

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.

Excipiente con 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 y en varones con riesgo elevado de fracturas. En mujeres posmenopáusicas 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 superior 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 (para consultar las recomendaciones respecto a la monitorización del calcio ver sección 4.4).

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 incluidos en la sección 6.1.

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

Hipocalcemia

Es importante identificar los pacientes con riesgo de hipocalcemia. La hipocalcemia debe corregirse mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda la monitorización clínica de los niveles de calcio antes de cada dosis, y en pacientes con predisposición a la hipocalcemia dentro de las dos semanas siguientes tras la administración de la dosis inicial. Si algún paciente presenta síntomas que hagan sospechar hipocalcemia durante el tratamiento (consultar los síntomas en la sección 4.8) se deben medir los niveles de calcio. Se debe animar a los pacientes a notificar los síntomas indicativos de hipocalcemia.

En el ámbito poscomercialización, se ha notificado hipocalcemia sintomática grave (ver sección 4.8), que ocurrió, en la mayoría de los casos, a las primeras semanas de iniciar el tratamiento, pero pueden ocurrir más tarde.

Infecciones cutáneas

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.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

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

La ONM se ha notificado frecuentemente 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 tratamiento previo con bisfosfonatos, edad avanzada, higiene bucal deficiente, procedimientos dentales invasivos (p. ej. extracciones dentales, implantes dentales, cirugía oral), y comorbilidades (p. ej. enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección), fumar, diagnóstico de cáncer con lesiones óseas, los tratamientos

concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y cuello).

Es importante evaluar los factores de riesgo para la ONM en los pacientes antes de iniciar el tratamiento. En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo apropiado antes de iniciar el tratamiento con Prolia.

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, a someterse a revisiones dentales rutinarias y a comunicar inmediatamente cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación durante el tratamiento con Prolia.

Durante el tratamiento, si es posible, los pacientes deben evitar procedimientos dentales invasivos.

En los pacientes que desarrollen ONM durante el tratamiento con Prolia, la cirugía dental puede empeorar su estado. El plan de manejo de cada paciente que desarrolle ONM se debe establecer en estrecha colaboración entre el médico que le trata y un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo que han contribuido.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con Prolia (ver sección 4.8). Las fracturas atípicas de fémur pueden ocurrir sin trauma o con trauma leve en la región subtrocantérea o diafisaria del fémur. Estos eventos se identifican mediante hallazgos radiográficos específicos. Las fracturas atípicas de fémur también se han notificado en pacientes que presentan ciertas comorbilidades (ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos fármacos (ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin tratamiento con terapia antirresortiva. Las fracturas similares notificadas en asociación con bisfosfonatos son a menudo bilaterales; por lo tanto se debe examinar el fémur contralateral en los pacientes tratados con Prolia que hayan sufrido una fractura de la diáfisis del fémur. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Prolia en los pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur hasta la evaluación del paciente en base a una evaluación individual del beneficio riesgo. Se debe aconsejar a los pacientes que si experimentan un dolor reciente o inusual en muslo, cadera o ingle durante el tratamiento con Prolia lo notifiquen. Los pacientes que presenten estos síntomas se deben evaluar para descartar una fractura femoral incompleta.

Caucho natural

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

Tratamiento concomitante con otros medicamentos que contengan denosumab

Los pacientes tratados con Prolia no deben ser tratados concomitantemente con otros medicamentos que contengan denosumab (para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos).

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia. Los riesgos de desarrollar hipocalcemia y elevaciones asociadas de hormona paratiroidea aumentan a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes es especialmente importante una adecuada ingesta de calcio, vitamina D y una monitorización regular del calcio, ver más arriba.

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

En un estudio de interacción, Prolia no modificó la farmacocinética de midazolam, que se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Esto indica que Prolia no debe modificar la farmacocinética de otros medicamentos metabolizados por CYP3A4.

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. La toxicidad reproductiva se ha observado en un estudio en macacos, que recibieron dosis de denosumab durante el embarazo con exposiciones sistémicas (AUC) 119 veces superiores a la dosis en humanos (ver sección 5.3).

No está recomendado el uso de Prolia en mujeres embarazadas.

Se anima a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con Prolia a inscribirse en el programa de Supervisión del Embarazo de Amgen. Los datos de contacto figuran en la sección 6 del prospecto – Información para el usuario.

Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. Los estudios en ratones manipulados genéticamente en los que se inactivó el RANKL mediante la eliminación de genes (“ratones knockout”) indican que la ausencia del RANKL (la diana de denosumab, ver sección 5.1) 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.

Se anima a las mujeres que estén en periodo de lactancia durante el tratamiento con Prolia a inscribirse en el programa de Supervisión de la Lactancia de Amgen. Los datos de contacto figuran en la sección 6 del prospecto – Información para el usuario.

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 del perfil de seguridad

En cinco ensayos clínicos de fase III controlados con placebo el perfil de seguridad global de Prolia fue similar en pacientes con osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión hormonal.

Se han observado casos poco frecuentes de celulitis; raramente se han observado casos de hipocalcemia, hipersensibilidad, osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur (ver sección 4.4 y sección 4.8 - descripción de las reacciones adversas seleccionadas) con Prolia.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de la Tabla 1 abajo, describen las reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos de Fase II y Fase III en pacientes con osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión hormonal; y/o de notificaciones espontáneas.

Para clasificar las reacciones adversas 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), basándose en tasas de incidencia bruta. 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 pacientes con osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de deprivación 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 sistema inmunológico	Raras Raras	Hipersensibilidad al medicamento ¹ Reacción anafiláctica ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia ¹
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas ¹
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Frecuentes	Estreñimiento Molestia abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Frecuentes	Erupción cutánea Eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Muy frecuentes Raras Raras	Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético ¹ Osteonecrosis mandibular ¹ Fracturas atípicas de fémur ¹

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 con una tasa de incidencia bruta del 1,2% para denosumab y del 0,7% para el grupo placebo. Aunque esta distribución desigual se identificó en un análisis combinado, no se identificó en un análisis estratificado.

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 ninguno de los dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibían tratamiento de privación hormonal, ni en el ensayo clínico de fase III controlado con placebo en varones con osteoporosis.

En el ámbito poscomercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática grave predominantemente en pacientes con riesgo incrementado de hipocalcemia que recibían Prolia, que ocurrieron, en la mayoría de los casos, a las primeras semanas de iniciar el tratamiento. Ejemplos de manifestaciones clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos con denosumab, los síntomas de hipocalcemia incluyeron parestesias o agarrotamiento muscular, contracciones, espasmos y calambres musculares.

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]); en varones con osteoporosis (placebo [0,8%, 1 de 120] frente a Prolia [0%, 0 de 120]) 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 mandibular

En ensayos clínicos en osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión hormonal (12347 pacientes, 9912 tratados \geq 1 año), la ONM se notificó raramente con Prolia (ver sección 4.4).

Fracturas atípicas de fémur

En el programa clínico en osteoporosis, se han notificado raramente casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados 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 o varones 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 o varones con osteoporosis y en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa.

Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el medicamento

En la experiencia postcomercialización se han notificado casos raros de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, incluyendo erupción cutánea, urticaria, edema facial, eritema, y reacciones anafilácticas en pacientes que recibían Prolia.

Dolor musculoesquelético

En pacientes que recibían Prolia en el ámbito poscomercialización, se han notificado casos de dolor musculoesquelético, incluyendo casos graves. En los ensayos clínicos, el dolor musculoesquelético fue muy frecuente tanto en el grupo de denosumab como en el grupo placebo. El dolor musculoesquelético que provocara la discontinuación del tratamiento fue poco frecuente.

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).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos. Denosumab 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 ≤ 0,05; **p = 0,0106 (*variable secundaria incluida en el ajuste multivariante*), ***p ≤ 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.

Estudio de extensión abierto en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas

Un total de 4.550 mujeres (2.343 con Prolia y 2.207 con placebo) que perdieron no más de una dosis de producto en investigación en el estudio pivotal anteriormente descrito y que completaron la visita del mes 36 del estudio, accedieron a ser incluidas en un estudio de extensión, abierto, de un solo brazo, multinacional, multicéntrico y de 7 años de duración para evaluar la seguridad y la eficacia de Prolia a largo plazo. Todas las mujeres incluidas en el estudio de extensión recibieron 60 mg de Prolia cada 6 meses, así como calcio (al menos 1 g) y vitamina D (al menos 400 UI) diariamente. En el mes 60 del estudio de extensión, después de 8 años de tratamiento con Prolia, la DMO del grupo a largo plazo ($n = 1.542$) había aumentado alrededor de un 18,4% en la columna lumbar, 8,3% en la cadera total, 7,8% en el cuello femoral y un 11,6% en el trocánter respecto al basal del estudio pivotal original. La incidencia de fracturas se evaluó como variable de seguridad. De los 4 a los 8 años, las tasas de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales no aumentaron con el tiempo; las tasas anuales fueron aproximadamente 1,1% y 1,3% respectivamente.

