

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

Junod 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).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG2 producido en una línea celular de mamífero (células de ovario de hámster chino) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido: Este medicamento contiene 46 mg de sorbitol (E 420) y 0,1 mg de polisorbato 20 (E 432) en cada ml de solución.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en hombres con riesgo elevado de fracturas. En mujeres posmenopáusicas, Junod reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.

Tratamiento de la pérdida ósea asociada con la ablación hormonal en hombres con cáncer de próstata con riesgo elevado de fracturas (ver sección 5.1). En hombres con cáncer de próstata sometidos a ablación hormonal, Junod 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 fractura (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 ser suplementados adecuadamente con calcio y vitamina D (ver sección 4.4).

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

No se ha establecido la duración total óptima del tratamiento antirresortivo para la osteoporosis (incluyendo denosumab y bisfosfonatos). La necesidad de continuar el tratamiento debe reevaluarse periódicamente en función de los beneficios y riesgos potenciales de denosumab para cada paciente en particular, especialmente tras 5 o más años de uso (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65)

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4 para las recomendaciones relativas a la monitorización del calcio).

No hay datos disponibles en pacientes con tratamiento sistémico a largo plazo con glucocorticoides e insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular 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

Junod no se debe usar en niños < 18 años de edad por motivos de seguridad debido a hipercalcemia grave, y 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 sobre el uso, la manipulación y la eliminación del medicamento, 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

Una ingesta adecuada de calcio y vitamina D es importante en todos los pacientes.

Precauciones de uso

Hipocalcemia

Es importante identificar los pacientes con riesgo de hipocalcemia. La hipocalcemia debe corregirse

mediante una ingesta adecuada 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 sospechosos de hipocalcemia durante el tratamiento (ver sección 4.8 para los síntomas) se deben medir los niveles de calcio. Se debe animar a los pacientes a notificar los síntomas indicativos de hipocalcemia.

En la fase de poscomercialización, se ha notificado hipocalcemia sintomática grave (derivando en hospitalización, acontecimientos potencialmente mortales, y desenlaces mortales). Aunque la mayoría de los casos ocurrieron en las primeras semanas de iniciar el tratamiento, también han ocurrido más tarde.

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

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o que reciben diálisis presentan un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. Los riesgos de desarrollar hipocalcemia y elevaciones concomitantes de hormona paratiroidea aumentan a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. Se han notificado casos graves y mortales. Una ingesta adecuada de calcio, vitamina D y un control regular del calcio en estos pacientes es especialmente importante, ver más arriba.

Infecciones cutáneas

Los pacientes que reciben denosumab pueden desarrollar infecciones cutáneas (principalmente celulitis) dando lugar a hospitalización (ver sección 4.8). Debe recomendarse a los pacientes que soliciten atención médica inmediata si desarrollan signos o síntomas de celulitis.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Raramente, se ha notificado ONM en pacientes que reciben denosumab para la osteoporosis (ver sección 4.8).

El inicio de tratamiento/nuevo ciclo de tratamiento se debe retrasar en los pacientes con lesiones no curadas y abiertas en el tejido blando de la boca. Se recomienda una revisión dental con odontología preventiva y una evaluación individual del beneficio-riesgo antes del tratamiento con denosumab en pacientes con factores de riesgo concomitantes.

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 dosis acumulativa del tratamiento de resorción ósea.
- cáncer, comorbilidades (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), tabaquismo.
- tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia en cabeza y cuello.
- higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, enfermedad dental preexistente, 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 notificar inmediatamente cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación o úlceras que no cicatrizan o que supuran durante el tratamiento con denosumab.

Mientras se esté en tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar únicamente después de considerarse detenidamente y se deben evitar en periodos cercanos a la administración de denosumab.

El plan de manejo de los pacientes que desarrollen ONM debe establecerse en estrecha colaboración entre el médico que le trata y un dentista o cirujano oral con experiencia en ONM. Se debe considerar

la interrupción temporal del tratamiento hasta que la afección se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo contribuyentes.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se ha notificado osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de denosumab. Los posibles factores de riesgo de la 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 tener en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab que presentan síntomas auditivos, incluyendo infecciones crónicas de oído.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado fracturas atípicas de fémur en pacientes que reciben denosumab (ver sección 4.8).

Las fracturas atípicas de fémur pueden ocurrir con un traumatismo leve o sin traumatismo en la región subtrocantérea y diafisaria del fémur. Estos eventos se caracterizan por hallazgos radiográficos específicos. Las fracturas atípicas de fémur también se han notificado en pacientes con ciertas comorbilidades (p. ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasa) y con el uso de ciertos medicamentos (p. ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos acontecimientos también han ocurrido sin 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. Durante el tratamiento con denosumab, se debe aconsejar a los pacientes que informen de cualquier dolor nuevo o inusual en el muslo, cadera o ingle. Los pacientes que presenten estos síntomas se deben evaluar para descartar una fractura femoral incompleta.

