



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-45535564-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-45535564-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada PROLIA/DENOSUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 56.278.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2019-56404327-APN-DECBR#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma la firma MONTE VERDE S.A., solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada PROLIA/DENOSUMAB, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 56.278.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2019- 62794222-DECBR #ANMAT.

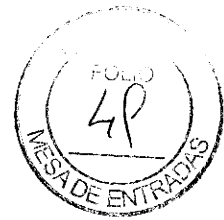
ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de Información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-62793229-APN-DECBR #ANMAT.

ARTICULO 4°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2019-45535564-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.22 16:58:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.22 16:58:22 -0300'



PROLIA®
Denosumab
Solución inyectable - Vía subcutánea
60 mg/mL

Fabricado en los Estados Unidos

Venta bajo receta

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada de **PROLIA** solución inyectable contiene:

Denosumab*	60 mg
Sorbitol	47 mg
Acetato de sodio ¹	1 mg
Polisorbato 20	0,1 mg
Agua para inyectable	c.s.p. 1 mL

¹ Por agregado de Hidróxido de Sodio para ajustar el pH a 5,2.

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

ACCIÓN TERAPÉUTICA

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

INDICACIONES

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fracturas. En mujeres post menopáusicas **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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**). En hombres con cáncer de próstata que reciben supresión hormonal, **PROLIA** reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas:

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 a 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 continuo. 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 estudios 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 post menopáusicas

Se investigó la eficacia y seguridad de **PROLIA** administrado una vez cada 6 meses durante 3 años en mujeres post menopáusicas (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% a 32,4%) para fracturas osteoporóticas mayores y del 7,22% (deciles: 1,4% a 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 ($p < 0,0001$) (Ver **Tabla 1**).

Tabla 1. 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 a 1 año	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0 a 2 años	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0 a 3 años	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – 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 (Ver **Tabla 2**).

Farm. KARINA A. FLORES
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Tabla 2. 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

¹Tasas de eventos basadas en estimaciones de Kaplan-Meier a los 3 años.

²Incluye fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales clínicas.

³Excluye las vertebrales, de cráneo, cara, mandíbula, metacarpo y falanges de manos y pies.

⁴Incluye pelvis, fémur distal, tibia proximal, costillas, húmero proximal, antebrazo y cadera.

⁵Incluye 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 estudios 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 post menopáusica

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 una sola rama, multinacional, multicéntrico y de 7 años de duración para evaluar la seguridad y la eficacia

Firma:  KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



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. Un total de 2.626 sujetos (58% de las mujeres incluidas en el estudio de extensión, es decir, el 34% de las mujeres incluidas en el estudio pivotal) completaron el estudio de extensión.

En los pacientes tratados con **PROLIA** durante 10 años, la DMO aumentó respecto al valor basal del estudio pivotal un 21,7% en la columna lumbar, 9,2% en la cadera total, 9,0% en el cuello femoral, 13,0% en el trocánter y 2,8% en el tercio distal del radio.

La incidencia de fracturas se evaluó como variable de seguridad. De los 4 a los 10 años, las tasas de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales no aumentaron con el tiempo; las tasas anuales fueron aproximadamente 1,0% y 1,3% respectivamente.

Durante el estudio de extensión ocurrieron trece casos adjudicados de osteonecrosis de la mandíbula (ONM) y dos casos adjudicados de fracturas femorales atípicas.

Tratamiento de osteoporosis en hombres

Se ha investigado la eficacia y seguridad de **PROLIA** administrado una vez cada 6 meses durante 1 año en 242 hombres entre 31 y 84 años de edad. Los sujetos con un VFG (Volumen de Filtrado Glomerular) < 30 mL/min/1,73 m² fueron excluidos del estudio. Todos los hombres 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 hombres 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

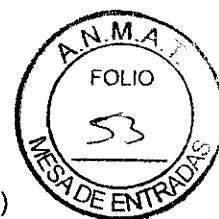
La histología ósea se evaluó tras 1 a 3 años de tratamiento con **PROLIA** en 62 mujeres post menopáusicas con osteoporosis o con una masa ósea baja sin tratamiento previo para la osteoporosis o que habían sido previamente tratadas con alendronato. Cincuenta y nueve mujeres participaron en el subestudio de biopsias óseas en el mes 24 ($n = 41$) y/o en el mes 84 ($n = 22$) del estudio de extensión en mujeres post menopáusicas con osteoporosis. La histología ósea también se evaluó en 17 hombres 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. Los hallazgos histomorfométricos en el estudio de extensión en mujeres post menopáusicas con osteoporosis mostraron que el efecto antiresortivo de **PROLIA**, medido por la frecuencia de activación y la tasa de formación ósea, se mantuvieron con el tiempo.

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

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

PROLIA demostró una reducción significativa del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales: Un



85% (reducción del riesgo absoluto del 1,6%) al año, un 69% (reducción del riesgo absoluto del 2,2%) a los 2 años y un 62% (reducción del riesgo absoluto del 2,4%) a los 3 años (en todos los casos $p < 0,01$).

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

Se ha investigado la eficacia y seguridad de **PROLIA** administrado una vez cada 6 meses durante 2 años, en mujeres con cáncer de mama no metastásico (252 mujeres de entre 35 y 84 años) y con puntuaciones T basales de la DMO entre -1,0 y -2,5 en la columna lumbar, la cadera total o el cuello femoral. Todas recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1.000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

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

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico con glucocorticoides

Se han investigado la eficacia y seguridad de **PROLIA** en 795 pacientes (70% mujeres y 30% hombres) de entre 20 y 94 años tratados con $\geq 7,5$ mg diarios de prednisona (o equivalente) por vía oral.

