ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prolia 60 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni siringa preriempita contiene 60 mg di denosumab in 1 mL di soluzione (60 mg/mL).

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in una linea cellulare di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente(i) con effetti noti

Questo medicinale contiene 47 mg di sorbitolo per mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione limpida, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini ad aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore.

Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro alla prostata ad aumentato rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1). Negli uomini con cancro alla prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, Prolia riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali.

Trattamento della perdita ossea associata a terapia sistemica con glucocorticoidi a lungo termine in pazienti adulti ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 60 mg di denosumab somministrati come iniezione sottocutanea singola una volta ogni 6 mesi nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio.

I pazienti devono ricevere un adeguato supplemento di calcio e vitamina D (vedere paragrafo 4.4).

Ai pazienti in trattamento con Prolia deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda promemoria paziente.

La durata totale ottimale del trattamento antiriassorbitivo per l'osteoporosi (che include sia denosumab che bisfosfonati) non è stata stabilita. La necessità di trattamento continuo deve essere rivalutata

periodicamente sulla base dei benefici e dei potenziali rischi di denosumab su base individuale del paziente, in particolare dopo 5 o più anni di utilizzo (vedere paragrafo 4.4).

Anziani (età ≥ 65)
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Compromissione renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4 per raccomandazioni sul monitoraggio del calcio).

Non sono disponibili dati su pazienti in terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi e compromissione renale severa (Velocità di filtrazione glomerulare, GFR < 30 mL/min).

Compromissione epatica
La sicurezza e l'efficacia di denosumab non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Prolia non deve essere usato nei bambini di età < 18 anni a causa di problematiche di sicurezza relative a ipercalcemia grave e potenziale inibizione della crescita ossea e mancata eruzione dentale (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). I dati al momento disponibili per i bambini di età compresa tra 2 e 17 anni sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2.

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

La somministrazione deve essere eseguita da un soggetto adeguatamente addestrato nelle tecniche di iniezione.

Per le istruzioni sull'uso, sulla manipolazione e sullo smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Apporto di calcio e vitamina D

È importante che tutti i pazienti assumano un adeguato apporto di calcio e vitamina D.

Precauzioni per l'uso

Ipocalcemia
È importante identificare i pazienti a rischio di ipocalcemia. L'ipocalcemia deve essere corretta mediante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D prima dell'inizio della terapia. Il monitoraggio clinico dei livelli di calcio è raccomandato prima di ogni dose e, nei pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia, entro due settimane dalla dose iniziale. Se alcuni pazienti manifestano sintomi sospetti di ipocalcemia durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8 per l'elenco dei sintomi) i

livelli di calcio devono essere misurati. I pazienti devono essere incoraggiati a riportare i sintomi indicativi di ipocalcemia.

In ambito post-marketing, è stata riportata ipocalcemia severa sintomatica (risultante in ospedalizzazione, eventi pericolosi per la vita e casi fatali). Sebbene nella maggior parte dei casi si sia verificata nelle primissime settimane dall'inizio della terapia, si è verificata anche successivamente.

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi è un ulteriore fattore di rischio di ipocalcemia.

Compromissione renale
Pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) o sottoposti a dialisi presentano un rischio maggiore di sviluppare ipocalcemia. I rischi di sviluppare ipocalcemia e conseguenti aumenti dei livelli di ormone paratiroideo aumentano all'aumentare del grado di compromissione renale. Sono stati riportati casi severi e fatali. Un apporto adeguato di calcio, di vitamina D e un regolare monitoraggio del calcio sono particolarmente importanti in questi pazienti, vedere sopra.

Infezioni cutanee
I pazienti trattati con denosumab possono sviluppare infezioni cutanee (principalmente cellulite) che richiedono l'ospedalizzazione (vedere paragrafo 4.8). Ai pazienti deve essere detto di rivolgersi immediatamente al medico se sviluppano segni o sintomi di cellulite.

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)
L'ONJ è stata riportata raramente in pazienti trattati con Prolia per il trattamento dell'osteoporosi (vedere paragrafo 4.8).

L'inizio del trattamento/nuovo trattamento deve essere posticipato nei pazienti con lesioni non guarite, aperte, dei tessuti molli nella bocca. Si raccomanda una visita odontoiatrica con profilassi dentale e una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale prima del trattamento con denosumab in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare ONJ:

- la potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (il rischio è più elevato con farmaci più potenti), la via di somministrazione (il rischio è più elevato con la somministrazione per via parenterale) e la dose cumulativa della terapia del riassorbimento osseo.
- tumore, condizioni di comorbilità (per esempio anemia, coagulopatie, infezione), fumo.
- terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa collo.
- scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, preesistente malattia dentale, procedure dentali invasive (per esempio estrazioni dentali).

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, ad effettuare dei controlli dentali periodici, e a riportare immediatamente ogni sintomo a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore o la mancata guarigione di piaghe della bocca o la presenza di secrezioni durante il trattamento con denosumab. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive devono essere eseguite solamente dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di denosumab.

Il piano di gestione dei pazienti che sviluppano l'ONJ deve essere definito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo orale con esperienza di ONJ. L'interruzione temporanea del trattamento deve essere considerata fino a risoluzione della condizione e, dove possibile, a mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno
È stata riportata osteonecrosi del canale uditivo esterno con l'uso di denosumab. Tra i possibili fattori di rischio per l'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi, la chemioterapia

e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere considerata in pazienti in trattamento con denosumab che presentino sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Fratture atipiche del femore
Nei pazienti trattati con denosumab sono stati riportati casi di fratture femorali atipiche (vedere paragrafo 4.8). Le fratture femorali atipiche possono verificarsi con traumi minimi o senza traumi nelle regioni subtrocanteriche e diafisarie del femore. Questi eventi sono caratterizzati da specifici reperti radiografici. Fratture femorali atipiche sono state riportate anche in pazienti con alcune condizioni di comorbidità (per esempio carenza di vitamina D, artrite reumatoide, ipofosfatasia) ed in caso di utilizzo di determinati medicinali (per esempio bisfosfonati, glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica). Questi eventi si sono verificati anche in assenza di terapia antiriassorbitiva. Fratture analoghe, riportate in associazione all'uso di bisfosfonati, sono spesso bilaterali; pertanto, il femore controlaterale deve essere valutato in pazienti trattati con denosumab che hanno subito una frattura della diafisi femorale. In pazienti con sospetta frattura femorale atipica, deve essere considerata l'interruzione della terapia con denosumab, in attesa della valutazione del paziente basata sull'analisi del rapporto beneficio/rischio individuale. Durante il trattamento con denosumab, i pazienti devono essere avvertiti di riportare l'insorgenza di dolori nuovi o insoliti alla coscia, all'anca o all'inguine. I pazienti che presentano tali sintomi devono essere valutati per una frattura femorale incompleta.

Trattamento anti-riassorbitivo a lungo termine
Il trattamento anti-riassorbitivo a lungo termine (che include sia denosumab che bisfosfonati) potrebbe contribuire ad un aumentato rischio di esiti avversi come osteonecrosi della mandibola/mascella e fratture femorali atipiche dovute ad una significativa soppressione del rimodellamento osseo (vedere paragrafo 4.2).

Trattamento concomitante con altri medicinali contenenti denosumab
I pazienti in trattamento con denosumab non devono essere trattati contemporaneamente con altri medicinali contenenti denosumab (per la prevenzione di eventi scheletrici negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi).

Ipercalcemia nei pazienti pediatrici
Prolia non deve essere usato nei pazienti pediatrici (età < 18). È stata riportata ipercalcemia grave. Alcuni casi in studi clinici hanno presentato complicazioni dovute a lesione renale acuta.

Avvertenze per gli eccipienti
Questo medicinale contiene 47 mg di sorbitolo per mL di soluzione. L'effetto additivo della somministrazione concomitante di prodotti contenenti sorbitolo (o fruttosio) e dell'assunzione di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere preso in considerazione.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 60 mg, cioè, essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In uno studio di interazione, denosumab non ha influenzato la farmacocinetica di midazolam, che viene metabolizzato dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Questo indica che denosumab non dovrebbe alterare la farmacocinetica dei medicinali metabolizzati dal CYP3A4.

Non sono disponibili dati clinici riguardanti la somministrazione concomitante di denosumab e della terapia ormonale sostitutiva (estrogeni), tuttavia un potenziale rischio di interazione farmacodinamica è considerato basso.

In uno studio clinico di transizione (da alendronato a denosumab) condotto in donne in post-menopausa affette da osteoporosi, la farmacocinetica e la farmacodinamica di denosumab non sono state alterate dalla precedente terapia con alendronato.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di denosumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Prolia non è raccomandato nelle donne in gravidanza e in donne in età fertile che non usino misure contraccettive. Le donne devono essere avvisate di evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Prolia e per almeno 5 mesi dopo il trattamento. È probabile che eventuali effetti di Prolia siano maggiori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, dal momento che gli anticorpi monoclonali vengono trasportati attraverso la placenta in modo lineare con l'avanzare della gravidanza, con la quantità maggiore trasferita durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se denosumab è escreto nel latte materno umano. Studi condotti in topi geneticamente modificati nei quali il gene che codifica per il RANKL è stato rimosso (topi knockout) suggeriscono che l'assenza del RANKL (il bersaglio di denosumab - vedere paragrafo 5.1) durante la gravidanza potrebbe interferire con la maturazione della ghiandola mammaria, causando alterazioni dell'allattamento dopo il parto (vedere paragrafo 5.3). Si deve decidere se astenersi dall'allattamento o dalla terapia con Prolia, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il neonato/lattante e il beneficio della terapia con Prolia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di denosumab sulla fertilità umana. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Prolia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

I più comuni effetti indesiderati con denosumab (visti in più di un paziente su dieci) sono dolore muscoloscheletrico e dolore alle estremità. Sono stati osservati in pazienti trattati con denosumab casi di cellulite con frequenza non comune, rari casi di ipocalcemia, di ipersensibilità, osteonecrosi della mascella/mandibola e di fratture femorali atipiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 - descrizione di reazioni avverse selezionate).

