histológica cualitativa mostró arquitectura normal y calidad sin evidencia de defectos en la mineralización del hueso, hueso no laminar o fibrosis medular

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

en los pacientes tratados con Prolia. **Sin embargo, se desconocen las consecuencias a largo plazo de este grado de supresión de la remodelación ósea.**

Tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides

La eficacia y la seguridad de Prolia en el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides se demostraron en un estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, de doble simulación, de grupos paralelos, controlado por activos de 1 año, de 795 pacientes (70% mujeres y 30% hombres) de 20 a 94 años (edad media de 63,1 años) tratados con $\geq 7,5$ mg de prednisona oral diaria (o equivalente).

Se estudiaron dos subpoblaciones: glucocorticoides continuos ($\geq 7,5$ mg diarios de prednisona o su equivalente durante ≥ 3 meses antes de la inclusión en el estudio y la planificación para continuar el tratamiento durante un mínimo de 6 meses, $n = 505$) **y pacientes que iniciaban el tratamiento con glucocorticoides** ($\geq 7,5$ mg diarios de prednisona o su equivalente por < 3 meses antes de la inscripción en el estudio y la planificación para continuar el tratamiento durante un mínimo de 6 meses, $n = 290$). Dentro de cada subpoblación, la aleatorización se estratificó por sexo y los pacientes se asignaron al azar (1:1) para recibir ya sea 60 mg de Prolia por vía subcutánea una vez cada 6 meses ($n = 398$) o risedronato oral 5 mg una vez al día (control activo) ($n = 397$) **durante 2 años**. Todos los pacientes debían recibir suplementación diaria de al menos 1.000 mg de calcio y 800 UI de vitamina D por día.

Los pacientes inscritos < 50 años de edad debieron tener antecedentes de fractura osteoporótica. Los pacientes reclutados ≥ 50 años de edad que estaban en la subpoblación con glucocorticoides continuos debían tener una puntuación T de DMO inicial de $\leq -2,0$ en la columna lumbar, la cadera total o el cuello femoral; o una puntuación T de DMO $\leq -1,0$ en la columna lumbar, la cadera total o el cuello femoral y un historial de fractura osteoporótica.

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

En la subpoblación que continuó con glucocorticoides, Prolia demostró un incremento significativamente mayor en la DMO de la columna lumbar en comparación con risedronato al año (Prolia 4,4%, risedronato 2,3%) con una diferencia de tratamiento de 2,2% ($p < 0,001$). En la subpoblación que inició con glucocorticoides, Prolia demostró un incremento significativamente mayor en la DMO de la columna lumbar en comparación con risedronato al año (Prolia 3,8%, risedronato 0,8%) con una diferencia de tratamiento de 2,9% ($p < 0,001$).

Se observaron efectos consistentes en la DMO de la columna lumbar independientemente del género; raza, región geográfica; estado de la menopausia; y la edad basal, la puntuación T de la DMO de la columna lumbar y la dosis de glucocorticoides dentro de cada subpoblación.

Además, también se observaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el incremento porcentual medio de la DMO desde el inicio al año en la cadera total, cuello femoral y trocánter de cadera (ambas subpoblaciones) y tercio distal del radio (solo la subpoblación que continuo con glucocorticoides) (ver Tabla 4).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

Tabla 4. Cambio Porcentual en la DMO Desde el Inicio hasta 1 Año en Mujeres y Hombres con Osteoporosis Inducida por Glucocorticoides (Prolia frente Risedronato)

