



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3540**

BUENOS AIRES, **08 MAY 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-024202-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (corresponde al Artículo 4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Handwritten signature and mark.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3540

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;

[Handwritten signature]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3540

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PROLIA y nombre/s genérico/s DENOSUMAB, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

u) ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

f) m



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3540**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - El Laboratorio GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. deberá dar cumplimiento al Plan de Minimización de Riesgo obrante a fs. 172/253, aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia a fs. 254.

ARTICULO 7º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-024202-10-1

DISPOSICIÓN Nº: **3540**


Dr. OTTO ALBERSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3 5 4 0

Nombre comercial: PROLIA.

Nombre/s genérico/s: DENOSUMAB.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN
MANUFACTURING LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 31 KM 24.6,
JUNCOS, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES
3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia y consumo integrante del anexo I del Decreto 150/92 (t.o.
Dec. 177/93): INGLATERRA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: PROLIA 60 MG/ML.

Clasificación ATC: M05BX04.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

3 5 4 0

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POST MENOPSAUSICAS CON RIESGO ELEVADO DE FRACTURAS. PROLIA REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE EL RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES NO VERTEBRALES Y DE CADERA. TRATAMIENTO DE LA PERDIDA OSEA ASOCIADA CON LA SUPRESION HORMONAL EN HOMBRES CON CANCER DE PROSTATA CON RIESGO ELEVADO DE FRACTURAS. REDUCE EL RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES EN HOMBRES CON CANCER DE PROSTATA QUE RECIBEN SUPRESION HORMONAL.

Concentración/es: 60 MG/ML de DENOSUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: DENOSUMAB 60 MG/ML.

Excipientes: SORBÍTOL 47 MG, ACETATO DE SODIO 1 MG, POLISORBATO 20 0,1 MG, AGUA 1 C.S.P. ML.

Origen del producto: BIOLÓGICO.

57
Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: PRODUCIDO EN UNA LINEA CELULAR DE MAMIFEROS (CHO) MEDIANTE TECNOLOGIA DE ADN RECOMBINANTE.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA – VIAL.

Presentación: JERINGA PRELLENADA CON 1 ML DE SOLUCIÓN. VIAL CON 1 ML DE SOLUCIÓN.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: JERINGA PRELLENADA CON 1 ML DE SOLUCIÓN.
VIAL CON 1 ML DE SOLUCIÓN.

Período de vida útil: 30 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR, NO AGITAR EXCESIVAMENTE.
PROTEGER DE LA LUZ; DESDE 2 °C HASTA 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN
MANUFACTURING LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 31 KM 24.6,
JUNCOS, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES
3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia y consumo integrante del anexo I del Decreto 150/92 (t.o.
Dec. 177/93): INGLATERRA.

DISPOSICIÓN N°: **3540**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



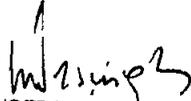
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 3540


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-024202-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3540, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PROLIA.

Nombre/s genérico/s: DENOSUMAB.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN
MANUFACTURING LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 31 KM 24.6,
JUNCOS, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES
3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia y consumo integrante del anexo I del Decreto 150/92 (t.o.
Dec. 177/93): INGLATERRA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: PROLIA 60 MG/ML.

Clasificación ATC: M05BX04.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS EN MUJERES POST MENOPAUSICAS CON RIESGO ELEVADO DE FRACTURAS. PROLIA REDUCE SIGNIFICATIVAMENTE EL RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES NO VERTEBRALES Y DE CADERA. TRATAMIENTO DE LA PERDIDA OSEA ASOCIADA CON LA SUPRESION HORMONAL EN HOMBRES CON CANCER DE PROSTATA CON RIESGO ELEVADO DE FRACTURAS. REDUCE EL RIESGO DE FRACTURAS VERTEBRALES EN HOMBRES CON CANCER DE PROSTATA QUE RECIBEN SUPRESION HORMONAL.

Concentración/es: 60 MG/ML de DENOSUMAB.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual: Genérico/s: DENOSUMAB 60 MG/ML.