Tabella delle reazioni avverse

I dati mostrati nella tabella 1 descrivono le reazioni avverse riportate negli studi clinici di fase II e III nei pazienti con osteoporosi e nei pazienti con cancro della mammella o della prostata che hanno ricevuto una terapia ormonale ablativa e/o da segnalazioni spontanee.

Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la seguente convenzione (vedere tabella 1): molto comune (≥ 1/10), comune (≥ 1/100, < 1/10), non comune (≥ 1/1 000, < 1/100), raro (≥ 1/10 000, < 1/1 000), molto raro (< 1/10 000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza e della classificazione per sistemi ed organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate in pazienti affetti da osteoporosi e pazienti con cancro della mammella o della prostata trattati con terapia ormonale ablativa

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Frequenza	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	Comune Comune Non comune Non comune Non comune	Infezione delle vie urinarie Infezione delle vie respiratorie superiori Diverticolite[1] Cellulite[1] Infezione auricolare
Disturbi del sistema immunitario	Raro Raro	Ipersensibilità a farmaci[1] Reazione anafilattica[1]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipocalcemia[1]
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sciatica
Patologie gastrointestinali	Comune Comune	Stipsi Fastidio addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Comune Comune Non comune Molto raro	Eruzione cutanea Eczema Alopecia Eruzioni lichenoidi da farmaci[1] Vasculite da ipersensibilità
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune Molto comune Raro Raro Non nota	Dolore a un arto Dolore Muscoloscheletrico[1] Osteonecrosi della mandibola/mascella[1] Fratture femorali atipiche[1] Osteonecrosi del canale uditivo esterno[2]

[1] Vedere sezione Descrizione di reazioni avverse selezionate.
[2] Vedere paragrafo 4.4.

In un'analisi combinata dei dati di tutti gli studi clinici di fase II e III controllati verso placebo, la sindrome simil-influenzale è stata riportata con un tasso grezzo di incidenza del 1,2% nei soggetti trattati con denosumab e 0,7% nei soggetti trattati con placebo. Nonostante questa differenza sia emersa in un'analisi combinata dei diversi studi, non è stata osservata in un'analisi stratificata.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipocalcemia
In due studi clinici di fase III controllati verso placebo su donne con osteoporosi post-menopausale, circa lo 0,05% (2 su 4.050) delle pazienti ha riportato diminuzioni dei livelli sierici di calcio (meno di 1,88 mmol/L) in seguito alla somministrazione di Prolia. Diminuzioni dei livelli sierici di calcio (meno di 1,88 mmol/L) non sono state invece riportate sia nei due studi clinici di fase III controllati verso placebo su pazienti trattati con terapia ormonale ablativa sia nello studio clinico di fase III controllato verso placebo in uomini con osteoporosi.

In ambito post-marketing, sono stati riportati rari casi di ipocalcemia severa sintomatica, risultanti in ospedalizzazione, eventi pericolosi per la vita e casi fatali, principalmente in pazienti in trattamento con denosumab ad aumentato rischio di ipocalcemia, che si è verificata nella maggior parte dei casi nelle prime settimane dall'inizio della terapia. Esempi di manifestazioni cliniche di ipocalcemia sintomatica severa, hanno incluso prolungamento dell'intervallo QT, tetania, convulsioni e alterazione dello stato mentale (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di ipocalcemia negli studi clinici con denosumab hanno incluso parestesie o rigidità muscolare, contrazioni, spasmi e crampi muscolari.

Infezioni cutanee
In studi clinici di fase III controllati verso placebo, l'incidenza complessiva delle infezioni cutanee è risultata simile nei gruppi trattati con placebo e con denosumab: in donne con osteoporosi post-menopausale (placebo [1,2%, 50 su 4.041] vs. Prolia [1,5%, 59 su 4.050]); in uomini con osteoporosi (placebo [0,8%, 1 su 120] vs. Prolia [0%, 0 su 120]); in pazienti con cancro della mammella o della prostata trattati con terapia ormonale ablativa (placebo [1,7%, 14 su 845] vs. Prolia [1,4%, 12 su 860]). Le infezioni cutanee che hanno richiesto l'ospedalizzazione sono state riportate nello 0,1% (3 su 4.041) delle donne con osteoporosi post-menopausale trattate con placebo, rispetto allo 0,4% (16 su 4.050) delle donne in trattamento con Prolia. Prevalentemente si è trattato di casi di cellulite. Negli studi condotti sui pazienti con cancro della mammella e della prostata, le infezioni cutanee riportate come reazioni avverse gravi sono risultate simili nei gruppi trattati con placebo (0,6%, 5 su 845) e con Prolia (0,6%, 5 su 860).

Osteonecrosi della mandibola/mascella
Negli studi clinici sull'osteoporosi ed in pazienti con cancro della mammella o della prostata sottoposti a terapia ormonale ablativa su un totale di 23.148 pazienti inclusi, l'ONJ è stata segnalata raramente, in 16 pazienti (vedere paragrafo 4.4). Tredici di questi casi di ONJ si sono verificati in donne con osteoporosi post-menopausale durante l'estensione dello studio di fase III, in seguito al trattamento con denosumab fino a 10 anni. L'incidenza di ONJ è stata 0,04% a 3 anni, 0,06% a 5 anni e 0,44% a 10 anni di trattamento con denosumab. Il rischio di ONJ è aumentato con la durata dell'esposizione a denosumab.

Il rischio di ONJ è stato valutato anche in uno studio di coorte retrospettivo in 76 192 donne in post-menopausa che avevano appena cominciato il trattamento con Prolia. L'incidenza di ONJ è stata 0,32% (intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,26 - 0,39) nelle pazienti trattate con denosumab fino a 3 anni e 0,51% (IC 95%: 0,39 - 0,65) nelle pazienti trattate con denosumab fino a 5 anni di follow-up.

Fratture atipiche del femore
Nel programma di sviluppo clinico per l'osteoporosi, le fratture femorali atipiche sono state riportate raramente nei pazienti trattati con denosumab (vedere paragrafo 4.4).

Diverticolite
In un singolo studio clinico, di fase III controllato verso placebo su pazienti con cancro della prostata in terapia di deprivazione androgenica (ADT), è stata osservata una differenza nell'incidenza di diverticolite (1,2% denosumab, 0% placebo). L'incidenza di diverticolite è risultata comparabile tra i gruppi di trattamento in donne con osteoporosi post-menopausale o in uomini con osteoporosi e in donne trattate con inibitori dell'aromatasi per cancro della mammella non metastatico.

Reazioni di ipersensibilità al farmaco
Nelle segnalazioni post-marketing, in pazienti in trattamento con Prolia sono stati riportati rari eventi di ipersensibilità al farmaco che includono eruzione cutanea, orticaria, tumefazione del viso, eritema e reazioni anafilattiche.

Dolore muscoloscheletrico
Il dolore muscoloscheletrico, compresi casi severi, è stato riportato nei pazienti trattati con Prolia nell'ambito post-marketing. Negli studi clinici, il dolore muscoloscheletrico è stato molto comune in entrambi i gruppi trattati con denosumab e placebo. Il dolore muscoloscheletrico che ha portato alla sospensione del trattamento negli studi è stato non comune.

Eruzioni lichenoidi da farmaci
Successivamente alla immissione in commercio, in alcuni pazienti sono state osservate eruzioni lichenoidi da farmaci (per esempio reazioni simil-lichen planus).

Altre popolazioni speciali

Popolazione pediatrica
Prolia non deve essere usato nei pazienti pediatrici (età < 18). È stata riportata ipercalcemia grave (vedere paragrafo 5.1). Alcuni casi in studi clinici hanno presentato complicazioni dovute a lesione renale acuta.

Compromissione renale
Nel corso degli studi clinici, i pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) o sottoposti a dialisi hanno mostrato un maggior rischio di sviluppare ipocalcemia in assenza di supplementazione con calcio. Un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D è importante nei pazienti con compromissione renale severa o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici. Nel corso degli studi clinici, denosumab è stato somministrato a dosi fino a 180 mg ogni 4 settimane (dosi cumulative fino a 1 080 mg nell'arco di 6 mesi) e non sono state osservate ulteriori reazioni avverse.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per trattamento delle malattie delle ossa – Altri farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossee, codice ATC: M05BX04

Meccanismo d'azione

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) diretto contro il RANKL, al quale si lega con elevata affinità e specificità, prevenendo l'attivazione del suo recettore RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori. Il blocco dell'interazione tra RANKL e RANK inibisce la formazione, la funzionalità e la sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo in tal modo il riassorbimento osseo, sia a livello corticale che trabecolare.

Effetti farmacodinamici

Il trattamento con Prolia ha ridotto rapidamente il turnover osseo, raggiungendo il nadir per il marcatore sierico di riassorbimento osseo telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX) (riduzione dell'85%) in 3 giorni. La riduzione del CTX si è mantenuta per tutto l'intervallo di somministrazione. Al termine di ogni intervallo di somministrazione, le riduzioni del CTX risultavano parzialmente attenuate da una riduzione massima ≥ 87% a circa ≥ 45% (range 45-80%), riflettendo la reversibilità degli effetti di Prolia sul rimodellamento osseo una volta che i livelli sierici diminuiscono. Tali effetti si sono mantenuti continuando il trattamento con Prolia. I marcatori di turnover osseo raggiungevano in genere i livelli pre-trattamento entro 9 mesi dall'ultima somministrazione. Alla ripresa del trattamento, le riduzioni del CTX indotte da denosumab erano simili a quelle osservate in pazienti naïve che iniziavano il trattamento con denosumab.

Immunogenicità

Negli studi clinici, non sono stati osservati anticorpi neutralizzanti diretti verso denosumab. Sulla base dei risultati di un test immunologico sensibile, meno dell'1% dei pazienti trattati con denosumab fino a un massimo di 5 anni è risultato positivo per gli anticorpi non neutralizzanti senza alcuna evidenza di alterazione del profilo farmacocinetico, tossicologico o della risposta clinica.