Tratamiento antirresortivo a largo plazo

El tratamiento antirresortivo a largo plazo (incluyendo denosumab y bifosfonatos) puede contribuir al incremento del riesgo de acontecimientos adversos, como osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas de fémur, debido a la supresión significativa del recambio óseo (ver sección 4.2).

Tratamiento concomitante con otros medicamentos que contienen denosumab

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

Población pediátrica

Hipercalcemia en pacientes pediátricos

Junod no debería utilizarse en pacientes pediátricos (edad < 18). Se ha notificado hipercalcemia grave. Algunos casos en ensayos clínicos se complicaron debido a lesión renal aguda.

Excipientes

Este medicamento contiene 46 mg de sorbitol en 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 la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

Este medicamento contiene 0,1 mg de polisorbato 20 en cada ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen cualquier alergia conocida.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 el tratamiento hormonal sustitutivo (estrógenos), sin embargo, la posibilidad de interacción farmacodinámica se considera baja.

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, no fueron modificadas la farmacocinética y farmacodinámica de denosumab por 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. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Junod 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 Junod 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 son transportados a través de la placenta de forma lineal mientras el embarazo progresa, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre.

Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. En ratones modificados genéticamente en los que se inactivó el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL, por sus siglas en inglés) mediante la eliminación de genes (“ratón knockout”), los estudios 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). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Junod tras considerar el beneficio de la lactancia para el recién nacido/lactante y el beneficio del tratamiento de denosumab para la madre.

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 Junod 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, casos raros 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 toman denosumab.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de la Tabla 1 inferior, 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 ablación hormonal; y/o de notificaciones espontáneas.

Se ha utilizado la siguiente convención para la clasificación de las reacciones adversas (ver la Tabla 1): muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$), muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada intervalo de frecuencia y clasificación por órganos y sistemas, se enumeran las reacciones adversas en orden decreciente de gravedad.

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

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes Poco frecuentes	Infección del tracto urinario Infección del tracto respiratorio superior Diverticulitis ¹ Celulitis ¹ Infección de oído
Trastornos del sistema inmunológico	Raras Raras	Hipersensibilidad al medicamento ¹ Reacción anafiláctica ¹
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Raras	Hipocalcemia ¹
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Ciática
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes Frecuentes	Estreñimiento Molestia abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes Frecuentes Frecuentes Poco frecuentes Muy raras	Erupción cutánea Eccema Alopecia Erupciones liquenoides inducidas por medicamentos ¹ Vasculitis por hipersensibilidad
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes Muy frecuentes Raras Raras Frecuencia no conocida	Dolor en las extremidades Dolor musculoesquelético ¹ Osteonecrosis mandibular ¹ Fracturas atípicas de fémur ¹ 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 enfermedad pseudogripal con una tasa de incidencia bruta del 1,2% para denosumab y del 0,7% para 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 tuvieron una disminución de las concentraciones séricas de calcio (menos de 1,88 mmol/l) tras la administración de denosumab. No se notificaron disminuciones de las concentraciones séricas de calcio (menos de 1,88 mmol/l) en ninguno

de los dos ensayos clínicos de fase III controlados con placebo en pacientes que recibían ablación hormonal, ni en el ensayo clínico de fase III controlado con placebo en hombres con osteoporosis.

En la fase de poscomercialización, se han notificado casos raros de hipocalcemia sintomática grave que derivaron en hospitalización, acontecimientos potencialmente mortales y desenlaces mortales, predominantemente en pacientes con riesgo incrementado de hipocalcemia que recibían denosumab, la mayoría de los casos ocurrieron en las primeras semanas de iniciar el tratamiento. Ejemplos de manifestaciones clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y alteración del estado mental (ver sección 4.4). Los síntomas de hipocalcemia en los ensayos clínicos con denosumab 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 hombres 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 ablación 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

Raramente se ha notificado ONM, en 16 pacientes, en ensayos clínicos en osteoporosis y en pacientes con cáncer de mama o próstata sometidos a ablación 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 cohorte 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 de ensayos clínicos en osteoporosis, se han notificado raramente 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 privación androgénica (TPA), se observó una distribución desigual de acontecimientos de diverticulitis como reacción adversa (1,2% denosumab, 0% placebo). La incidencia de diverticulitis fue comparable entre ambos grupos de tratamiento en mujeres posmenopáusicas u 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 fase de 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 reciben denosumab.

Dolor musculoesquelético

En pacientes que reciben denosumab en la fase de 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 interrupción del tratamiento fue poco frecuente.

Erupciones liquenoides inducidas por medicamentos

Se han notificado erupciones liquenoides inducidas por medicamentos (p. ej. reacciones tipo liquen plano) en pacientes en la fase de poscomercialización.

