Asumlea® Denosumab 60 mg/ml



Solución inyectable Vía de administración: subcutánea

Venta bajo receta

FÓRMULA

Cada jeringa prellenada de Asumlea® contiene: 60 mg de Denosumab*.

Excipientes: sorbitol, ácido acético glacial, polisorbato 20, hidróxido de sodio, agua para invertables

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

Este medicamento es Libre de Gluten.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Medicamento para tratar las enfermedades óseas; otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea.

INDICACIONE

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fracturas. En mujeres post menopáusicas Denosumab 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. En hombres con cáncer de próstata que reciben supresión hormonal, Denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales. Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con alucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Código ATC: M05BX04.

Medicamentos para tratar las enfermedades óseas; otros fármacos que modifican la estructura y la mineralización ósea.

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.

Propiedades farmacodinámicas

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 ≥87% hasta aproximadamente ≥45% (intervalo 45 a 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

No se han observado anticuerpos neutralizantes contra Denosumab.

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres post menopáusicas

Se estudió la eficacia y seguridad de Denosumab una vez cada 6 meses durante 3 años. Efecto sobre las fracturas vertebrales

Denosumab redujo significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales al cabo de 1, 2 y 3 años.

Efecto sobre las fracturas de cadera

Denosumab demostró una reducción.

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

Denosumab redujo significativamente las fracturas.

Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)

Denosumab aumentó la DMO de forma significativa en todas las localizaciones clínicas

Tratamiento de osteoporosis en hombres

Denosumab aumentó significativamente la DMO.

Histología ósea

Los resultados 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

Denosumab aumentó significativamente la DMO.

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

Denosumab aumentó la DMO de forma significativa.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico con glucocorticoides Efecto sobre la densidad mineral ósea

Denosumab demostró un aumento mayor de la DMO en la columna lumbar comparado con risedronato.

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

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración subcutánea de una dosis de 1,0 mg/kg, que se aproxima a la dosis aprobada de 60 mg, la exposición basada en el área bajo la curva (ABC) es 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 (Cmáx) de 6 mcg/mL (intervalo 1 mcg/mL a 17 mcg/mL) se producen a los 10 días (intervalo 2 a 28 días).

Biotransformación

Denosumab está compuesto únicamente por aminoácidos y carbohidratos como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine por metabolismo hepático. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de depuración de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Fliminación

Después de la C_{máx}, los niveles séricos disminuyen con una semivida de eliminación de 26 días (intervalo 6 a 52 días) durante un período de 3 meses (intervalo 1,5 a 4,5 meses). En el 53% de los pacientes no se detectaron cantidades evaluables de Denosumab al cabo de 6 meses después de la dosis

No se observa acumulación o cambio en la farmacocinética de Denosumab en el tiempo después de la administración múltiple de 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses. La farmacocinética de Denosumab no se ve afectada por la formación de anticuerpos de unión a Denosumab y es similar en hombres y mujeres. La edad (28 a 87 años), la raza y el tipo de enfermedad (masa ósea baja u osteoporosis, cáncer de próstata o mama) no parece que afecten de forma significativa a la farmacocinética de Denosumab.

Linealidad/no linealidad

Denosumab presenta una farmacocinética no lineal y dependiente de la dosis, con un clearance menor a concentraciones o dosis más altas, aunque con aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en exposiciones a dosis de 60 mg y mayores.

Insuficiencia rena

El grado de insuficiencia renal no tiene 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.

Población pediátrica

No se evaluó el perfil farmacocinético en poblaciones pediátricas.

Datos preclínicos de seguridad

En estudios de toxicidad en macacos con dosis únicas y repetidas, las dosis de Denosumab que provocaron una exposición sistémica de 100 a 150 veces mayor que la dosis recomendada en humanos, no afectaron la fisiología cardiovascular, la fertilidad masculina o femenina, ni produjeron toxicidad en órganos diana específicos.

No se han evaluado las pruebas estándar para investigar el potencial genotóxico de Denosumab, ya que estas pruebas no son relevantes para esta molécula. Sin embargo, por su naturaleza, es poco probable que Denosumab tenga potencial genotóxico.

El potencial carcinogénico de Denosumab no se ha evaluado en estudios a largo plazo con animales.