Se estudiaron dos subpoblaciones: pacientes que continuaban el tratamiento con glucocorticoides ($\geq 7,5$ mg diarios de prednisona o su equivalente durante ≥ 3 meses antes de su inclusión en el estudio; $n = 505$) y pacientes que iniciaban el tratamiento con glucocorticoides ($\geq 7,5$ mg diarios de prednisona o su equivalente durante < 3 meses antes de su inclusión en el estudio; $n = 290$). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir **PROLIA** 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses o 5 mg de risedronato por vía oral una vez al día (control activo) durante 2 años. Los pacientes recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1.000 mg) y vitamina D (como mínimo 800 UI).

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

En la subpoblación que continuaba el tratamiento con glucocorticoides, **PROLIA** demostró un aumento mayor de la DMO en la columna lumbar comparado con risedronato al año (**PROLIA** 3,6%, risedronato 2,0%; $p < 0,001$) y a los 2 años (**PROLIA** 4,5%, risedronato 2,2%; $p < 0,001$). En la subpoblación que iniciaba el tratamiento con glucocorticoides, **PROLIA** demostró un aumento mayor de la DMO en la columna lumbar comparado con risedronato al año (**PROLIA** 3,1%, risedronato 0,8%; $p < 0,001$) y a los 2 años (**PROLIA** 4,6%, risedronato 1,5%; $p < 0,001$).

Además, **PROLIA** demostró un aumento porcentual medio significativamente superior en la DMO desde el inicio comparado con risedronato en la cadera total, el cuello femoral y el trocánter de la cadera.

El estudio no fue diseñado para demostrar una diferencia en las fracturas. Al año, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales por paciente fue del 2,7% (denosumab) comparado con el 3,2% (risedronato). La incidencia de fracturas no vertebrales por paciente fue del 4,3% (denosumab) frente al 2,5% (risedronato). A los 2 años, las cifras correspondientes fueron del 4,1% frente al 5,8% en cuanto a nuevas fracturas vertebrales y del 5,3% frente al 3,8% en cuanto a fracturas no vertebrales. La mayoría de las fracturas se produjeron en la subpoblación que continuaba el tratamiento con glucocorticoides.

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 a 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 $\mu\text{g/mL}$ a 17 $\mu\text{g/mL}$) se produjeron a los 10 días (intervalo 2 a 28 días).

Biotransformación

Denosumab está compuesto únicamente por 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 depuración 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 a 52 días) durante un período de 3 meses (intervalo 1,5 a 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 a 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 clearance 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

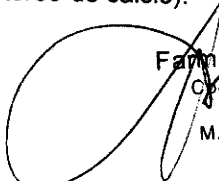
La dosis recomendada de **PROLIA** es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte posterior del brazo.

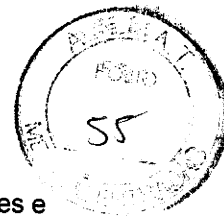
Los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Los pacientes tratados con **PROLIA** deben recibir el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES** para consultar las recomendaciones relacionadas al monitoreo de calcio).


Firma: KARINA A. FLORES
OP-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



No se dispone de datos sobre pacientes en tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides e insuficiencia renal grave (Tasa de Filtración Glomerular < 30 mL/min).

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

Pacientes de edad avanzada (edad ≥ 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 **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**).

Forma de administración

Vía subcutánea.

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

Para consultar las instrucciones de uso, manipulación y eliminación, ver **INSTRUCCIONES DE USO**.

CONTRAINDICACIONES

Hipocalcemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Embarazo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 el monitoreo clínico de los niveles de calcio antes de cada dosis y, en pacientes con predisposición a la hipocalcemia, dentro de las dos semanas posteriores a la administración de la dosis inicial. Si algún paciente presenta síntomas que hagan sospechar hipocalcemia durante el tratamiento (Ver **REACCIONES ADVERSAS** para consultar los síntomas) deben medirse los niveles de calcio. Los pacientes deben ser estimulados a reportar los síntomas indicativos de hipocalcemia.

En la vigilancia post-comercialización, se ha reportado hipocalcemia sintomática severa (Ver **REACCIONES ADVERSAS**), que ocurrió, en la mayoría de los casos, en las primeras semanas de inicio del tratamiento, pero pueden ocurrir más tarde.

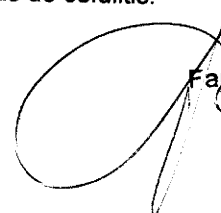
El tratamiento concomitante con glucocorticoides es un factor de riesgo de hipocalcemia adicional.

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

Infecciones cutáneas

Los pacientes que reciban **PROLIA** pueden presentar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) que requieran hospitalización (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Debe recomendarse a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata, si presentan signos o síntomas de celulitis.


Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

En raras ocasiones, se han reportado casos de ONM en pacientes que reciben **PROLIA** para la osteoporosis (ver **REACCIONES ADVERSAS**).

El inicio del 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 **PROLIA**. 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 la dosis acumulativa del tratamiento de resorción ósea;
- Cáncer, comorbilidades (por ejemplo, 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, historia de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos por ejemplo extracciones dentales.

Se debe estimular a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, a realizarse chequeos dentales rutinarios, y a reportar inmediatamente cualquier síntoma oral tal como movilidad dental, dolor o inflamación o úlceras que no se curan o que supuran durante el tratamiento con **PROLIA**. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar únicamente después de considerarlos detenidamente y se deben evitar en periodos cercanos a la administración de **PROLIA**. El plan de manejo de los pacientes que desarrollen ONM debe establecerse en estrecha colaboración entre el médico tratante y un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento hasta que se resuelva la condición y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo contribuyentes.

Fracturas atípicas del fémur

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes tratados con **PROLIA** (Ver **REACCIONES ADVERSAS**). Las fracturas femorales atípicas 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 femorales atípicas han sido reportadas también en pacientes que presentan ciertas comorbilidades (por ejemplo: deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatasa), y con el uso de ciertos medicamentos (por ejemplo: bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos han ocurrido también sin tratamiento antiresortivo. Las fracturas similares reportadas en asociación con bifosfonatos 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. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con **PROLIA** en los pacientes con sospecha de fractura femoral atípica hasta la evaluación del paciente en base a un asesoramiento individual del riesgo beneficio. 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 deben ser evaluados para descartar una fractura femoral incompleta.