Otras poblaciones especiales

Población pediátrica

Junod no debería utilizarse en pacientes pediátricos (edad < 18). Se ha notificado hipercalcemia grave (ver sección 5.1). Algunos casos de ensayos clínicos se complicaron debido a lesión renal aguda.

Insuficiencia renal

En los ensayos clínicos, los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o que reciben diálisis presentan un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia en ausencia de suplementos de calcio. Una adecuada ingesta de calcio y vitamina D es importante en los pacientes con insuficiencia renal grave o que reciben diálisis (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 se dispone de 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: fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas – Otros fármacos que afectan la estructura ósea y la mineralización, código ATC: M05BX04

Junod es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página 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, lo que impide la activación de su receptor, el receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK, por sus siglas en inglés), 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 disminuye la resorción ósea en el hueso cortical y trabecular.

Efectos farmacodinámicos

El tratamiento con denosumab redujo rápidamente la tasa de recambio 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 durante el intervalo de administración. Al final de cada intervalo de administración, la disminución del CTX se atenuó parcialmente desde la disminución máxima de $\geq 87\%$ hasta aproximadamente $\geq 45\%$ (intervalo 45-80%), lo que demostró la reversibilidad de los efectos de denosumab sobre el recambio óseo cuando disminuyen los niveles séricos. Estos efectos se mantuvieron con el tratamiento continuado. En general, los marcadores de recambio 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

Durante el tratamiento con denosumab pueden desarrollarse anticuerpos anti-denosumab. No se ha observado ninguna correlación aparente del desarrollo de anticuerpos con la farmacocinética, la respuesta clínica o acontecimientos adversos.

Eficacia clínica y seguridad en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis

La eficacia y seguridad de denosumab administrado una vez cada 6 meses durante 3 años se investigó en mujeres posmenopáusicas (7 808 mujeres con edades entre 60-91 años, de las cuales el 23,6% tenían fracturas vertebrales prevalentes) con puntuaciones T de la densidad mineral ósea basal (DMO) 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 fractura osteoporótica importante y 7,22% (deciles: 1,4-14,9%) para fractura de cadera. Se excluyeron de este estudio, mujeres con otras enfermedades o con tratamientos que pudieran afectar a los huesos. Las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio (al menos 1 000 mg) y vitamina D (al menos 400 UI).

Efecto sobre fracturas vertebrales

Denosumab reduce significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales al cabo de 1, 2 y 3 años ($p < 0,0001$) (ver 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 año	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 tipos/grupos de fracturas (ver 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 (%) (95% CI)	Reducción del riesgo relativo (%) (95% CI)
	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 $\leq -2,5$, denosumab redujo el riesgo de fracturas no vertebrales (reducción del riesgo relativo del 35%, reducción del riesgo absoluto del 4,1%, $p < 0,001$, análisis exploratorio).

La reducción en 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 significativamente 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, 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 de edad. Los sujetos con eGFR < 30 ml/min/1,73 m² fueron excluidos del estudio. Todos los hombres recibieron suplementos diarios de calcio (al menos 1 000 mg) y vitamina D (al menos 800 UI).

La variable 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 clínicas 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 hombres al cabo de 1 año. Se observaron aumentos significativos de la DMO en la columna lumbar, cadera total, cuello femoral y trocánter (p < 0,0001) alrededor de los 6 meses.

Histología ósea en mujeres posmenopáusicas y en hombres con osteoporosis

La histología ósea se evaluó 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 seguido de un tratamiento con denosumab de 1-3 años. 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 hombres 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 ha investigado la eficacia y seguridad de denosumab administrado una vez cada 6 meses durante 3 años en hombres con cáncer de próstata no metastásico confirmado histológicamente, que recibían TPA (1 468 hombres de entre 48 y 97 años de edad) y que presentaban un riesgo incrementado de fractura (definido como > 70 años, o < 70 años con puntuaciones T de la DMO en columna lumbar, cadera total o cuello femoral < -1,0 o antecedentes de fractura osteoporótica). Todos los hombres recibieron suplementos diarios de calcio (como mínimo 1 000 mg) y vitamina D (como mínimo 400 UI).

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

Denosumab demostró una reducción significativa del riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales: un 85% (reducción del riesgo absoluto del 1,6%) al año, un 69% (reducción del riesgo absoluto del

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

Eficacia clínica y seguridad en pacientes con pérdida ósea asociada al tratamiento adyuvante con inhibidores de la aromatasas

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 de edad) 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 13 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 de edad tratados con $\geq 7,5$ mg diarios de prednisona (o equivalente) por vía oral.