Subpoblación	Ubicación	Prolia Media (IC del 95%)	Risedronato Media (IC del 95%)	Media de Diferencia de Tratamiento (IC del 95%)	valor-p
Continuando con glucocorticoides	Columna lumbar	4,4 (3,8, 5,0) (N = 209)	2,3 (1,7, 2,9) (N = 211)	2,2 (1,4, 3,0)	< 0,001*
	Cadera total	2,1 (1,7, 2,5) (N = 217)	0,6 (0,2, 1,0) (N = 215)	1,5 (1,0, 2,1)	< 0,001*
	Cuello femoral	1,6 (1,0, 2,1) (N = 217)	0,6 (0,1, 1,1) (N = 215)	1,0 (0,3, 1,7)	0,004
	Trocánter de cadera	2,9 (2,2, 3,6) (N = 217)	1,1 (0,4, 1,8) (N = 215)	1,8 (0,8, 2,7)	< 0,001
	1/3 distal del radio	0,2 (-0,2, 0,6) (N = 217)	-0,6 (-1,1, -0,2) (N = 215)	0,8 (0,2, 1,4)	0,008
Iniciando con glucocorticoides	Columna lumbar	3,8 (3,1, 4,5) (N = 119)	0,8 (0,2, 1,5) (N = 126)	2,9 (2,0, 3,9)	< 0,001*
	Cadera total	1,7 (1,2, 2,2) (N = 119)	0,2 (-0,2, 0,7) (N = 128)	1,5 (0,8, 2,1)	< 0,001*
	Cuello femoral	0,9 (0,2, 1,7) (N = 119)	-0,2 (-1,0, 0,5) (N = 128)	1,1 (0,2, 2,1)	0,020
	Trocánter de cadera	3,0 (2,2, 3,8) (N = 119)	0,9 (0,1, 1,7) (N = 128)	2,1 (1,0, 3,2)	< 0,001
	1/3 distal del radio	-0,1 (-0,6, 0,5) (N = 120)	-0,5 (-1,0, 0,1) (N = 126)	0,4 (-0,4, 1,2)	0,35

* valor de p ajustado por multiplicidad dentro de cada subpoblación.

Histología ósea

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

Se obtuvieron muestras de biopsia de hueso de 17 pacientes (6 en el grupo de tratamiento de Prolia y 11 en el grupo de tratamiento con risedronato). Las evaluaciones de histología cualitativa mostraron una arquitectura y calidad normales sin evidencia de defectos de mineralización, tejido óseo o fibrosis de médula en pacientes tratados con Prolia.

Datos preclínicos de seguridad**Carcinogenicidad**

Aún no se evalúa el potencial carcinogénico del denosumab en estudios a largo plazo realizados en animales.

Mutagenicidad

Aún no se evalúa el potencial genotóxico del denosumab.

Toxicología en la reproducción***Trastorno de Fertilidad***

El denosumab no produjo efecto alguno en la fertilidad femenina ni en los órganos reproductivos de monos machos, a niveles de exposición ABC que fueron de 100 a 150 veces superiores al nivel de exposición en humanos que se logra al administrar subcutáneamente una dosis de 60 mg una vez cada 6 meses.

Embarazo

A niveles de exposición hasta 100 veces superiores al nivel de exposición en humanos, el denosumab no mostró indicios de afectar al feto en estudios de toxicidad en el desarrollo.

Farmacología en animales

El tratamiento a largo plazo (16 meses) de monos hembras ooforectomizadas, con dosis SC de denosumab de 25 ó 50 mg/kg administradas una vez al mes, se asoció con incrementos significativos en la masa, la densidad (DMO) y la fuerza de los huesos esponjosos y corticales consistente con los efectos farmacodinámicos esperados de una terapia antirresortiva. El tejido fue normal, sin indicios de defectos de mineralización, acumulación de osteoides o hueso no laminar.

Denosumab es un potente inhibidor de la resorción ósea vía inhibición del ligando RANK.

Los estudios de distribución tisular indicaron que denosumab no se une a tejidos conocidos por la expresión de otro miembro de la superfamilia de TNF, incluido el ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL).

El cambio del tratamiento durante 6 meses con alendronato a denosumab no ocasionó disminuciones significativas en el calcio sérico o tuvo efectos perjudiciales en la calidad y la resistencia ósea. Los parámetros de resistencia ósea en estos sitios se mantuvieron o mejoraron con la transición relativa al tratamiento continuo con alendronato. Se mantuvieron o se mejoraron la fuerza y la reducción en la resorción ósea de todos los sitios esqueléticos en monos que cambiaron de alendronato a denosumab.

Se observaron placas con crecimiento anormal en monos adolescentes que recibieron dosis SC de denosumab de 150 veces (dosis de 50 mg/kg) y 27 veces (dosis de 10 mg/kg)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

el nivel de exposición de área bajo la curva (ABC) en adultos humanos que reciben una dosis subcutánea de denosumab de 60 mg cada 6 meses tuvieron un crecimiento de placas anormales, lo cual es consistente con la actividad farmacológica del denosumab.