Excipientes: SORBITOL 47 MG, ACETATO DE SODIO 1 MG, POLISORBATO 20 0,1 MG, AGUA 1 C.S.P. ML.

Origen del producto: BIOLÓGICO.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Fuente de obtención de la/s materia/s prima/s utilizada/s, para productos de origen biológico ó biotecnológico: PRODUCIDO EN UNA LINEA CELULAR DE MAMIFEROS (CHO) MEDIANTE TECNOLOGIA DE ADN RECOMBINANTE.

Vía/s de administración: SUBCUTANEA.

Envase/s Primario/s: JERINGA PRELLENADA – VIAL.

Presentación: JERINGA PRELLENADA CON 1 ML DE SOLUCIÓN. VIAL CON 1 ML DE SOLUCIÓN.

Contenido por unidad de venta: JERINGA PRELLENADA CON 1 ML DE SOLUCIÓN. VIAL CON 1 ML DE SOLUCIÓN.

Período de vida útil: 30 MESES.

Forma de conservación: NO CONGELAR, NO AGITAR EXCESIVAMENTE. PROTEGER DE LA LUZ; DESDE 2 °C HASTA 8 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: AMGEN MANUFACTURING LIMITED.

5)

Domicilio de los establecimientos elaboradores: STATE ROAD 31 KM 24.6, JUNCOS, PUERTO RICO, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: CARLOS CASARES 3690, VICTORIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia y consumo integrante del anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): INGLATERRA.

↙

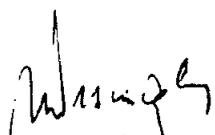


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende a GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. el Certificado N°
56278, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de ~~18 MAY 2011~~ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3540**

M


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3540



PROYECTO DE PROSPECTO

PROLIA
DENOSUMAB 60 mg/ml
Solución inyectable- Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada de **PROLIA** solución inyectable contiene:
Denosumab* 60 mg; Sorbitol 47 mg; Acetato de sodio¹ 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.

Cada vial de **PROLIA** solución inyectable contiene:

Denosumab* 60 mg; Sorbitol 47 mg; Acetato de sodio¹ 1 mg; Agua para inyectable c.s.p. 1ml.

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 con riesgo elevado de fracturas. **PROLIA** reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la supresión hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacodinámicas**). En hombres con cáncer de próstata que reciben supresión hormonal, **PROLIA** reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales.

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 denosumab 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 denosumab 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:


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
ApoDERADO



En los estudios 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.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas:

Se investigó la eficacia y seguridad de denosumab 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% tenía una prevalencia de fracturas vertebrales) con puntuaciones T (T-scores) de la densidad mineral ósea (DMO) basal en la columna lumbar o la cadera total de entre -2,5 y -4,0 y una probabilidad media absoluta de fractura a los 10 años del 18,60% (deciles: 7,9-32,4%) para fracturas osteoporóticas mayores y del 7,22% (deciles: 1,4-14,9%) para fractura de cadera. Se excluyeron del estudio las mujeres con otras enfermedades o con tratamientos que pudieran afectar a los huesos. Las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1.000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

Efecto sobre las fracturas vertebrales

Denosumab 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 denosumab 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 | Denosumab n = 3.902 | | |
| 0-1 años | 2,2 | 0,9 | 1,4 (0,8-1,9) | 61 (42-74)** |
| 0-2 años | 5,0 | 1,4 | 3,5 (2,7-4,3) | 71 (61-79)** |
| 0-3 años | 7,2 | 2,3 | 4,8 (3,9-5,8) | 68 (59-74)* |

*p<0,0001, **p<0,0001 – análisis exploratorio.

Efecto sobre las fracturas de cadera

Denosumab 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 denosumab.

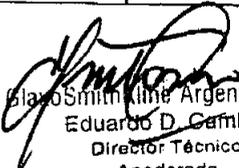
En un análisis post-hoc realizado en mujeres > 75 años, se observó una reducción del riesgo relativo del 62% con denosumab (reducción del riesgo absoluto del 1,4%, p<0,01).

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

Denosumab redujo significativamente las fracturas en todos los grupos/tipos de fracturas (Ver **Tabla 2**).

