

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 (CHO) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente(i) con effetti noti:

Ogni ml di soluzione contiene 47 mg di sorbitolo (E420) (vedere paragrafo 4.4).

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di Prolia è 60 mg 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.

Pazienti con compromissione renale

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

Pazienti con compromissione epatica

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

Pazienti anziani (età ≥ 65)

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Prolia non è raccomandato nei pazienti pediatrici (età < 18) in quanto la sicurezza e l'efficacia di Prolia in questi pazienti non sono state stabilite. In studi condotti su animali, l'inibizione del RANK/RANK ligando (RANKL) è stata associata all'inibizione della crescita ossea e alla mancata eruzione dentale (vedere paragrafo 5.3).

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

- Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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 grave sintomatica (vedere paragrafo 4.8) che si è verificata nella maggior parte dei casi nelle prime settimane dall'inizio della terapia, ma che può manifestarsi anche successivamente.

Infezioni cutanee

I pazienti trattati con Prolia 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 Prolia 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), 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 comorbidità (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 Prolia. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive devono essere eseguite solamente dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di Prolia.

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.

Fratture atipiche del femore

Nei pazienti trattati con Prolia 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, 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 antiassorbitiva. Fratture analoghe, riportate in associazione all'uso di bisfosfonati, sono spesso bilaterali; pertanto il femore controlaterale deve essere valutato in pazienti trattati con Prolia che hanno subito una frattura della diafisi femorale. In pazienti con sospetta frattura femorale atipica, deve essere considerata l'interruzione della terapia con Prolia, in attesa della valutazione del paziente basata sull'analisi del rapporto beneficio/rischio individuale. Durante il trattamento con Prolia, 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 concomitante con altri medicinali contenenti denosumab

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

Compromissione renale

I pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) o sottoposti a dialisi hanno un rischio maggiore di sviluppare ipocalcemia. Il rischio di sviluppare ipocalcemia e conseguente innalzamento dei livelli di ormone paratiroideo, aumenta con l'aumentare del grado di compromissione renale. Un adeguato apporto di calcio, vitamina D e un regolare monitoraggio del calcio sono particolarmente importanti in questi pazienti, come sopra riportato.

Gomma naturale secca

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che potrebbe causare reazioni allergiche.

Avvertenze per gli eccipienti

Questo medicinale contiene sorbitolo. I pazienti con rare condizioni ereditarie di intolleranza al fruttosio non devono assumere Prolia.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 60 mg, cioè è essenzialmente “privo di sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

In uno studio di interazione, Prolia non ha influenzato la farmacocinetica di midazolam, che viene metabolizzato dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Questo indica che Prolia 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

Non sono disponibili dati adeguati riguardanti l'uso di Prolia nelle donne in gravidanza. Una tossicità sulla riproduzione è stata dimostrata in uno 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 (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di Prolia non è raccomandato nelle donne in gravidanza.

Le donne che rimangono incinte durante il trattamento con Prolia sono incoraggiate ad arruolarsi nel programma di sorveglianza della gravidanza di Amgen. I dettagli dei contatti sono riportati nel paragrafo 6 del foglio illustrativo – Informazioni per l'utilizzatore.

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.

Le donne che stanno allattando durante il trattamento con Prolia sono incoraggiate ad arruolarsi nel programma di sorveglianza dell'allattamento di Amgen. I dettagli dei contatti sono riportati nel paragrafo 6 del foglio illustrativo – Informazioni per l'utilizzatore.

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

Il profilo di sicurezza complessivo di Prolia è risultato simile nei pazienti con osteoporosi e nei pazienti con cancro della mammella o della prostata trattati con terapia ormonale ablativa in cinque studi clinici di Fase III controllati con placebo.