En estudios preclínicos realizados en ratones knockout carentes de RANK o RANKL, se observó una alteración en la formación de los ganglios linfáticos en el feto. En los ratones knockout carentes de RANK o RANKL también se observó la ausencia de lactancia causada por la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lóbuloalveolar 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 (ABC) hasta 99 veces superior a la dosis en humanos (60 mg cada 6 meses), no hubo evidencia de daño en la madre o el feto. En este estudio no se examinaron los ganglios linfáticos fetales.

En otro estudio en macacos, que recibieron dosis de Denosumab durante el embarazo, con exposiciones sistémicas 119 veces superiores a la dosis en humanos (60 mg cada 6 meses), se observó un incremento de nacimientos de fetos muertos y de mortalidad postnatal; crecimiento anormal del hueso, que dio lugar a una resistencia ósea disminuida, reducción de la hematopoyesis, y mala alineación dental; ausencia de los ganglios linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento del recién nacido. No se ha establecido una dosis sin efecto adverso en la reproducción. Tras un período de 6 meses después del nacimiento, los cambios relacionados con el hueso mostraron recuperación y no hubo ningún efecto en la dentición. Sin embargo, los efectos en los ganglios linfáticos y la mala alineación dental persistieron, y en un animal se observó una mineralización de mínima a moderada en múltiples tejidos (relación incierta con el tratamiento). No hubo evidencia de daño materno antes del parto; los efectos adversos maternos fueron poco frecuentes durante el parto. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal.

En estudios preclínicos de calidad ósea realizados en monos tratados con Denosumab a largo

plazo, la disminución del remodelado óseo se asoció con la mejora de la resistencia ósea y de la histología ósea normal. Los niveles de calcio disminuyeron temporalmente y los niveles de hormona paratiroidea aumentaron temporalmente en monas ovariectomizadas tratadas con Denosumah.

En ratones macho modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética) sometidos a una fractura transcortical, Denosumab retrasó la eliminación de cartílago y la remodelación del callo de la fractura en comparación con el grupo control, aunque no afectó negativamente a la fuerza biomecánica.

Los ratones knockout (Ver Fertilidad, embarazo y lactancia) sin RANK o RANKL mostraron una reducción del peso corporal, del crecimiento óseo y ausencia de dentición. En ratas recién nacidas, la inhibición del RANKL (diana del tratamiento con Denosumab) con dosis altas de un compuesto de osteoprotegerina unida a Fc (DPG-Fc), se asoció a la inhibición del crecimiento óseo y de la dentición. Estos cambios fueron parcialmente reversibles en este modelo cuando se suspendió la dosis con inhibidores del RANKL. En primates adolescentes que recibieron dosis de Denosumab entre 27 y 150 veces superiores a la exposición clínica (dosis de 10 mg/kg y 50 mg/kg), se observaron placas de crecimiento anómalas. Por lo tanto, el tratamiento con Denosumab puede deteriorar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas e inhibir la dentición.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis recomendada de **Asumlea**® 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 PRECALICIONES)

Pacientes con insuficiencia renal

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

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de Denosumab en pacientes con insuficiencia hepática (Ver CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - Propiedades farmacocinéticas).

Pacientes de edad avanzada (edad ≥65)

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

Población pediátrica

Asumlea® no se debe utilizar en niños <18 años de edad por posible riesgo de hipercalcemia grave y una posible inhibición del crecimiento óseo y falta de aparición de la dentición (ver las secciones "Advertencias y precauciones especiales de empleo y Datos preclínicos de seguridad"). Forma de administración

Vía subcutánea.

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

Para consultar las instrucciones de uso, manipulación y eliminación, ver INSTRUCCIONES DE USO al final de este texto.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con alergia o hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la formulación. Hipocalcemia (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

Con el objeto de mejorar la trazabilidad de los productos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben ser claramente registrados.

Suplementos de calcio y vitamina D

Es importante que todos los pacientes reciban un aporte adecuado de calcio y vitamina D.

Precauciones de uso

Es importante identificar los pacientes con riesgo de hipocalcemia. La hipocalcemia debe corregirse mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda el monitoreo clínico de los niveles de calcio antes de cada dosis y, en pacientes con predisposición a la hipocalcemia, dentro de las dos semanas posteriores a la administración de la dosis inicial. Si algún paciente presenta síntomas que hagan sospechar hipocalcemia durante el tratamiento (Ver REACCIONES ADVERSAS para consultar los síntomas) deben medirse los niveles de calcio. Los pacientes deben ser estimulados a reportar los síntomas indicativos de hipocalcemia.