Efficacia clinica e sicurezza in donne con osteoporosi post-menopausale

L'efficacia e la sicurezza di denosumab somministrato una volta ogni 6 mesi per 3 anni sono state valutate in donne in post-menopausa (7 808 donne di età compresa tra i 60 e i 91 anni delle quali il 23,6% aveva prevalenti fratture vertebrali) con valori di BMD (densità minerale ossea) basali espressi in T-score a livello della colonna lombare o del femore totale compresi tra -2,5 e -4,0 e con una probabilità media assoluta di frattura a 10 anni del 18,60% (decili: 7,9–32,4%) per fratture osteoporotiche maggiori e del 7,22% (decili: 1,4–14,9%) per fratture di femore. Le donne affette da altre patologie o in trattamento con terapie in grado di influenzare il metabolismo osseo sono state escluse dallo studio. Le pazienti hanno ricevuto una supplementazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e di vitamina D (almeno 400 UI).

Effetti sulle fratture vertebrali
Prolia ha ridotto in modo significativo il rischio di nuove fratture vertebrali a 1, 2 e 3 anni ($p < 0,0001$) (vedere tabella 2).

Tabella 2: Effetti di Prolia sul rischio di nuove fratture vertebrali

	Percentuale di donne con fratture (%)		Riduzione del rischio assoluto (%) (IC al 95%)	Riduzione del rischio relativo (%) (IC al 95%)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
0-1 anno	2,2	0,9	1,4 (0,8 - 1,9)	61 (42 - 74)**
0-2 anni	5,0	1,4	3,5 (2,7 - 4,3)	71 (61 - 79)**
0-3 anni	7,2	2,3	4,8 (3,9 - 5,8)	68 (59 - 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – analisi esplorativa

Effetti sulle fratture di femore
Prolia ha dimostrato una riduzione relativa del 40% (riduzione del rischio assoluto dello 0,5%) del rischio di fratture di femore a 3 anni ($p < 0,05$). L'incidenza di fratture di femore a 3 anni è stata pari all'1,2% nel gruppo placebo e allo 0,7% nel gruppo trattato con Prolia.

In un'analisi a posteriori (post-hoc) in donne di età superiore a 75 anni, Prolia ha dimostrato una riduzione del rischio relativo del 62% (riduzione del rischio assoluto dell'1,4%, $p< 0,01$).

Effetti su tutte le fratture cliniche
Prolia ha ridotto significativamente tutti i tipi/gruppi di fratture (vedere tabella 3).

Tabella 3: Effetti di Prolia sul rischio di fratture cliniche a 3 anni

	Percentuale di donne con fratture (%)[+]		Riduzione del rischio assoluto (%) (IC al 95%)	Riduzione del rischio relativo (%) (IC al 95%)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
Qualunque frattura clinica[1]	10,2	7,2	2,9 (1,6 - 4,2)	30 (19 - 41)***
Frattura vertebrale clinica	2,6	0,8	1,8 (1,2 - 2,4)	69 (53 - 80)***
Frattura non vertebrale[2]	8,0	6,5	1,5 (0,3 - 2,7)	20 (5 - 33)**

	Percentuale di donne con fratture (%)[+]		Riduzione del rischio assoluto (%) (IC al 95%)	Riduzione del rischio relativo (%) (IC al 95%)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
Frattura non vertebrale maggiore[3]	6,4	5,2	1,2 (0,1 - 2,2)	20 (3 - 34)*
Frattura osteoporotica maggiore[4]	8,0	5,3	2,7 (1,6 - 3,9)	35 (22 - 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ *(endpoint secondario dopo correzione per molteplicità)*, ***$p \leq 0,0001$
[+] Incidenza di eventi basata sulle stime di Kaplan-Meier a 3 anni.
[1] Incluse fratture cliniche vertebrali e non vertebrali.
[2] Escluse quelle a carico delle vertebre, cranio, volto, mandibola, metacarpo e falangi delle dita di mani e piedi.
[3] Incluse pelvi, femore distale, tibia prossimale, coste, omero prossimale, avambraccio e femore.
[4] Incluse fratture cliniche vertebrali, di femore, dell'avambraccio e dell'omero, in base alla definizione dell'OMS.

In donne con valori di BMD basali espressi in T-score del collo femorale ≤ -2,5 Prolia ha ridotto il rischio di fratture non vertebrali (riduzione del rischio relativo del 35%, riduzione del rischio assoluto del 4,1%, $p < 0,001$, analisi esplorativa).

La riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali, fratture di femore e fratture non vertebrali da parte di Prolia nell'arco di 3 anni è rimasta costante, indipendentemente dal rischio basale di frattura a 10 anni.

Effetti sulla densità minerale ossea
Rispetto al trattamento con placebo, Prolia ha aumentato significativamente la BMD in tutti i siti scheletrici misurati a 1, 2 e 3 anni. Prolia ha aumentato la BMD del 9,2% a livello della colonna lombare, del 6,0% a livello del femore totale, del 4,8% a livello del collo femorale, del 7,9% a livello del trocantere, del 3,5% a livello del terzo distale del radio e del 4,1% a livello del total body nell'arco di 3 anni (tutti $p < 0,0001$).

In studi clinici che hanno valutato gli effetti dell'interruzione di Prolia, la BMD ritornava approssimativamente ai livelli pre-trattamento entro 18 mesi dall'ultima somministrazione e rimaneva al di sopra del placebo. Questi dati indicano che il trattamento continuativo con Prolia è necessario per mantenere l'effetto della terapia. La ripresa della terapia con Prolia portava a incrementi della BMD simili a quelli registrati quando Prolia veniva somministrato per la prima volta.

Studio di estensione in aperto per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale
Un totale di 4 550 donne (2 343 Prolia e 2 207 placebo) che non hanno omesso più di una somministrazione del farmaco nello studio pivotal sopra descritto e che hanno completato la visita al mese 36 dello studio, hanno fornito il consenso ad essere arruolate in uno studio di estensione multinazionale, multicentrico, in aperto, a singolo braccio della durata di 7 anni per valutare la sicurezza e l'efficacia di Prolia nel lungo termine. Tutte le donne nello studio di estensione hanno ricevuto Prolia alla dose di 60 mg ogni 6 mesi, così come hanno ricevuto quotidianamente calcio (almeno 1 g) e vitamina D (almeno 400 UI). Un totale di 2 626 soggetti (58% delle donne incluse nello studio di estensione, corrispondenti al 34% delle donne incluse nello studio pivotal) hanno completato lo studio di estensione.

Nelle pazienti trattate con Prolia fino a 10 anni, la BMD è aumentata del 21,7% rispetto al basale dello studio pivotal a livello della colonna lombare, del 9,2% a livello del femore totale, del 9,0% a livello del collo femorale, del 13,0% a livello del trocantere e del 2,8% a livello del terzo distale del radio. Il T-score medio della BMD a livello della colonna lombare alla fine dello studio è stato di -1,3 nei pazienti trattati per 10 anni.

L'incidenza di fratture è stata valutata come endpoint di sicurezza ma l'efficacia nella prevenzione delle fratture non può essere stimata a causa dell'alto numero di sospensioni e del disegno in aperto. L'incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali e non vertebrali è stata approssimativamente di 6,8% e 13,1% rispettivamente, in pazienti che sono rimasti in trattamento con denosumab per

10 anni (n = 1.278). I pazienti che non hanno completato lo studio per qualsiasi motivo hanno avuto tassi più elevati di fratture in corso di trattamento.

Durante lo studio di estensione si sono verificati tredici casi accertati di osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) e due casi accertati di fratture atipiche del femore.

Efficacia clinica e sicurezza in uomini con osteoporosi

L'efficacia e la sicurezza di Prolia, somministrato una volta ogni 6 mesi per 1 anno, sono state valutate in 242 uomini di età compresa tra i 31 e gli 84 anni. I soggetti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m^2 erano stati esclusi dallo studio. Tutti gli uomini hanno ricevuto una supplementazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e vitamina D (almeno 800 UI).

La variabile primaria di efficacia è stata la variazione percentuale della BMD a livello della colonna lombare; l'efficacia anti-fratturativa non è stata valutata. Prolia ha aumentato significativamente la BMD in tutti i siti scheletrici misurati, rispetto al placebo a 12 mesi: 4,8% a livello della colonna lombare, 2,0% a livello del femore totale, 2,2% a livello del collo femorale, 2,3% a livello del trocantere, e 0,9% a livello del terzo distale del radio (tutti $p < 0,05$). Prolia ha aumentato la BMD a livello della colonna lombare rispetto al basale nel 94,7% degli uomini a distanza di 1 anno. Aumenti significativi nella BMD a livello della colonna lombare, del femore totale, del collo femorale e del trocantere sono stati osservati a 6 mesi ($p < 0,0001$).

Istologia ossea in donne con osteoporosi post-menopausale e in uomini con osteoporosi

L'istologia ossea è stata valutata dopo 1-3 anni di trattamento con Prolia in 62 donne con osteoporosi post-menopausale o con una ridotta massa ossea che non avevano ricevuto terapie per l'osteoporosi o che erano state precedentemente trattate con alendronato. Cinquantanove donne hanno partecipato al sotto-studio sulle biopsie ossee al mese 24 (n = 41) e/o al mese 84 (n = 22) dello studio di estensione in donne con osteoporosi post-menopausale. L'istologia ossea è stata anche valutata in 17 uomini con osteoporosi dopo 1 anno di trattamento con Prolia. I risultati delle biopsie ossee hanno mostrato ossa di normale architettura e qualità senza alcuna evidenza di difetti di mineralizzazione, osso non lamellare o fibrosi midollare. I risultati dell'istomorfometria nello studio di estensione in donne con osteoporosi postmenopausale hanno mostrato che gli effetti antiriassorbitivi di Prolia, misurati come tassi di frequenza di attivazione e di formazione dell'osso, si sono mantenuti nel tempo.

