ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acvybra 60 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada contiene 60 mg de denosumab en 1 ml de solución (60 mg/ml).

Acvybra es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (células ováricas de hámster chino) mediante tecnología del ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, incolora a ligeramente amarilla, con un pH de 5,9 – 6,5 y una osmolalidad de 270 – 330 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas. En mujeres posmenopáusicas 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 (ver sección 5.1). En hombres con cáncer de próstata sometidos a supresión hormonal, denosumab reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides en pacientes adultos con riesgo elevado de fracturas (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D (ver sección 4.4).

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

No se ha establecido la duración óptima del tratamiento antirresortivo para la osteoporosis

(incluyendo denosumab y bifosfonatos). La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de denosumab para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65)
No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal
No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (para consultar las recomendaciones respecto a la monitorización del calcio ver sección 4.4).
No se dispone de datos sobre pacientes en tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides e insuficiencia renal grave, (tasa de filtración glomerular TFG < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

Población pediátrica
Denosumab no se debe utilizar en niños de < 18 años de edad por posible riesgo de seguridad de hipercalcemia grave, y por la posible inhibición del crecimiento óseo y la falta de aparición de la dentición (ver secciones 4.4 y 5.3). Los datos actualmente disponibles en niños de entre 2 y 17 años de edad están descritos en las secciones 5.1 y 5.2.

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 sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipocalcemia (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad
Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar 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
Hipocalcemia
Es importante identificar los pacientes con riesgo de hipocalcemia. La hipocalcemia debe corregirse mediante el aporte adecuado de calcio y vitamina D antes de iniciar el tratamiento. Se recomienda la monitorización clínica de los niveles de calcio antes de cada dosis y, en pacientes con predisposición a la hipocalcemia, dentro de las dos semanas siguientes tras la administración de la dosis inicial. Si algún paciente presenta síntomas que hagan sospechar hipocalcemia durante el tratamiento (consultar los síntomas en la sección 4.8) se deben medir los niveles de calcio. Se debe animar a los pacientes a notificar los síntomas indicativos de hipocalcemia.

Durante la fase poscomercialización, se ha notificado hipocalcemia sintomática grave (derivando en hospitalización, acontecimientos potencialmente mortales y casos mortales). Aunque la mayoría de los casos se dieron en las primeras semanas tras iniciar el tratamiento, algunos también ocurrieron 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. Se han notificado casos graves y mortales. 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 sección 4.8). Debe recomendarse a los pacientes que soliciten asistencia médica inmediata, si presentan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONM)
En raras ocasiones, se han notificado casos de ONM en pacientes que reciben Denosumab para la osteoporosis (ver sección 4.8).

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

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM, se deben considerar los siguientes factores de riesgo:
- potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para los compuestos muy potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y la dosis acumulativa del tratamiento de resorción ósea.
- cáncer, comorbilidades (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), fumar.
- tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello.
- higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, historia de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos (p. ej. extracciones dentales).

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, a someterse a revisiones dentales rutinarias y a comunicar inmediatamente cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación o úlceras que no se curan o que supuran durante el tratamiento con denosumab. Mientras se esté en tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar únicamente después de considerarlos detenidamente y se deben evitar en periodos cercanos a la administración de denosumab.

El plan de manejo de los pacientes que desarrollen ONM se debe establecer en estrecha colaboración entre el médico que le trata y un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo que han contribuido.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo
Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe

considerar la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab y presentan síntomas auditivos como infecciones de oído crónicas.

Fracturas atípicas de fémur
Se han notificado casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab (ver sección 4.8). Las fracturas atípicas de fémur pueden ocurrir sin trauma o con trauma leve en la región subtrocantérea o diafisaria del fémur. Estos eventos se identifican mediante hallazgos radiográficos específicos. Las fracturas atípicas de fémur también se han notificado en pacientes que presentan ciertas comorbilidades (p. ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasia) y con el uso de ciertos medicamentos (p. ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos eventos también han ocurrido sin tratamiento con terapia antirresortiva. Las fracturas similares notificadas en asociación con bisfosfonatos son a menudo bilaterales; por lo tanto, se debe examinar el fémur contralateral en los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura de la diáfisis del fémur. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con denosumab en los pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur hasta la evaluación del paciente en base a una evaluación individual del beneficio riesgo. Se debe aconsejar a los pacientes que si experimentan un dolor reciente o inusual en muslo, cadera o ingle durante el tratamiento con denosumab lo notifiquen. Los pacientes que presenten estos síntomas se deben evaluar para descartar una fractura femoral incompleta.

Tratamiento antirresortivo a largo plazo
El tratamiento con antirresortivos a largo plazo (incluyendo denosumab y bifosfonatos) puede contribuir al incremento del riesgo de aparición de acontecimientos adversos como osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur debido a la marcada supresión del remodelado óseo (ver sección 4.2).

Interrupción del tratamiento
Tras la interrupción del tratamiento con denosumab, se espera una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) (ver sección 5.1), lo que conlleva un mayor riesgo de fracturas. Por lo tanto, se recomienda monitorizar la DMO y considerar un tratamiento alternativo según las guías clínicas.

Tratamiento concomitante con otros medicamentos que contengan denosumab
Los pacientes tratados con denosumab no deben ser tratados concomitantemente con otros medicamentos que contengan denosumab (para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos).

Hipercalcemia en pacientes pediátricos
Denosumab no debería utilizarse en pacientes pediátricos (< 18 años de edad). Se han notificado casos de hipercalcemia grave. De los casos notificados en ensayos clínicos algunos se agravaron debido a daño renal agudo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En un estudio de interacción, denosumab no modificó la farmacocinética de midazolam, que se metaboliza por el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Esto indica que denosumab no debe modificar la farmacocinética de otros medicamentos metabolizados por CYP3A4.

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

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, no se modificó la farmacocinética y farmacodinámica de denosumab con el tratamiento previo con alendronato, según los datos de un estudio de transición (de alendronato a denosumab).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No hay datos o estos son limitados relativos al uso de denosumab en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda el uso de Denosumab 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 Denosumab y al menos 5 meses después. Cualquier efecto de Denosumab es probable que sea mayor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, ya que los anticuerpos monoclonales pasan a través de la placenta de forma lineal a medida que el embarazo progresa, y la mayor cantidad pasa durante el tercer trimestre.

Lactancia
Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. Los estudios en ratones manipulados genéticamente en los que se inactivó el RANKL mediante la eliminación de genes ("ratones knockout") indican que la ausencia del RANKL (la diana de denosumab, ver sección 5.1) durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posparto (ver sección 5.3). La decisión entre no amamantar o no seguir el tratamiento con Denosumab debe tomarse teniendo en cuenta las ventajas de la lactancia para el recién nacido/lactante y las ventajas del tratamiento con Denosumab para la mujer.

Fertilidad
No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 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 atípicas de fémur (ver secciones 4.4 y 4.8 - 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 ensayos 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 (consulte la tabla 1): muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 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 por órganos y sistemas.