En la vigilancia post-comercialización, se ha reportado hipocalcemia sintomática severa (incluidos casos de muertes) (Ver REACCIONES ADVERSAS), que ocurrió, en la mayoría de los casos, en las primeras semanas de inicio del tratamiento, pero puede ocurrir más tarde. El tratamiento concomitante con glucocorticoides es un factor de riesgo de hipocalcemia adicional. *Insuficiencia renal*

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) o en diálisis presentan un riesgo más alto de desarrollar hipocalcemia. Los riesgos de desarrollar hipocalcemia y elevaciones de hormona paratiroidea asociadas aumentan a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. En estos pacientes es especialmente importante una ingesta adecuada de calcio, vitamina D y un control regular del calcio, ver más arriba.

Infecciones cutáneas

Los pacientes que reciban Denosumab 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. *Osteonecrosis mandibular (ONM)*

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

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

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

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

Se debe estimular a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, a realizarse chequeos dentales rutinarios, y a reportar inmediatamente cualquier síntoma oral tal como movilidad dental, dolor o inflamación o úlceras que no se curan o que supuran durante el tratamiento con Asumlea®. Durante el tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar únicamente después de considerarlos detenidamente y se deben evitar en períodos cercanos a la administración de Asumlea®.

El plan de manejo de los pacientes que desarrollen ONM debe establecerse en estrecha colaboración entre el médico tratante y un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Debe considerarse la interrupción temporal del tratamiento hasta que se resuelva la condición y se mitiquen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo contribuyentes.

Fracturas atípicas del fémur

Se han reportado fracturas femorales atípicas en pacientes tratados con Denosumab (Ver REACCIONES ADVERSAS). Las fracturas femorales atípicas pueden ocurrir sin trauma o con trauma leve en la región subtrocantérea o diafisaria del fémur. Estos eventos se identifican mediante hallazgos radiográficos específicos. Las fracturas femorales atípicas han sido reportadas también en pacientes que presentan ciertas comorbilidades (por ejemplo: deficiencia de vitamina D, artritis reumatoidea, hipofosfatasia), y con el uso de ciertos medicamentos (por ejemplo: bifosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos han ocurrido también sin tratamiento antirresortivo. Las fracturas similares reportadas en asociación con bifosfonatos son a menudo bilaterales; por lo tanto, se debe examinar el fémur contralateral en los pacientes tratados con Asumlea® que hayan sufrido una fractura de la diáfisis del fémur. Debe considerarse la interrupción del tratamiento con Asumlea® en los pacientes con sospecha de fractura femoral atípica hasta la evaluación del paciente en base a un asesoramiento individual del riesgo beneficio. Se debe aconsejar a los pacientes que si experimentan un dolor reciente o inusual en muslo, cadera o ingle durante el tratamiento con **Asumlea**[®], lo notifiquen. Los pacientes que presenten estos síntomas deben ser evaluados para descartar una fractura femoral incompleta

Tratamiento concomitante con otros medicamentos que contengan Denosumab

Los pacientes tratados con **Asumlea**® no deben ser tratados concomitantemente con otros medicamentos que contengan Denosumab (para la prevención de eventos esqueléticos relacionados en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos o para el tratamiento de tumores óseos de células gigantes en adultos o adolescentes con esqueleto maduro).

Hipercalcemia en pacientes pediátricos

Asumlea® no debe utilizarse en pacientes pediátricos (edad <18). Se han informado casos de hipercalcemia grave en pacientes tratados con Denosumab. Algunos casos se complicaron debido a una lesión traumática aguda del riñón.

Fracturas vertebrales múltiples (FVM) después de la interrupción del tratamiento con Denosumab

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

Advertencias sobre los excipientes

Este medicamento contiene 46 mg de sorbitol por cada ml de solución. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y de la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

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

Interacciones

En un estudio de interacción, Denosumab no modificó la farmacocinética de midazolam, el cual es metabolizado por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Esto indica que **Asumlea**® no debe modificar la farmacocinética de otros medicamentos metabolizados por CYP3A4.

No hay datos clínicos sobre la administración conjunta de Denosumab y tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos), sin embargo, la posibilidad de interacción farmacodinámica se considera muy baia.

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).

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embaraz

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de Denosumab en mujeres embarazadas.

Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (Ver Datos preclínicos de seguridad).