Efficacia clinica e sicurezza in pazienti con perdita ossea associata a terapia di deprivazione androgenica

Efficacia e sicurezza di Prolia somministrato una volta ogni 6 mesi per 3 anni, sono state valutate in uomini con cancro della prostata non metastatico, confermato istologicamente, in trattamento con ADT (1 468 uomini di età compresa tra i 48 e i 97 anni) con aumentato rischio di frattura (definito come età > 70 anni o < 70 anni con valori di BMD espressi in T-score a livello della colonna lombare, del femore totale o del collo femorale < -1,0 o una pregressa frattura osteoporotica). Tutti i soggetti ricevevano una supplementazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e vitamina D (almeno 400 UI).

Rispetto al trattamento con placebo, Prolia ha aumentato significativamente la BMD in tutti i siti scheletrici misurati a 3 anni del 7,9% a livello della colonna lombare, del 5,7% a livello del femore totale, del 4,9% a livello del collo femorale, del 6,9% a livello del trocantere, del 6,9% a livello del terzo distale del radio e del 4,7% a livello del total body (tutti $p < 0,0001$). In un'analisi esplorativa pianificata prospetticamente, sono stati osservati incrementi significativi della BMD a livello della colonna lombare, del femore totale, del collo femorale e del trocantere 1 mese dopo la prima somministrazione.

Prolia ha dimostrato una significativa riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali: 85% (riduzione del rischio assoluto dell'1,6%) a 1 anno, 69% (riduzione del rischio assoluto del 2,2%) a 2 anni e 62% (riduzione del rischio assoluto del 2,4%) a 3 anni (tutti $p < 0,01$).

Efficacia clinica e sicurezza in pazienti con perdita ossea associata alla terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi

L'efficacia e la sicurezza di Prolia somministrato una volta ogni 6 mesi per 2 anni sono state valutate in donne con cancro della mammella non metastatico (252 donne di età compresa tra 35 e 84 anni) con valori di BMD basali espressi in T-score compresi tra -1,0 e -2,5 a livello della colonna lombare, del femore totale o del collo femorale. Tutte le donne ricevevano una supplementazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e vitamina D (almeno 400 UI).

Lo studio aveva come endpoint primario di efficacia la variazione percentuale della BMD della colonna lombare, mentre l'efficacia sulle fratture non è stata valutata. Rispetto al trattamento con placebo a 2 anni, Prolia ha aumentato significativamente la BMD in tutti i siti scheletrici misurati del 7,6% a livello della colonna lombare, del 4,7% a livello del femore totale, del 3,6% a livello del collo femorale, del 5,9% a livello del trocantere, del 6,1% a livello del terzo distale del radio e del 4,2% a livello del total body (tutti $p < 0,0001$).

Trattamento della perdita ossea associata a terapia sistemica con glucocorticoidi.

L'efficacia e la sicurezza di Prolia sono state studiate in 795 pazienti (70% donne e 30% uomini), di età compresa tra 20 e 94 anni, trattati con ≥ 7,5 mg al giorno di prednisone orale (o equivalente).

Sono state studiate due sottopopolazioni: in trattamento continuativo con glucocorticoidi (≥ 7,5 mg al giorno di prednisone o suo equivalente per ≥ 3 mesi prima dell'arruolamento nello studio; n = 505) e da poco in terapia con glucocorticoidi (≥ 7,5 mg al giorno di prednisone o suo equivalente per < 3 mesi prima dell'arruolamento nello studio; n = 290). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere Prolia 60 mg per via sottocutanea ogni 6 mesi o risedronato orale 5 mg una volta al giorno (controllo attivo) per 2 anni. I pazienti hanno ricevuto una integrazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e di vitamina D (almeno 800 UI).

Effetti sulla densità minerale ossea (BMD)
Nella sottopopolazione in trattamento continuativo con glucocorticoidi, Prolia ha mostrato un maggior aumento della BMD a livello della colonna lombare rispetto a risedronato a 1 anno (Prolia 3,6%, risedronato 2,0%; $p < 0,001$) e a 2 anni (Prolia 4,5%, risedronato 2,2%; $p < 0,001$). Nella sottopopolazione da poco in terapia con glucocorticoidi, Prolia ha dimostrato un maggior aumento della BMD a livello della colonna lombare rispetto a risedronato a 1 anno (Prolia 3,1%, risedronato 0,8%; $p < 0,001$) e a 2 anni (Prolia 4,6%, risedronato 1,5%; $p < 0,001$).

Inoltre, Prolia ha mostrato un aumento percentuale medio significativamente maggiore della BMD dal basale rispetto a risedronato a livello del femore totale, del collo femorale e del trocantere.

La potenza dello studio non consentiva di individuare una differenza nelle fratture. A 1 anno, l'incidenza per paziente di una nuova frattura vertebrale dimostrata radiograficamente era del 2,7% (denosumab) rispetto al 3,2% (risedronato). L'incidenza per paziente di una frattura non vertebrale era del 4,3% (denosumab) rispetto al 2,5% (risedronato). A 2 anni, i numeri corrispondenti erano 4,1% rispetto a 5,8% per le nuove fratture vertebrali dimostrate radiograficamente e 5,3% rispetto a 3,8% per le fratture non vertebrali. La maggior parte delle fratture si è verificata nella sottopopolazione GC-C.

Popolazione pediatrica

Uno studio di fase 3 a braccio singolo è stato condotto con lo scopo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica in bambini con osteogenesi imperfetta di età compresa tra 2 e 17 anni, di cui il 52,3% era di sesso maschile e l'88,2% era caucasico. Un totale di 153 soggetti ha ricevuto

inizialmente denosumab 1 mg/kg per via sottocutanea (s.c.), fino a un massimo di 60 mg, ogni 6 mesi per 36 mesi. Sessanta soggetti sono passati alla somministrazione ogni 3 mesi.

Al mese 12 della somministrazione ogni 3 mesi, la variazione media dal basale (errore standard, ES) approssimata ai minimi quadrati (LS) del BMD-z score della colonna lombare è stata di 1,01 (0,12).

Gli eventi avversi più comuni riportati durante la somministrazione ogni 6 mesi sono stati artralgia (45,8%), dolore a un arto (37,9%), dolore dorsale (32,7%) e ipercalciuria (32,0%). È stata riportata ipercalcemia durante la somministrazione ogni 6 mesi (19%) e ogni 3 mesi (36,7%). Eventi avversi severi di ipercalcemia (13,3%) sono stati riportati durante la somministrazione ogni 3 mesi.

In uno studio di estensione (N = 75), sono stati osservati eventi avversi severi di ipercalcemia (18,5%) durante la somministrazione ogni 3 mesi.

Gli studi sono stati interrotti anticipatamente a causa dell'insorgenza di eventi pericolosi per la vita e di ospedalizzazioni dovute all'ipercalcemia (vedere paragrafo 4.2).

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Prolia in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa, e nei sottogruppi della popolazione pediatrica di età inferiore a 2 anni per il trattamento dell'osteoporosi. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea di una dose pari a 1,0 mg/kg, equivalente all'incirca alla dose approvata di 60 mg, l'esposizione basata sull'AUC è stata pari al 78% rispetto alla somministrazione per via endovenosa della stessa dose. Per una dose sottocutanea di 60 mg, la concentrazione sierica massima (C_{max}) di denosumab, pari a 6 mcg/mL (range 1-17 mcg/mL), si raggiungeva in 10 giorni (range 2-28 giorni).

Biotrasformazione

Denosumab è composto unicamente da aminoacidi e carboidrati come le immunoglobuline native ed è improbabile che venga eliminato tramite metabolismo epatico. È prevedibile che il metabolismo e l'eliminazione del farmaco seguano le vie della clearance delle immunoglobuline, che si realizzano con la degradazione in piccoli peptidi e in singoli aminoacidi.

Eliminazione

Dopo aver raggiunto la C_{max}, i livelli sierici diminuivano con un'emivita di 26 giorni (range 6-52 giorni) in un periodo di 3 mesi (range 1,5-4,5 mesi). Il 53% dei pazienti non presentava quantità misurabili di denosumab rilevabili a 6 mesi dopo la somministrazione della dose.

Non è stato osservato alcun accumulo o cambiamento nella farmacocinetica di denosumab nel tempo, dopo dosaggio multiplo sottocutaneo di 60 mg una volta ogni 6 mesi. La farmacocinetica di denosumab non veniva influenzata dalla formazione di anticorpi leganti il medicinale ed era simile negli uomini e nelle donne. L'età (28-87 anni), l'etnia e lo stato di malattia (ridotta massa ossea od osteoporosi; cancro della prostata o della mammella) non sembrano avere effetti significativi sulla farmacocinetica di denosumab.

Sulla base dell'AUC e della C_{max} si è osservata una tendenza tra peso corporeo più elevato e minore esposizione al medicinale. Tuttavia, tale tendenza non è stata considerata clinicamente rilevante, in quanto gli effetti farmacodinamici basati sui marker di turnover osseo e sugli incrementi della BMD sono stati costanti in un ampio range di pesi corporei.

Linearità/Non linearità

In studi di valutazione della dose (dose-ranging), denosumab presentava una farmacocinetica non lineare, dose-dipendente, con una clearance più bassa a dosi o concentrazioni più elevate, ma con incrementi dell'esposizione approssimativamente proporzionali alle dosi per dosaggi uguali o superiori a 60 mg.

Compromissione renale

In uno studio su 55 pazienti con vari gradi di funzionalità renale, inclusi pazienti in dialisi, il grado di compromissione renale non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di denosumab.

Compromissione epatica

Non è stato eseguito nessuno studio specifico sui pazienti con funzionalità epatica compromessa. In generale, gli anticorpi monoclonali non vengono eliminati tramite metabolismo epatico. È prevedibile che la farmacocinetica di denosumab non sia influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica.