Durante el estudio de extensión se adjudicaron ocho casos de osteonecrosis mandibular (ONM) y dos casos de fracturas atípicas de fémur.

Tratamiento de la osteoporosis en varones

Se ha investigado la eficacia y seguridad de Prolia administrado una vez cada 6 meses durante 1 año en 242 hombres de entre 31-84 años. Los sujetos con $eGFR < 30$ ml/min/1,73 m² fueron excluidos del estudio. Todos los varones recibieron suplementos diarios de calcio (al menos 1.000 mg) y vitamina D (al menos 800 UI).

La variable principal de eficacia fue el porcentaje de cambio de la DMO en la columna lumbar, la eficacia en fracturas no fue evaluada. Prolia aumentó significativamente la DMO en todas las localizaciones medidas respecto a placebo a los 12 meses: 4,8% en la columna lumbar, 2,0% en la cadera total, 2,2% en el cuello femoral, 2,3% en el trocánter y 0,9% en el tercio distal del radio (en todos los casos $p < 0,05$). Prolia aumentó la DMO en la columna lumbar desde el valor basal en el

94,7% de los varones al cabo de 1 año. Se observaron aumentos significativos de la DMO en la columna lumbar, cadera total, cuello femoral y trocánter ($p < 0,0001$) alrededor de los 6 meses.

Histología ósea

La histología ósea se evaluó tras 1-3 años de tratamiento con Prolia en 62 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o con una masa ósea baja que eran naïve a tratamientos para la osteoporosis o que habían sido previamente tratadas con alendronato. Cuarenta y una mujeres participaron en el subestudio de biopsias óseas en el mes 24 del estudio de extensión. La histología ósea también se evaluó en 17 varones con osteoporosis tras 1 año de tratamiento con Prolia. Los resultados de la biopsia ósea 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 aromatas

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 $p < 0,0001$).

Población pediátrica

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 la pérdida ósea asociada con el tratamiento ablativo de las hormonas sexuales, y en los grupos de la población pediátrica por debajo de 2 años en el tratamiento de la osteoporosis. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración subcutánea de una dosis de 1,0 mg/kg, que se aproxima 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 de 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).

Biotransformación

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.

Eliminación

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.

No se observó acumulación o cambio 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 afecten 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.

Linealidad/No linealidad

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.

Insuficiencia renal

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.

Insuficiencia hepática

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.

Población pediátrica

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 fertilidad 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 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 un estudio en macacos que recibieron dosis de denosumab durante un periodo equivalente al primer trimestre del embarazo, que provocaron una exposición sistémica (AUC) hasta 99 veces superior a la dosis en humanos (60 mg cada 6 meses), no hubo evidencia de daño en la madre o el feto. En este estudio no se examinaron los ganglios linfáticos fetales.

En otro estudio en macacos, que recibieron dosis de denosumab durante el embarazo, con exposiciones sistémicas 119 veces superiores a la dosis en humanos (60 mg cada 6 meses), se observó un incremento de nacimientos de fetos muertos y de mortalidad postnatal; crecimiento anormal del hueso, que dio lugar a una resistencia ósea disminuida, reducción de la hematopoyesis, y mala alineación dental; ausencia de los ganglios linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento del recién nacido. No se ha establecido una dosis sin efecto adverso en la reproducción. Tras un período de 6 meses después del nacimiento, los cambios relacionados con el hueso, mostraron recuperación y no hubo ningún efecto en la dentición. Sin embargo, los efectos en los ganglios linfáticos y la mala alineación dental persistieron, y en un animal se observó una mineralización de mínima a moderada en múltiples tejidos (relación incierta con el tratamiento). No hubo evidencia de daño materno antes del parto; los efectos adversos maternos fueron poco frecuentes durante el parto. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal.

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. Estos cambios fueron parcialmente reversibles en este modelo cuando se suspendió la dosis con inhibidores del RANKL. 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

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

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.

El capuchón 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 la 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

EU/1/10/618/001
EU/1/10/618/002
EU/1/10/618/003

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

26 mayo 2010

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2014

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