Se estudiaron dos subpoblaciones: pacientes que continuaban el tratamiento con glucocorticoides ($\geq 7,5$ mg diarios de prednisona o su equivalente durante ≥ 3 meses antes de su inclusión en el estudio; $n = 505$) y pacientes que iniciaban el tratamiento con glucocorticoides ($\geq 7,5$ mg diarios de prednisona o su equivalente durante < 3 meses antes de su inclusión en el estudio; $n = 290$). Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir 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

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 ocurrieron en la subpoblación que continuaba el tratamiento con glucocorticoides.

Población pediátrica

Se realizó un estudio fase III de un único 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

hombres y el 88,2% eran caucásicos. Un total de 153 sujetos recibieron una dosis subcutánea (SC) 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 hipercalcemia (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 debido a hipercalcemia (ver sección 4.2).

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con el medicamento de referencia que contiene denosumab en todos los grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la pérdida ósea asociada con el tratamiento de la supresión de hormonas sexuales, y en los grupos de la población pediátrica por debajo de 2 años en el tratamiento de la osteoporosis (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la 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) ocurrieron 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 espera 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 con 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 afectar significativamente 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 recambio óseo y los aumentos de la DMO fueron constantes en un amplio intervalo de pesos corporales.

Linealidad/No linealidad

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

Insuficiencia renal

En un estudio de 55 pacientes con distintos grados de función renal, incluyendo 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 a través de mecanismos metabólicos hepáticos. No se espera que la farmacocinética de denosumab se afecte por insuficiencia hepática.

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 tenían 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 tuvieron impacto sobre 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 tales pruebas no son relevantes para esta molécula. Sin embargo, debido a 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 ratones knockout carentes de TANK o RANKL 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 (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 AUC 119 veces superiores a la dosis en humanos (60 mg cada 6 meses), se observó un incremento de nacimientos de fetos muertos y de mortalidad postnatal; crecimiento anormal del hueso, que dio lugar a una resistencia ósea disminuida, reducción de la hematopoyesis, y mala alineación dental; ausencia de los ganglios linfáticos periféricos; y disminución del crecimiento del recién nacido. No se ha establecido una dosis sin efecto adverso en la reproducción. Tras un periodo de 6 meses después del nacimiento, los cambios relacionados con el hueso, mostraron recuperación y no hubo ningún efecto en la dentición. Sin embargo, los efectos en los ganglios linfáticos y la mala alineación dental persistieron, y en un animal se observó una mineralización de mínima a moderada en múltiples tejidos (relación incierta con el tratamiento). No hubo evidencia de daño materno antes del parto; los efectos adversos maternos fueron poco frecuentes durante el parto. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal.

En estudios preclínicos de calidad ósea en monos tratados a largo plazo con denosumab, la disminución del recambio óseo se asoció con una mejora en la resistencia ósea y una 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 el recambio del calo de la fractura en comparación con el grupo control, pero la resistencia biomecánica no se vio afectada negativamente.

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 alterar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas y puede inhibir la erupción dentaria.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido acético, glacial*

Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)*

Sorbitol (E420)

Polisorbato 20 (E432)

Agua para preparaciones inyectables

* El tampón de acetato se forma mezclando ácido acético con hidróxido de sodio.

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, Junod puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 30 días en el envase original y en el embalaje exterior para protegerla de la luz. Se debe utilizar dentro de un 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 <y de los equipos especiales para su utilización, administración o implantación>

Un ml de Junod se presenta en una jeringa precargada de vidrio de un solo uso (vidrio Tipo I) con tapón del émbolo FluroTec®, aguja insertada (27 G × 12,7 mm), y protector de aguja rígido (carcasa rígida de elastómero + polipropileno).

6.6 Precauciones especiales de eliminación <y otras manipulaciones>

- Antes de la administración, la solución debe inspeccionarse. No inyecte la solución si contiene partículas, o está turbia o descolorida.
- No agitar.
- Para evitar molestias en el lugar de inyección, deje que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente (hasta 25 °C) antes de la inyección e inyecte lentamente.
- Inyecte el contenido entero 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

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungary

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1933/001

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

Fecha de la primera autorización:

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. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES 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 FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico.

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
Debrecen
4031
Hungria

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
Debrecen
4031
Hungria

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungria

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

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 (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs 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 necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).
- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC deberá asegurarse de que se implemente una tarjeta para el paciente sobre osteonecrosis mandibular.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Junod 60 mg solución inyectable en jeringa precargada
denosumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Ácido acético, glacial, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), sorbitol (E420), polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

Una jeringa precargada con protector automático de la aguja.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía subcutánea.

Importante: Leer el prospecto antes de utilizar la jeringa precargada.

No agitar.

