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.

Eccipienti noti per avere un'azione riconosciuta:
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 ad aumentato rischio di fratture.
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

<u>Posologia</u>
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 posteriore del braccio.

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

Pazienti con insufficienza renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica
La sicurezza e l'efficacia di denosumab non sono state studiate nei pazienti con insufficienza 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
La somministrazione deve essere eseguita da un soggetto adeguatamente addestrato nelle tecniche di iniezione. Per uso sottocutaneo.

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.

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
L'ipocalcemia deve essere corretta mediante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D prima dell'inizio della terapia. I pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) o sottoposti a dialisi hanno un maggior rischio di sviluppare ipocalcemia. Il monitoraggio clinico dei livelli di calcio è raccomandato per i pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia.

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.

Nei pazienti trattati con denosumab o con bisfosfonati, un'altra classe di agenti anti-riassorbitivi, sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola (ONJ). La maggior parte dei casi si è verificata in pazienti oncologici; tuttavia, alcuni casi sono stati riportati anche in pazienti con osteoporosi.

L'ONJ è stata riportata raramente negli studi clinici in pazienti trattati con denosumab ad una dose di 60 mg ogni 6 mesi per il trattamento dell'osteoporosi.

Sono stati riportati casi di ONJ negli studi clinici in pazienti con cancro in stadio avanzato trattati con denosumab alla dose studiata di 120 mg, somministrati una volta al mese. I fattori di rischio noti per l'ONJ includono una diagnosi di cancro con lesioni ossee, terapie concomitanti (ad es. chemioterapia, farmaci biologici antiangiogenici, corticosteroidi, radioterapia della regione testa-collo), scarsa igiene orale, estrazioni dentali e patologie concomitanti (ad es. malattie dentali pre-esistenti, anemia, coagulopatie, infezioni) e pregressi trattamenti con bisfosfonati.

Si deve considerare una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale prima del trattamento con Prolia in pazienti con fattori di rischio concomitanti. Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare, ove possibile, procedure odontoiatriche invasive.

Durante il trattamento con Prolia deve essere mantenuta una buona igiene orale. Nei pazienti che sviluppano l'ONJ durante il trattamento con Prolia, la chirurgia dentale può peggiorare la condizione. Se durante il trattamento con Prolia si sviluppasse una ONJ, il piano di gestione di ciascun paziente dovrà essere basato sul giudizio clinico del medico e sulla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

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

Avvertenze per gli eccipienti
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

Non sono stati effettuati studi di interazione.

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. Gli studi condotti sugli animali non hanno rilevato effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In topi geneticamente modificati, in cui il RANKL non viene espresso a causa della rimozione del gene (topo "knockout"), gli studi suggeriscono che l'assenza del RANKL (il bersaglio di denosumab – vedere paragrafo 5.1) potrebbe interferire con lo sviluppo dei linfonodi nel feto e causare un'alterazione della dentizione e della crescita ossea dopo la nascita (vedere paragrafo 5.3). L'uso di Prolia non è raccomandato nelle donne in gravidanza.

Allattamento
Non è noto se denosumab è escreto nel latte materno umano. Studi condotti su topi knockout suggeriscono che l'assenza del RANKL 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/infante 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 delle reazioni avverse
La sicurezza di Prolia è stata valutata su 10.534 donne con osteoporosi post-menopausale (per un periodo di tempo fino a 5 anni) e su pazienti con cancro della mammella o della prostata trattati con terapia ormonale ablativa in studi clinici di fase II e III controllati verso placebo.