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

Lactancia

Se desconoce si Denosumab se excreta en la leche materna. Los estudios en ratones manipulados genéticamente en los que se inactivó el RANKL mediante la eliminación de genes ("ratones knockout") indican que la ausencia del RANKL (la diana Denosumab, Ver CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS-Propiedades farmacodinámicas) durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posparto (Ver Datos preclínicos de seguridad). La decisión entre no amamantar o no seguir el tratamiento con **Asumlea**® debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el recién nacido/lactante y las ventajas del tratamiento con **Asumlea**® para la mujer.

Fertilida

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 Datos preclínicos de seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

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

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

Los datos de la tabla 1 abajo, describen las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos de fase II y 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 1): muy frecuentes (\geq 1/10); fecuentes (\geq 1/100 a <1/10); poco frecuentes (\geq 1/10.000 a <1/10.00); muy raras (\geq 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación de órganos.

Tabla 1. Reacciones adversas reportadas en pacientes con osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión hormonal.

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

1. Ver Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.

En un análisis combinado de datos de todos los estudios de fase II y fase III controlados con placebo, se notificó síndrome pseudogripal con una tasa de incidencia bruta del 1,2% para Denosumab y del 0,7% para el grupo placebo. Aunque esta distribución desigual se identificó en un análisis combinado. no se identificó en un análisis estratificado.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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 Denosumab. No se notificaron disminuciones de los niveles de calcio sérico (menos de 1,88 mmol/L) en ninquno de los dos estudios clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes

sometidos a supresión hormonal, ni en el estudio clínico de fase III controlado con placebo en hombres con osteoporosis.

En la vigilancia post-comercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática severa predominantemente en pacientes con riesgo incrementado de hipocalcemia que recibían Denosumab, que ocurrieron, en la mayoría de los casos, a las primeras semanas de iniciar el tratamiento. Ejemplos de manifestaciones clínicas de la hipocalcemia sintomática severa incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado (Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En los estudios clínicos con Denosumab, los síntomas de hipocalcemia incluyeron parestesias o rigidez muscular, contracciones, espasmos y calambres musculares.

Infecciones cutáneas

En estudios clínicos de fase III controlados con placebo, la incidencia global de infecciones cutáneas fue similar en el grupo placebo y en el de Denosumab: en mujeres post menopáusicas con osteoporosis (placebo [1,2%, 50 de 4.041] frente a Denosumab [1,5%, 59 de 4.050]); en hombres con osteoporosis (placebo [0,8%, 1 de 120] frente a Denosumab [0%, 0 de120]); en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión hormonal (placebo [1,7%, 14 de 845] frente a Denosumab [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 Denosumab. 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 Denosumab (0,6%, 5 de 860) en los estudios de cáncer de mama y próstata.

Osteonecrosis mandibular

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

Fracturas femorales atípicas

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

En un único estudio clínico de fase III, controlado con placebo, en pacientes con cáncer de próstata sometidos a tratamiento de deprivación androgénica (ADT), se observó una distribución desigual del número de casos de diverticulitis como reacción adversa (1,2% Denosumab, 0% placebo). La incidencia de diverticulitis fue comparable entre ambos grupos de tratamiento en mujeres post menopáusicas o en hombres con osteoporosis y en mujeres con cáncer de mama no metastásico tratadas con inhibidores de la aromatasa.

Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el medicamento

En la vigilancia post-comercialización, se han notificado casos raros de hipersensibilidad relacionada con el medicamento, incluyendo erupción cutánea, urticaria, edema facial, eritema, y reacciones anafilácticas en pacientes que recibían Denosumab.

. Dolor musculoesquelético

En pacientes que recibían Denosumab en la vigilancia post-comercialización, se han notificado casos de dolor musculoesquelético, incluyendo casos severos. En los estudios clínicos, el dolor musculoesquelético fue muy frecuente tanto en el grupo de Denosumab como en el grupo placebo. El dolor musculoesquelético que provocara la discontinuación del tratamiento fue poco frecuente

FVM después de la interrupción del tratamiento con Denosumab

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

Erupciones liquenoides medicamentosas

Se han notificado erupciones liquenoides medicamentosas en pacientes (por ej., reacciones tipo liquen plano) en el ámbito de post-comercialización.

Reporte de sospecha de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al Departamento de Farmacovigilancia del Laboratorio Elea Phoenix S.A, enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@elea.com o telefónicamente al 0800-333-3532.

SOBREDOSIFICACIÓN

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

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

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. A. Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777. Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix:

0800-333-3532.