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 esqueléticos relacionados en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos o para el tratamiento de tumores óseos de células gigantes en adultos o adolescentes con esqueleto maduro).

Fracturas vertebrales múltiples (MVF) después de la interrupción del tratamiento con PROLIA

Las fracturas vertebrales múltiples (MVF) pueden ocurrir después de la interrupción del tratamiento con **PROLIA**, particularmente en pacientes con antecedentes de fracturas vertebrales. Aconseje a los pacientes que no interrumpan el tratamiento con **PROLIA** sin el consejo de su médico. Evalúe el beneficio/riesgo individual antes de interrumpir el tratamiento con **PROLIA**. Si se interrumpe el tratamiento con **PROLIA**, considere la posibilidad de realizar una transición a una terapia antiresortiva alternativa.



Caucho natural

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

Advertencias sobre los excipientes

Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y de la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

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

Interacciones

En un estudio de interacción, **PROLIA** no modificó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado 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 post menopáusicas 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).

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

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 ha 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. En los ratones *knockout* carentes de RANK o RANKL 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 período 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 periodo 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 **Fertilidad, embarazo y lactancia**) 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 mg/kg 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de denosumab en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**).

No se recomienda el uso de **PROLIA** en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe recomendar a las mujeres no quedarse embarazadas durante el tratamiento con **PROLIA** y al menos 5 meses después. Cualquier efecto de **PROLIA** es probable que sea mayor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, ya que los anticuerpos monoclonales pasan a través de la placenta de forma lineal a medida que el embarazo progresa, y la mayor cantidad pasa durante el tercer trimestre.

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 **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**) durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posparto (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**). La decisión entre no amamantar o no seguir el tratamiento con **PROLIA** debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el recién nacido/lactante y las ventajas del tratamiento con **PROLIA** para la mujer.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En cinco estudios 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.

Las reacciones adversas más frecuentes con **PROLIA** (observadas en más de 1 de cada 10 pacientes) son dolor musculoesquelético y dolor en las extremidades. Se han observado casos poco frecuentes de celulitis; raramente se han observado casos de hipocalcemia, hipersensibilidad, osteonecrosis de la mandíbula y fracturas femorales atípicas (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS - Descripción de las reacciones adversas seleccionadas**) en pacientes que reciben **PROLIA**.

F. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Tabla de reacciones adversas

Los datos de la **Tabla 3** abajo, describen las reacciones adversas notificadas en estudios 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 (Ver **Tabla 3**): muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $\leq 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación de órganos.

Tabla 3. Reacciones adversas reportadas en pacientes con osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión hormonal.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario
	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Poco frecuentes	Diverticulitis ¹
	Poco frecuentes	Celulitis ¹
	Poco frecuentes	Infección del oído
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad al medicamento ¹
	Raras	Reacción anafiláctica ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia ¹
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Frecuentes	Eccema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético ¹
	Poco frecuentes	Fracturas vertebrales múltiples ¹
	Raras	Osteonecrosis de la mandíbula ¹
	Raras	Fracturas femorales atípicas ¹

¹ Ver **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.**

En un análisis combinado de datos de todos los estudios 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 estudios clínicos de Fase III controlados con placebo en mujeres post menopáusicas con osteoporosis, aproximadamente el 0,05% (2 de 4.050) de las pacientes presentaron una disminución

Firma: KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

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 estudios clínicos de Fase III controlados con placebo en pacientes sometidos a supresión hormonal, ni en el estudio clínico de Fase III controlado con placebo en hombres con osteoporosis. En la vigilancia post-comercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática severa 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 la hipocalcemia sintomática severa incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). En los estudios clínicos con denosumab, los síntomas de hipocalcemia incluyeron parestesias o rigidez muscular, contracciones, espasmos y calambres musculares.

Infecciones cutáneas

En estudios 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 post menopáusicas con osteoporosis (placebo [1,2%, 50 de 4.041] frente a **PROLIA** [1,5%, 59 de 4.050]); en hombres con osteoporosis (placebo [0,8%, 1 de 120] frente a **PROLIA** [0%, 0 de 120]); en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión 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 post menopáusicas con osteoporosis que recibían placebo, en comparación con el 0,4% (16 de 4.050) de las mujeres que recibían **PROLIA**. Estos casos fueron principalmente celulitis. Las infecciones cutáneas notificadas como reacciones adversas graves fueron similares en el grupo placebo (0,6%, 5 de 845) y en el de **PROLIA** (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y próstata.

Osteonecrosis de la mandíbula

La ONM ha sido notificada en raras ocasiones, en 16 pacientes, en estudios clínicos en osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o de próstata sometidos a supresión hormonal incluyendo un total de 23.148 pacientes (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**). Trece de estos casos de ONM ocurrieron en mujeres post menopáusicas con osteoporosis durante la extensión del estudio clínico de Fase III, después de haber recibido tratamiento con **PROLIA** durante 10 años (0,3%; < 0,1 casos por 100 pacientes-año). La incidencia de ONM fue del 0,04% a los 3 años, del 0,06% a los 5 años y del 0,44% a los 10 años de tratamiento con **PROLIA**. El riesgo de ONM incrementó con la duración de la exposición a **PROLIA**.

Fracturas femorales atípicas

En el programa de estudio clínico en osteoporosis, se han reportado raramente casos de fracturas femorales atípicas en pacientes tratados con **PROLIA** (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Diverticulitis

En un único estudio 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 post menopáusicas o en hombres 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 vigilancia post-comercialización, 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 la vigilancia post-comercialización, se han notificado casos de dolor musculoesquelético, incluyendo casos severos. En los estudios 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.



MVF después de la interrupción del tratamiento con PROLIA

En el programa de ensayo clínico de osteoporosis, se informaron fracturas vertebrales múltiples de forma poco común en pacientes después de la interrupción del tratamiento con **PROLIA**, particularmente en aquellos con antecedentes de fractura vertebral.