Per la classificazione delle reazioni avverse riportate in questi studi clinici di fase II e III, 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) e molto raro (< 1/10.000) in base all'incidenza annuale degli eventi. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici di fase II e III controllati verso placebo in donne affette da osteoporosi post-menopausale e pazienti con cancro della mammella o della prostata trattati con terapia ormonale ablativa

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
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 metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Ipocalcemia[1]
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sciatica
Patologie dell'occhio	Comune	Cataratta[1]
Patologie gastrointestinali	Comune	Costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Non comune	Rash Eczema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore agli arti

[1]Vedere 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'incidenza dello 0,006 pazienti/anno nei soggetti trattati con denosumab e dello 0,003 pazienti/anno nei soggetti trattati con placebo. Nonostante questa differenza sia emersa nell'analisi combinata dei diversi studi, non è stata osservata nell'analisi stratificata utilizzata per stimare le reazioni avverse riportate nella tabella 1, né in nessuno degli studi presi singolarmente.

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 nei due studi clinici di fase III controllati verso placebo su pazienti trattati con terapia ormonale ablativa.

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]). 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
Nel programma di sviluppo clinico di Prolia per l'osteoporosi (8.710 pazienti trattati ≥ 1 anno), l'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata segnalata raramente (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 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), é 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 e in donne trattate con inibitori dell'aromatasi per cancro della mammella non metastatico.

Altre popolazioni speciali
Nel corso degli studi clinici, i pazienti con insufficienza 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 insufficienza renale grave o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici. Nel corso degli studi clinici, Prolia 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 ≥ 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 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)*

	Percentuale di donne con fratture (%)+		Riduzione del rischio assoluto (%) (IC al 95%)	Riduzione del rischio relativo (%) (IC al 95%)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
Frattura 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 multipla),* ***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) Inclusi 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.

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 precedentemente trattate con alendronato. I risultati delle biopsie ossee di entrambi gli studi hanno mostrato ossa di normale architettura e qualità, senza alcuna evidenza di difetti di mineralizzazione, osso non lamellare (woven bone) 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, é 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 dell'85% (riduzione del rischio assoluto dell'1,6%) a 1 anno, del 69% (riduzione del rischio assoluto del 2,2%) a 2 anni e del 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 $p < 0,0001$).

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 di disturbi legati alla menopausa e alla perimenopausa, e per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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). 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. 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.

Non è stato osservato alcun accumulo o cambiamento nella farmacocinetica di denosumab nel tempo, in caso di dosaggio multiplo sottocutaneo di 60 mg una volta ogni 6 mesi. La farmacocinetica di denosumab non veniva influenzata dalla formazione di anticorpi leganti il farmaco ed era simile negli uomini e nelle donne. L'età (28-87 anni), la razza e il tipo della 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 correlazione inversa tra peso corporeo ed esposizione al farmaco. Tuttavia, tale correlazione 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.

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 aminoacidi singoli.

Popolazioni speciali
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.

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.

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 riproduzione 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.

Ad esposizioni fino a 100 volte superiori a quella umana, denosumab non ha compromesso la fertilità femminile e provocato danni fetali nelle scimmie cynomolgus in studi di tossicità. 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 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. La reversibilità degli effetti di OPG-Fc non è stata esaminata. 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

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

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.
Non agitare eccessivamente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

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 di Prolia 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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prolia 60 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino 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.

Eccipienti noti per avere un'azione riconosciuta:
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 che può contenere tracce di particelle proteinacee da translucide a bianche.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa ad aumentato rischio di fratture.
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

<u>Posologia</u>
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 posteriore del braccio.

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

Pazienti con insufficienza renale
Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti con insufficienza epatica
La sicurezza e l'efficacia di denosumab non sono state studiate nei pazienti con insufficienza 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
La somministrazione deve essere eseguita da un soggetto adeguatamente addestrato nelle tecniche di iniezione. Per uso sottocutaneo.

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.

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
L'ipocalcemia deve essere corretta mediante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D prima dell'inizio della terapia. I pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min) o sottoposti a dialisi hanno un maggior rischio di sviluppare ipocalcemia. Il monitoraggio clinico dei livelli di calcio è raccomandato per i pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia.

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.

Nei pazienti trattati con denosumab o con bisfosfonati, un'altra classe di agenti anti-riassorbitivi, sono stati riportati casi di osteonecrosi della mandibola (ONJ). La maggior parte dei casi si è verificata in pazienti oncologici; tuttavia, alcuni casi sono stati riportati anche in pazienti con osteoporosi.

