

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.

Eccipienti (l) 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 anti-risorbitivo 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 con compromissione renale severa (GFR < 30 mL/min) e terapia sistemica con glucocorticoidi a lungo termine. **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/novo 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 comorbilità (per esempio carenza di vitamina D, artrite reumatoide, ipofosfatemia) 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 anti-risorbitiva. 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-risorbitivo a lungo termine** Il trattamento anti-risorbitivo 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 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. **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 privazione 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 [Agenzia Italiana del Farmaco - Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>].

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 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]**
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 < 0,05, ** p = 0,0106 [endpoint secondario dopo correzione per molteplicità], ***p < 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 pivotale 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 pivotale) 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 pivotale 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 m² 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 post-menopausale hanno mostrato che gli effetti antiassorbitivi 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 ipercalcemia (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 ovarietomizzate 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

3 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

Gennaio 2024

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

Prolia®

Confezione da 1 siringa preriempita con protezione dell'ago (con blister) da 60 mg/ml - prezzo al pubblico € 346,58*

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - internista, reumatologo, geriatra, endocrinologo, ginecologo, ortopedico, nefrologo, oncologo e specialista in medicina fisica riabilitativa (RRL).

Classe A, Nota 79 con Piano Terapeutico web based.

*A tale prezzo vanno applicate le riduzioni temporanee previste dalla normativa vigente.

 **prolia**
denosumab

 **AMGEN**