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes con osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de deprivación hormonal

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes	Infección del tracto urinario

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
	Frecuentes	Infección del tracto respiratorio superior
	Poco frecuentes	Diverticulitis[1]
	Poco frecuentes	Celulitis[1]
	Poco frecuentes	Infección del oído
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad al medicamento[1]
	Raras	Reacción anafiláctica[1]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia[1]
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Estreñimiento
	Frecuentes	Molestia abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción cutánea
	Frecuentes	Eccema
	Frecuentes	Alopecia
	Poco frecuentes	Erupción liquenoide medicamentosa[1]
	Muy raras	Vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Dolor en las extremidades
	Muy frecuentes	Dolor musculoesquelético[1]
	Raras	Osteonecrosis mandibular[1]
	Raras	Fracturas atípicas de fémur[1]
	Frecuencia no conocida	Osteonecrosis del conducto auditivo externo[2]

[1] Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas.
[2] Ver sección 4.4.

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

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia
En dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en mujeres posmenopáusicas 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 ninguno de los dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibían tratamiento de deprivación hormonal, ni en el ensayo clínico de fase III controlado con placebo en varones con osteoporosis.

Durante la fase poscomercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática grave que derivaron en hospitalización, acontecimientos potencialmente mortales y casos mortales, predominantemente en pacientes con riesgo incrementado de hipocalcemia que recibían denosumab, que ocurrieron, en la mayoría de los casos, a las primeras semanas tras iniciar el tratamiento. Ejemplos de manifestaciones clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos con denosumab, los síntomas de hipocalcemia incluyeron parestesias o agarrotamiento muscular, contracciones, espasmos y calambres musculares.

Infecciones cutáneas
En ensayos 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 posmenopáusicas con osteoporosis

(placebo [1,2%, 50 de 4.041] frente a Denosumab [1,5%, 59 de 4.050]); en varones con osteoporosis (placebo [0,8%, 1 de 120] frente a Denosumab [0%, 0 de 120]); en pacientes con cáncer de mama o próstata que recibían tratamiento de deprivación 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 posmenopáusicas 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 ensayos clínicos en osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a supresión hormonal incluyendo un total de 23.148 pacientes (ver sección 4.4). Trece de estos casos de ONM ocurrieron en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis durante la extensión del ensayo clínico de fase III, después de haber recibido tratamiento con denosumab durante 10 años. 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 se incrementó con la duración de la exposición a denosumab.

El riesgo de ONM se ha evaluado también en un estudio de cohortes retrospectivo en 76 192 mujeres posmenopáusicas que iniciaron recientemente el tratamiento con denosumab. La incidencia de ONM fue del 0,32% (intervalo de confianza [IC] del 95%): 0,26, 0,39) en las pacientes que usaron denosumab hasta los 3 años y del 0,51% (IC del 95%: 0,39, 0,65) en las pacientes que usaron denosumab hasta los 5 años de seguimiento.

Fracturas atípicas de fémur
En el programa clínico en osteoporosis, se han notificado raramente casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab (ver sección 4.4).

Diverticulitis
En un único ensayo 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 diverticulitis fue comparable entre ambos grupos de tratamiento en mujeres posmenopáusicas o varones 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 experiencia poscomercialización 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 el ámbito poscomercialización, se han notificado casos de dolor musculoesquelético, incluyendo casos graves. En los ensayos 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.

Erupciones liquenoides medicamentosas
Se han notificado erupciones liquenoides medicamentosas en pacientes (p. ej., reacciones tipo liquen plano) en el ámbito poscomercialización.

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica
Denosumab no debería utilizarse en pacientes pediátricos (< 18 años de edad). Se han notificado casos de hipercalcemia grave (ver sección 5.1). De los casos notificados en ensayos clínicos algunos

se agravaron debido a daño renal agudo.

Insuficiencia renal
En los ensayos clínicos, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentaron un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia si no tomaban suplementos de calcio. Es importante que los pacientes con insuficiencia renal grave o en diálisis tomen una cantidad adecuada de calcio y vitamina D (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas 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 sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos. Denosumab se ha administrado en ensayos clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada 4 semanas (dosis acumuladas de hasta 1 080 mg durante 6 meses) y no se han observado reacciones adversas adicionales.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Acvybra es un medicamento biosimilar. Puede consultar información detallada en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de acción
Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical.

Efectos farmacodinámicos
El tratamiento con denosumab redujo rápidamente la tasa de remodelado óseo, alcanzando el nadir del marcador de resorción ósea de los telopéptidos carboxiterminales del colágeno de tipo I (CTX) en suero (disminución del 85%) en 3 días, con disminuciones mantenidas del CTX durante el intervalo de administración. Al final de cada intervalo de administración, la disminución del CTX se atenuó parcialmente desde la disminución máxima de ≥ 87% hasta aproximadamente ≥ 45% (intervalo 45-80%), lo que demostró la reversibilidad de los efectos de denosumab sobre el remodelado óseo cuando disminuyen los niveles séricos. Estos efectos se mantuvieron con el tratamiento continuado. En general, los marcadores de remodelado óseo alcanzaron los niveles previos al tratamiento en los 9 meses posteriores a la última dosis. Después de reiniciar el tratamiento, la disminución del CTX con denosumab fue similar a la observada en pacientes que iniciaban por primera vez el tratamiento con denosumab.

Inmunogenicidad

Pueden desarrollarse anticuerpos antidenosumab durante el tratamiento con denosumab. No se ha observado una correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y la farmacocinética, la respuesta clínica o los efectos adversos.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

Se investigó la eficacia y seguridad de denosumab administrado una vez cada 6 meses durante 3 años en mujeres posmenopáusicas (7 808 mujeres de entre 60 y 91 años, de las cuales el 23,6% tenían fracturas vertebrales prevalentes) con puntuaciones T (*T-scores*) de la densidad mineral ósea (DMO) basal en la columna lumbar o la cadera total de entre -2,5 y -4,0 y una probabilidad media absoluta de fractura a los 10 años del 18,60% (deciles: 7,9-32,4%) 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 ($p < 0,0001$) (consulte la tabla 2).

Tabla 2. Efecto de Denosumab sobre el riesgo de nuevas fracturas vertebrales

	Proporción de mujeres con fractura (%)		Reducción del riesgo absoluto (%) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo (%) (IC del 95%)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
0-1 años	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 años	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 años	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

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

Efecto sobre las fracturas de cadera

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

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

Efecto sobre todas las fracturas clínicas

Denosumab redujo significativamente las fracturas en todos los grupos/tipos de fracturas (consulte la tabla 3).

Tabla 3. Efecto de Denosumab 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	Denosumab n = 3 902		
Cualquier fractura clínica[1]	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Fractura vertebral clínica	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Fractura no vertebral[2]	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Fractura mayor no vertebral[3]	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
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 acontecimientos basadas en estimaciones de Kaplan-Meier a los 3 años.

[1] Incluye fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales clínicas.

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

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

[4] Incluye 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, denosumab redujo el riesgo de fracturas no vertebrales (reducción del riesgo relativo del 35%, reducción del riesgo absoluto del 4,1%, $p < 0,001$, análisis exploratorio).

La reducción de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, fracturas de cadera y fracturas no vertebrales con denosumab durante 3 años fue constante, independientemente del riesgo de fractura basal a los 10 años.