L'ONJ è stata riportata raramente negli studi clinici in pazienti trattati con denosumab ad una dose di 60 mg ogni 6 mesi per il trattamento dell'osteoporosi.

Sono stati riportati casi di ONJ negli studi clinici in pazienti con cancro in stadio avanzato trattati con denosumab alla dose studiata di 120 mg, somministrati una volta al mese. I fattori di rischio noti per l'ONJ includono una diagnosi di cancro con lesioni ossee, terapie concomitanti (ad es. chemioterapia, farmaci biologici antiangiogenici, corticosteroidi, radioterapia della regione testa-collo), scarsa igiene orale, estrazioni dentali e patologie concomitanti (ad es. malattie dentali pre-esistenti, anemia, coagulopatie, infezioni) e pregressi trattamenti con bisfosfonati.

Si deve considerare una visita odontoiatrica con un'appropriata profilassi dentale prima del trattamento con Prolia in pazienti con fattori di rischio concomitanti. Durante il trattamento, questi pazienti devono evitare, ove possibile, procedure odontoiatriche invasive.

Durante il trattamento con Prolia deve essere mantenuta una buona igiene orale. Nei pazienti che sviluppano l'ONJ durante il trattamento con Prolia, la chirurgia dentale può peggiorare la condizione. Se durante il trattamento con Prolia si sviluppasse una ONJ, il piano di gestione di ciascun paziente dovrà essere basato sul giudizio clinico del medico e sulla valutazione individuale del rapporto rischio/beneficio.

Avvertenze per gli eccipienti
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

Non sono stati effettuati studi di interazione.

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. Gli studi condotti sugli animali non hanno rilevato effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). In topi geneticamente modificati, in cui il RANKL non viene espresso a causa della rimozione del gene (topo "knockout"), gli studi suggeriscono che l'assenza del RANKL (il bersaglio di denosumab – vedere paragrafo 5.1) potrebbe interferire con lo sviluppo dei linfonodi nel feto e causare un'alterazione della dentizione e della crescita ossea dopo la nascita (vedere paragrafo 5.3). L'uso di Prolia non è raccomandato nelle donne in gravidanza.

Allattamento
Non è noto se denosumab è escreto nel latte materno umano. Studi condotti su topi knockout suggeriscono che l'assenza del RANKL 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/infante 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 delle reazioni avverse
La sicurezza di Prolia è stata valutata su 10.534 donne con osteoporosi post-menopausale (per un periodo di tempo fino a 5 anni) e su pazienti con cancro della mammella o della prostata trattati con terapia ormonale ablativa in studi clinici di fase II e III controllati verso placebo.

Per la classificazione delle reazioni avverse riportate in questi studi clinici di fase II e III, 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) e molto raro (< 1/10.000) in base all'incidenza annuale degli eventi. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici di fase II e III controllati verso placebo in donne affette da osteoporosi post-menopausale e pazienti con cancro della mammella o della prostata trattati con terapia ormonale ablativa

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
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 metabolismo e della nutrizione	Molto raro	Ipocalcemia[1]
Patologie del sistema nervoso	Comune	Sciatica
Patologie dell'occhio	Comune	Cataratta[1]
Patologie gastrointestinali	Comune	Costipazione
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune Non comune	Rash Eczema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore agli arti

[1]Vedere 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'incidenza dello 0,006 pazienti/anno nei soggetti trattati con denosumab e dello 0,003 pazienti/anno nei soggetti trattati con placebo. Nonostante questa differenza sia emersa nell'analisi combinata dei diversi studi, non è stata osservata nell'analisi stratificata utilizzata per stimare le reazioni avverse riportate nella tabella 1, né in nessuno degli studi presi singolarmente.

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 nei due studi clinici di fase III controllati verso placebo su pazienti trattati con terapia ormonale ablativa.