Código QR a incluir
www.junodinfo.com

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

Para un solo uso

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar 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**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Hungría

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1933/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Junod

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

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

Junod 60 mg inyectable
denosumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

TEXTO TARJETA RECORDATORIO (incluida en el envase)

Junod 60 mg inyectable
denosumab

SC

Próxima inyección en 6 meses:

Use Junod durante el tiempo que su médico se lo prescriba

<.../.../...>

Gedeon Richter Plc.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Junod 60 mg solución inyectable en jeringa precargada denosumab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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, y 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.
- Su médico le proporcionará una tarjeta recordatorio para el paciente, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes y durante su tratamiento con Junod.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Junod y para qué se utiliza

Qué es Junod y cómo funciona

Junod 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 Junod 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.

En las mujeres, 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 Junod

Junod se utiliza para tratar:

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Junod

No use Junod

- si tiene niveles bajos de calcio en la sangre (hipocalcemia).
- si es alérgico a denosumab o a alguno 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 Junod

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 Junod. Su médico le comentará este aspecto.

Su nivel de calcio en sangre puede descender durante el tratamiento con denosumab. 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.

Problemas en la boca, dientes o mandíbula

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 Junod.

Mientras esté siendo tratado, 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 Junod.

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

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

Otros medicamentos y Junod

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado utilizado 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 Junod junto con otro medicamento que contenga denosumab. Informe a su médico si está tomando medicamentos denominados glucocorticoides (como prednisolona o dexametasona), ver también la sección, “Advertencias y precauciones”.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Denosumab no se ha probado en mujeres embarazadas. No se recomienda utilizar Junod durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Junod y al menos 5 meses después de interrumpir el tratamiento con Junod.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Junod o menos de 5 meses después de interrumpir el tratamiento con Junod, 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 Junod, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Junod para usted.

Conducción y uso de máquinas

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

Junod contiene sorbitol, polisorbato 20 y sodio

Este medicamento contiene 46 mg de sorbitol en cada ml de solución.

Este medicamento contiene 0,1 mg de polisorbato 20 en cada ml de solución. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si usted o su hijo tienen cualquier alergia conocida.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por ml; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Junod

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es una jeringa precargada de 60 mg administrada bajo la piel (vía subcutánea) en una única inyección 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 Junod 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 Junod. Su médico le comentará este aspecto.

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

No agitar.

Si olvidó usar Junod

Si se salta una dosis de Junod, 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 Junod

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, o farmacéutico.

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 (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas). **Informe a su médico inmediatamente** si aparece alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Junod: 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 (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas), 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 Junod o después de interrumpir el tratamiento.

Raramente (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas), 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 34 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 afectar hasta 1 de cada 1 000 personas), 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 afectar hasta 1 de cada 1 000 personas), 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 Junod.

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 úlceras en la boca (erupciones liquenoides inducidas por medicamentos).

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 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 o farmacéutico, incluso si se trata de posibles 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 Junod

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 la caja después de “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilice este medicamento si observa que la solución contiene partículas, o si está turbia o descolorida.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

Una vez fuera de la nevera, Junod puede conservarse a temperatura ambiente (hasta 25 °C) durante un máximo de 30 días en el envase original y en el embalaje exterior para protegerla de la luz. Se debe utilizar dentro de un plazo de 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 Junod

- El principio activo es denosumab. Cada ml de jeringa precargada contiene 60 mg de denosumab.
- Los demás componentes son ácido acético glacial, hidróxido de sodio, sorbitol (E420), polisorbato 20 (E432) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

Junod es una solución inyectable transparente, de incolora a ligeramente amarilla suministrada en una jeringa precargada lista para usar.

Un ml de Junod se presenta en una jeringa precargada de vidrio individual (vidrio Tipo I) con tapón de émbolo FluroTec®, encajada una aguja (27 G × 12,7 mm), y un protector rígido de la aguja (carcasa rígida de elastómero + polipropileno).

El envase contiene una jeringa precarga con protector de seguridad.

Titular de la autorización de comercialización

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungary

Responsable de la fabricación

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Hungary

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.
(Gedeon Richter Plc.)
Richter Gedeon utca 20.
Debrecen
4031
Hungary