Efecto sobre la densidad mineral ósea
Denosumab aumentó la DMO de forma significativa en todas las localizaciones clínicas evaluadas al cabo de 1, 2 y 3 años, en comparación con placebo.
Denosumab aumentó la DMO en un 9,2% en la columna lumbar, un 6,0% en la cadera total, un 4,8% en el cuello femoral, un 7,9% en el trocánter, un 3,5% en el tercio distal del radio y un 4,1% en todo el cuerpo durante 3 años (en todos los casos $p < 0,0001$).

En ensayos clínicos que investigaron los efectos de la interrupción del tratamiento con denosumab, la DMO volvió a unos niveles similares a los anteriores al tratamiento y se mantuvo por encima del grupo placebo en los 18 meses posteriores a la última dosis. Estos datos indican que es necesario el tratamiento continuo con Denosumab para mantener el efecto del medicamento. El reinicio de la administración de denosumab dio lugar a aumentos en la DMO similares a los obtenidos con la primera administración de denosumab.

Estudio de extensión abierto en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica
Un total de 4 550 mujeres (2 343 con denosumab y 2 207 con placebo) que perdieron no más de una dosis de producto en investigación en el estudio pivotal anteriormente descrito y que completaron la visita del mes 36 del estudio, accedieron a ser incluidas en un estudio de extensión, abierto, de un solo grupo, multinacional, multicéntrico y de 7 años de duración para evaluar la seguridad y la eficacia de Denosumab a largo plazo. Todas las mujeres incluidas en el estudio de extensión estaban recibiendo 60 mg de Denosumab cada 6 meses, así como calcio (al menos 1 g) y vitamina D (al menos 400 UI) diariamente. Un total de 2 626 sujetos (58% de las mujeres incluidas en el estudio de extensión, es decir, el 34% de las mujeres incluidas en el estudio pivotal) completaron el estudio de extensión.

En los pacientes tratados con denosumab durante 10 años, la DMO aumentó respecto al valor basal del estudio pivotal un 21,7% en la columna lumbar, 9,2% en la cadera total, 9,0% en el cuello femoral, 13,0% en el trocánter y 2,8% en el tercio distal del radio. La media de la puntuación T de DMO en columna lumbar al finalizar el estudio fue -1,3 en pacientes tratados durante 10 años.

La incidencia de fracturas se evaluó como variable de seguridad, pero la eficacia en la prevención de fracturas no pudo ser estimada debido al elevado número de interrupciones y al diseño abierto del estudio. En pacientes que permanecieron en tratamiento con denosumab durante 10 años (n = 1.278), la incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales fue aproximadamente del 6,8% y del 13,1% respectivamente. Los pacientes que no completaron el estudio por cualquier motivo presentaron tasas superiores de fracturas durante el tratamiento.

Durante el estudio de extensión ocurrieron trece casos adjudicados de osteonecrosis mandibular (ONM) y dos casos adjudicados de fracturas atípicas de fémur.

Eficacia clínica y seguridad en varones con osteoporosis
Se ha investigado la eficacia y seguridad de Denosumab administrado una vez cada 6 meses durante 1 año en 242 hombres de entre 31-84 años. Los sujetos con eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 fueron excluidos del estudio. Todos los varones recibieron suplementos diarios de calcio (al menos 1 000 mg) y vitamina D (al menos 800 UI).

La variable primaria de eficacia fue el porcentaje de cambio de la DMO en la columna lumbar, la eficacia en fracturas no fue evaluada. Denosumab aumentó significativamente la DMO en todas las localizaciones medidas respecto a placebo a los 12 meses: 4,8% en la columna lumbar, 2,0% en la cadera total, 2,2% en el cuello femoral, 2,3% en el trocánter y 0,9% en el tercio distal del radio (en todos los casos $p < 0,05$). Denosumab aumentó la DMO en la columna lumbar desde el valor basal en el 94,7% de los varones al cabo de 1 año. Se observaron aumentos significativos de la DMO en la columna lumbar, cadera total, cuello femoral y trocánter ($p < 0,0001$) alrededor de los 6 meses.

Histología ósea en mujeres posmenopáusicas y en varones con osteoporosis
La histología ósea se evaluó tras 1-3 años de tratamiento con denosumab en 62 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis o con una masa ósea baja que eran naïve a tratamientos para la osteoporosis o que habían sido previamente tratadas con alendronato. Cincuenta y nueve mujeres participaron en el subestudio de biopsias óseas en el mes 24 (n = 41) y/o en el mes 84 (n = 22) del estudio de extensión en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La histología ósea también se evaluó en 17 varones con osteoporosis tras 1 año de tratamiento con Denosumab. Los resultados de la biopsia ósea mostraron unos huesos de calidad y estructura normales sin indicios de defectos de mineralización, hueso amorfo o fibrosis medular. Los hallazgos histomorfométricos en el estudio de extensión en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis mostraron que el efecto antiresortivo de denosumab, medido por la frecuencia de activación y la tasa de formación ósea, se mantuvieron con el tiempo.

Eficacia clínica y seguridad en pacientes con pérdida ósea asociada a la deprivación androgénica
Se investigó la eficacia y seguridad de denosumab administrado cada 6 meses durante 3 años en hombres con cáncer de próstata no metastásico confirmado histológicamente que recibían TPA (1468 hombres de 48 a 97 años) con mayor riesgo de fractura (definido como > 70 años o < 70 años con una puntuación T de DMO en columna lumbar, cadera total o cuello femoral < -1,0 o antecedentes de fractura osteoporótica). Todos los hombres recibieron suplementos diarios de calcio (al menos 1000 mg) y vitamina D (al menos 400 UI).

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

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

Eficacia clínica y seguridad en pacientes con pérdida ósea asociada al tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasa
Se han investigado la eficacia y seguridad de Denosumab administrado una vez cada 6 meses durante 2 años, en mujeres con cáncer de mama no metastásico (252 mujeres de entre 35 y 84 años) y con puntuaciones T basales de la DMO entre -1,0 y -2,5 en la columna lumbar, la cadera total o el cuello femoral. Todas recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1 000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

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

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento sistémico con glucocorticoides
Se han investigado la eficacia y seguridad de Denosumab en 795 pacientes (70% mujeres y 30% hombres) de entre 20 y 94 años tratados con ≥ 7,5 mg diarios de prednisona (o equivalente) por vía oral.

Se estudiaron dos subpoblaciones: pacientes que continuaban el tratamiento con glucocorticoides (≥ 7,5 mg diarios de prednisona o su equivalente durante ≥ 3 meses antes de su inclusión en el estudio; n = 505) y pacientes que iniciaban el tratamiento con glucocorticoides (≥ 7,5 mg diarios de

prednisona o su equivalente durante < 3 meses antes de su inclusión en el estudio; n = 290). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir Denosumab 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses o 5 mg de risedronato por vía oral una vez al día (control activo) durante 2 años. Los pacientes recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1 000 mg) y vitamina D (como mínimo 800 UI).

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

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.

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

<u>Población pediátrica</u>

Se realizó un estudio fase III de un solo grupo para evaluar la eficacia, seguridad y farmacocinética en niños con osteogénesis imperfecta de entre 2 y 17 años de edad, de los cuales el 52,3% eran varones y el 88,2% eran caucásicos. Un total de 153 sujetos recibieron una dosis subcutánea (s.c.) inicial de
1 mg/kg de denosumab, hasta un máximo de 60 mg, cada 6 meses durante 36 meses. Sesenta sujetos pasaron a recibir la dosis cada 3 meses.