Tabla 2. Efecto de denosumab sobre el riesgo de fracturas clínicas durante 3 años.

| | Proporción de mujeres con fractura (%) ¹ | | Reducción del riesgo absoluto (%) (IC del 95%) | Reducción del riesgo relativo (%) (IC del 95%) |
|--|---|------------------------|---|---|
| | Placebo n = 3.906 | Denosumab 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)* |


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado



| | | | | |
|---|-----|-----|---------------|---------------|
| Fractura osteoporótica mayor ⁴ | 8,0 | 5,3 | 2,7 (1,6-3,9) | 35 (22-45)*** |
|---|-----|-----|---------------|---------------|

*p≤0,05; **p=0,0106 (variable secundaria incluida en el ajuste multivariante), ***p≤0,0001

[†]Tasas de eventos basados en estimaciones de Kaplan-Meier a los 3 años.

¹Incluye fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales clínicas.

²Excluye las vertebrales, de cráneo, cara, mandíbula, metacarpo y falanges de manos y pies.

³Incluye pelvis, fémur distal, tibia proximal, costillas, húmero proximal, antebrazo y cadera.

⁴Incluye fracturas vertebrales clínicas, de cadera, de antebrazo y de húmero, según la definición de la OMS.

En mujeres con DMO basal en el cuello femoral de $\leq -2,5$, denosumab 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 denosumab durante 3 años fue constante, independientemente del riesgo de fractura basal a los 10 años.

Efecto sobre la densidad mineral ósea

Denosumab aumentó la DMO de forma significativa en todas las localizaciones clínicas evaluadas al cabo de 1, 2 y 3 años, en comparación con placebo. Denosumab 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 denosumab, 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 denosumab para mantener el efecto del medicamento. El reinicio de la administración de denosumab dio lugar a aumentos en la DMO similares a los obtenidos con la primera administración de denosumab.

Histología ósea

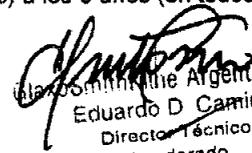
La histología ósea se evaluó en 62 mujeres post menopáusicas con osteoporosis o con una masa ósea baja que cambiaron su tratamiento para recibir denosumab después de 1-3 años de tratamiento previo con alendronato. Los resultados de la biopsia ósea de ambos estudios mostraron unos huesos de calidad y estructura normales sin indicios de defectos de mineralización, hueso amorfo o fibrosis medular.

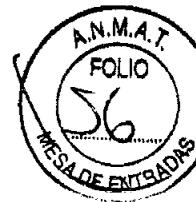
Tratamiento de la pérdida ósea asociada a la privación androgénica

Se ha investigado la eficacia y seguridad de denosumab administrado una vez cada 6 meses durante 3 años en varones con cáncer de próstata no metastásico confirmado histológicamente, que recibían tratamiento de privación 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).

Denosumab 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.

Denosumab 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


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado



$p < 0,01$).

Tratamiento de la pérdida ósea asociada al tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa
Se ha investigado la eficacia y seguridad de denosumab 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. Denosumab 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 $p < 0,0001$).

Propiedades Farmacocinéticas

Después de la administración subcutánea de una dosis de 1,0 mg/kg, aproximada 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 ($C_{máx}$) de 6 $\mu\text{g/ml}$ (intervalo 1-17 $\mu\text{g/ml}$) se produjeron a los 10 días (intervalo 2-28 días). 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 detectó cantidades evaluables de denosumab al cabo de 6 meses después de la dosis. 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.

No se observaron acumulaciones o cambios 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 afectaran 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.

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 depuración de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Poblaciones especiales:

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.

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.

No se evaluó el perfil farmacocinético en poblaciones pediátricas.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN


Eli Lilly Argentina S.A.
Eduardo B. Camino
Director Técnico
Apoderado



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**).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS – Propiedades Farmacocinéticas**).

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:

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

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

CONTRAINDICACIONES

Hipocalcemia (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

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

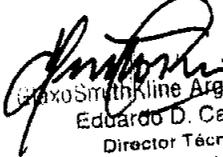
La hipocalcemia debe corregirse mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina <30 ml/min) o en diálisis presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia. Se recomienda la monitorización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

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.

