



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6582**

BUENOS AIRES, 13 NOV 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-014864-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada PROLIA / DENOSUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 60 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.278.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

8.
MRA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 6582

Que a fojas 221 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada PROLIA / DENOSUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 60 mg/ml, aprobada por Certificado N° 56.278 y Disposición N° 3540/11, propiedad de la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 24 a 80.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3540/11 los prospectos autorizados por las fojas 24 a 42, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

J.
MSA.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° **6582**

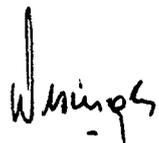
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.278 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-014864-12-9

DISPOSICIÓN N° **6582**

js


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

9

MSA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6582**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.278 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: PROLIA / DENOSUMAB, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE 60 mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3540/11.-

§ Tramitado por expediente N° 1-47-0000-024202-10-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3540/11.-	Prospectos de fs. 24 a 80, corresponde desglosar de fs. 24 a 42.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma GLAXOSMITHKLINE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de

MA



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Autorización Nº 56.278 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días.....13 NOV 2012.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-014864-12-9

DISPOSICIÓN Nº **6582**

js

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

MSA .

6582



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 **PROLIA®** redujo rápidamente la tasa de remodelado óseo, alcanzando el nadir del marcador de resorción ósea de los telopéptidos carboxiterminales del colágeno de tipo I (CTX) en suero (disminución del 85%) en 3 días, con disminuciones mantenidas del CTX durante el intervalo de administración. Al final de cada intervalo de administración, la disminución del CTX se atenuó parcialmente desde la disminución máxima de $\geq 87\%$ hasta aproximadamente $\geq 45\%$ (intervalo 45-80%), lo que demostró la reversibilidad de los efectos de **PROLIA®** sobre el remodelado óseo cuando disminuyen los niveles séricos. Estos efectos se mantuvieron con el tratamiento 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.
MARIANA ARCAYA (BARRALDA)
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

MSA

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% 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 PROLIA® sobre el riesgo de nuevas fracturas vertebrales.

	Proporción de mujeres con fractura (%)		Reducción del riesgo absoluto (%) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo (%) (IC del 95%)
	Placebo n = 3.906	PROLIA® n = 3.902		
0-1 años	2,2	0,9	1,4 (0,8-1,9)	61 (42-74)**
0-2 años	5,0	1,4	3,5 (2,7-4,3)	71 (61-79)**
0-3 años	7,2	2,3	4,8 (3,9-5,8)	68 (59-74)*

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

Efecto sobre las fracturas de cadera

PROLIA® demostró una reducción relativa del 40% (reducción del riesgo absoluto del 0,5%) en el riesgo de fractura de cadera durante 3 años ($p < 0,05$). A los 3 años, la incidencia de fractura de cadera fue del 1,2% en el grupo placebo en comparación con el 0,7% en el grupo de PROLIA®.

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

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

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

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)*

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAJA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478



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 ≤ -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 pacientes (2.343 con **PROLIA**[®] y 2.207 con placebo) que no omitieron más de una dosis de producto en investigación en el estudio pivotal anteriormente descrito y que completaron todas las visitas del estudio, accedieron a ser incluidos en un estudio de extensión, abierto, de una sola rama, multinacional, multicéntrico y de 7 años de duración para evaluar la seguridad y la eficacia de **PROLIA**[®] a largo plazo. En el mes 24 del estudio de extensión, después de 5 años de tratamiento con denosumab, la DMO del grupo a largo plazo aumentó alrededor de un 13,8% en la columna lumbar, 7,0% en la cadera total, 6,2% en el cuello femoral y un 9,7% en el trocánter respecto al estado basal del estudio pivotal original. La incidencia de fracturas se evaluó como variable de seguridad: El tratamiento continuado con **PROLIA**[®] mantuvo una baja incidencia de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales en los años 4 y 5 (la tasa anual de nuevas fracturas vertebrales fue del 1,4% en ambos años, mientras que el 1,4% y el 1,1% de los pacientes tuvieron una fractura no vertebral en los años 4 y 5 respectivamente).

Durante los 25 primeros meses del estudio ocurrieron tres casos de osteonecrosis de la mandíbula (ONM), dos casos en el grupo del tratamiento *de novo* y un caso en el grupo de tratamiento a largo plazo, todos los casos se resolvieron.

Histología ósea

La histología ósea se evaluó en 62 mujeres post menopáusicas con osteoporosis o con una masa ósea baja que cambiaron su tratamiento para recibir **PROLIA**[®] 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 deprivación androgénica:

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

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

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

Tratamiento de la pérdida ósea asociada al tratamiento adyuvante con inhibidores de la 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 $p < 0,0001$).