Cuando se administró la dosis cada 3 meses, el cambio en la media de mínimos cuadrados (MMC) (error estándar, SE) desde el valor inicial en la puntuación Z de la DMO en la columna lumbar en el mes 12 fue de 1,01 (0,12).

Las reacciones adversas más frecuentes notificadas durante la administración de la dosis cada 6 meses fueron artralgia (45,8%), dolor en las extremidades (37,9%), dolor de espalda (32,7%) e hipercalciuria (32,0%). Se notificó hipercalcemia durante la administración de la dosis cada 6 meses (19%) y cada 3 meses (36,7%). Se notificaron acontecimientos adversos graves de hipercalcemia (13,3%) durante la administración de la dosis cada 3 meses.

En un estudio de extensión (N = 75), se observaron acontecimientos adversos graves de hipercalcemia (18,5%) durante la administración de la dosis cada 3 meses.

Los estudios finalizaron de forma anticipada debido a la aparición de acontecimientos potencialmente mortales y a hospitalizaciones por hipercalcemia (ver sección 4.2).

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y de grupos paralelos realizado en 24 pacientes pediátricos con osteoporosis inducida por glucocorticoides, de 5 a 17 años de edad, en el que se evaluó el cambio desde el valor inicial en la puntuación Z de la DMO de la columna lumbar, no se estableció la seguridad ni la eficacia, por lo que denosumab no debe utilizarse para esta indicación.

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con el medicamento de referencia que contiene denosumab en todos los grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la pérdida ósea asociada a la terapia ablativa de hormonas sexuales, y en grupos de la población pediátrica menor de 2 años para el tratamiento de la osteoporosis. Consulte la sección 4.2 para obtener información sobre el uso en población pediátrica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración subcutánea de una dosis de 1,0 mg/kg, que se aproxima a la dosis aprobada de 60 mg, la exposición basada en el área bajo la curva (AUC) fue del 78% en comparación con la administración intravenosa de la misma dosis. Con una dosis subcutánea de 60 mg, las concentraciones séricas máximas de denosumab ($C_{máx}$) de 6 µg/ml (intervalo 1-17 µg/ml) se produjeron a los 10 días (intervalo 2-28 días).

Biotransformación

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

Eliminación

Después de la $C_{máx}$, los niveles séricos disminuyeron con una semivida de eliminación de 26 días (intervalo 6-52 días) durante un periodo de 3 meses (intervalo 1,5-4,5 meses). En el 53% de los pacientes no se detectaron cantidades evaluables de denosumab al cabo de 6 meses después de la dosis.
No se observó acumulación o cambio en la farmacocinética de denosumab en el tiempo después de la administración múltiple de 60 mg por vía subcutánea una vez cada 6 meses. La farmacocinética de denosumab no se vio afectada por la formación de anticuerpos de unión a denosumab y fue similar en hombres y mujeres. La edad (28-87 años), la raza y el tipo de enfermedad (masa ósea baja u osteoporosis; cáncer de próstata o mama) no parece que afecten de forma significativa a la farmacocinética de denosumab.

Se observó una tendencia entre un mayor peso corporal y una menor exposición en base al AUC y la $C_{máx}$. No obstante, esta tendencia no se consideró clínicamente importante, ya que los efectos farmacodinámicos basados en los marcadores de remodelado óseo y los aumentos de la DMO fueron constantes en un amplio intervalo de pesos corporales.

Linealidad/No linealidad

En estudios de búsqueda de dosis, denosumab presentó una farmacocinética no lineal y dependiente de la dosis, con un aclaramiento menor a concentraciones o dosis más altas, aunque con aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en exposiciones a dosis de 60 mg y mayores.

Insuficiencia renal

En un estudio realizado en 55 pacientes con distintos grados de función renal, incluidos los pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de denosumab.

Insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio específico en pacientes con insuficiencia hepática. En general, los

anticuerpos monoclonales no se eliminan por metabolismo hepático. No se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de denosumab.

Población pediátrica

Denosumab no se debe utilizar en poblaciones pediátricas (ver secciones 4.2 y 5.1).

En un estudio fase III en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta (N = 153), se observaron concentraciones séricas máximas de denosumab en el día 10 en todos los grupos de edad. En la administración de la dosis cada 3 meses y cada 6 meses, se observó que las concentraciones séricas mínimas medias de denosumab fueron superiores en niños de entre 11 y 17 años de edad, mientras que los niños de entre 2 y 6 años de edad presentaron las concentraciones mínimas medias más bajas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

El potencial carcinogénico de denosumab no se ha evaluado en estudios a largo plazo con animales. En estudios preclínicos realizados en ratones knockout carentes de RANK o RANKL, se observó una alteración en la formación de los ganglios linfáticos en el feto. Además, en dichos ratones también se observó la ausencia de lactancia causada por la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante el embarazo).

En un estudio en macacos que recibieron dosis de denosumab durante un periodo equivalente al primer trimestre del embarazo, que provocaron una exposición sistémica (AUC) hasta 99 veces superior a la dosis en humanos (60 mg cada 6 meses), no hubo evidencia de daño en la madre o el feto. En este estudio no se examinaron los ganglios linfáticos fetales.

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

En estudios preclínicos de calidad ósea realizados en monos tratados con denosumab a largo plazo, la disminución del remodelado óseo se asoció con la mejora de la resistencia ósea y de la histología ósea normal. Los niveles de calcio disminuyeron temporalmente y los niveles de hormona paratiroidea aumentaron temporalmente en monas ovariectomizadas tratadas con denosumab.
En ratones macho modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética) sometidos a una fractura transcortical, denosumab retrasó la eliminación de cartílago y la remodelación del callo de la fractura en comparación con el grupo control, aunque no afectó negativamente a la fuerza biomecánica.

Los ratones knockout (ver sección 4.6) 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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Monoclorhidrato de L-histidina monohidrato
Sacarosa
Poloxámero 188
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez fuera de la nevera, Acvybra se puede conservar a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 30 días en el embalaje original. Debe utilizarse dentro del plazo de 30 días.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de un ml en una jeringa precargada de un solo uso, fabricada en vidrio tipo I con aguja de acero inoxidable de calibre 29, bridas de dedo extendidas y protectores de aguja, pestañas extendidas para los dedos y tapón de émbolo (goma de bromobutilo).

Envase de una jeringa precargada, presentado en blíster.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- La solución debe examinarse antes de su administración. La solución puede contener cantidades residuales de partículas proteicas de translúcidas a blancas. No inyecte la solución si contiene partículas, si está turbia o descolorida.
- No agitar.
- Para evitar molestias en la zona de inyección, deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de inyectarla y realice la inyección lentamente.
- Inyecte todo el contenido de la jeringa precargada.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1983/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

17.11.2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) DEL (DE LOS) PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavik
Islandia

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavik
Islandia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia requeridas, detalladas en el PGR acordado, que se presenta en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización, y en cualquier actualización posterior acordada del PGR.