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]). 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
Nel programma di sviluppo clinico di Prolia per l'osteoporosi (8.710 pazienti trattati ≥ 1 anno),

l'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata segnalata raramente (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 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), é 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 e in donne trattate con inibitori dell'aromatasi per cancro della mammella non metastatico.

Altre popolazioni speciali
Nel corso degli studi clinici, i pazienti con insufficienza 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 insufficienza renale grave o sottoposti a dialisi (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici. Nel corso degli studi clinici, Prolia 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 ≥ 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 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 ≤ 0,05; **p = 0,0106 *(endpoint secondario dopo correzione multipla),* ***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) Inclusi 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.

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 precedentemente trattate con alendronato. I risultati delle biopsie ossee di entrambi gli studi hanno mostrato ossa di normale architettura e qualità, senza alcuna evidenza di difetti di mineralizzazione, osso non lamellare (woven bone) 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, é 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 dell'85% (riduzione del rischio assoluto dell'1,6%) a 1 anno, del 69% (riduzione del rischio assoluto del 2,2%) a 2 anni e del 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 $p < 0,0001$).

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 di disturbi legati alla menopausa e alla perimenopausa, e per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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). 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. 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.

Non è stato osservato alcun accumulo o cambiamento nella farmacocinetica di denosumab nel tempo, in caso di dosaggio multiplo sottocutaneo di 60 mg una volta ogni 6 mesi. La farmacocinetica di denosumab non veniva influenzata dalla formazione di anticorpi leganti il farmaco ed era simile negli uomini e nelle donne. L'età (28-87 anni), la razza e il tipo della 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 correlazione inversa tra peso corporeo ed esposizione al farmaco. Tuttavia, tale correlazione 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.

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 aminoacidi singoli.

<u>Popolazioni speciali</u>
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.

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.

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 riproduzione 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.

Ad esposizioni fino a 100 volte superiori a quella umana, denosumab non ha compromesso la fertilità femminile e provocato danni fetali nelle scimmie cynomolgus in studi di tossicità. 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 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. La reversibilità degli effetti di OPG-Fc non è stata esaminata. 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

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

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 il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.
Non agitare eccessivamente.

6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Soluzione da 1 ml in un flaconcino monouso di vetro di tipo I con chiusura in materiale elastomero rivestito con fluoropolimero e sigillo in alluminio con cappuccio flip-off.

Confezione da un pezzo.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, la soluzione di Prolia deve essere ispezionata. La soluzione può contenere tracce di particelle proteinacee da translucide a bianche. Non iniettare la soluzione se appare torbida o scolorita. Non agitare eccessivamente. Per evitare reazioni nel sito di iniezione, lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25°C) prima dell'iniezione e iniettare lentamente. Iniettare l'intero contenuto del flaconcino. Smaltire qualsiasi residuo di medicinale rimasto all'interno del flaconcino.

Per la somministrazione di denosumab si consiglia un ago calibro 27. Non riutilizzare il flaconcino una seconda volta.

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) del(dei) principio(i) attivo(i) biologico(i)

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Birkendorfer Strasse 65
D-88397 Biberach an der Riss
Germania

Amgen Inc.
4000 Nelson Road, Longmont, CO 80503
USA

Amgen Inc.
5550 Airport Boulevard, Boulder, CO 80301
USA

Amgen Inc
One Amgen Center Drive,
Thousand Oaks, CA 91320
USA

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6,
Juncos, PR 00777-4060
Porto Rico

Nome ed indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

Sistema di Farmacovigilanza
Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 3.3 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio *(Risk Management Plan*, RMP*)*
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 1.3, datata 03 dicembre 2009, del RMP incluso nel Modulo 1.8.2 della domanda di autorizzazione all'immissione in commercio, e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use*, CHMP).

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:
- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'EMA.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prolia 60 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
denosumab

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

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Non agitare eccessivamente.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prolia

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER DELLA SIRINGA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prolia 60 mg preparazione iniettabile
denosumab

2. NOME DEL TITOLARE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

s.c.