En monos cynomolgus expuestos *intra útero* a 50 mg/kg de denosumab, hubo un aumento de la mortalidad posnatal; crecimiento óseo anormal que resulta en una reducción de la resistencia ósea, hematopoyesis reducida y mala alineación dental; ausencia de ganglios linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento neonatal. Después de un período de recuperación desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad, los efectos sobre el hueso volvieron a la normalidad. La mineralización de mínima a moderada en tejidos múltiples se observó en un animal de recuperación. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal.

Dada la actividad biológica de denosumab en animales es específica de primates no humanos, la evaluación de ratones alterados genéticamente (noqueados) mediante el uso de inhibidores de la vía RANK/RANKL como la OPG-Fc proporcionó información adicional sobre las propiedades farmacodinámicas del denosumab. Ratones noqueados: carecen de RANK o RANKL (1) tienen ausencia de lactancia debido a la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lobuloalveolar durante el embarazo); (2) exhibían un deterioro en la formación de los nódulos linfáticos; y (3) exhibían una reducción en el crecimiento óseo y una falta de erupción de dientes. Se observaron cambios fenotípicos similares en un estudio corroborativo que se realizó en ratas de 2 semanas de edad que recibieron el inhibidor de RANKL OPG-Fc. Estos cambios fueron parcialmente reversibles en este modelo cuando la dosis con inhibidores de RANKL fue interrumpido.

CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

Lista de excipientes

(Incluir listado cualitativo de excipientes según lo autorizado en el registro sanitario)

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Vida de anaquel

La fecha de caducidad se indica en el empaque.

Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar refrigerado (2°C a 8°C).

No congelar.

Conservar la jeringa prellenada en la caja externa a fin de protegerla de la luz directa.

No agitar. Si se retira de refrigeración, Prolia debe conservarse a temperatura ambiente controlada (hasta 25°C) en su caja original y deberá utilizarse en un lapso de 30 días.

Naturaleza y contenido del empaque

Prolia es un producto estéril y libre de conservadores.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL**

Jeringa

Jeringa prellenada de uso único con aguja de acero inoxidable de calibre 27.

Tamaño de empaque de a una, presentada en un envase alveolado (jeringa prellenada con o sin protector de aguja) o en un empaque no alveolado (sólo jeringas prellenadas).

La cubierta de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco, el cual es un derivado del látex (*véase Instrucciones para su Uso/Manejo*).

Instrucciones para su Uso/Manejo

Las personas sensibles al látex no deben manipular el tapón de la aguja que se encuentra en la jeringas prellenadas para uso único, el cual contiene caucho natural seco (un derivado del látex).

Antes de su administración, se debe inspeccionar la solución de Prolia en cuanto a presencia de partículas y cambio de color. La solución no debe utilizarse si se encuentra turbia o cambia de color. No agitar.

Para evitar malestares en el sitio de la inyección, permita que la jeringa prellenada alcance la temperatura ambiente (hasta 25°C) antes de la inyección, e inyecte lentamente. Inyecte todo el contenido de la jeringa prellenada. Deseche cualquier medicamento remanente en la jeringa prellenada

En el folleto de información al paciente se incluyen las instrucciones para la autoadministración a través de una inyección subcutánea.

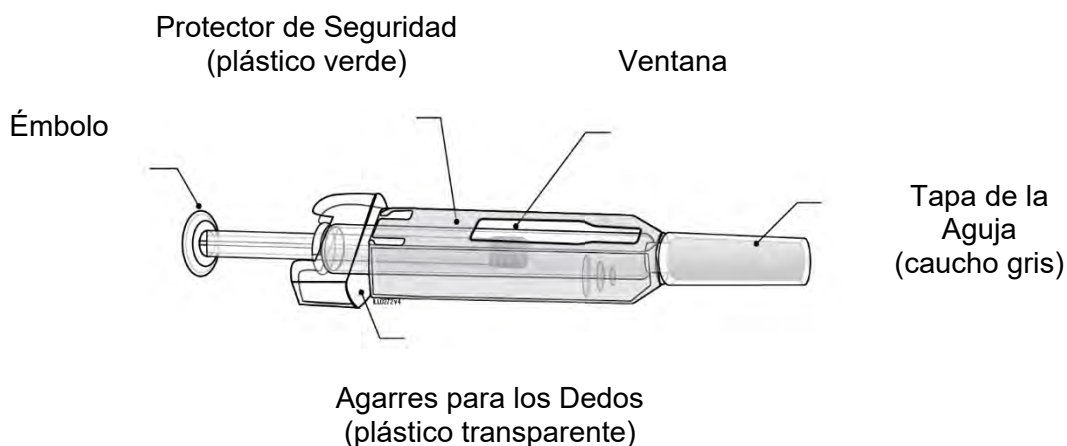
Se deberá desechar cualquier producto no utilizado o material de desecho, de conformidad con los requisitos locales. No todas las presentaciones se encuentran disponibles en todos los países.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL

INSTRUCCIONES PARA APLICAR UN INYECCIÓN CON LA JERINGA PRELLENADA DE PROLIA CON PROTECTOR DE SEGURIDAD MANUAL

IMPORTANTE: A fin de minimizar los piquetes accidentales con la aguja, la jeringa prellenada para uso único de Prolia tendrá una protección de seguridad de color verde; active manualmente la protección de seguridad después de aplicar la inyección.

NO deslice la protección de seguridad de color verde sobre la aguja antes administrar la inyección; se trabará en ese lugar y evitará la inyección.

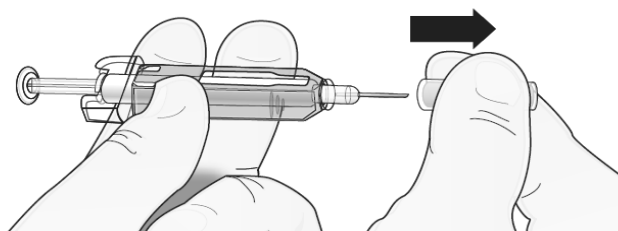


Active la protección de seguridad de color verde (deslícela sobre la aguja) después de aplicar la inyección.

La tapa de la aguja de color gris en la jeringa prellenada para uso único contiene caucho natural seco (un derivado del látex); las personas sensibles al látex no deben manipular la tapa.

Paso 1: Retire la Tapa de la Aguja de Color Gris

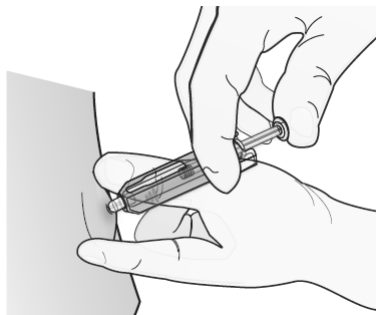
Retire la tapa de la aguja.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PROLIA SOLUCIÓN INYECTABLE 60 mg / mL**

Paso 2: Administre la Inyección

Inserte la aguja e inyecte todo el líquido.



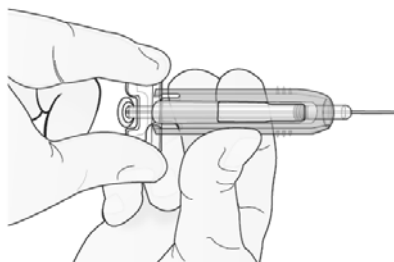
NO vuelva a colocar la tapa de la aguja de color gris en la aguja.

Paso 3: Deslice Inmediatamente la Protección de Seguridad de Color Verde Sobre la Aguja

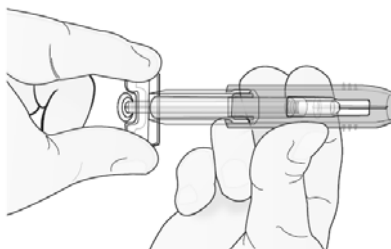
Con la aguja apuntando lejos de usted...

Sostenga la jeringa prellenada por el agarre de plástico transparente para los dedos con una mano. Después, con la otra mano, tome la protección de seguridad de color verde por su base y deslícela suavemente hacia la aguja hasta que quede asegurada en su lugar y/o usted escuche un “clic.” NO tome la protección de seguridad de color verde con mucha firmeza – se moverá fácilmente si usted la sostiene y la desliza suavemente.

Sostenga el agarre transparente para los dedos.



Deslice solamente el protector de seguridad de color verde sobre la aguja y asegúrela en su lugar. NO tome la protección de seguridad de color verde con mucha firmeza al momento de deslizarla sobre la aguja.



Deseche inmediatamente la jeringa y la tapa de la aguja en el contenedor de agujas más cercano. NO vuelva a colocar la tapa de la aguja en la jeringa usada.

Número de versión: CDS21