Popolazione pediatrica

Prolia non deve essere usato nelle popolazioni pediatriche (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

In uno studio di fase 3 su pazienti pediatrici con osteogenesi imperfetta (N = 153), concentrazioni sieriche massime di denosumab sono state osservate il giorno 10 in tutti i gruppi di età. Per la somministrazione ogni 3 mesi e ogni 6 mesi, le concentrazioni sieriche minime medie di denosumab sono risultate più elevate per i bambini di età compresa tra 11 e 17 anni, mentre i bambini di età compresa tra 2 e 6 anni hanno presentato le concentrazioni minime medie più basse.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi di tossicità con dosi singole e ripetute condotti in scimmie cynomolgus, dosaggi di denosumab risultanti in un'esposizione sistemica fino a 100-150 volte superiore rispetto alla dose umana raccomandata, non hanno avuto alcun impatto sulla fisiologia cardiovascolare, sulla fertilità maschile o femminile o prodotto tossicità d'organo specifica.

Non sono stati effettuati test standard per indagare la potenziale genotossicità di denosumab, in quanto tali test non sono rilevanti per questa molecola. Tuttavia, date le sue caratteristiche, è improbabile che denosumab abbia un potenziale genotossico.

La potenziale cancerogenicità di denosumab non è stata valutata in studi a lungo termine sugli animali.

In studi preclinici condotti su topi knockout che non esprimevano RANK o RANKL, è stata osservata una compromissione della formazione dei linfonodi fetali. È stata anche osservata assenza della lattazione dovuta all'inibizione della maturazione della ghiandola mammaria (sviluppo delle strutture lobulo-alveolari della ghiandola durante la gravidanza) in topi knockout che non esprimevano RANK o RANKL.

In uno studio condotto su scimmie cynomolgus trattate durante il periodo equivalente al primo trimestre di gravidanza con dosaggi di denosumab risultanti in un'esposizione sistemica in termini di AUC fino a 99 volte superiore alla dose utilizzata nell'uomo (60 mg ogni 6 mesi), non sono stati riportati danni alla madre o al feto. In questo studio non sono stati esaminati i linfonodi fetali.

In un altro studio condotto su scimmie cynomolgus trattate durante la gravidanza con dosaggi di denosumab risultanti in un'esposizione sistemica in termini di AUC 119 volte superiore alla dose utilizzata nell'uomo (60 mg ogni 6 mesi), si è osservato un aumento di feti nati morti e di mortalità postnatale; una crescita ossea anormale con ridotta resistenza dell'osso, ridotta ematopoiesi e

disallineamento dentale; assenza di linfonodi periferici e ridotta crescita neonatale. Non è stato stabilito un livello al quale non si osservano effetti dannosi sulla riproduzione. Sei mesi dopo la nascita le anomalie ossee osservate sono regredite e non ci sono stati effetti sull'eruzione dentale. Tuttavia gli effetti sui linfonodi e sul disallineamento dentale persistevano, ed è stata osservata in un animale una mineralizzazione in diversi tessuti di entità da lieve a moderata (di incerta correlazione con il trattamento). Prima del travaglio, non c'è stata evidenza di danni alla madre; durante il travaglio sono stati riportati raramente eventi avversi a carico della madre. Lo sviluppo della ghiandola mammaria materna è stato normale.

In studi preclinici sulla qualità ossea condotti in scimmie trattate a lungo termine con denosumab, la riduzione del turnover osseo si è accompagnata ad un miglioramento della resistenza ossea e ad una normale istologia. I livelli di calcio erano transitoriamente diminuiti, mentre quelli dell'ormone paratiroideo temporaneamente aumentati nelle scimmie ovariectomizzate trattate con denosumab.

In topi di sesso maschile geneticamente modificati per esprimere RANKL umano (topi knockin) e sottoposti a frattura transcorticale, denosumab ritardava la rimozione della cartilagine e il rimodellamento del callo osseo rispetto al gruppo di controllo, ma la resistenza biomeccanica non veniva negativamente influenzata.

I topi knockout (vedere paragrafo 4.6) che non esprimevano RANK o RANKL mostravano un calo ponderale, una crescita ossea ridotta e una mancata eruzione dentale. In ratti neonati, l'inibizione del RANKL (bersaglio della terapia con denosumab) con elevate dosi di osteoprotegerina legata a Fc (OPG-Fc) è stata associata a inibizione della crescita ossea e dell'eruzione dentale. In questo modello, queste modificazioni erano parzialmente reversibili alla sospensione della somministrazione dell'inibitore del RANKL. Primati in fase adolescenziale trattati con dosi di denosumab 27 e 150 volte (dosi da 10 e 50 mg/kg) superiori alle dosi utilizzate in clinica presentavano anomalie delle cartilagini di accrescimento. Pertanto, il trattamento con denosumab potrebbe compromettere la crescita ossea nei bambini con cartilagini di accrescimento aperte e inibire l'eruzione dentale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico glaciale*
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)*
Sorbitolo (E420)
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili
* Il tampone acetato si ottiene miscelando acido acetico e sodio idrossido

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Una volta tolto dal frigorifero, Prolia può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) fino a 30 giorni nella scatola originale. Deve essere utilizzato entro questo periodo di 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Una soluzione da 1 mL in una siringa preriempita monouso di vetro di tipo I con ago calibro 27 in acciaio inossidabile, con o senza protezione dell'ago.

Confezione da una siringa preriempita, con blister (siringa preriempita con o senza protezione dell'ago) o senza blister (solo siringa preriempita senza protezione dell'ago).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata. Non iniettare la soluzione se contiene particelle visibili o se appare torbida o scolorita.
- Non agitare.
- Per evitare reazioni nel sito di iniezione, lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C) prima dell'iniezione e iniettare lentamente.
- Iniettare l'intero contenuto della siringa preriempita.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/618/001
EU/1/10/618/002
EU/1/10/618/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Maggio 2010
Data del rinnovo più recente: 16 Gennaio 2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea per i Medicinali: http://www.ema.europa.eu.

ALLEGATO II

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
USA

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublino
Irlanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che sia implementata una scheda promemoria per il paziente riguardo l'osteonecrosi della mandibola/mascella.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prolia 60 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
denosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 60 mg di denosumab (60 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Una siringa preriempita con protezione automatica dell'ago.
Una siringa preriempita.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Importante: leggere il foglio informativo prima di maneggiare la siringa preriempita.
Non agitare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/618/001 1 siringa preriempita (con blister)
EU/1/10/618/002 1 siringa preriempita (senza blister)
EU/1/10/618/003 1 siringa preriempita con protezione automatica dell'ago (con blister)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prolia

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con l'identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prolia 60 mg preparazione iniettabile
denosumab

2. NOME DEL TITOLARE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

s.c.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (SENZA BLISTER)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prolia 60 mg preparazione iniettabile
denosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA CON O SENZA PROTEZIONE DELL'AGO (CON BLISTER)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Prolia 60 mg
denosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

TESTO DA APPORRE SULLA CARTA PROMEMORIA (inclusa nella confezione)

Prolia 60 mg preparazione iniettabile
denosumab

s.c.

Prossima iniezione fra 6 mesi:

Usare Prolia per tutto il periodo prescritto dal medico

Amgen Europe B.V.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Prolia 60 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
denosumab

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le darà una scheda promemoria paziente che contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con Prolia.

Contenuto di questo foglio
1. Che cos'è Prolia e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Prolia
3. Come usare Prolia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Prolia
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Prolia e a cosa serve

Che cos'è Prolia e come agisce

Prolia contiene denosumab, una proteina (anticorpo monoclonale) che interferisce con l'azione di un'altra proteina, per il trattamento della perdita ossea e dell'osteoporosi. Il trattamento con Prolia rende le ossa più resistenti e meno soggette a fratture.

L'osso è un tessuto vivo in continuo rinnovamento. Gli estrogeni contribuiscono a mantenere le ossa sane. Dopo la menopausa, la riduzione dei livelli di estrogeni può rendere le ossa sottili e fragili, il che può portare allo sviluppo di una condizione chiamata osteoporosi. L'osteoporosi si può anche manifestare negli uomini per svariate cause tra le quali l'invecchiamento e/o un livello basso dell'ormone maschile, il testosterone. Si può anche manifestare in pazienti che ricevono glucocorticoidi. Molti pazienti affetti da osteoporosi non presentano sintomi, ma sono comunque a rischio di fratture ossee, specialmente a carico della colonna vertebrale, del femore e dei polsi.

Anche interventi chirurgici o farmaci che fanno cessare la produzione di estrogeni o testosterone, utilizzati per il trattamento dei pazienti con cancro della mammella o della prostata, possono provocare perdita ossea. Le ossa diventano così più fragili e si fratturano più facilmente.

Per quale tipo di trattamento viene utilizzato Prolia

Prolia viene utilizzato per il trattamento di:
- osteoporosi nelle donne dopo la menopausa (osteoporosi post-menopausale) e negli uomini che hanno un aumentato rischio di fratture (ossa rotte), per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e del femore.
- perdita ossea negli uomini derivante da una riduzione dei livelli ormonali (testosterone) dovuta a chirurgia o terapia farmacologica in pazienti con cancro della prostata.
- perdita ossea dovuta al trattamento a lungo termine con glucocorticoidi in pazienti ad aumentato rischio di frattura.

2. Cosa deve sapere prima di usare Prolia

Non usi Prolia

- se ha ridotti livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia).
- se è allergico a denosumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Prolia.

Durante il trattamento con Prolia lei potrebbe sviluppare un'infezione cutanea con sintomi come gonfiore, arrossamento, più comunemente nella parte inferiore della gamba, con sensazione di calore e di dolore (cellulite) e con possibile sintomatologia febbrile. Informi il medico immediatamente se lei manifesta uno qualunque di questi sintomi.

Durante il trattamento con Prolia deve assumere anche supplementi di calcio e vitamina D. Il medico ne discuterà con lei.

Durante il trattamento con Prolia lei potrebbe avere bassi livelli di calcio nel sangue. Informi immediatamente il medico se nota uno qualunque dei seguenti sintomi: spasmi, contrazioni o crampi ai muscoli, e/o intorpidimento o formicolio alle dita, alle dita dei piedi o attorno alla bocca, e/o convulsioni, confusione o perdita di coscienza.