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

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).

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 $C_{máx}$, los niveles séricos disminuyeron con una semivida de eliminación de 26 días (intervalo 6-52 días) durante un período 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARROYA GARRALDA
 COORDINADORA TÉCNICA
 M.P. 15478



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.

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.

Interacciones Medicamentosas

En un estudio con 17 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, se administró midazolam (2 mg por vía oral) dos semanas después de una dosis única de denosumab (60 mg por vía subcutánea), el cual corresponde al tiempo de máximo efecto farmacodinámico de denosumab. Denosumab no afectó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Esto indica que denosumab no debería alterar la farmacocinética de fármacos metabolizados por CYP3A4.

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**).

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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARILDA ARLAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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 han notificado casos de osteonecrosis de la mandíbula (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 cuello), una higiene bucal deficiente, extracciones dentales y comorbilidades (p. ej., enfermedad dental preexistente, anemia, coagulopatía, infección) y tratamiento previo con bisfosfonatos.

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes tratados con **PROLIA**®. Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir con mínimo o ningún trauma en las regiones subtrocantéricas o diafisarias del fémur y pueden ser bilaterales. Hallazgos radiográficos específicos caracterizaron estos eventos. Las fracturas femorales atípicas han sido también reportadas en pacientes con ciertas condiciones de comorbilidad (por ej.: deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatasa), y con el uso de ciertos medicamentos (por ej.: bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos han ocurrido también sin tratamiento antiresortivo. Durante el tratamiento con **PROLIA**®, los pacientes deben ser aconsejados para que avisen sobre cualquier dolor nuevo o inusual en muslo, cadera o ingle. Los pacientes que presenten tales síntomas deben ser evaluados para la detección de una fractura femoral incompleta, y el fémur contralateral debe ser examinado.

En pacientes con factores de riesgo concomitantes se debe considerar la realización de una revisión

MCA



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.

Los pacientes tratados con **PROLIA**[®] no deben ser tratados concomitantemente con otros medicamentos que contengan denosumab (Xgeva).

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

PROLIA[®] (60 mg por vía subcutánea) no afectó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4), indicando que no debería afectar la farmacocinética de fármacos metabolizados por esta enzima (Ver **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS - Propiedades Farmacocinéticas**).

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. Además, en dichos ratones también se observó la ausencia de lactancia causada por la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante el embarazo).

En un estudio en macacos que recibieron dosis de denosumab durante un 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 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. Estos cambios fueron parcialmente reversibles en este modelo cuando se suspendió la dosis con inhibidores del RANKL. En primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab entre 27 y 150 veces superiores a la exposición clínica (dosis de 10 y 50 mg/kg), se observaron placas de crecimiento anómalas. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab puede deteriorar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas e inhibir la dentición.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

No se dispone de datos adecuados sobre el uso de **PROLIA**[®] en mujeres embarazadas. La toxicidad reproductiva se ha observado en un estudio en macacos, que recibieron dosis de denosumab durante el embarazo con exposiciones sistémicas (AUC) 119 veces superiores a la dosis en humanos (Ver **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**).

No está recomendado el uso de **PROLIA**[®] en mujeres embarazadas.

Se recomienda a las mujeres que queden embarazadas durante el tratamiento con **PROLIA**[®] comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

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.

Se aconseja a las mujeres que estén en período de lactancia durante el tratamiento con **PROLIA**[®] comunicarse con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline al teléfono (011) 4725-8900.

MSA

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 ADVERSASResumen del perfil de seguridad

En cuatro estudios clínicos de Fase III controlados con placebo, el perfil de seguridad global de PROLIA® fue similar en mujeres post menopáusicas con osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión hormonal.

Se han observado casos poco frecuentes de celulitis y raramente se han observado casos de hipocalcemia, hipersensibilidad y osteonecrosis de la mandíbula (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**-Descripción de las reacciones adversas seleccionadas) con PROLIA®.

Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos de la **Tabla 3** 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 ($< 1/10.000$), 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

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
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia ¹
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos oculares	Frecuentes	Cataratas ¹
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Poco frecuentes	Eccema

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARUYA GARRALDA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 N.P. 15478

MOA

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Osteonecrosis de la mandíbula ¹
	Frecuentes	Dolor en las extremidades
	Muy raras	Fracturas femorales atípicas ^{2,3}

¹ Ver Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

² Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

³ En el programa de estudios clínicos de osteoporosis, fueron reportadas fracturas femorales atípicas en pacientes tratados con **PROLIA**[®]

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 deprivación 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 deprivación 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

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

En un único estudio clínico de fase III, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento de deprivación androgénica, se observó una distribución desigual del número de casos de 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 deprivación androgénica se observó una distribución desigual del número de casos de diverticulitis como reacción adversa (1,2% denosumab, 0% placebo). La incidencia de

MDA

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 (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 grave o en diálisis tomen una cantidad adecuada de calcio y vitamina D (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).