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

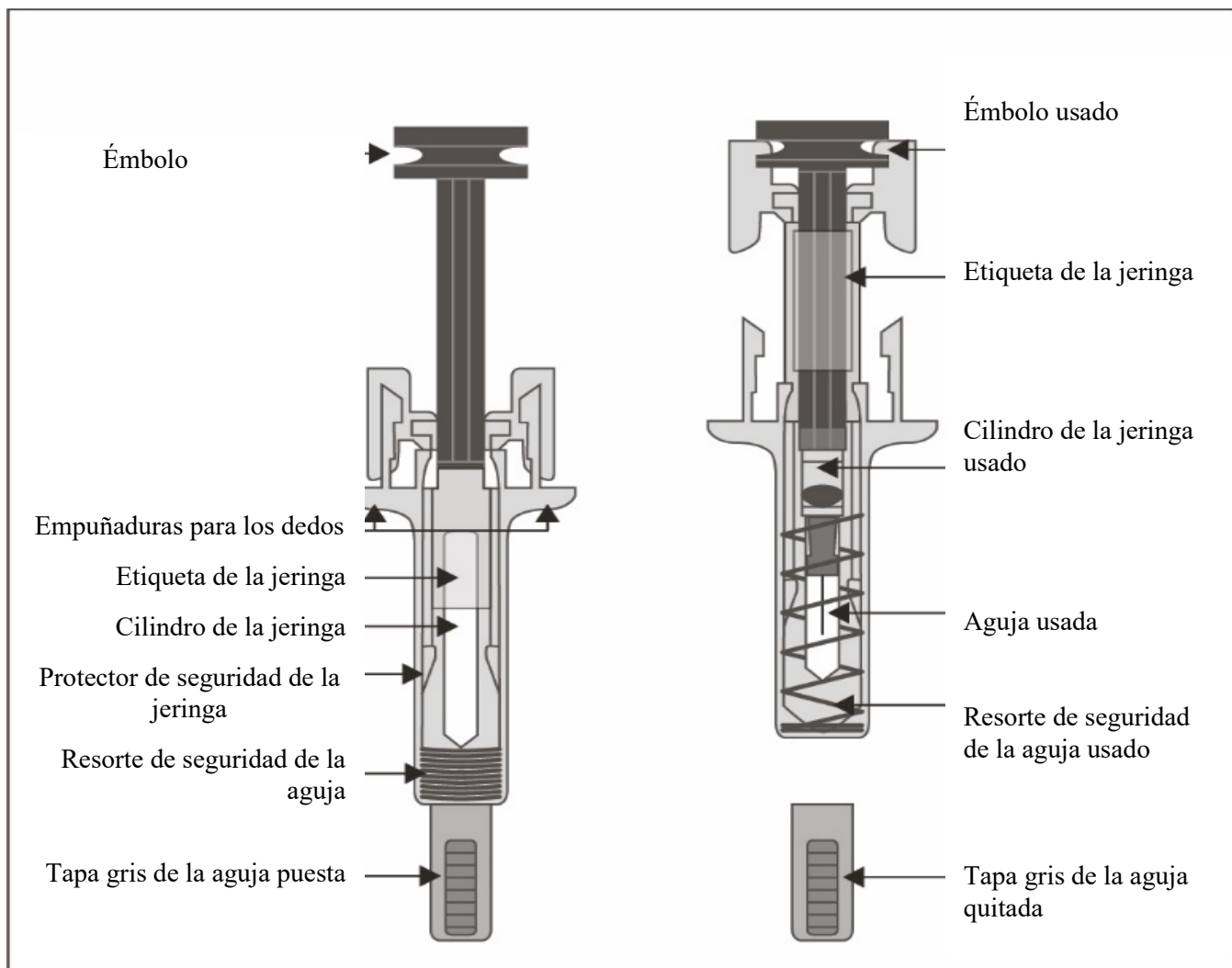
La información detallada de este producto está también disponible escaneando el código QR incluido más abajo o en el embalaje exterior con el móvil. La misma información está también disponible en la siguiente URL: www.junodinfo.com

Código QR debe ser incluido

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>, y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.

INSTRUCCIONES DE USO

Guía de las partes



Importante

Antes de usar la jeringa precargada Junod con el protector automático de la aguja, lea toda esta información importante hasta el final. Siga las instrucciones cuidadosamente cuando utilice la jeringa.

- Es importante que no intente administrarse la inyección a sí mismo a menos que haya recibido la formación por parte de su médico o profesional sanitario.
- Junod se presenta como una inyección que atraviesa el tejido bajo la piel (inyección subcutánea).
- **No** retire la tapa gris de la aguja de la jeringa precargada hasta que esté listo para inyectar.
- **No** utilice la jeringa precargada si se ha caído sobre una superficie dura. Utilice una nueva jeringa precargada y contacte con su médico o profesional sanitario.
- **No** intente activar la jeringa precargada antes de la inyección.
- **No** intente eliminar el protector de seguridad de la jeringa precargada de esta.

Contacte con su médico o profesional sanitario si tiene cualquier pregunta.

Paso 1: Preparación

- A. Abra el envase que contiene la jeringa precargada y reúna los materiales necesarios para su inyección: toallitas con alcohol, una bola de algodón o gasa, una tirita y un contenedor para desechar objetos punzantes (no incluidos).