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

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

Se ha notificado casos de ONM en estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer avanzado tratados con denosumab a una dosis mensual de 120 mg. Los factores de riesgo conocidos de la ONM incluyen el diagnóstico de cáncer con lesiones óseas, los tratamientos concomitantes (p. ej., quimioterapia, medicamentos biológicos antiangiogénicos, corticosteroides, radioterapia de cabeza y


Eli Lilly Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



cuello), una higiene bucal deficiente, extracciones dentales y comorbilidades (p. ej., enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección) y tratamiento previo con bisfosfonatos.

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

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

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

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben utilizar **PROLIA**.

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

Interacciones

No se ha realizado estudios de interacciones.

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

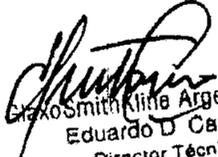
En estudios de toxicidad en macacos con dosis únicas y repetidas, las dosis de denosumab que provocaron una exposición sistémica de 100 a 150 veces mayor que la dosis recomendada en humanos, no afectaron la fisiología cardiovascular, la reproducción masculina o femenina, ni produjeron toxicidad en órganos 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 de toxicidad durante el desarrollo preclínico, con exposiciones de hasta 100 veces mayores que la exposición en humanos, denosumab no mostró indicios de alteración de la fertilidad femenina ni daños en fetos de macacos. 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 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.


Eli Lilly and Company Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



En ratones macho modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética) sometidos a una fractura transcortical, denosumab retrasó la eliminación de cartilago 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. No se ha investigado la reversibilidad de los efectos de la OPG-Fc. 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.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de PROLIA en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la toxicidad reproductiva (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**). En ratones manipulados genéticamente en los que se inactivó el RANKL mediante la eliminación de genes ("ratones *knockout*"), los estudios indican que la ausencia del RANKL (la diana de denosumab, ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacodinámicas**) podría interferir en el desarrollo de los ganglios linfáticos del feto y podría causar un trastorno post natal de la dentición y el crecimiento óseo (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**). No está recomendado el uso de PROLIA en mujeres embarazadas.

Lactancia:

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. Los estudios en ratones *knockout* indican que la ausencia del RANKL 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.

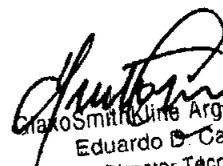
REACCIONES ADVERSAS

Resumen tabulado de reacciones adversas

Se evaluó la seguridad de PROLIA en 10.534 mujeres post menopáusicas con osteoporosis (hasta 5 años de duración) y pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal en estudios clínicos de fase II y III controlados con placebo.

Para clasificar las reacciones adversas notificadas en estos estudios clínicos de fase II y III, 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 ($< 1/10.000$), basándose en tasas de eventos al cabo de 1 año. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación de órganos.

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en estudios clínicos de fase II y III, controlados con placebo, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo B. Camino
 Director Técnico
 Apoderado



| 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 metabolismo y de la nutrición | Muy raras | Hipocalcemia ¹ |
| Trastornos del sistema nervioso | Frecuentes | Ciática |
| Trastornos oculares | Frecuentes | Cataratas |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Estreñimiento |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Erupción cutánea |
| | Poco frecuentes | Eccema |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Dolor en las extremidades |

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 en una proporción de 0,006 por paciente-año para denosumab y de 0,003 por paciente-año para el grupo placebo. Aunque esta distribución desigual se identificó en el análisis combinado, no se identificó en el análisis estratificado que se utilizó para calcular las reacciones adversas incluidas en la Tabla 3. Este desequilibrio no se ha observado en estudios individuales.

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 de los niveles de calcio sérico (menos de 1,88 mmol/l) tras la administración de **PROLIA**. No se notificaron disminuciones de los niveles de calcio sérico (menos de 1,88 mmol/l) en los dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibían tratamiento de privación hormonal.