Otras poblaciones especiales

En los estudios clínicos, los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance 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 severa o en diálisis tomen una cantidad adecuada de calcio y vitamina D (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante el reporte de sospecha de reacciones adversas luego de la autorización del medicamento. Esto permite el monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo de un medicamento. Se solicita a los médicos que reporten cualquier reacción adversa sospechada a través del teléfono (011) 4509-7100.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas

Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

Optativamente a otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES

PROLIA se presenta en jeringa prellenada con protector de aguja conteniendo 1 mL de solución.

CONSERVACIÓN

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

No congelar. No agitar excesivamente.

Conservar la jeringa prellenada en su envase para protegerla de la luz.

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

INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

La solución 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 prellenada alcance la temperatura ambiente (hasta 25°C) antes de inyectarla y realice la inyección lentamente. Inyecte todo el contenido de la jeringa prellenada. Deseche cualquier resto de medicamento de la jeringa prellenada.

Cualquier medicamento no utilizado o el material de desecho deben ser dispuestos de acuerdo con los requerimientos locales.



INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN DE PROLIA JERINGA PRELLENADA CON PROTECTOR MANUAL DE LA AGUJA

Esta sección contiene información sobre cómo autoadministrarse una inyección de **PROLIA**. Es importante que usted o la persona que lo cuida no aplique la inyección a menos que haya recibido capacitación por su médico o profesional de la salud. Siempre lave sus manos antes de cada inyección. Si tiene preguntas acerca de cómo inyectar, por favor pida apoyo de su médico o profesional de la salud.

Antes de iniciar

Lea por completo las instrucciones antes de utilizar la jeringa prellenada.

NO use la jeringa prellenada si la cubierta de la aguja se ha removido.

¿Cómo usar la jeringa prellenada de PROLIA?

Su médico le ha prescrito **PROLIA** en jeringa prellenada para inyectarla en el tejido justo debajo de la piel (subcutáneo). Usted debe inyectar el contenido completo (1 mL) de la jeringa prellenada de **PROLIA** tal como le fue instruido por su médico.

Implementos:

Para aplicar la inyección, necesitará:

1. Una jeringa prellenada de **PROLIA** nueva; y
2. Algodón impregnado de alcohol o similar.

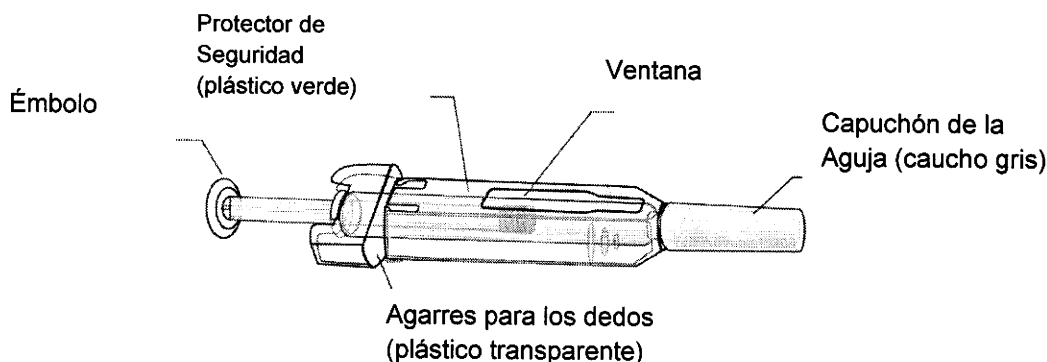
¿Qué hacer antes de administrar la inyección subcutánea de PROLIA?

1. Retirar la jeringa prellenada del refrigerador.
NO sujete la jeringa prellenada por el émbolo o la cubierta de la aguja. Esto puede dañar el dispositivo.
2. Debe dejar la jeringa prellenada fuera del refrigerador para que alcance la temperatura ambiente. Esto hará que la inyección sea más agradable.
NO calentar de ninguna otra forma, por ejemplo, en horno de microondas o en agua caliente.
NO dejar la jeringa expuesta a la luz del sol directa.
3. **NO** agitar excesivamente la jeringa prellenada.
4. **NO** retirar la cubierta de la aguja de la jeringa prellenada hasta que esté listo para la inyección.
5. Verificar la fecha de vencimiento en la etiqueta de la jeringa prellenada (Vto.:).
NO usar si la fecha de vencimiento ha pasado del último día del mes que se muestra.
6. Verificar la apariencia de **PROLIA**. Esta debe ser una solución clara, incolora a ligeramente amarilla. La solución no se debe inyectar si se observa que contiene partículas, o presenta alteración de la coloración, o está turbia.
7. Encuentre un lugar cómodo, estable, con una superficie limpia y coloque todos los implementos a su alcance.
8. Lávese muy bien las manos.

IMPORTANTE: Con el fin de minimizar los pinchazos accidentales, la jeringa prellenada de un solo uso de **PROLIA** tiene un protector de seguridad verde; activar manualmente el protector de seguridad luego de administrar la inyección.

Firma: KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 1582 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

NO deslice el protector de seguridad verde sobre la aguja antes de administrar la inyección; se bloqueará en su lugar e impedirá la inyección.

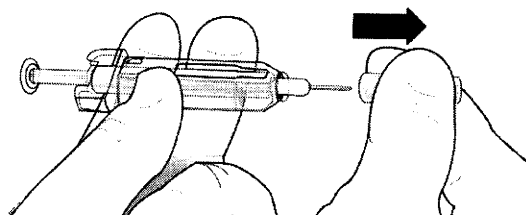


Activar el protector de seguridad verde (deslizar sobre la aguja) luego de la inyección.

El capuchón gris de la aguja en la jeringa prellenada de un solo uso contiene caucho natural seco (un derivado del látex); las personas sensibles al látex no deben manipular el capuchón.