Se deberá presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Siempre que se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información recibida que pueda dar lugar a un cambio significativo en la relación beneficio-riesgo o como resultado de la consecución de un hito importante (de farmacovigilancia o de minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Se han establecido medidas adicionales de minimización de riesgos para los siguientes problemas de seguridad:
- Osteonecrosis mandibular

Tarjeta de información para el paciente

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Acvybra 60 mg solución inyectable en jeringa precargada
denosumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Jeringa precargada de 1 ml que contiene 60 mg de denosumab (60 mg/ml).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

L-histidina, L-histidina monohidrocloruro monohidrato, sucrosa, poloxámero 188, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.
Importante: leer el prospecto antes de manipular la jeringa precargada.
No agitar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86159 Augsburg
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1983/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Acvybra

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Acvybra 60 mg inyectable
denosumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

TEXTO DE LAS TARJETAS DE RECORDATORIO (implementado a nivel nacional - proporcionado por un médico o envasado en caja)

Acvybra 60 mg inyectable
Denosumab

SC

Siguiente inyección dentro de 6 meses

Utilice Acvybra durante todo el periodo que le prescriba el médico

Reddy Holding GmbH

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Acvybra 60 mg solución inyectable en jeringa precargada
denosumab

▼Este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional. Esto permitirá la rápida identificación de nueva información sobre seguridad. Se ruega a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa. Consulte la sección 4.8 para saber cómo notificar reacciones adversas.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Se le proporcionará una tarjeta recordatorio para el paciente, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes y durante su tratamiento con Acvybra.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Acvybra y para qué se utiliza

Qué es Acvybra y cómo funciona
Acvybra contiene denosumab, una proteína (anticuerpo monoclonal) que interfiere en la acción de otra proteína con el objetivo de tratar la pérdida ósea y la osteoporosis. El tratamiento con denosumab refuerza los huesos y reduce las posibilidades de fractura.
El hueso es un tejido vivo que se renueva continuamente. Los estrógenos contribuyen a la conservación de la salud de los huesos. Después de la menopausia, el nivel de estrógenos desciende, lo que puede provocar que los huesos se vuelvan más finos y frágiles. A la larga esto puede provocar una enfermedad llamada osteoporosis. La osteoporosis también puede ocurrir en varones debido a varias causas incluyendo la edad y/o un nivel bajo de la hormona masculina, testosterona. También, se puede dar en pacientes en tratamiento con glucocorticoides. Muchos pacientes con osteoporosis no presentan síntomas, aunque siguen teniendo riesgo de fracturarse los huesos, sobre todo en la columna, la cadera y las muñecas.

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

Para qué se utiliza Acvybra

Acvybra se utiliza para tratar:
- osteoporosis en mujeres después de la menopausia (postmenopáusicas) y hombres que tienen mayor riesgo de sufrir fracturas (huesos rotos), reduciendo el riesgo de sufrir fracturas espinales, no espinales y de cadera

- pérdida ósea causada por la reducción del nivel hormonal (testosterona) como consecuencia de una operación quirúrgica o un tratamiento con medicamentos en pacientes con cáncer de próstata.
- la pérdida ósea resultante del tratamiento a largo plazo con glucocorticoides en pacientes que tienen riesgo elevado de fractura.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Acvybra

No use Acvybra:
- si tiene niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia).
- si es alérgico a denosumab o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar Acvybra.
Durante el tratamiento con denosumab usted podría desarrollar una infección de la piel con síntomas como una zona inflamada y enrojecida en la piel, más frecuentemente en la parte inferior de la pierna, que nota caliente y sensible al tacto (celulitis), y que puede ir acompañada de fiebre. Informe a su médico inmediatamente si presenta cualquiera de estos síntomas.

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

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

En raras ocasiones, se han notificado casos de niveles muy bajos de calcio en sangre que han requerido hospitalización e, incluso, reacciones potencialmente mortales. Por lo tanto, antes de la administración de cada dosis y, en pacientes con predisposición a la hipocalcemia, en un plazo de dos semanas tras la dosis inicial, se comprobarán sus niveles de calcio en sangre (mediante un análisis de sangre).

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

<u>Problemas en la boca, dientes o mandíbula</u>
En pacientes que reciben denosumab para la osteoporosis se ha notificado en raras ocasiones (puede afectar hasta 1 de cada 1.000 personas) un efecto adverso llamado osteonecrosis mandibular (ONM) (daño en el hueso de la mandíbula). El riesgo de ONM aumenta en pacientes tratados durante mucho tiempo (puede afectar hasta 1 de cada 200 personas si son tratadas durante 10 años). La ONM también puede ocurrir después de interrumpir el tratamiento. Es importante intentar prevenir el desarrollo de la ONM ya que puede ser una afección dolorosa que puede ser difícil de tratar. Para reducir el riesgo de desarrollar ONM, siga estas precauciones:

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

- tiene algún problema en su boca o dientes como mala salud dental, enfermedad de las encías, o una extracción dental planeada.
- no recibe revisiones dentales periódicas o hace tiempo que no se ha sometido a una revisión dental.
- es fumador (ya que puede incrementar el riesgo de problemas dentales).

- ha estado tratado previamente con un bisfosfonato (utilizado para prevenir o tratar trastornos óseos).
- está tomando medicamentos llamados corticosteroides (como prednisolona o dexametasona).
- tiene cáncer.

Su médico puede pedirle que se someta a una revisión dental antes de iniciar el tratamiento con Acvybra.

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

Contacte con su médico y su dentista inmediatamente si experimenta cualquier problema en su boca o dientes como dientes móviles, dolor o inflamación, o úlceras que no curan o que supuran, ya que podrían ser síntomas de ONM.

Fracturas inusuales del fémur
Algunas personas han desarrollado fracturas inusuales en el fémur mientras estaban en tratamiento con denosumab. Consulte con su médico si sufre un dolor nuevo o inusual en la cadera, ingle o muslo.

Niños y adolescentes

Denosumab no debería utilizarse en menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Acvybra

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es especialmente importante que informe a su médico si está en tratamiento con otro medicamento que contenga denosumab.

No debe usar Acvybra junto con otro medicamento que contenga denosumab.

Embarazo y lactancia

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

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

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

Si está en periodo de lactancia durante el tratamiento con denosumab, por favor informe a su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo usar Acvybra

La dosis recomendada es una jeringa precargada de 60 mg administrada bajo la piel (vía subcutánea) en una inyección única una vez cada 6 meses. Los mejores lugares para ponerse la inyección son la parte superior de los muslos y el abdomen. Si la inyección se la pone un cuidador (persona que le atiende), también puede administrarle la inyección en la cara externa de la parte superior del brazo. Consulte con su médico la fecha de la siguiente posible inyección. Cada envase de denosumab contiene una tarjeta de recordatorio que puede despegarse del cartón y utilizarse para mantener un registro de la fecha de la siguiente inyección.

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

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

No agitar.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico o llame al Servicio de Información Toxicológica, teléfono: 91 562 04 20, indicando el medicamento y la cantidad ingerida.

Si olvidó usar Acvybra

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

Si interrumpe el tratamiento con Acvybra

Para sacar el máximo beneficio de su tratamiento y reducir el riesgo de fracturas, es importante que utilice denosumab durante todo el periodo que le prescriba el médico. No interrumpa el tratamiento sin hablar antes con su médico.

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

después de interrumpir el tratamiento.