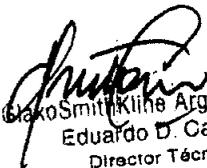
Infecciones cutáneas

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]) y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de privación hormonal (placebo [1,7%, 14 de 845] frente a **PROLIA** [1,4%, 12 de 860]). Se notificaron infecciones cutáneas que provocaron la hospitalización en el 0,1% (3 de 4.041) de las mujeres 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 del maxilar

En el programa de desarrollo clínico en osteoporosis (8710 pacientes tratados \geq 1 año), la ONM se notificó raramente con **PROLIA** (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Cataratas


Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

3540



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 cataratas como reacción adversa (4,7% denosumab, 1,2% placebo). En mujeres post menopáusicas con osteoporosis o en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa, no se observó esa diferencia.

Diverticulitis

En un único 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 con osteoporosis y en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa.

Otras poblaciones especiales

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No hay experiencia de sobredosis en los estudios clínicos. **PROLIA** 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 ha 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 (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Optativamente a otros centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

PROLIA se presenta en jeringa prellenada (con o sin protector automático de aguja) o frasco ampolla conteniendo 1 ml de solución.

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. No agitar excesivamente.

Conservar la jeringa prellenada o el vial en su envase para protegerla/o 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.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

La solución de **PROLIA** debe examinarse antes de su administración. No inyecte la solución si contiene partículas, si está turbia o descolorida. No agitar excesivamente. Para evitar molestias en la zona de inyección, deje que la jeringa prellenada o el vial alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de inyectarla/o y realice la inyección lentamente. Inyecte todo el contenido de la jeringa prellenada o el vial. Deseche cualquier resto de medicamento de la jeringa prellenada o del vial.

Para administrar **PROLIA**, en su presentación en vial, se recomienda utilizar una aguja calibre 27. No vuelva a insertar la aguja en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Director Técnico: Eduardo D. Camino. Farmacéutico.


SmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

3540

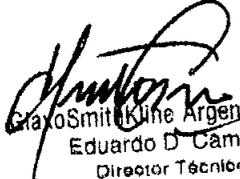
Elaborado por: Amgen Manufacturing Limited (AML), Puerto Rico – Estados Unidos.
Importado por: **GlaxoSmithKline Argentina S.A.**, Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.



INFORMACIÓN ADICIONAL PODRÁ SOLICITARSE A DIRECCIÓN MÉDICA DE GlaxoSmithKline Argentina S.A. – (011) 4725-8900.

CPP EMA

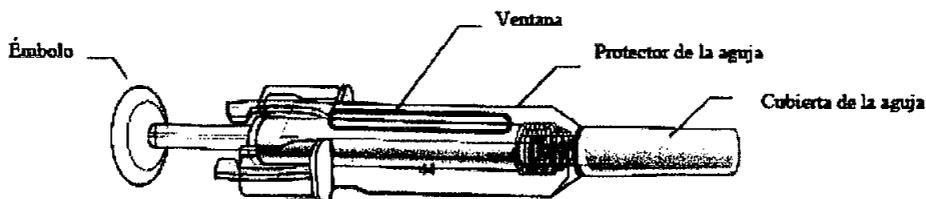
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N°


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado



INSTRUCCIONES PARA INYECTARSE PROLIA JERINGA PRELLENADA CON PROTECTOR DE AGUJA

Esta sección contiene información sobre el modo de uso de la jeringa prellenada de PROLIA. Es importante que usted o su cuidador (persona que le atiende) no administren la inyección hasta que hayan recibido instrucciones del médico o profesional de la salud sobre cómo hacerlo. Lávese siempre las manos antes de poner la inyección. Si tiene dudas sobre cómo administrar la inyección, consulte a su médico o profesional sanitario.



Antes de empezar, lea detenidamente todas las instrucciones antes de utilizar la jeringa prellenada.

Para reducir el riesgo de pinchazos accidentales con la aguja, cada jeringa prellenada incorpora un protector de aguja que se activa de forma automática para cubrir la aguja después de la descarga completa del contenido de la jeringa.

NO intente activar el protector de la aguja antes de la inyección.

NO utilice la jeringa prellenada si no tiene la cubierta de la aguja o si se ha activado el protector (cubriendo la aguja).