In rari casi sono stati riportati bassi livelli di calcio nel sangue di grado severo che hanno portato all'ospedalizzazione e anche a reazioni pericolose per la vita. Prima di ogni dose e nei pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia entro due settimane dalla dose iniziale, i livelli di calcio nel sangue saranno pertanto controllati (mediante esame del sangue).

Informi il medico se soffre o ha mai sofferto di gravi problemi renali, compromissione renale o se è stato sottoposto a dialisi o sta assumendo medicinali chiamati glucocorticoidi (quali prednisolone o desametasone), che potrebbero aumentarle il rischio di avere bassi livelli di calcio nel sangue se non assume supplementi di calcio.

<u>Problemi alla bocca, ai denti o alla mandibola/mascella</u>
Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riportato raramente (può verificarsi fino ad 1 soggetto su 1.000) in pazienti riceventi Prolia per l'osteoporosi. Il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella aumenta nei pazienti trattati per un lungo periodo (può verificarsi fino ad 1 soggetto su 200 se trattato per 10 anni). L'osteonecrosi della mandibola/mascella può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento. È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella, prenda le seguenti precauzioni:

Prima di ricevere il trattamento, informi il medico o l'infermiere (operatore sanitario) se lei:

- ha qualsiasi problema alla bocca o ai denti, come una scarsa igiene dentale, disturbi alle gengive, o ha in previsione una estrazione dentale;
- non si sottopone regolarmente a cure odontoiatriche o non ha effettuato un controllo odontoiatrico per lungo periodo;
- è un fumatore (in quanto ciò può aumentare il rischio di disturbi dentali);
- è stato trattato in precedenza con un bisfosfonato (usato per trattare o prevenire i disturbi ossei);
- sta assumendo medicinali chiamati corticosteroidi (come il prednisolone o il desametasone);
- ha un cancro.

Il medico può chiederle di effettuare una visita odontoiatrica (dal dentista) prima di iniziare il trattamento con Prolia.

Durante il trattamento è necessario mantenere una buona igiene orale e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se si portano protesi è necessario assicurarsi che queste siano inserite correttamente. Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o ha in previsione di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con Prolia.

Contatti immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca o ai denti come caduta dei denti, dolore o gonfiore o la mancata guarigione di piaghe della bocca o presenza di secrezioni, perché potrebbero essere segni di un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ).

Fratture atipiche del femore
Alcune persone hanno sviluppato fratture atipiche del femore durante il trattamento con Prolia. Contatti il medico se manifesta un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine o alla coscia.

Bambini e adolescenti

Prolia non deve essere usato in bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

Altri medicinali e Prolia

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È particolarmente importante che informi il medico se sta assumendo altri farmaci che contengono denosumab.

Non deve assumere Prolia assieme ad altri medicinali che contengono denosumab.

Gravidanza e allattamento

Prolia non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È importante che lei comunichi al medico se è in stato di gravidanza; se ritiene di poter essere in stato di gravidanza; o se sta pianificando una gravidanza. L'uso di Prolia non è raccomandato se è in stato di gravidanza. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci mentre assumono Prolia e per almeno 5 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Prolia.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Prolia o a meno di 5 mesi dopo aver interrotto il trattamento con Prolia, per favore informi il medico.

Non è noto se Prolia passi nel latte materno. È importante che lei informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Il medico l'aiuterà quindi a decidere se interrompere l'allattamento o l'assunzione di Prolia, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio dell'assunzione di Prolia per la madre.

Se sta allattando durante il trattamento con Prolia, informi il medico.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Prolia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Prolia contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 47 mg di sorbitolo per mL di soluzione.

Prolia contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 60 mg, cioè, essenzialmente ‘senza sodio’.

3. Come usare Prolia

La dose raccomandata è una siringa preriempita da 60 mg somministrata una volta ogni 6 mesi, come singola iniezione sotto la pelle (sottocutanea). I punti più adatti per l’iniezione sono la parte superiore delle cosce e l’addome. Se è una persona che la assiste a farle l’iniezione, può usare anche la parte esterna superiore del braccio. Consulti il medico riguardo alla data della possibile iniezione successiva. Ogni confezione di Prolia contiene una carta promemoria, che può essere tolta dalla scatola e usata per tenere traccia della data dell’iniezione successiva.

Durante il trattamento con Prolia deve assumere anche supplementi di calcio e vitamina D. Il medico ne discuterà con lei.

Il medico può decidere se sia meglio che sia lei o la persona che la assiste ad effettuare l’iniezione con Prolia. Il medico o il personale infermieristico mostreranno a lei o alla persona che la assiste come assumere Prolia. Per istruzioni su come iniettare Prolia, consulti il paragrafo alla fine di questo foglio illustrativo.

Non agitare.

Se dimentica di assumere Prolia

Se ha dimenticato una dose di Prolia, l’iniezione deve essere fatta il prima possibile. Successivamente, le iniezioni dovranno essere effettuate ogni 6 mesi dalla data dell’ultima iniezione.

Se interrompe il trattamento con Prolia

Per trarre il massimo beneficio dal trattamento nella riduzione del rischio di fratture, è importante assumere Prolia per tutto il periodo prescritto dal medico. Non interrompa il trattamento senza consultare il medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Non comunemente, i pazienti in trattamento con Prolia possono sviluppare infezioni della cute (soprattutto cellulite). **Informi immediatamente il medico** se si manifesta qualunque di questi sintomi mentre sta assumendo Prolia: comparsa di arrossamento e gonfiore cutaneo, più comunemente nella parte inferiore della gamba, con sensazione di calore e di dolore e con possibile sintomatologia febbrile.

Raramente, i pazienti in trattamento con Prolia possono sviluppare dolore alla bocca e/o alla mandibola/mascella, gonfiore o lesioni che non si rimarginano a livello della bocca o della mandibola/mascella, presenza di secrezioni, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella, o dondolamento di un dente. Questi potrebbero essere segni di una grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella (osteonecrosi). **Informi immediatamente il medico e il dentista** se riscontra tali sintomi durante il trattamento con Prolia o dopo l’interruzione del trattamento.

Raramente, i pazienti in trattamento con Prolia possono avere bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia); bassi livelli di calcio nel sangue di grado severo possono portare all'ospedalizzazione e essere anche pericolosi per la vita. I sintomi includono spasmi, contrazioni o crampi muscolari, e/o intorpidimento o formicolio alle dita delle mani, dei piedi o intorno alla bocca e/o convulsioni, confusione, o perdita di coscienza. **Informi immediatamente il medico** se compare uno di questi sintomi. Bassi livelli di calcio nel sangue possono anche portare ad una modifica del ritmo del cuore chiamata prolungamento dell'intervallo QT, che viene riscontrata con l'elettrocardiogramma (ECG).

Raramente, fratture atipiche del femore possono verificarsi in pazienti in trattamento con Prolia. **Contatti il medico** se manifesta un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine o alla coscia, in quanto si potrebbe trattare di un segnale precoce di una possibile frattura del femore.

Raramente, reazioni allergiche possono verificarsi in pazienti in trattamento con Prolia. I sintomi includono gonfiore del viso, delle labbra, della lingua, della gola o di altre parti del corpo; eruzione cutanea, prurito, orticaria, sibili o difficoltà a respirare. **Informi il medico** se lei manifesta uno qualunque di questi sintomi durante il trattamento con Prolia.

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 soggetto su 10):

- dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli talvolta grave,
- dolore alle braccia o alle gambe (dolore alle estremità).

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi fino a 1 soggetto su 10):

- necessità frequente e dolorosa di urinare, sangue nelle urine, incontinenza urinaria,
- infezioni delle vie respiratorie superiori,
- dolore, formicolio o intorpidimento che si irradia agli arti inferiori (sciatica),
- stitichezza,
- fastidio addominale,
- eruzione cutanea,
- prurito, arrossamento e/o secchezza della cute (eczema),
- perdita di capelli (alopecia).

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi fino a 1 soggetto su 100):

- febbre, vomito e dolore addominale o disturbi addominali (diverticolite),
- infezioni dell'orecchio,
- eruzione che può verificarsi sulla cute o ulcere nella bocca (eruzioni lichenoidi da farmaci).

Effetti indesiderati molto rari (possono verificarsi fino a 1 soggetto su 10.000):

- reazione allergica che può danneggiare i vasi sanguigni principalmente a livello cutaneo (per es. chiazze viola o rosso-marroncine, orticaria o ulcere della cute) (vasculite da ipersensibilità).

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- informi il medico se manifesta dolore all'orecchio, perdite dall'orecchio, e/o un'infezione dell'orecchio. Questi potrebbero essere segni di danno all'osso dell'orecchio.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Prolia

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

La siringa preriempita può essere lasciata fuori dal frigorifero in modo tale da raggiungere la temperatura ambiente (fino a 25 °C) prima dell'iniezione. Questo renderà l'iniezione più confortevole. Una volta che la siringa ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25 °C), deve essere utilizzata entro 30 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Prolia

- Il principio attivo è denosumab. Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 60 mg di denosumab (60 mg/mL).
- Gli altri componenti sono acido acetico glaciale, sodio idrossido, sorbitolo (E420), polisorbato 20 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Prolia e contenuto della confezione

Prolia è una soluzione iniettabile limpida, da incolore a leggermente gialla, in una siringa preriempita pronta all'uso.