Paso 1: Remover el Capuchón Gris de la Aguja

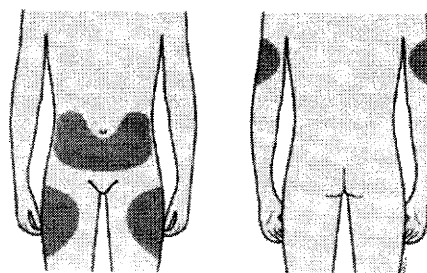
Remover el capuchón de la aguja.



Paso 2: Administre la Inyección

Los mejores lugares para inyectar son la parte superior de sus muslos y el abdomen.

La persona que lo cuida también puede usar el área externa de sus brazos superiores.



Desinfecte la piel con un algodón impregnado de alcohol y sujete (sin apretar) la piel entre los dedos pulgar e índice.

Introduzca la aguja totalmente dentro de la piel como le indicó su médico o profesional de la salud.

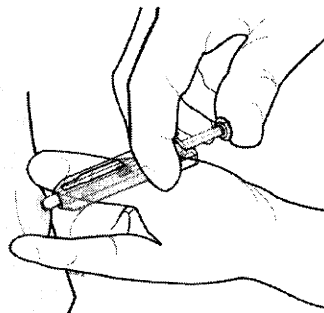
Inserte la aguja.

Empuje el émbolo con una presión constante **lenta**, mientras mantiene su piel sujeta.

Empuje el émbolo completamente hasta que haya inyectado toda la solución.

Retire la aguja y suelte su piel.

NO ponga nuevamente la cubierta en la aguja.

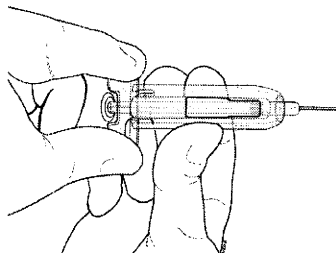


Paso 3: Deslice inmediatamente el protector de seguridad verde sobre la aguja

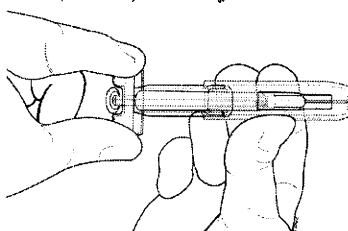
Con la **aguja apuntando lejos suyo...**

Sostenga la jeringa prellenada de los agarres para los dedos de plástico transparente con una mano. Luego, con la otra mano, agarre el protector de seguridad verde de su base y deslice suavemente hacia la aguja hasta que el protector de seguridad verde se trabe en su lugar y/o escuche un "clic". **NO** agarre el protector de seguridad verde muy firmemente – éste se moverá fácilmente si lo sostiene y desliza suavemente.

Sostener los agarres transparentes para los dedos.



Deslice suavemente el protector de seguridad verde sobre la aguja y trabe en su lugar. No agarre el protector de seguridad muy firmemente cuando lo deslice sobre la aguja.



Deseche inmediatamente la jeringa y la cubierta de la aguja en el contenedor de materiales cortopunzantes más cercano. **NO** ponga nuevamente la cubierta sobre la aguja de la jeringa usada.

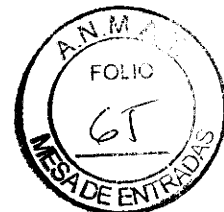
Si nota una mancha de sangre puede removerla suavemente con una torunda de algodón o paño. No frote el sitio de la inyección. Si lo necesita puede cubrir el sitio de la inyección con un vendaje.

Use la jeringa sólo para una inyección. **No use** el producto de **PROLIA** que quede en la jeringa.

Recuerde: Si tiene algún problema, no dude en acudir a su médico por ayuda.

Desecho de jeringas usadas

- **NO** tape de nuevo las jeringas usadas.



- Mantenga las jeringas usadas lejos del alcance y la vista de los niños.
- Las jeringas usadas deben desecharse de acuerdo con los requerimientos locales. Pregunte a su farmacéutico acerca de cómo desechar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudan a proteger el ambiente.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A LA DIRECCIÓN MÉDICA DE RAFFO – (011) 4509-7100.

CERTIFICADO NO: 56.278.

Directora Técnica: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

Fabricado en los Estados Unidos por:

Amgen Manufacturing Limited (AML),
State Road 31, Km 24.6, Juncos, PR 00777
USA.

Importado y Distribuido por:

MONTE VERDE S.A.
Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8.
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan.
Argentina

Fecha de última actualización: XX/XX/XXXX. Disp. N° XXXXXXXX.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX-2019-45535564

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 17 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.12 12:06:18 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.12 12:06:20 -0300'

INFORMACION PARA EL PACIENTE

PROLIA®
Denosumab
60 mg/mL Solución inyectable - Vía subcutánea



Fabricado en los Estados Unidos

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4. **Posibles reacciones adversas.**

Contenido del prospecto

1. Qué es **PROLIA** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar **PROLIA**
3. Cómo usar **PROLIA**
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de **PROLIA**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es **PROLIA** y para qué se utiliza

*Qué es **PROLIA** y cómo funciona*

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

El hueso es un tejido vivo que se renueva continuamente. Los estrógenos contribuyen a la conservación de la salud de los huesos. Después de la menopausia, el nivel de estrógenos desciende, lo que puede provocar que los huesos se vuelvan finos y frágiles. A la larga esto puede provocar una enfermedad llamada osteoporosis. La osteoporosis también puede ocurrir en hombres debido a varias causas incluyendo la edad y/o un nivel bajo de la hormona masculina, testosterona. También, se puede dar en pacientes en tratamiento con glucocorticoides. Muchos pacientes con osteoporosis no presentan síntomas, aunque siguen teniendo riesgo de fracturarse los huesos, sobre todo en la columna, la cadera y las muñecas.