¿Cómo usar la jeringa prellenada de PROLIA?

Su médico le ha recetado una jeringa prellenada de PROLIA para inyectarla en el tejido que hay justo debajo de la piel (subcutáneo). Debe inyectarse todo el contenido (1 ml) de la jeringa prellenada de PROLIA una vez cada 6 meses, según las instrucciones de su médico o profesional sanitario.

Material:

Para administrar una inyección, necesitará:

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

¿Qué debe hacer antes de administrar una inyección subcutánea de PROLIA?

1. Saque la jeringa prellenada de la heladera.
NO tome la jeringa prellenada por el émbolo o la cubierta de la aguja. Esto podría dañar el dispositivo.
2. La jeringa prellenada puede dejarse fuera de la heladera para que alcance la temperatura ambiente. De este modo la inyección será menos molesta.
NO la caliente de ningún otro modo, como por ejemplo en un microondas o en agua caliente.
NO deje la jeringa expuesta a la luz solar directa.
3. **NO** agite excesivamente la jeringa prellenada.
4. **NO** quite la cubierta de la aguja de la jeringa prellenada hasta que esté preparado para la inyección.

Eduardo D. Camino
GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Director Técnico
Apoderado

3540



5. Compruebe la fecha de vencimiento en la etiqueta de la jeringa prellenada (EXP:). **NO** la utilice si ya ha pasado el último día del mes indicado.

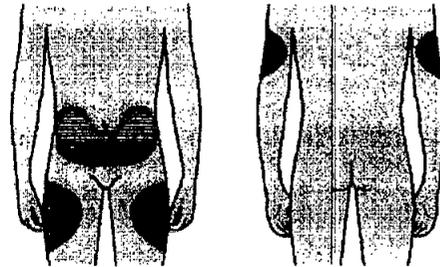
6. Compruebe el aspecto de **PROLIA**. Debe ser una solución transparente, entre incolora y ligeramente amarilla. No debe inyectarse si contiene partículas o si está turbia o descolorida.

7. Busque una superficie limpia, cómoda y con buena iluminación y coloque todo el material necesario a su alcance.

8. Lávese bien las manos.

¿Dónde debe administrarse la inyección?

Los mejores lugares para inyectarse son la parte superior de los muslos y el abdomen. Su cuidador también puede administrarle la inyección en la parte posterior del brazo.



¿Cómo se administra la inyección?

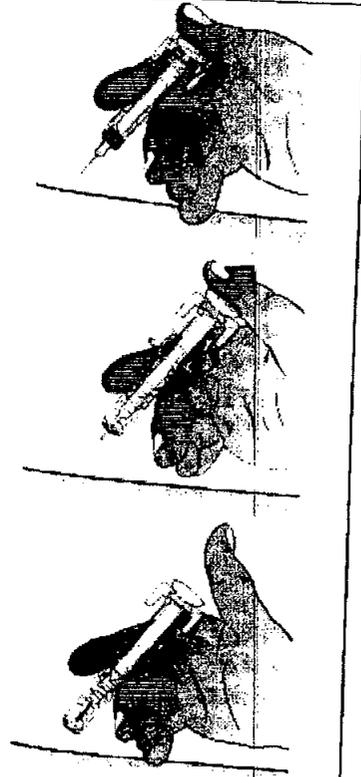
| | |
|--|--|
| 1. Desinfecte la piel con un algodón con alcohol. | |
| 2. Para evitar que la aguja se doble, tire suavemente de la cubierta de la aguja en línea recta sin torcerla, como se muestra en la ilustración. NO toque la aguja ni presione el émbolo. | |
| 3. Es posible que observe una pequeña burbuja dentro de la jeringa prellenada. No debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire no es perjudicial. | |
| 4. Pellizque la piel (sin apretar) con el pulgar y el índice. Inserte totalmente la aguja en la piel tal y como le ha enseñado su médico o profesional sanitario. | |
| 5. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante, sin dejar de pellizcar la piel. Empuje el émbolo hasta el final, hasta que se haya inyectado toda la solución . El protector de la aguja solamente se activará si vacía la jeringa prellenada. | |

Eduardo Camino
 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo Camino
 Director Técnico
 Apoderado



6. Con el émbolo aún presionado hasta el fondo, extraiga la aguja y suelte la piel.

Suelte el émbolo y deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente cubierta por el protector.