Ogni confezione contiene una siringa preriempita con protezione dell'ago.
Ogni confezione contiene una siringa preriempita.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

Produttore
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Dublino
Irlanda

Produttore
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

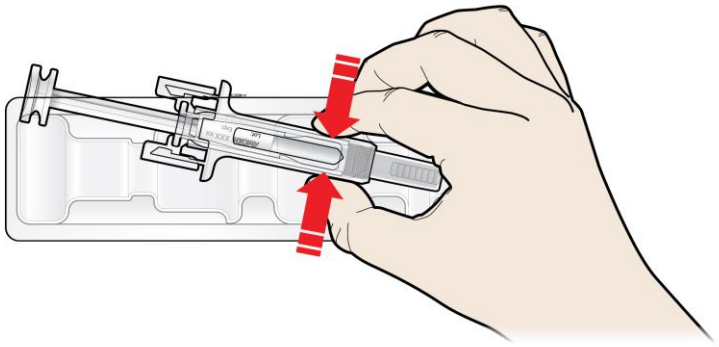
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

Istruzioni per l’uso:

Guida alle parti	
Prima dell’uso	Dopo l’uso
Stantuffo Base di appoggio per le dita Etichetta della siringa Tamburo della siringa Protezione di sicurezza della siringa Molla di sicurezza dell’ago Cappuccio grigio dell’ago inserito	Stantuffo usato Etichetta della siringa Tamburo della siringa usata Ago usato Molla di sicurezza dell’ago usato Cappuccio grigio dell’ago rimosso

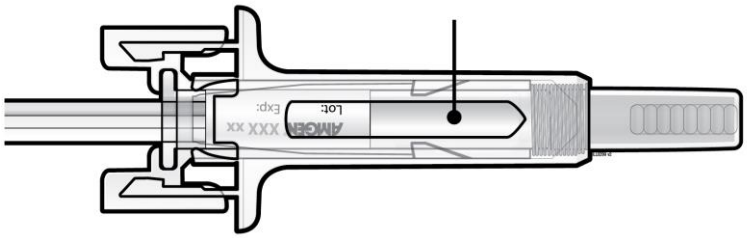
Importante
Prima di usare una siringa preriempita di Prolia con protezione automatica dell'ago, legga queste importanti informazioni: • È importante che lei non cerchi di effettuare l'iniezione a meno che non abbia ricevuto adeguate istruzioni dal medico o dal personale sanitario. • Prolia è somministrato come iniezione nel tessuto appena sotto la pelle (iniezione sottocutanea). ✘ **Non** rimuova il cappuccio grigio dell'ago dalla siringa preriempita finché non sarà pronto per l'iniezione. ✘ **Non** usi la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura. Utilizzi una nuova siringa preriempita e contatti il medico o l'operatore sanitario. ✘ **Non** cerchi di attivare la siringa preriempita prima dell'iniezione. ✘ **Non** cerchi di rimuovere la protezione di sicurezza trasparente dalla siringa preriempita. Contatti il medico o l'operatore sanitario per qualsiasi domanda.

Passaggio 1: **Preparazione**	
A	Rimuova l'involucro della siringa preriempita dalla confezione e prepari i materiali necessari per l'iniezione: batuffoli imbevuti di alcool, un batuffolo di cotone o una garza, un cerotto e un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti (non incluso).
Per un'iniezione più confortevole, lasci la siringa preriempita a temperatura ambiente per circa 30 minuti prima dell'iniezione. Si lavi le mani a fondo con sapone e acqua. Posizioni la nuova siringa preriempita e gli altri materiali necessari, su una superficie di lavoro pulita e ben illuminata. ✘ **Non** cerchi di scaldare la siringa utilizzando una fonte di calore come acqua calda o forno a microonde. ✘ **Non** lasci esposta la siringa preriempita alla luce diretta del sole. ✘ **Non** agiti eccessivamente la siringa preriempita. • **Tenga la siringa preriempita fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.**	

B	Apra l'involucro, strappando la copertura. Afferri la protezione di sicurezza della siringa preriempita per rimuovere la siringa preriempita dall'involucro.
 **Afferri qui** Per ragioni di sicurezza: ✘ **Non** afferri lo stantuffo. ✘ **Non** afferri il cappuccio grigio dell'ago.	

C	Controlli il medicinale e la siringa preriempita.

Medicinale

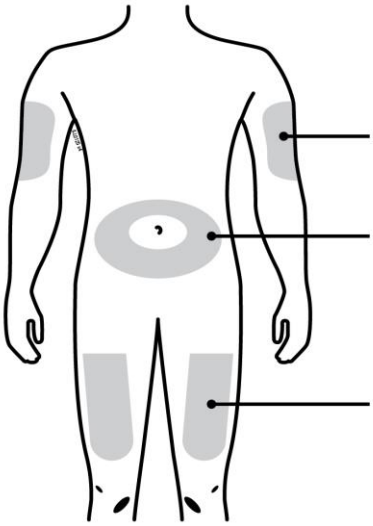


✘ **Non** usi la siringa preriempita se:

- Il medicinale è torbido o ci sono particelle all'interno. Deve essere una soluzione trasparente, da incolore a leggermente gialla.
- Alcune parti appaiono incrinate o rotte.
- Manca il cappuccio grigio dell'ago o non è agganciato in modo sicuro.
- La data di scadenza stampata sull'etichetta ha superato l'ultimo giorno del mese indicato.

In tutti i casi, contatti il medico o l'operatore sanitario.

Passaggio 2: **Predisposizione**	
A	Si lavi le mani a fondo. Prepari e pulisca il sito di iniezione.



Può utilizzare:

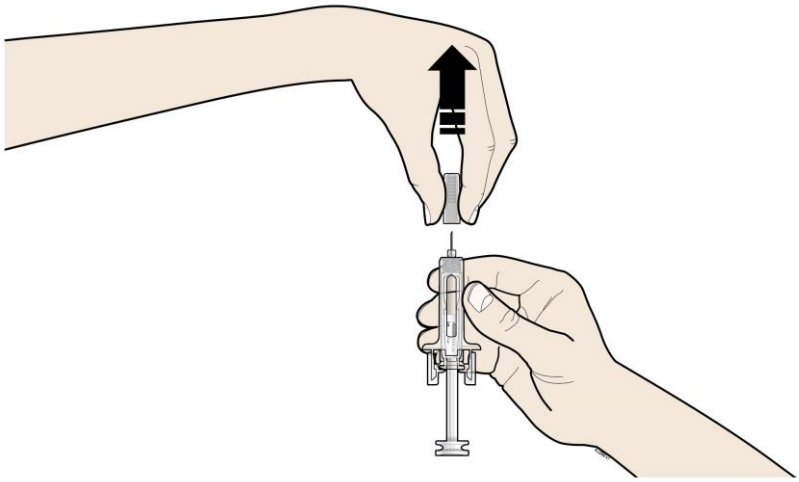
- La parte superiore della coscia.
- La pancia, tranne un'area di 5 centimetri proprio attorno all'ombelico.
- La parte esterna superiore del braccio (solo se è qualcun'altro a farle l'iniezione).

Pulisca il sito d'iniezione con un batuffolo imbevuto di alcool. Lasci la pelle asciutta.

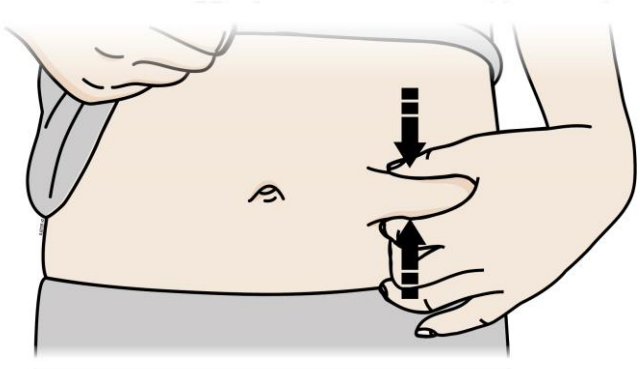
✘ **Non** tocchi il sito d'iniezione prima dell'iniezione.

Non inietti in aree dove la pelle è sensibile, ferita, arrossata, o indurita. Eviti di iniettare in aree con cicatrici o smagliature.

B	Tolga con attenzione il cappuccio grigio dell'ago verso l'esterno e lontano dal corpo.



C	Sollevi il sito di iniezione per creare una superficie stabile.

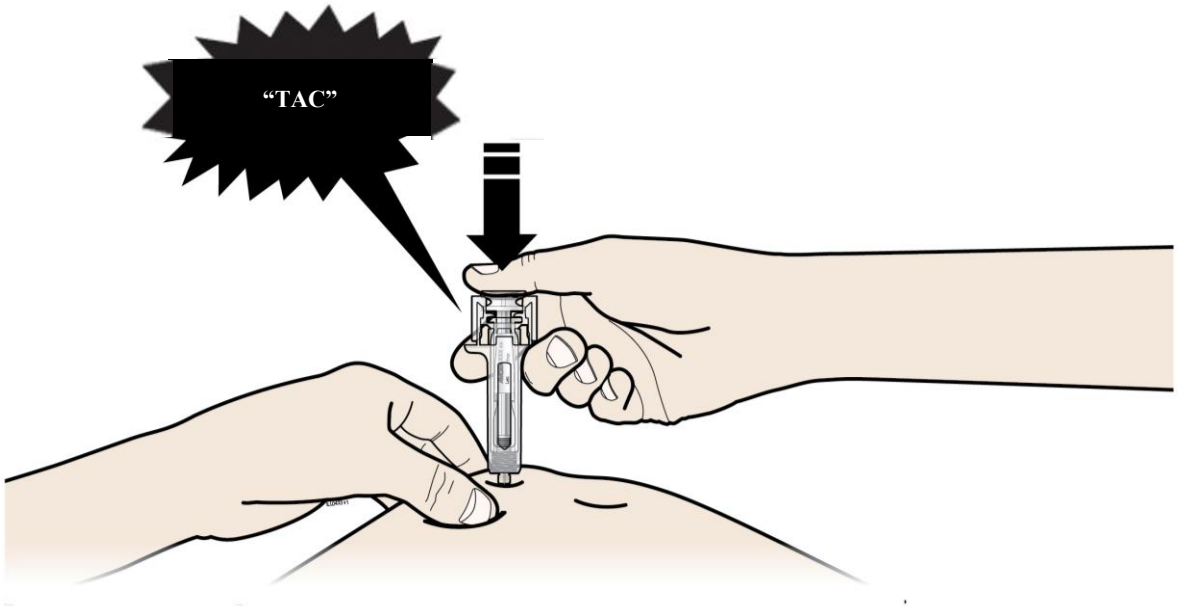


È importante tenere la pelle sollevata durante l'iniezione.