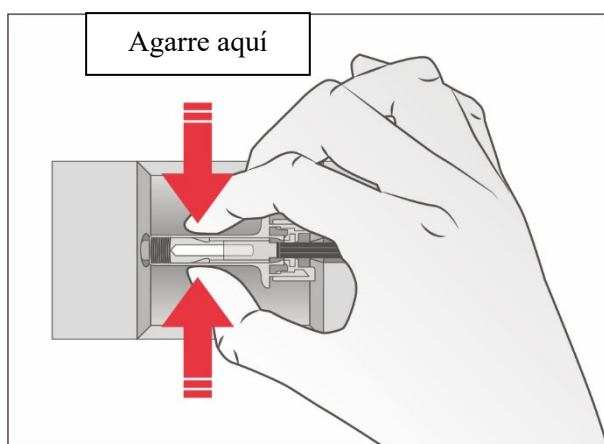
Para una inyección más cómoda, deje la jeringa precargada a temperatura ambiente alrededor de 15 – 30 minutos antes de inyectarla. Lávese sus manos minuciosamente con jabón y agua.

Sobre una superficie de trabajo limpia y bien iluminada, coloque la nueva jeringa precargada y los demás materiales.

- **No** intente calentar la jeringa precargada utilizando una fuente de calor como agua caliente o microondas.
- **No** deje la jeringa precargada expuesta a la luz solar directa.
- **No** agite la jeringa precargada.

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

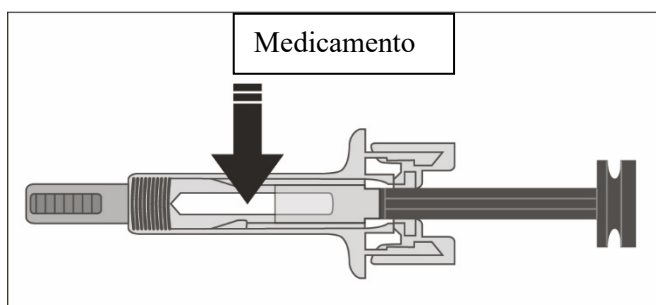
- B. Agarre el protector de seguridad de la jeringa para retirarla del envase.



Por motivos de seguridad:

- **No** agarre el émbolo.
- **No** agarre la tapa gris de la aguja.

- C. Examine el medicamento y la jeringa precargada.



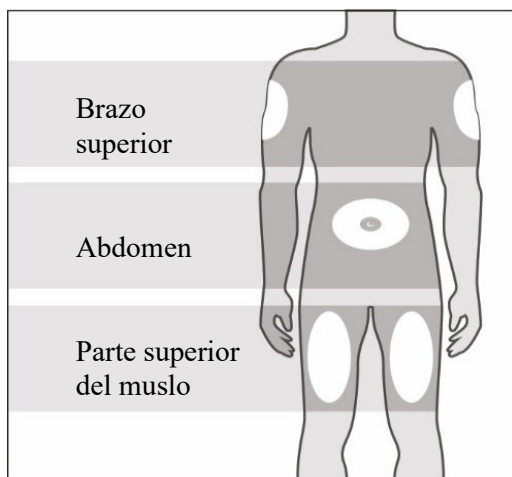
No use la jeringa precargada si:

- El medicamento está turbio o si hay partículas en él. Debe ser una solución transparente, de incolora a ligeramente amarillenta.
- Cualquier parte aparece agrietada o rota.
- La tapa gris de la aguja está perdida o no está bien sujeta.
- La fecha de caducidad impresa en la etiqueta ha superado el último día del mes indicado.

En todos los casos, consulte con su médico o profesional sanitario.

Paso 2: Prepárese

A. Lave sus manos cuidadosamente. Prepare y limpie la zona de inyección.



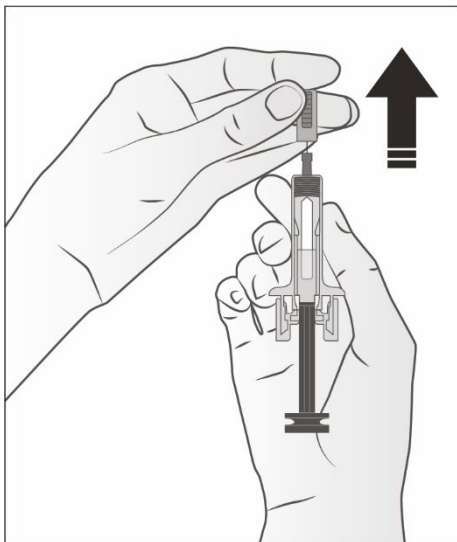
Puedes usar:

- Parte superior del muslo.
- Abdomen, a excepción de un área de 5 cm alrededor del ombligo.
- Área externa del brazo superior (solamente si alguien te administra la inyección).

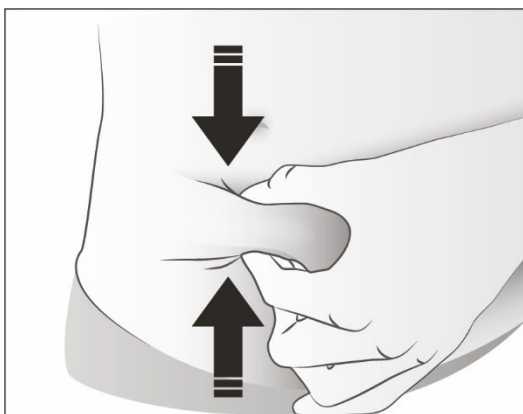
Limpie la zona de la inyección con una toallita con alcohol. Deje que la piel se seque.