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

Raramente pueden darse fracturas inusuales del fémur en pacientes que reciben denosumab. **Consulte con su médico** si sufre un dolor nuevo o inusual en la cadera, ingle o muslo ya que ello puede ser una indicación temprana de una posible fractura del fémur.

Raramente pueden darse reacciones alérgicas en pacientes que reciben denosumab. Los síntomas incluyen hinchazón en la cara, labios, lengua, garganta u otras partes del cuerpo; erupción, picor o urticaria en la piel, sibilancias o dificultad al respirar. **Informe a su médico** si experimenta tales síntomas mientras está en tratamiento con Acvybra.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- dolor de huesos, articulaciones y/o músculos que a veces es intenso,
- dolor de piernas o brazos (dolor en las extremidades).

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- micción dolorosa, micción frecuente, presencia de sangre en la orina, incontinencia urinaria,
- infección del tracto respiratorio superior,
- dolor, hormigueo o insensibilidad que se extiende hacia la parte inferior de la pierna (ciática),
- estreñimiento,
- molestias abdominales,
- erupción cutánea,
- afección cutánea con picor, enrojecimiento y/o sequedad (eccema),
- pérdida del pelo (alopecia).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- fiebre, vómitos y dolor o molestias abdominales (diverticulitis),
- infección del oído,
- erupción en la piel o ulceraciones en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas).

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas):
- reacción alérgica que puede dañar los vasos sanguíneos, principalmente de la piel (p. ej. manchas color púrpura o rojo parduzco, urticaria o úlceras de la piel) (vasculitis por hipersensibilidad).

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura y/o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Acvybra

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

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

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Mantener la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

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

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Acvybra

- El principio activo es denosumab. Cada jeringa precargada de 1 ml contiene 60 mg de denosumab (60 mg/ml).
- Los demás componentes son L-histidina, L-histidina monohidrocloruro monohidrato, sucrosa, poloxámero 188 y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de Acvybra y contenido del envase

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

Cada envase contiene una jeringa precargada con protector de la aguja.

Titular de la autorización de comercialización
Reddy Holding GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Alemania

Responsable de la fabricación
Alvotech hf
Sæmundargata 15-19
102 Reykjavik
Islandia

Para cualquier información sobre este medicamento, póngase en contacto con el representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Lietuva
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

България
betapharm Arzneimittel GmbH
Тел.: +49 821 74881 0
info@betapharm.de
Česká republika
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 821 74881 0
info@betapharm.de
Danmark
betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Deutschland
betapharm Arzneimittel GmbH
Kobelweg 95
86156 Augsburg
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Eesti
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Ελλάδα
betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

España
Reddy Pharma Iberia S.A.U.
Avenida Josep Tarradellas nº 38
E-08029 Barcelona
Tel: + 34 93 355 49 16
spain@drreddys.com
France
Reddy Pharma SAS
9 avenue Edouard Belin
F-92500 Rueil-Malmaison
Tél: + 33 1 85 78 17 34
pv-infomedfrance@drreddys.com
Hrvatska
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Ireland
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Ísland
betapharm Arzneimittel GmbH
Sími: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Italia
Dr. Reddy's S.r.l.
Piazza Santa Maria Beltrade, 1
I-20123 Milano
Tel: + 39(0)2 70106808
infoitaly@drreddys.com

Luxembourg/Luxemburg
betapharm Arzneimittel GmbH
Tél/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Magyarország
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Malta
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Nederland
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Norge
betapharm Arzneimittel GmbH
Tlf: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Österreich
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Polska
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel.: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Portugal
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

România
Dr. Reddy´s Laboratories Romania SRL
Tel: + 4021 224 0032
office@drreddys.ro
Slovenija
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Slovenská republika
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de
Suomi/Finland
betapharm Arzneimittel GmbH
Puh/Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Κύπρος
betapharm Arzneimittel GmbH
Τηλ: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

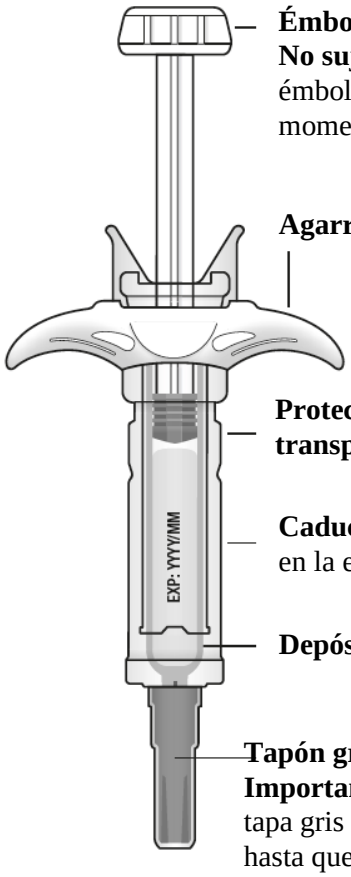
Latvija
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Sverige
betapharm Arzneimittel GmbH
Tel: + 49 821 74881 0
info@betapharm.de

Fecha de la última revisión de este prospecto: 10/2025

Otras fuentes de información

Puede encontrar información detallada sobre este medicamento en el sitio web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

<table>
<tr><td colspan="2">Instrucciones de uso:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Guía de partes</td></tr>
<tr><td>Antes de usar</td><td>Después de usar</td></tr>
<tr><td> 

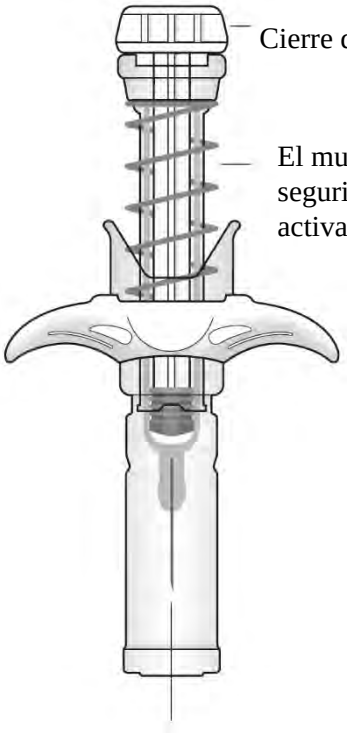
Émbolo
No sujete ni tire del émbolo en ningún momento.

Agarre con los dedos

Protección de seguridad transparente

Caducidad
en la etiqueta

Depósito de la jeringa

Tapón gris de la aguja
Importante: Mantenga la tapa gris de la aguja puesta hasta que esté listo para inyectar.</td><td> 
Cierre del émbolo

El muelle de seguridad se activa

La aguja se retrae dentro del protector de seguridad transparente.</td></tr>
</table>

Importante
Antes de usar una jeringa precargada de Acvybra con protector automático de aguja, lea esta información importante:

- Es importante que no intente inyectarse usted mismo a menos que su médico o profesional de la salud le haya dado instrucciones.
- Acvybra se administra mediante inyección subcutánea.

✘ **No retire** el capuchón gris de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté listo para inyectarse.

✘ **No utilice** la jeringa precargada si se ha caído sobre una superficie dura. Utilice una jeringa precargada nueva y llame a su médico o profesional de la salud.

✘ **No intente** activar la jeringa precargada antes de la inyección.