Passaggio 3: **Iniezione**	
A	Tenga la pelle sollevata. INSERISCA l'ago nella pelle.

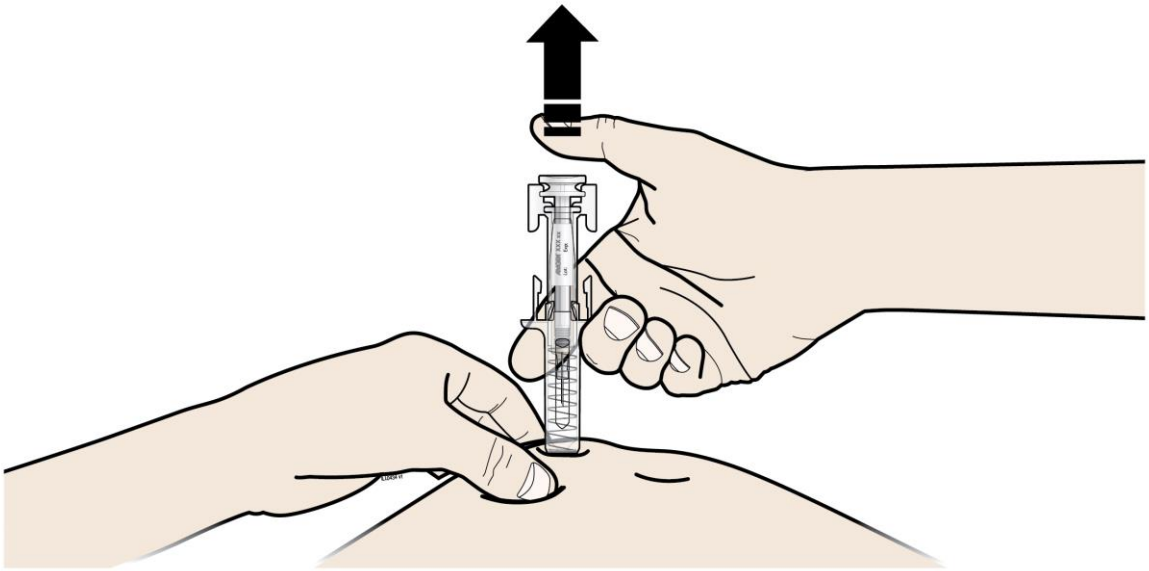
✘ **Non** tocchi l'area pulita della pelle.

B	SPINGA lo stantuffo con una pressione lenta e costante finché non avverte o sente un “tac”. Spinga fino in fondo fino allo scatto.



È importante spingere fino in fondo fino al “tac”per iniettare l’intera dose.

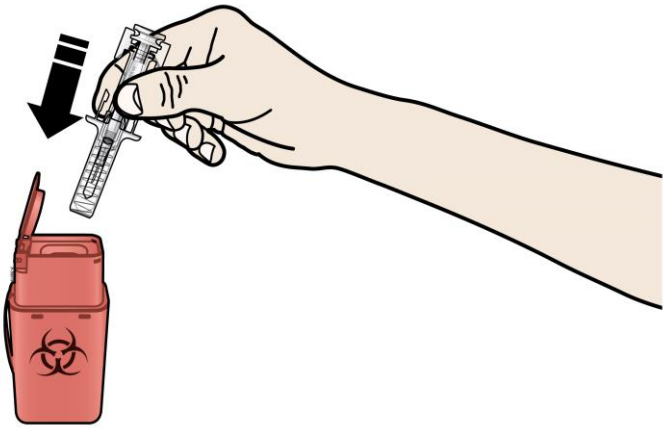
C	RILASCI il pollice. Poi ALLONTANI la siringa dalla pelle.



Dopo il rilascio dello stantuffo, la protezione di sicurezza della siringa preriempita ricoprirà l’ago di iniezione in modo sicuro.

✘ **Non** rimetta il cappuccio grigio dell’ago sulle siringhe preriempite usate.

Passaggio 4: **Fine**	
A	Getti la siringa preriempita usata e gli altri materiali in un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti.



I medicinali devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.

Tenga la siringa ed il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

✘ **Non** riutilizzi la siringa preriempita.

✘ **Non** ricicli le siringhe preriempite o non le getti nei rifiuti domestici.

B	Esamini il sito di iniezione.

Se nota del sangue, prema un batuffolo di cotone o una garza sul sito di iniezione. **Non** strofini il sito di iniezione. Se necessario applichi un cerotto.

Istruzioni per l'iniezione di Prolia mediante siringa preriempita

Questa sezione contiene informazioni su come usare la siringa preriempita di Prolia. **È importante che lei o la persona che la assiste non effettuiate l'iniezione prima di aver ricevuto adeguate istruzioni dal medico o dal personale infermieristico.** Prima di ogni iniezione lavarsi le mani. Se ha domande relative all'iniezione, si rivolga al medico o al personale infermieristico per farsi aiutare.

Prima di iniziare

Legga attentamente tutte le istruzioni prima di usare la siringa preriempita.

Non utilizzi la siringa preriempita se il cappuccio dell'ago è stato rimosso.

Come si usa la siringa preriempita di Prolia?

Il medico le ha prescritto una siringa preriempita per l'iniezione di Prolia sotto la pelle (sottocutanea). Deve iniettare l'intero contenuto (1 mL) della siringa preriempita di Prolia, che deve essere iniettato una volta ogni 6 mesi secondo le prescrizioni del medico.

Cosa serve:

Per farsi l'iniezione, avrà bisogno di:

1. Una nuova siringa preriempita di Prolia

2. Batuffoli di cotone imbevuti d'alcool o disinfettanti simili.

Cosa deve fare prima dell'iniezione sottocutanea di Prolia

1. Tolga la siringa preriempita dal frigorifero.
   NON prenda in mano la siringa preriempita dalla parte dello stantuffo o del cappuccio dell'ago, poiché potrebbe danneggiarla.

2. Lasci la siringa preriempita fuori dal frigorifero finché non raggiunge la temperatura ambiente. Questo renderà l'iniezione più confortevole.
   NON riscaldi la siringa in nessun altro modo (ad esempio, in un forno a microonde o in acqua calda).
   NON esponga la siringa alla luce diretta del sole.

3. **NON** agiti la siringa preriempita.

4. **NON** tolga il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita fino a quando non è pronto a fare l'iniezione.

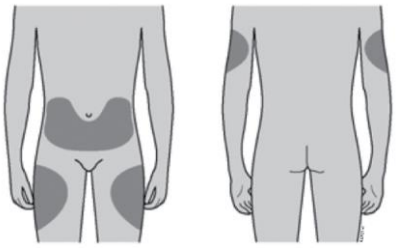
5. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa preriempita (EXP).
   NON la usi se tale data è posteriore all'ultimo giorno del mese indicato.

6. Controlli l'aspetto di Prolia. Deve essere un liquido limpido, da incolore a leggermente giallo. Non inietti la soluzione se contiene particelle o se appare torbida o scolorita.

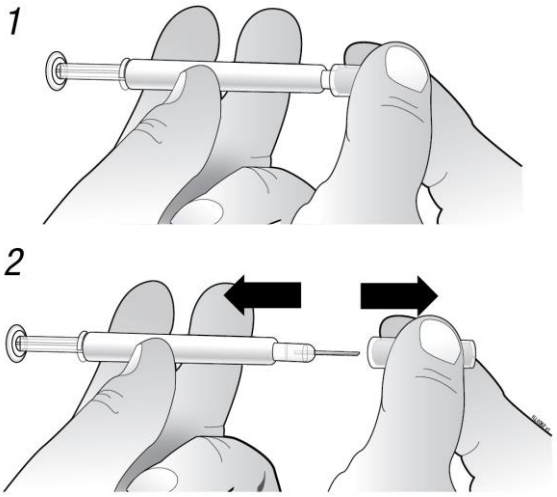
7. Trovi una superficie comoda, ben illuminata e pulita e tenga a portata di mano tutto quello che le serve.

8. Si lavi accuratamente le mani.

Dove effettuare l'iniezione?
I punti più adatti per l'iniezione sono la parte superiore delle cosce e l'addome.
Se è una persona che la assiste a farle l'iniezione, può usare anche la parte esterna superiore del braccio.



Come effettuare l'iniezione?



1. Disinfetti la pelle usando un batuffolo imbevuto di alcool.

2. Per evitare di piegare l'ago, tolga delicatamente il cappuccio dall'ago in senso orizzontale senza ruotarlo, come mostrato nelle figure 1 e 2.
NON tocchi l'ago o non spinga lo stantuffo.

3. Potrebbe notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve togliere la bolla d'aria prima di effettuare l'iniezione. L'iniezione della soluzione con la bolla d'aria è innocua.

4. Sollevi la pelle tra pollice ed indice (senza schiacciarla). Faccia penetrare completamente l'ago nella pelle come mostratole dal medico o dal personale infermieristico.

5. Spinga lo stantuffo con una pressione **lenta** e costante, tenendo sempre la pelle sollevata. Spinga lo stantuffo fino in fondo finché **tutta la soluzione** non sia stata iniettata.

6. Estragga l'ago e rilasci la pelle.

7. Se nota una goccia di sangue, la può rimuovere delicatamente con un batuffolo di cotone o una garza. Non frizioni il sito di iniezione. Se necessario, può coprire il sito di iniezione con un cerotto.

8. Usi ogni siringa preriempita per una sola iniezione. NON riutilizzi Prolia rimasto nella siringa.

Da ricordare: se ha problemi, non esiti a consultare il medico o il personale infermieristico per un aiuto o un consiglio.

Smaltimento delle siringhe usate

- **NON** rimetta il cappuccio sugli aghi usati.
- Tenga le siringhe usate fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Le siringhe usate devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Queste misure aiuteranno a proteggere l'ambiente.