7. Si no se activa el protector de la aguja, es posible que la inyección no se haya completado.

Póngase en contacto con su médico o profesional sanitario si piensa que no ha recibido la dosis completa.

NO vuelva a poner la cubierta de la aguja en las jeringas usadas.

8. Si observa una mancha de sangre, puede retirarla suavemente con un poco de algodón o una gasa. No frote la zona de la inyección. Si es necesario, puede cubrir la zona de inyección con un apósito.

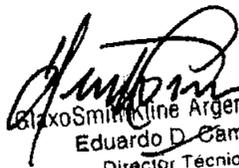
9. Utilice cada jeringa prellenada para una sola inyección.

NO utilice el resto de PROLIA que quede en la jeringa.

Recuerde: Si tiene algún problema, solicite ayuda a su médico o profesional sanitario.

¿Cómo desechar las jeringas usadas?

- **NO** vuelva a poner la cubierta de la aguja en las jeringas usadas.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- La jeringa usada debe desecharse de acuerdo con los requisitos locales. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.


 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Apoderado



INSTRUCCIONES PARA INYECTARSE PROLIA JERINGA PRELLENADA SIN PROTECTOR DE AGUJA

Esta sección contiene información sobre el modo de uso de la jeringa prellenada de PROLIA. Es importante que usted o su cuidador (persona que le atiende) no administren la inyección hasta que hayan recibido instrucciones del médico o profesional sanitario sobre cómo hacerlo. Lávese siempre las manos antes de poner la inyección. Si tiene dudas sobre cómo administrar la inyección, consulte a su médico o profesional sanitario.

Antes de empezar lea detenidamente todas las instrucciones antes de utilizar la jeringa prellenada.

NO utilice la jeringa prellenada si no tiene la cubierta de la aguja.

¿Cómo usar la jeringa prellenada de PROLIA?

Su médico le ha recetado una jeringa prellenada de PROLIA para inyectarla en el tejido que hay justo debajo de la piel (subcutáneo). Debe inyectarse todo el contenido (1 ml) de la jeringa prellenada de PROLIA una vez cada 6 meses, según las instrucciones de su médico.

Material:

Para administrar una inyección, necesitará:

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

¿Qué debe hacer antes de administrar una inyección subcutánea de PROLIA?

1. Saque la jeringa prellenada de la heladera.
NO tome la jeringa prellenada por el émbolo o la cubierta de la aguja. Esto podría dañar el dispositivo.
2. La jeringa prellenada puede dejarse fuera de la heladera para que alcance la temperatura ambiente. De este modo la inyección será menos molesta.
NO la caliente de ningún otro modo, como por ejemplo en un microondas o en agua caliente.
NO deje la jeringa expuesta a la luz solar directa.
3. **NO** agite excesivamente la jeringa prellenada.
4. **NO** quite la cubierta de la aguja de la jeringa prellenada hasta que esté preparado para la inyección.
5. Compruebe la fecha de vencimiento en la etiqueta de la jeringa prellenada (EXP:).
NO la utilice si ya ha pasado el último día del mes indicado.
6. Compruebe el aspecto de PROLIA. Debe ser una solución transparente, entre incolora y ligeramente amarilla. No debe inyectarse si contiene partículas o si está turbia o descolorida.
7. Busque una superficie limpia, cómoda y con buena iluminación y coloque todo el material necesario a su alcance.
8. Lávese bien las manos.

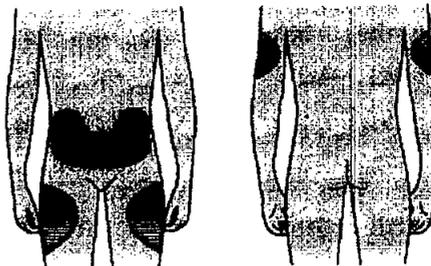

 GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 Eduardo D. Camino
 Director Técnico
 Aprobada



¿Dónde debe administrarse la inyección?