I più comuni effetti indesiderati con Prolia (visti in più di un paziente su dieci) sono dolore muscoloscheletrico e dolore alle estremità. Sono stati osservati in pazienti trattati con Prolia casi di cellulite con frequenza non comune; rari casi di ipocalcemia, di ipersensibilità, osteonecrosi della mascella/mandibola e di fratture femorali atipiche (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 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 ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). 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	Infezioni del tratto urinario Infezioni delle vie respiratorie superiori Diverticolite ¹ Cellulite ¹ Infezioni dell'orecchio
Disturbi del sistema immunitario	Raro Raro	Ipersensibilità al farmaco ¹ Reazione anafilattica ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Ipocalcemia ¹
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sciatica
Patologie dell'occhio	Comune	Cataratta ¹
Patologie gastrointestinali	Comune Comune	Costipazione Fastidio addominale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Comune	Rash Eczema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune Molto comune Raro Raro	Dolore agli arti Dolore Muscoloscheletrico ¹ Osteonecrosi della mascella/mandibola ¹ Fratture femorali atipiche ¹

¹Vedere sezione Descrizione di reazioni avverse selezionate

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 grave sintomatica principalmente in pazienti in trattamento con Prolia 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 grave, 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

Negli studi clinici di fase III controllati verso placebo condotti su donne con osteoporosi post-menopausale, l'incidenza complessiva delle infezioni cutanee è risultata simile nei gruppi trattati con placebo e con Prolia (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]). Analoga evidenza è stata osservata anche negli studi clinici di fase III controllati verso placebo condotti su 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 19.521 pazienti l'ONJ è stata segnalata raramente, in 14 pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Fratture atipiche del femore

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

Cataratta

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 cataratta (4,7% denosumab, 1,2% placebo). Nessuna differenza è stata osservata in donne con osteoporosi post-menopausale o in uomini con osteoporosi o in donne trattate con inibitori dell'aromatasi per cancro della mammella non metastatico.

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 rash, orticaria, tumefazione del viso, eritema e reazioni anafilattiche.

Dolore muscoloscheletrico

Il dolore muscoloscheletrico, compresi casi gravi, 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.

Altre popolazioni speciali

Nel corso degli studi clinici, i pazienti con compromissione renale grave (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 grave 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>).

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 il 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 $\geq 87\%$ a circa $\geq 45\%$ (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 Prolia. 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.

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

L'efficacia e la sicurezza di Prolia 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)***

* $p \leq 0,05$; ** $p = 0,0106$ (endpoint secondario dopo correzione per molteplicità), *** $p \leq 0,0001$

+ Incidenza di eventi basata sulle stime di Kaplan-Meier a 3 anni.

- (1) Inclusive 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) Inclusive pelvi, femore distale, tibia prossimale, coste, omero prossimale, avambraccio e femore.
- (4) Inclusive 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 $\leq -2,5$ 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). Al mese 60 dello studio di estensione, dopo 8 anni di trattamento con Prolia, nel gruppo long-term ($n = 1.542$) la BMD è aumentata del 18,4% a livello della colonna lombare, del 8,3% a livello del femore totale, del 7,8% a livello del collo del femore e del 11,6% a livello del trocantere rispetto al basale dello studio pivotal originario.

L'incidenza di fratture è stata valutata come endpoint di sicurezza.

Dal 4° all'8°anno l'incidenza di nuove fratture vertebrali e non vertebrali non è aumentata nel tempo; l'incidenza su base annua è stata approssimativamente del 1,1% e del 1,3% rispettivamente.

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

Trattamento dell'osteoporosi negli uomini

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

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. Quarantuno donne hanno partecipato al sotto-studio sulle biopsie ossee al mese 24 dello studio di estensione. 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.

Trattamento della perdita ossea associata a terapia di deprivazione androgenica

L'efficacia e la sicurezza di Prolia, somministrato una volta ogni 6 mesi per 3 anni, è stata valutata 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 $p < 0,01$).

Trattamento della 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 $p < 0,0001$).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea dei 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 µg/ml (range 1-17 µg/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), la razza 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

Il profilo farmacocinetico nella popolazione pediatrica non è stato valutato.

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 l'aggiustamento 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.

Prolia può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) fino a 30 giorni nella confezione originale. Una volta tolto dal frigorifero, Prolia 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.

Conservare 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.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca, che è un derivato del lattice (vedere paragrafo 4.4).

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

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 eccessivamente. 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. Smaltire qualsiasi residuo di medicinale rimasto all'interno 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
NL-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: 15 Gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2015

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