

## *Comunicación dirigida a Profesionales Sanitarios*

Febrero de 2013

### ***Riesgo de fractura atípica de fémur con ▲ Prolia® (denosumab)***

Estimado Profesional Sanitario,

Amgen S.A. desea informarle acerca del riesgo de fractura atípica de fémur con el uso de denosumab.

#### Resumen

- Se han notificado raramente casos de fractura atípica de fémur en pacientes con osteoporosis posmenopáusica que están recibiendo Prolia® (denosumab)

#### Recomendaciones para los profesionales sanitarios

- **Durante el tratamiento con Prolia®, se debe aconsejar a los pacientes que comuniquen cualquier dolor nuevo o inusual en muslo, cadera o ingle. Los pacientes que presenten dichos síntomas deberán ser valorados para descartar una fractura femoral incompleta.**
- **A los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura diafisaria de fémur se les debe examinar el fémur contralateral.**
- **Mientras son evaluados, debe considerarse la interrupción del tratamiento con denosumab en los pacientes a los que se sospecha que puedan presentar una fractura atípica de fémur. Se debe realizar de forma individualizada una valoración sobre los riesgos y beneficios del tratamiento.**

Esta comunicación se envía de acuerdo con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Denosumab también está disponible como **Xgeva®**, para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos. **El riesgo de fractura atípica de fémur también existe para este producto.**

#### Información adicional acerca del problema de seguridad

Prolia® está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas y para el tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas.

Los casos de fractura atípica de fémur han sido confirmados en pacientes que recibieron Prolia® mientras participaban en el estudio abierto de extensión del ensayo pivotal de fase III de fracturas en osteoporosis posmenopáusica (FREEDOM). La duración de la exposición a Prolia® en el momento del diagnóstico de fractura atípica de fémur fue corta, de 2 años y medio. Estos

acontecimientos han ocurrido raramente ( $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ) tomando como base los 8.928 pacientes que han estado expuestos a Prolia<sup>®</sup> en estudios de pérdida ósea.

Las fracturas atípicas de fémur son las fracturas subtrocantéreas o diafisarias que ocurren con poco o ningún traumatismo previo. Estos acontecimientos se caracterizan por presentar un aspecto característico en los estudios radiológicos, incluyendo una única fractura transversal u oblicua con rotura de la corteza y engrosamiento cortical difuso de la diáfisis femoral proximal<sup>1</sup>. Estas fracturas pueden ocurrir bilateralemente. Se ha comunicado un aumento del riesgo de fracturas atípicas de fémur con bisfosfonatos, otra clase de tratamiento antirresortivo para la osteoporosis postmenopáusica<sup>1,2</sup>. Como resultado, Amgen ha evaluado las potenciales fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con Prolia<sup>®</sup> en los ensayos clínicos y en el ámbito postcomercialización.

Para comunicar esta información relevante, se actualizarán las secciones de advertencias y reacciones adversas de la ficha técnica, para informar a los profesionales sanitarios del riesgo de fractura atípica de fémur.

La información detallada de denosumab está disponible en la página web de la EMA: <http://www.ema.europa.eu>.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas con el uso de Prolia<sup>®</sup>

Recuerde que debe notificar cualquier sospecha de reacción adversa tras el uso de Prolia<sup>®</sup> (denosumab) al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente del Sistema Español de Farmacovigilancia o bien a través de la página web [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es). Adicionalmente, también puede notificarlas al Departamento de Farmacovigilancia de Amgen en España (Tel.: 900 850 153).

#### Información adicional sobre esta comunicación

Si desea realizar alguna pregunta o requiere información adicional sobre la seguridad de Prolia<sup>®</sup> (denosumab), por favor contacte con el Servicio de Información Médica de Amgen en España (Tel. 900 850 153).

Un cordial saludo,



Dr. José Luis Motellón  
Director Médico  
Amgen S.A.

#### **Anexo: Texto revisado de la Ficha Técnica y Prospecto.**

1. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrocantèric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society of Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2010;25:2267-2294.
2. Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis — where do we go from here? *N Engl J Med.* 2012;366:2048-2051

## 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 con riesgo elevado de fracturas. Prolia reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

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

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

La dosis recomendada de Prolia es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte 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 (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

#### *Pacientes de edad avanzada (edad $\geq$ 65)*

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

#### *Población pediátrica*

Prolia no está recomendado en pacientes pediátricos (edad < 18) ya que no se ha establecido la seguridad y la eficacia de Prolia en estos pacientes. La inhibición del RANK/ligando del RANK (RANKL) en estudios con animales se ha asociado con la inhibición del crecimiento óseo y con la falta de aparición de la dentición (ver también la sección 5.3).