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

*Para qué se utiliza **PROLIA***

PROLIA se utiliza para tratar:

- La osteoporosis posterior a la menopausia (post menopáusica) en mujeres y en hombres que tienen un riesgo incrementado de fractura (rotura de huesos), reduciendo el riesgo de fractura de la cadera, de la columna y en localizaciones que no son la columna.
- La pérdida ósea causada por la reducción del nivel hormonal (testosterona) como consecuencia de una operación quirúrgica o un tratamiento con medicamentos en pacientes con cáncer de próstata.
- La pérdida ósea resultante del tratamiento a largo plazo con glucocorticoides en pacientes que tienen riesgo elevado de fractura.


F. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



2. Qué necesita saber antes de empezar a usar PROLIA

No use PROLIA

- Si tiene niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia).
- Si es alérgico a denosumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección **6. Contenido del envase e información adicional**).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a usar **PROLIA**.

Durante el tratamiento con **PROLIA** usted podría desarrollar una zona inflamada y enrojecida en la piel, más frecuentemente en la parte inferior de la pierna, que nota caliente y sensible al tacto (celulitis), y que puede ir acompañada de fiebre. Informe a su médico inmediatamente si presenta cualquiera de estos síntomas.

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

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

Mientras está recibiendo **PROLIA** podría presentar niveles bajos de calcio en la sangre. Informe a su médico inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes síntomas: espasmos, contracciones o calambres musculares, y/o entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos, de los pies o alrededor de la boca, y/o convulsiones, confusión o pérdida de la conciencia.

Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas renales graves, insuficiencia renal, si ha necesitado someterse a diálisis, o si está tomando medicamentos llamados glucocorticoides (como prednisolona o dexametasona), ya que podrían incrementar el riesgo de tener niveles bajos de calcio en sangre si no toma suplementos de calcio.

En pacientes que reciben **PROLIA** para la osteoporosis se ha notificado en raras ocasiones (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) un efecto adverso llamado osteonecrosis de la mandíbula (ONM) (daño en el hueso de la mandíbula). La ONM también puede ocurrir después de interrumpir el tratamiento.

Es importante intentar prevenir el desarrollo de la ONM ya que puede ser una afección dolorosa que puede ser difícil de tratar. Para reducir el riesgo de desarrollar ONM, debe tomar algunas precauciones.

Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico o enfermero (profesional sanitario) si:

- Tiene algún problema en su boca o dientes como mala salud dental, enfermedad de las encías, o una extracción dental planeada;
- No recibe revisiones dentales periódicas o hace tiempo que no se ha sometido a una revisión dental;
- Es fumador (ya que puede incrementar el riesgo de problemas dentales);
- Ha estado tratado previamente con un bifosfonato (utilizado para prevenir o tratar trastornos óseos);
- Está tomando medicamentos llamados corticosteroides (como prednisolona o dexametasona);
- Tiene cáncer.

Su médico puede pedirle que se someta a una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con **PROLIA**. Durante el tratamiento con **PROLIA**, debe mantener una buena higiene bucal y someterse a revisiones dentales rutinarias. Si utiliza prótesis dental debe asegurarse de que esta se ajuste adecuadamente. Si está en tratamiento dental o va a someterse a una cirugía dental (p.ej. extracciones dentales), informe a su médico sobre su tratamiento dental e informe a su dentista que está en tratamiento con **PROLIA**.

Contacte a su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en su boca o dientes como dientes flojos, dolor o inflamación, o úlceras que no curan o que supuran, ya que podrían

Farm. **ARINA A. FLORES**
Co. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



ser síntomas de ONM.

Niños y adolescentes

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

Uso de PROLIA con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos. Es especialmente importante que informe a su médico si está en tratamiento con otro medicamento que contenga denosumab.

No debe usar **PROLIA** junto con otro medicamento que contenga denosumab.

Embarazo y lactancia

PROLIA no se ha probado en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedarse embarazada. No se recomienda el uso de **PROLIA** si está embarazada. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **PROLIA** y al menos 5 meses después de interrumpir el tratamiento con **PROLIA**.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con **PROLIA** o menos de 5 meses después de interrumpir el tratamiento con **PROLIA**, informe a su médico.

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

Si está en periodo de lactancia durante el tratamiento con **PROLIA**, por favor informe a su médico. Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

PROLIA contiene sorbitol

Este medicamento contiene 47 mg de sorbitol por cada ml de solución.

Si sigue una dieta pobre en sodio

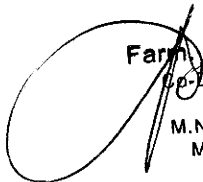
Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 60 mg, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo usar PROLIA

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

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

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

Firma:  **KARINA A. FLORES**
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Si olvidó usar PROLIA

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

Si interrumpe el tratamiento con PROLIA

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

Después de suspender el tratamiento con **PROLIA**, es posible que se presenten fracturas en la columna vertebral, especialmente si tiene antecedentes de huesos rotos en la columna vertebral. No deje de tomar **PROLIA** sin consultar primero con su médico. Si se detiene su tratamiento con **PROLIA**, analice otras opciones de tratamiento disponibles con su médico.

4. Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas los sufran.

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

Raramente, los pacientes que reciben **PROLIA** pueden desarrollar dolor en la boca y/o mandíbula, inflamación o úlceras que no se curan en la boca o mandíbula, supuración, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula, o movilidad de un diente. Estos podrían ser síntomas de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis). Informe a su médico y a su dentista inmediatamente si experimenta tales síntomas mientras está en tratamiento con **PROLIA** o después de interrumpir el tratamiento.

Raramente, los pacientes que reciben **PROLIA** pueden presentar niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia). Los síntomas incluyen espasmos, contracciones o calambres en los músculos, y/o entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos, en los dedos de los pies o alrededor de la boca y/o convulsiones, confusión o pérdida de la conciencia. Si presenta alguno, informe a su médico inmediatamente. Los niveles bajos de calcio en la sangre también pueden provocar un cambio en el ritmo del corazón llamado prolongación del QT, que se puede observar realizando un electrocardiograma (ECG).

Reacciones adversas muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Dolor de huesos, articulaciones y/o músculos que a veces es intenso;
- Dolor de brazos o piernas (dolor en las extremidades).