✘ **No intente** retirar el protector de seguridad transparente de la jeringa precargada.

Si tiene alguna pregunta, llame a su médico o profesional de la salud.

Paso 1: **Prepare**	
A	Retire la bandeja de la jeringa precargada del paquete y reúna los suministros necesarios para la inyección: toallitas con alcohol, una bolita de algodón o una gasa, una tirita y un recipiente para desechar objetos punzantes (no incluido).

Para una inyección más cómoda, deje la jeringa precargada a temperatura ambiente durante unos 30 minutos antes de inyectarla. Lávese bien las manos con agua y jabón.

Coloque la jeringa precargada nueva y el resto de los suministros sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada.

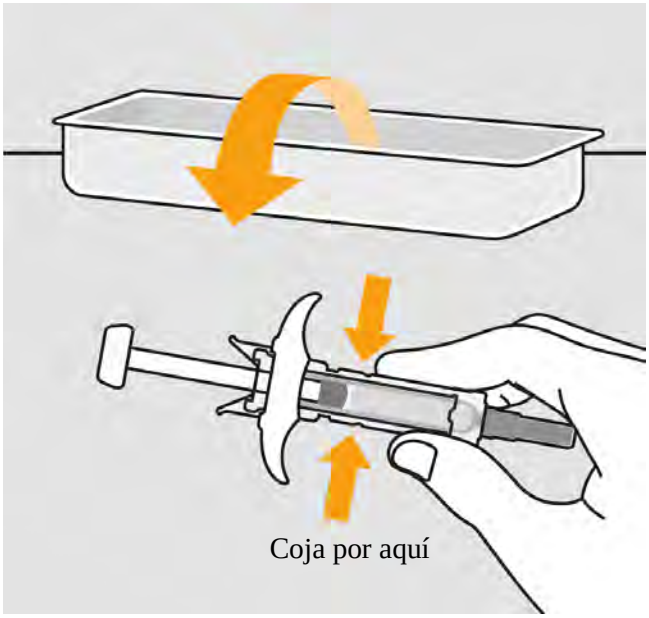
✘ **No intente** calentar la jeringa con una fuente de calor, como agua caliente o el microondas.

✘ **No deje** la jeringa precargada expuesta a la luz solar directa.

✘ **No agite** la jeringa precargada.

- **Mantenga la jeringa precargada fuera de la vista y del alcance de los niños.**

B	Abra la bandeja, retirando la tapa. Sujete el protector de seguridad de la jeringa precargada para retirarla de la bandeja.

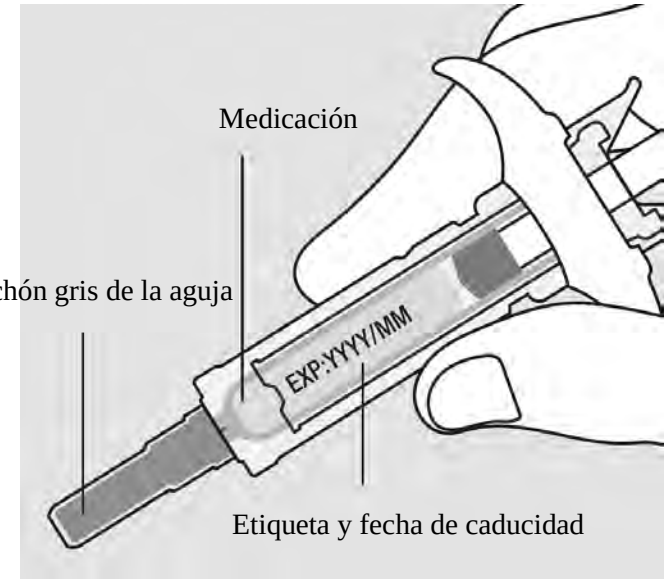


Por motivos de seguridad:

✘ **No sujete** el émbolo.

✘ **No sujete** la tapa gris de la aguja.

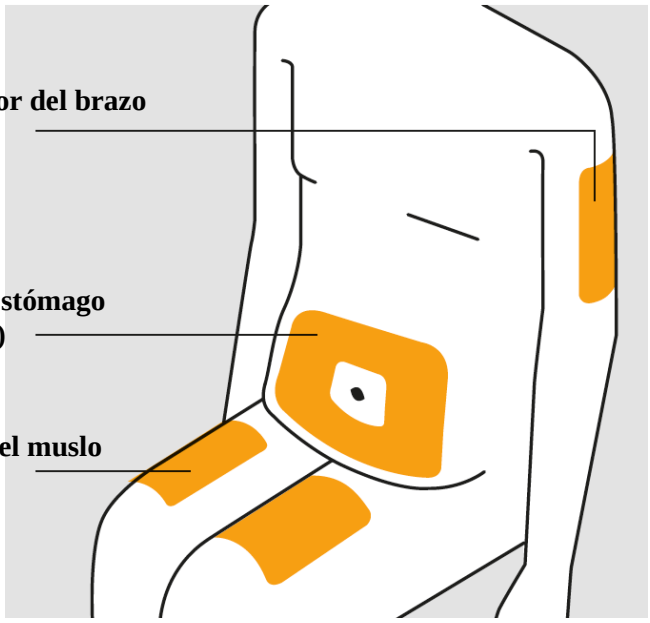
C	Inspect the medicine and pre-filled syringe.



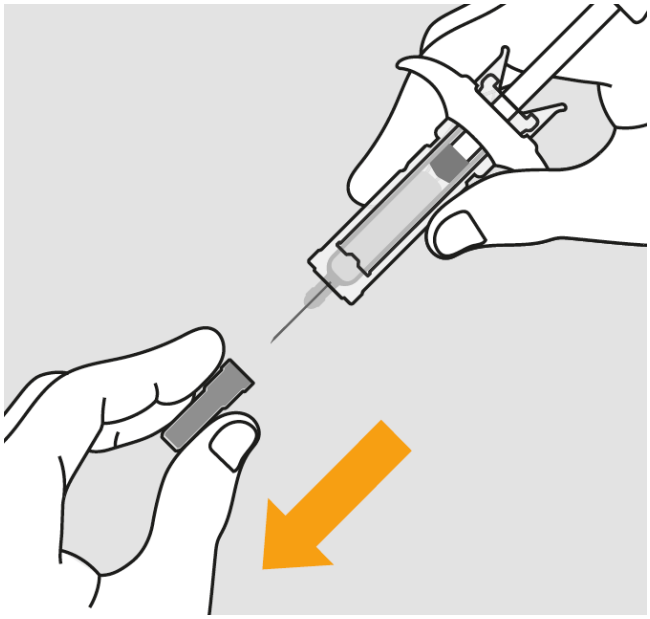
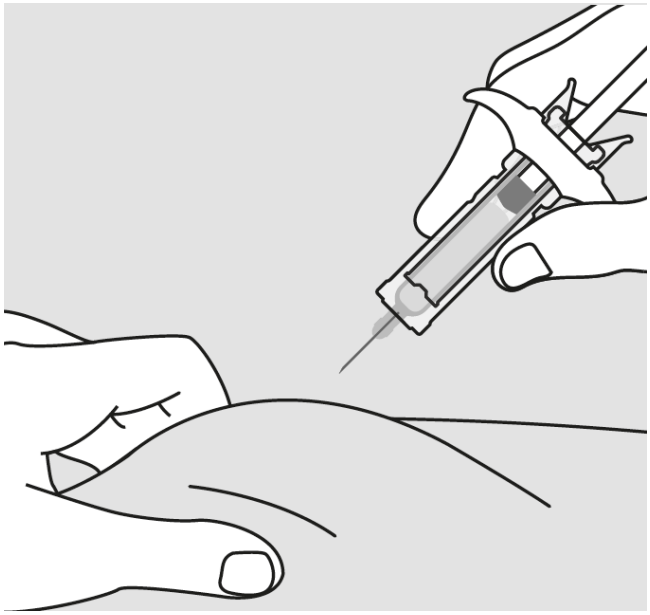
- **No use** la jeringa precargada si:
- El medicamento está turbio o contiene partículas. Debe ser una solución transparente, entre incolora y ligeramente amarillenta.
- Alguna pieza parece agrietada o rota.
- Falta el capuchón gris de la aguja o no está bien colocado.
- La fecha de caducidad impresa en la etiqueta es posterior al último día del mes indicado.

