



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DENOSUMAB
PROLIA 60 mg/ml
SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRELLENADA P.B.1.318

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA SUBCUTANEA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas. Otros fármacos que afectan la estructura ósea y la mineralización.

Código ATC: M05BX04

3.1. Farmacodinamia

El RANKL se expresa como una proteína soluble o transmembrana. El RANKL es esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, el único tipo de célula responsable de la resorción ósea. El aumento de la actividad osteoclástica, estimulada por el RANKL, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea metastásica.

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.

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





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gov.ve>

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 Denosumab. 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.

3.2. Farmacocinética

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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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

3.3. Información preclínica 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

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 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.





4. INDICACIONES

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas.
Tratamiento de la pérdida ósea en pacientes sometidos a terapia antineoplásica con ablación hormonal para cáncer prostático o mamario.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos: 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Denosumab en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de edad avanzada (edad \geq 65)

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

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Prolia no se han establecido en pacientes pediátricos (edad $<$ 18).

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Vía subcutánea.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes (\geq 1/10)
- Frecuentes (\geq 1/100, $<$ 1/10)
- Poco frecuentes (\geq 1/1.000, $<$ 1/100)
- Raras (\geq 1/10.000, $<$ 1/1.000)
- Muy raras ($<$ 1/10.000)





- Frecuencia no conocida: notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio.

Infecciones e infestaciones

Frecuentes: Infección del tracto urinario, infección del tracto respiratorio superior.
Poco frecuentes: Diverticulitis, celulitis, infección del oído.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Hipersensibilidad al medicamento, reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Raras: Hipocalcemia.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Ciática.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Estreñimiento, molestia abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción cutánea, eccema, alopecia.
Poco frecuentes: Erupción liquenoide medicamentosa.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuentes Dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético.
Raras: Osteonecrosis mandibular, fracturas atípicas de fémur.
No conocida: Osteonecrosis del conducto auditivo externo.

"Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos".

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", www.inhrr.gob.ve".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

En un estudio de interacción, Denosumab no modificó la farmacocinética de midazolam, que se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Esto indica que





Denosumab 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).

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Se recomienda una ingesta adecuada de calcio y vitamina D en los pacientes que reciben el tratamiento con este tipo de producto, a no ser que presenten hipercalcemia.

Tras la interrupción del tratamiento, se deben monitorizar los signos y síntomas de hipercalcemia en los pacientes, considerar la evaluación periódica de la concentración de calcio en suero y reevaluar la necesidad de que el paciente reciba suplementos de calcio y vitamina D.

Realizar controles periódicos de pruebas de laboratorio (calcio, fósforo, fosfatasas alcalinas y creatinina) y densitometría ósea.

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 se deben medir los niveles de calcio. Se debe animar a los pacientes a notificar los síntomas indicativos de hipocalcemia.

En el ámbito pos-comercialización, 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.

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 de hormona paratiroidea asociadas aumentan a medida que aumenta el grado de insuficiencia





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

renal. En estos pacientes es especialmente importante una ingesta adecuada de calcio, vitamina D y un control regular del calcio.

Infecciones cutáneas: Los pacientes que reciban Denosumab pueden presentar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) que requieran hospitalización. 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 pacientes que reciben Prolia para la osteoporosis.

El inicio de tratamiento/nuevo periodo de tratamiento se debe retrasar en los pacientes que presenten lesiones no curadas y abiertas en el tejido blando de la boca. En pacientes con factores de riesgo concomitantes se recomienda la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo y una evaluación individual del beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con Denosumab.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM se deben considerar los siguientes factores de riesgo:

- Potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para los compuestos muy potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulativa de tratamiento de resorción ósea.
- Cáncer, comorbilidades (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), fumar.
- Tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello.
- Higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, enfermedad dental preexistente, procedimientos dentales invasivos, (p. ej. extracciones dentales).

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, a someterse a revisiones dentales rutinarias y a notificar inmediatamente cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación, o úlceras que no se curan o que supuran durante el tratamiento con Denosumab.

Mientras se esté en tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar únicamente después de considerarse detenidamente. Se deben evitar en periodos cercanos a la administración de Denosumab.

El plan de manejo de los pacientes que desarrollen 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Osteonecrosis del conducto auditivo externo: Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de Denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben Denosumab y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur: Se han notificado casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con Denosumab. 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 (p. ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos medicamentos (p. 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 Denosumab que hayan sufrido una fractura de la diáfisis del fémur. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con Denosumab 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 Denosumab lo notifiquen. Los pacientes que presenten estos síntomas se deben evaluar para descartar una fractura femoral incompleta.

8.2. Embarazo

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dura el tratamiento.

8.4. 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.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

8.5. 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.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula.
Hipocalcemia.

10. 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo

ADVERTENCIAS

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.
Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