Datos postcomercialización

Reacciones de Hipersensibilidad

Se han notificado casos raros de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, incluyendo erupción cutánea, urticaria, edema facial y eritema en pacientes que recibían **PROLIA**[®].

Hipocalcemia Severa

Se ha reportado hipocalcemia sintomática severa en pacientes con riesgo aumentado de desarrollar hipocalcemia que están recibiendo **PROLIA**[®].

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 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 (011) 4962-6666/2247 o al Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/4658-7777. Opcativamente 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° 56.278.

Clayo Smith Argentina S.A.
 D. S. G. A. CARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

6582



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.

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

CCDS3-IPI03 / CCDS8-IPI04 / CDS9-IPI05 / CCDS10-IPI06

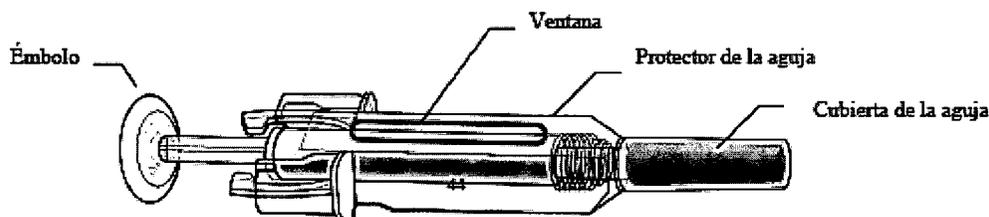
Fecha de última actualización: .../.../.... Disp. N°

MCA

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CG DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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 lo 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®?

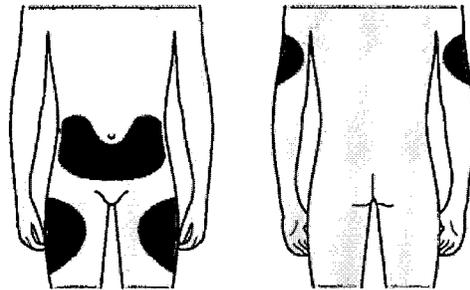
1. Saque la jeringa prellenada de la heladera.
NO tome la jeringa prellenada por el émbolo o la cubierta de la aguja. Esto podría dañar el dispositivo.
2. La jeringa prellenada puede dejarse fuera de la heladera para que alcance la temperatura ambiente. De este modo la inyección será menos molesta.
NO 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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478

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 (Vto). **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.	

KA

<p>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.</p>	
<p>6. Con el émbolo aún presionado hasta el fondo, extraiga la aguja y suelte la piel.</p> <p>Suelte el émbolo y deje que la jeringa se desplace hacia arriba hasta que la aguja quede totalmente cubierta por el protector.</p>	
<p>7. Si no se activa el protector de la aguja, es posible que la inyección no se haya completado.</p> <p>Póngase en contacto con su médico o profesional sanitario si piensa que no ha recibido la dosis completa.</p> <p>NO vuelva a poner la cubierta de la aguja en las jeringas usadas.</p>	
<p>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.</p>	
<p>9. Utilice cada jeringa prellenada para una sola inyección.</p> <p>NO utilice el resto de PROLIA® que quede en la jeringa.</p>	
<p>Recuerde: Si tiene algún problema, solicite ayuda a su médico o profesional sanitario.</p>	

HSA

6582



¿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.

HCA

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478



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 lo 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 (Vto).
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.

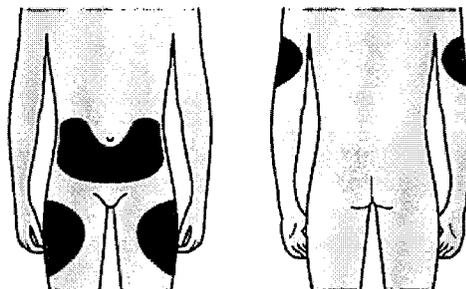
MSA

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA ARCAVA GARRALDA
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

¿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.

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
 MARIANA AYACAYA GARRALDA
 CO - DIRECTORA TÉCNICA
 M.P. 15478

6582



PROLIA® es una marca registrada de Amgen Inc., utilizada bajo licencia por GlaxoSmithKline.

 GlaxoSmithKline

AMGEN®

PROLIA es una
marca registrada
de Amgen Inc.,
utilizada bajo licencia
por GlaxoSmithKline.

MA

GlaxoSmithKline Argentina S.A.
MARIANA ARCAYA GARRALDA
CO - DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 15478