En cualquier caso, consulte a su médico o profesional de la salud.

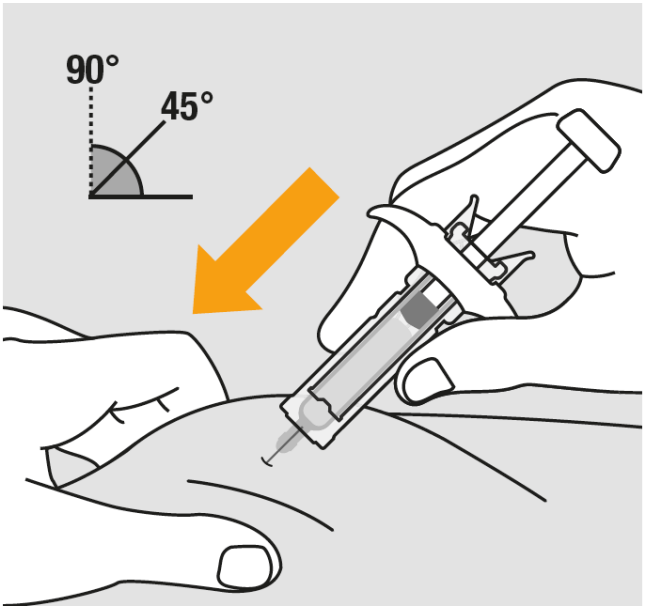
Paso 2: **Prepárese**	
A	Lávese bien las manos. Prepare y limpie el lugar de la inyección.



Puede usar:
- Parte superior del muslo.
- Abdomen, excepto una zona de 5 cm alrededor del ombligo.

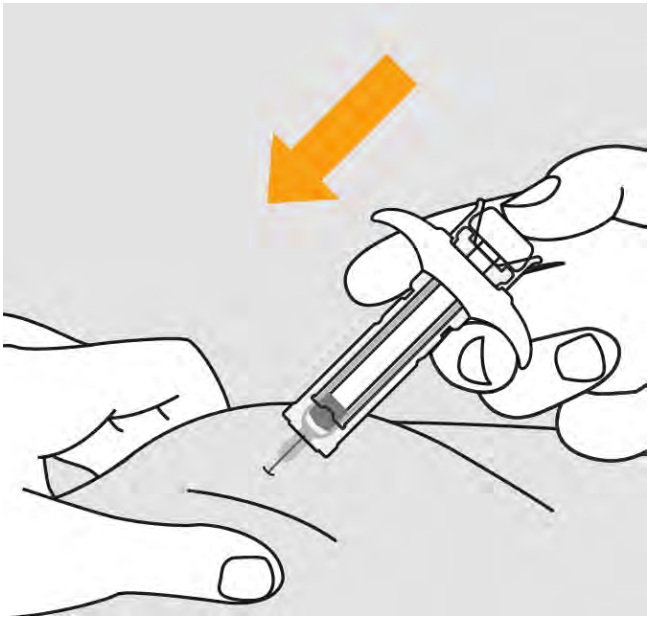
• Zona exterior del brazo (solo si otra persona le administra la inyección). Limpie el lugar de la inyección con una toallita con alcohol. Deje secar la piel. ✘ **No toque** el lugar de inyección antes de la inyección. ❗ **No inyecte** en zonas con piel sensible, amoratada, enrojecida o endurecida. Evite inyectar en zonas con cicatrices o estrías.	
B	Tire con cuidado la tapa gris de la aguja hacia afuera y lejos del cuerpo.
	
C	Presione la zona de la inyección para crear una superficie firme.
 ❗ Es importante mantener la piel presionada al momento de la inyección.	

Paso 3: **Inyecte**	
A	Mantenga la presión. INSERTE la aguja en la piel.

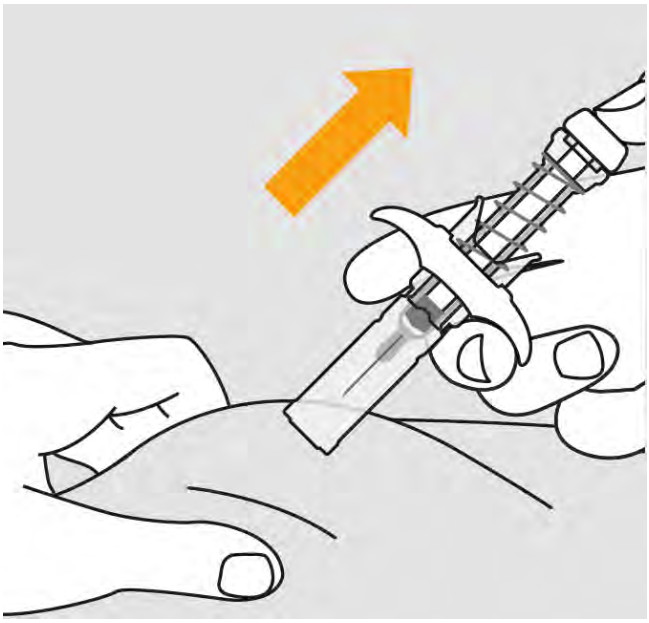


✘ **No toque** la zona limpia de la piel.

B	PRESIONE la cabezal del émbolo con una presión ligera y constante, empujándolo completamente hacia abajo hasta que llegue al fondo.



C	DEJE DE PRESIONAR la cabeza del émbolo. A continuación, SEPARE la jeringa de la piel.



Tras soltar la cabeza del émbolo, el protector de seguridad de la jeringa precargada cubrirá de forma segura la aguja.

✘ **No vuelva** a poner el capuchón gris de la aguja en las jeringas precargadas usadas.

Step 4: **Final**	
A	Deseche la jeringa precargada usada y otros materiales en un contenedor para la eliminación de objetos punzantes

Los medicamentos deben ser eliminados de acuerdo con la normativa local. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Mantenga la jeringa y el contenedor de objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

✘ **No reutilice** la jeringa precargada.

✘ **No recicle** las jeringas precargadas ni las tire a la basura.

B	Examine el lugar de la inyección.

If there is blood, press a cotton ball or gauze pad on your injection site. **Do not** rub the injection site. Apply a plaster if needed.