Los mejores lugares para inyectarse son la parte superior de los muslos y el abdomen.

Su cuidador también puede administrarle la inyección en la parte posterior del brazo.



¿Cómo se administra la inyección?

| | |
|--|--|
| 1. Desinfecte la piel con un algodón con alcohol. | |
| 2. Para evitar que la aguja se doble, tire suavemente de la cubierta de la aguja sin torcerla, tal y como se muestra en las figuras 1 y 2. NO toque la aguja ni presione el émbolo. | |
| 3. Es posible que observe una pequeña burbuja dentro de la jeringa prellenada. No debe extraer la burbuja de aire antes de la inyección. La inyección de la solución con la burbuja de aire no es perjudicial. | |
| 4. Pellizque la piel (sin apretar) con el pulgar y el índice. Inserte totalmente la aguja en la piel tal y como le ha enseñado su médico o profesional sanitario. | |
| 5. Empuje el émbolo con una presión lenta y constante, sin dejar de pellizcar la piel. Empuje el émbolo hasta el final, hasta que se haya inyectado toda la solución . | |
| 6. Extraiga la aguja y suelte la piel. | |
| 7. Si observa una mancha de sangre, puede retirarla suavemente con un poco de algodón o una gasa. No frote la zona de la inyección. Si es necesario, puede cubrir la zona de inyección con un apósito. | |
| 8. Utilice cada jeringa prellenada para una sola inyección. NO utilice el resto de PROLIA que quede en la jeringa. | |
| Recuerde: Si tiene algún problema, no dude en pedir ayuda y consejo a su médico o profesional sanitario. | |

¿Cómo deshacerse de las jeringas usadas?

- **NO** vuelva a poner la cubierta en las agujas usadas.
- Mantenga las jeringas usadas fuera del alcance y de la vista de los niños.
- Las jeringas prellenadas deben eliminarse según los requerimientos locales. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.



(1 jeringa prellenada (con o sin protector automático de aguja) conteniendo 1 ml de solución)

PROYECTO DE RÓTULO

PROLIA
DENOSUMAB 60 mg/ml
Solución inyectable- Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada de PROLIA solución inyectable contiene:
Denosumab* 60 mg; Sorbitol 47 mg; Acetato de sodio¹ 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.

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

No congelar. No agitar excesivamente.

Conservar la jeringa prellenada o el vial en su envase para protegerla/o 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.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

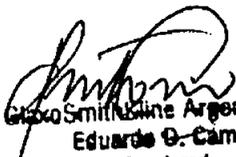
Director Técnico: Eduardo D. Camino. Farmacéutico.

Elaborado por: Amgen Manufacturing Limited (AML), Puerto Rico – Estados Unidos.

Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A., Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Lote

Vencimiento


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Apoderado


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARIBOLDI
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 18478

540



PROYECTO DE RÓTULO
(1 vial conteniendo 1 ml de solución.)

PROLIA
DENOSUMAB 60 mg/ml
Solución inyectable- Vía subcutánea

VENTA BAJO RECETA

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA

Cada vial de PROLIA solución inyectable contiene:
Denosumab* 60 mg; Sorbitol 47 mg; Acetato de sodio¹ 1 mg; Agua para inyectable c.s.p. 1ml.
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.

Conservar en heladera (entre 2°C y 8°C).
No congelar. No agitar excesivamente.
Conservar la jeringa prellenada o el vial en su envase para protegerla/o 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.

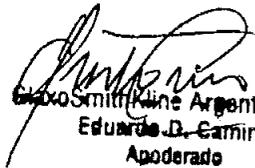
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Director Técnico: Eduardo D. Camino. Farmacéutico.

Elaborado por: Amgen Manufacturing Limited (AML), Puerto Rico – Estados Unidos.
Importado por: GlaxoSmithKline Argentina S.A., Carlos Casares 3690, (B1644BCD) Victoria, Buenos Aires, Argentina.

Lote
Vencimiento


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
Eduardo D. Camino
Apoderado


GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARBADOR
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 16478