Reacciones adversas frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Micción dolorosa, micción frecuente, presencia de sangre en la orina, incontinencia urinaria;
- Infección del tracto respiratorio superior;
- Dolor, hormigueo o adormecimiento que se extiende hacia la parte inferior de la pierna (ciática);
- Estreñimiento;
- Molestias abdominales;
- Erupción cutánea;
- Afección cutánea con picazón, enrojecimiento y/o sequedad (eccema).

Reacciones adversas poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Fiebre, vómitos y dolor o molestias abdominales (diverticulitis);
- Infección del oído;
- Huesos rotos en la columna vertebral después de suspender **PROLIA** (fracturas vertebrales múltiples).

Farm. KARINA A. FLORES
CO-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



Reacciones adversas raras (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000):

- Reacciones alérgicas (por ejemplo, inflamación de la cara, labios, lengua, garganta u otras partes del cuerpo; erupción cutánea, picazón o ronchas en la piel, sibilancias o dificultad para respirar).

Rara vez se pueden producir fracturas inusuales del hueso del muslo. Contacte a su médico si experimenta un dolor reciente o inusual en su cadera, ingle o muslo mientras esté en tratamiento con **PROLIA** ya que puede ser una primera indicación de una posible fractura del hueso del muslo.

Comunicación de reacciones adversas

Si experimenta cualquier tipo de reacción adversa, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles reacciones adversas que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de reacciones adversas usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de PROLIA

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta y en la caja después de Vto. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

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

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

No agitar excesivamente.

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de PROLIA presentada en jeringa prellenada

- El principio activo es denosumab. Cada jeringa prellenada de 1 mL contiene 60 mg de denosumab (60 mg/mL).
- Los demás componentes son: sorbitol, acetato de sodio (por agregado de hidróxido de sodio para ajustar el pH), polisorbato 20 y agua para inyectable.

Aspecto de PROLIA y contenido del envase

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

Cada envase contiene una jeringa prellenada con protector de aguja.

Farm. KARINA A. FLORES
Cd. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11662 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN DE PROLIA JERINGA PRELLENADA CON PROTECTOR MANUAL DE LA AGUJA

Esta sección contiene información sobre cómo autoadministrarse una inyección de **PROLIA**. Es importante que usted o la persona que lo cuida no aplique la inyección a menos que haya recibido capacitación por su médico o profesional de la salud. Siempre lave sus manos antes de cada inyección. Si tiene preguntas acerca de cómo inyectar, por favor pida apoyo de su médico o profesional de la salud.

Antes de iniciar

Lea por completo las instrucciones antes de utilizar la jeringa prellenada.

NO use la jeringa prellenada si la cubierta de la aguja se ha removido.

¿Cómo usar la jeringa prellenada de PROLIA?

Su médico le ha prescrito **PROLIA** en jeringa prellenada para inyectarla en el tejido justo debajo de la piel (subcutáneo). Usted debe inyectar el contenido completo (1 mL) de la jeringa prellenada de **PROLIA** tal como le fue instruido por su médico.

Implementos:

Para aplicar la inyección, necesitará:

1. Una jeringa prellenada de **PROLIA** nueva; y
2. Algodón impregnado de alcohol o similar.

¿Qué hacer antes de administrar la inyección subcutánea de PROLIA?

1. Retirar la jeringa prellenada del refrigerador.
NO sujete la jeringa prellenada por el émbolo o la cubierta de la aguja. Esto puede dañar el dispositivo.
2. Debe dejar la jeringa prellenada fuera del refrigerador para que alcance la temperatura ambiente. Esto hará que la inyección sea más agradable.
NO calentar de ninguna otra forma, p.ej. en horno de microondas o en agua caliente.
NO dejar la jeringa expuesta a la luz del sol directa.
3. **NO** agitar excesivamente la jeringa prellenada.
4. **NO** retirar la cubierta de la aguja de la jeringa prellenada hasta que esté listo para la inyección.
5. Verificar la fecha de vencimiento en la etiqueta de la jeringa prellenada (Vto.:).
NO usar si la fecha de vencimiento ha pasado del último día del mes que se muestra.
6. Verificar la apariencia de **PROLIA**. Esta debe ser una solución clara, incolora a ligeramente amarilla. La solución no se debe inyectar si se observa que contiene partículas, o presenta alteración de la coloración, o está turbia.
7. Encuentre un lugar cómodo, estable, con una superficie limpia y coloque todos los implementos a su alcance.
8. Lávese muy bien las manos.

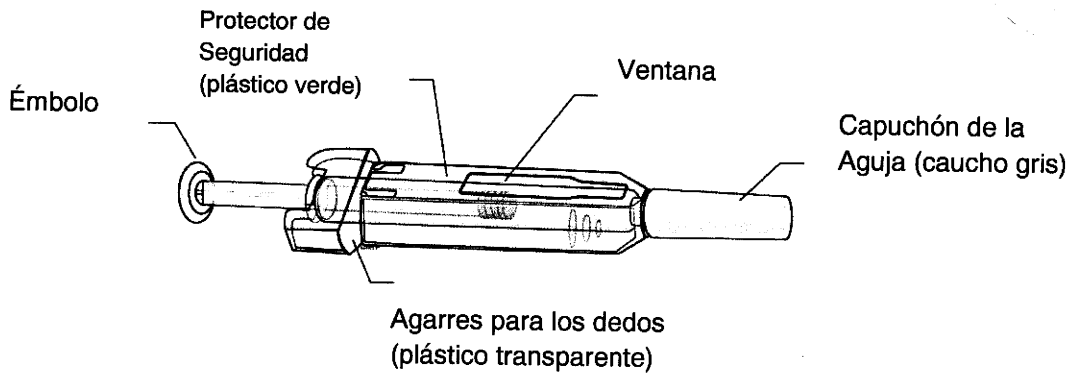
IMPORTANTE: Con el fin de minimizar los pinchazos accidentales, la jeringa prellenada de un solo uso de **PROLIA** tiene un protector de seguridad verde; activar manualmente el protector de seguridad luego de administrar la inyección.