PRESENTACIONES

Asumlea® Denosumab 60 mg/ml se presenta en jeringa prellenada de un solo uso con protector de aguja conteniendo 1 mL de solución.

UNCEDAVCIÚN

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

Conservar la jeringa prellenada en su envase para protegerla de la luz. No congelar.

INFORMACION ADICIONAL

No agitar excesivamente

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

Incompatibilidades

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

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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

Instrucciones para la inyección de Asumlea® jeringa prellenada

Ver a continuación de este texto.

INSTRUCCIONES PARA LA INYECCIÓN DE ASUMLEA® JERINGA PRELLENADA

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

Antes de iniciar

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

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

¿Cómo usar la jeringa prellenada de Asumlea®?

Su médico le ha prescrito **Asumlea**® en jeringa prellenada para inyectarla en el tejido justo debajo de la piel (subcutáneo). Usted debe inyectar el contenido completo (1 mL) de la jeringa prellenada de **Asumlea**® una vez cada 6 meses tal como le fue instruido por su médico. *Implementos:*

Para aplicar la inyección, necesitará:

- 1. Una jeringa prellenada de Asumlea® nueva.
- 2. Algodón impregnado de alcohol o similar.

¿Qué hacer antes de administrar la inyección subcutánea de Asumlea®?

1. Retirar la jeringa prellenada del refrigerador.

NO sujete la jeringa prellenada por el émbolo o la cubierta de la aguja. Esto puede dañar el dispositivo.

2. Debe dejar la jeringa prellenada fuera de la heladera para que alcance la temperatura ambiente. Esto hará que la inyección sea más agradable.

NO calentar de ninguna otra forma, por ejemplo, en horno de microondas o en agua caliente. NO dejar la jeringa expuesta a la luz del sol directa.

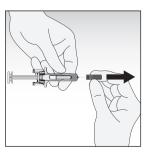
- 3. NO agitar excesivamente la jeringa prellenada.
- 4. NO retirar la cubierta de la aguja de la jeringa prellenada hasta que esté listo para la inyección.
- 5. Verificar la fecha de vencimiento en la etiqueta de la jeringa prellenada (Vto.:).

6. Verificar la apariencia de Asumlea®. Esta debe ser una solución transparente, de incolora a ligeramente amarilla. La solución no se debe inyectar si se observa que contiene partículas, o presenta alteración de la coloración, o está turbia.

7. Encuentre un lugar cómodo, estable, con una superficie limpia y coloque todos los implementos a su alcance.

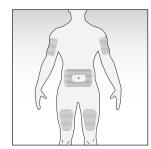
8. Lávese muy bien las manos.

Paso 1: Remoción del capuchón Remover el capuchón de la aquja.



Paso 2: Administre la inyección

Los mejores lugares para Ínyectar son la parte superior de sus muslos y el abdomen. La persona que lo cuida también puede usar el área externa de sus brazos superiores.

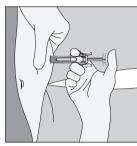


Desinfecte la piel con un algodón impregnado de alcohol y sujete (sin apretar) la piel entre los dedos pulgar e índice.

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

Inserte la aquia

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



Empuje el émbolo completamente hasta que haya inyectado toda la solución. Retire la aquia y suelte su piel.

NO ponga nuevamente la cubierta en la aquia.

Paso 3: Deseche inmediatamente la aguja y el protector de la aguja

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

Si nota una mancha de sangre puede removerla suavemente con una torunda de algodón o paño.

No frote el sitio de la inyección. Si lo necesita puede cubrir el sitio de la inyección con un vendaje. Use la jeringa sólo para una inyección. No use el producto de **Asumlea®** que quede en la jeringa. Recuerde: Si tiene algún problema, no dude en acudir a su médico por ayuda.

Desecho de ierinaas usadas

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

MANTENGASE ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. MANTENER EN EL ENVASE ORIGINAL.

Este medicamento ha sido prescripto para su condición clínica actual, debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que figura en el envase exterior. La fecha de vencimiento se refiere al último día de ese mes.

"Ante cualquier inconveniente con el medicamento el paciente puede contactarse al centro de atención al cliente de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532. O bien llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT Responde 0800-333-1234".

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº 60.030.

510699-00

1-vu-ep

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemos Nº 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires,

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica **0800-333-3532** |

Elaborado en El Tejido, 2, Azuqueca de Henares 19200, Guadalajara, España.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Diciembre/2023