- **No** toque la zona de inyección antes de inyectarse.
- **No** se inyecte en áreas donde la piel esté sensible, contusionada, enrojecida o con durezas. Evite inyectarse en áreas con cicatrices o estrías.

B. Tire cuidadosamente la tapa gris de la aguja hacia fuera y lejos de su cuerpo.



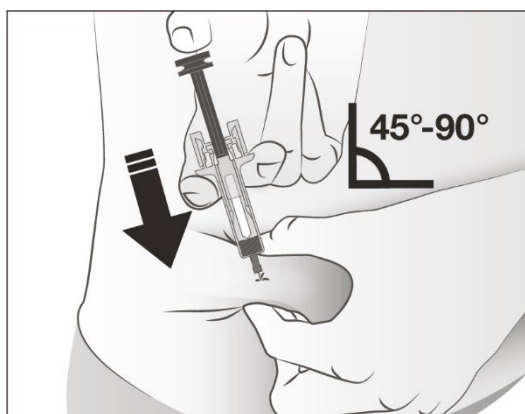
C. Pellizque la zona de inyección para crear una superficie firme.



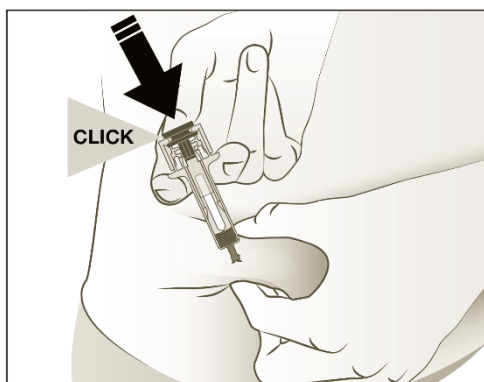
Es importante mantener la piel pellizcada cuando se inyecta.

Paso 3: Inyecte

A. Sostenga el pellizco. INSERTE la aguja con un ángulo de 45 a 90 grados en la piel.

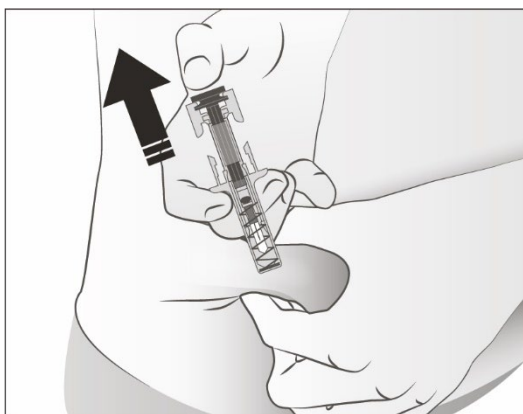


- **No** toque el área limpia de la piel.
- B. **Empuje** el émbolo con presión lenta y constante hasta que sienta o escuche un “clic”. Empuje completamente hacia abajo hasta oír el “clic”.



Nota: Es importante empujar hacia abajo hasta oír “clic” para administrar la dosis completa.

C. **Suelte** el pulgar. **A continuación, separe** la jeringa de la piel.

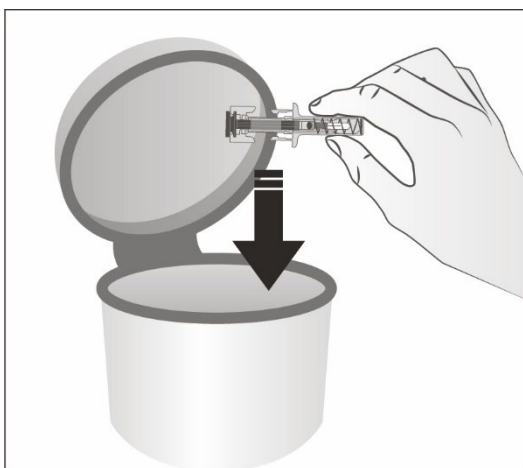


Tras soltar el émbolo, el protector de seguridad de la jeringa precargada cubrirá de forma segura la aguja de inyección.

No vuelva a poner la tapa gris de la aguja en la jeringa precargada usada.

Paso 4: Final

- A. Deseche la jeringa precargada usada y los demás materiales en un contenedor para desechar objetos punzantes.



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.

Mantener la jeringa y el contenedor para desechar objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

- **No** reutilice la jeringa precargada.
- **No** recicle las jeringas precargadas ni las arroje a la basura.

- B. Examine la zona de inyección.

Si hay sangre, presione una bola de algodón o una gasa en el sitio de inyección. **No** frote el sitio de la inyección. Aplique una tirita si es necesario.