NO deslice el protector de seguridad verde sobre la aguja antes de administrar la inyección; se

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.

72

bloqueará en su lugar e impedirá la inyección.

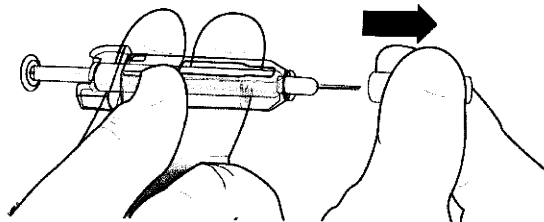


Activar el protector de seguridad verde (deslizar sobre la aguja) luego de la inyección.

El capuchón gris de la aguja en la jeringa prellenada de un solo uso contiene caucho natural seco (un derivado del látex); las personas sensibles al látex no deben manipular el capuchón.

Paso 1: Remover el Capuchón Gris de la Aguja

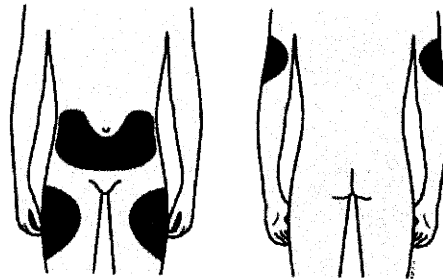
Remover el capuchón de la aguja.



Paso 2: Administre la Inyección

Los mejores lugares para inyectar son la parte superior de sus muslos y el abdomen.

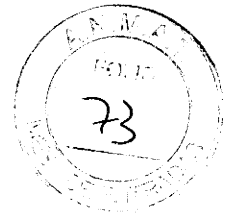
La persona que lo cuida también puede usar el área externa de sus brazos superiores.



Desinfecte la piel con un algodón impregnado de alcohol y sujete (sin apretar) la piel entre los dedos pulgar e índice.

Introduzca la aguja totalmente dentro de la piel como le indicó su médico o profesional de la salud.

[Handwritten Signature]
FARM. KARINA A. FLORES
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 M.N. 11562 - M.P. 14128
 MONTE VERDE S.A.



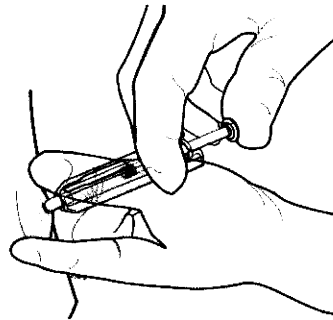
Inserte la aguja.

Empuje el émbolo con una presión constante **lenta**, mientras mantiene su piel sujeta.

Empuje el émbolo completamente hasta que haya inyectado toda la solución.

Retire la aguja y suelte su piel.

NO ponga nuevamente la cubierta en la aguja.

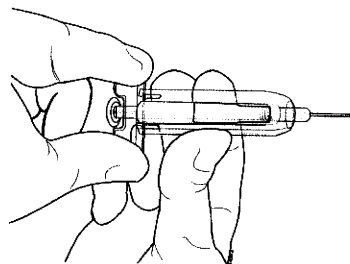


Paso 3: Deslice inmediatamente el protector de seguridad verde sobre la aguja

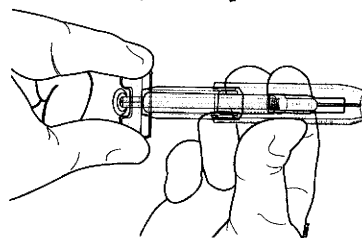
Con la **aguja apuntando lejos suyo...**

Sostenga la jeringa prellenada de los agarres para los dedos de plástico transparente con una mano. Luego, con la otra mano, agarre el protector de seguridad verde de su base y deslice suavemente hacia la aguja hasta que el protector de seguridad verde se trabe en su lugar y/o escuche un "clic". **NO** agarre el protector de seguridad verde muy firmemente – éste se moverá fácilmente si lo sostiene y desliza suavemente.

Sostener los agarres transparentes para los dedos.



Deslice suavemente el protector de seguridad verde sobre la aguja y trabe en su lugar. No agarre el protector de seguridad muy firmemente cuando lo deslice sobre la aguja.



Deseche inmediatamente la jeringa y la cubierta de la aguja en el contenedor de materiales cortopunzantes más cercano. **NO** ponga nuevamente la cubierta sobre la aguja de la jeringa usada.

Si nota una mancha de sangre puede removerla suavemente con una torunda de algodón o paño. No frote el sitio de la inyección. Si lo necesita puede cubrir el sitio de la inyección con un vendaje.

Use la jeringa sólo para una inyección. **No use** el producto de **PROLIA** que quede en la jeringa.

Recuerde: Si tiene algún problema, no dude en acudir a su médico por ayuda.

Desecho de jeringas usadas

- **NO** tape de nuevo las jeringas usadas.
 - Mantenga las jeringas usadas lejos del alcance y la vista de los niños.
 - Las jeringas usadas deben desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.
- Pregunte a su farmacéutico acerca de cómo desechar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudan a proteger el ambiente.

Farm. **MARINA A. FLORES**
Co. DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 11562 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

*"En el caso que surgiera algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llame al ANMAT al 0800-333-1234"*

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NO: 56.278.

Directora Técnica: Dra. Marina L. Manzur – Farmacéutica.

Elaborado en los Estados Unidos por:

Amgen Manufacturing Limited (AML),
State Road 31, Km 24.6,
Juncos, PR 00777 USA

Importado y Distribuido por:

MONTE VERDE S.A.
Ruta Nacional N° 40 s/n° esq. Calle 8.
Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, Argentina.

Fecha de última actualización:

Farm. KARINA A. FLORES
Co-DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
M.N. 10362 - M.P. 14128
MONTE VERDE S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE EX-2019-45535564

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.12 12:04:47 -0300'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.07.12 12:04:49 -0300'