#### Forma de administración

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

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

### 4.3 Contraindicaciones

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

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

En el ámbito poscomercialización, se ha notificado hipocalcemia sintomática grave (ver sección 4.8).

###### *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)*

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

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

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

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

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

###### *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).

##### 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 cuatro ensayos clínicos fase III controlados con placebo el perfil de seguridad global de Prolia fue similar en mujeres posmenopáusicas 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 y osteonecrosis mandibular; y casos raros de fracturas atípicas de fémur (ver sección 4.4 y sección 4.8 - descripción de las reacciones adversas seleccionadas) con Prolia.

##### Lista tabulada 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 acontecimientos al cabo de 1 año. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación de órganos.

**Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal**

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Infección del tracto urinario Infección del tracto respiratorio superior Diverticulitis <sup>1</sup> Celulitis <sup>1</sup> Infección del oído
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad al medicamento <sup>1</sup>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia <sup>1</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas <sup>1</sup>
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Poco frecuentes	Erupción cutánea Eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes Raras Raras	Dolor en las extremidades Osteonecrosis mandibular <sup>1</sup> Fracturas atípicas de fémur <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Hipocalcemia*

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

En el ámbito poscomercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática grave en pacientes con riesgo incrementado de hipocalcemia que recibían Prolia.

##### *Infecciones cutáneas*

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

##### *Osteonecrosis mandibular*

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

##### *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 con osteoporosis o en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasas, 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 deprivación androgénica, se observó una distribución desigual del número de casos de diverticulitis como reacción adversa (1,2% denosumab, 0% placebo). La incidencia de diverticulitis fue comparable entre ambos grupos de tratamiento en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa.

### 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 y eritema en pacientes que recibían Prolia.

### Otras poblaciones especiales

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

## **4.9 Sobredosis**

No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos. 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)**

	Proporción de mujeres con fractura (%)		Reducción del riesgo	Reducción del riesgo
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 (%) <sup>+</sup>		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 <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>	8,0	6,5	1,5 (0,3-2,7)	20 (5-33)**
Fractura mayor no vertebral <sup>3</sup>	6,4	5,2	1,2 (0,1-2,2)	20 (3-34)*
Fractura osteoporótica mayor <sup>4</sup>	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 ≤ -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 posmenopáusica

Un total de 4.550 pacientes (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 todas las visitas del estudio, accedieron a ser incluidos 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. En el mes 24 del estudio de extensión, después de 5 años de tratamiento con denosumab, la DMO del grupo a largo plazo aumentó alrededor de un 13,8% en la columna lumbar, 7,0% en la cadera total, 6,2% en el cuello femoral y un 9,7% en el trocánter respecto al basal del estudio pivotal original. La incidencia de fracturas se evaluó como variable de seguridad: el tratamiento continuado con Prolia mantuvo una baja incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales en los años 4 y 5 (la tasa anual de nuevas fracturas vertebrales fue del 1,4% en ambos años, mientras que el 1,4% y el 1,1% de los pacientes tuvieron una fractura no vertebral en los años 4 y 5 respectivamente). Durante los 25 primeros meses del estudio ocurrieron tres casos de osteonecrosis mandibular (ONM), dos casos en el grupo de tratamiento *de novo* y un caso en el grupo de tratamiento a largo plazo, todos los casos se resolvieron.

#### 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. Los resultados de la biopsia ósea de ambos estudios mostraron unos huesos de calidad y estructura normales sin indicios de defectos de mineralización, hueso amorfo o fibrosis medular.



### Tratamiento de la pérdida ósea asociada a la deprivación androgénica

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

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

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

### Tratamiento de la pérdida ósea asociada al tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasas

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 los trastornos de la menopausia y de otros trastornos de la perimenopausia y en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento ablativo de las hormonas sexuales. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### 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 ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de 6  $\mu\text{g/ml}$  (intervalo 1-17  $\mu\text{g/ml}$ ) 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  $C_{m\acute{a}x}$ , 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  $C_{m\acute{a}x}$ . 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**

12 febrero 2013

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