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (SENZA BLISTER)

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

Prolia 60 mg preparazione iniettabile
denosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DELLA SIRINGA PRERIEMPITA (CON BLISTER)

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

Prolia 60 mg
denosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Prolia 60 mg soluzione iniettabile
denosumab

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

Flaconcino da 1 ml contenente 60 mg di denosumab (60 mg/ml).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile
Un flaconcino.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Non agitare eccessivamente.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Conservare nel contenitore originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

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

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

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Prolia

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

Prolia 60 mg preparazione iniettabile
denosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 ml

6. ALTRO

TESTO DA APPORRE SUGLI ADESIVI COME MEMORANDUM (inclusi nella confezione)

Prossima iniezione

Prolia 60 mg preparazione iniettabile
denosumab

s.c.

Ogni 6 mesi

Amgen Europe B.V.

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

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Prolia 60 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita
denosumab

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:
1. Che cos'è Prolia e a che cosa serve
2. Prima di usare Prolia
3. Come usare Prolia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Prolia
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PROLIA E A COSA SERVE

Che cos'è Prolia e come agisce

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

L'osso è un tessuto vivo in continuo rinnovamento. Gli estrogeni contribuiscono a mantenere le ossa sane. Dopo la menopausa, il calo dei livelli di estrogeni può rendere le ossa sottili e fragili, il che può portare allo sviluppo di una condizione chiamata osteoporosi. Molte donne affette da osteoporosi non presentano sintomi, ma sono comunque a rischio di fratture ossee, specialmente a carico della colonna vertebrale, del femore e dei polsi.

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

Per quale tipo di trattamento viene utilizzato Prolia

Prolia viene utilizzato per il trattamento di:

- osteoporosi nelle donne dopo la menopausa (osteoporosi post-menopausale), per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore.
- perdita ossea derivante da una riduzione dei livelli ormonali (testosterone) dovuta a chirurgia o terapia farmacologica in pazienti con cancro della prostata.

2. PRIMA DI ASSUMERE PROLIA

Non usi Prolia

- se ha ridotti livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia).
- se è allergico (ipersensibile) a denosumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Prolia.

Faccia particolare attenzione con Prolia

Informi il medico immediatamente se durante il trattamento con Prolia nota la comparsa di arrossamento e gonfiore cutaneo, più comunemente nella parte inferiore della gamba, con sensazione di calore e di dolore (cellulite) e con possibile sintomatologia febbrile.

Informi il medico se ha un'allergia al lattice (il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene un derivato del lattice).

Informi il medico se soffre o ha mai sofferto di gravi problemi renali, insufficienza renale o se è stato sottoposto a dialisi.

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

Deve considerare di fare una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con Prolia se è affetto da tumore, se è in trattamento con chemioterapia o radioterapia, se sta assumendo corticosteroidi, se non si sottopone a cure dentali periodicamente o se è affetto da patologie gengivali.

Se si sta sottoponendo a cure dentali o se deve sottoporsi a chirurgia dentale, informi il dentista che sta assumendo Prolia.

Durante il trattamento con Prolia, è importante mantenere una buona igiene orale.

Prolia non é raccomandato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni. L'utilizzo di Prolia in bambini e adolescenti non è stato studiato.

Uso di Prolia con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Prolia non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È importante che lei comunichi al medico se è in stato di gravidanza; se ritiene di poter essere in stato di gravidanza; o se sta pianificando una gravidanza. L'uso di Prolia non è raccomandato se è in stato di gravidanza.

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Prolia

Se ha un'intolleranza a qualche zucchero

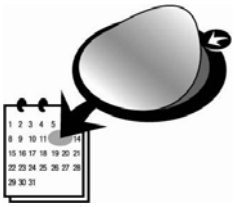
Se è stato informato dal medico di avere un'intolleranza a qualche zucchero (sorbitolo E420), contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

Se segue una dieta povera di sodio

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

3. COME ASSUMERE PROLIA

La dose abituale è una siringa preriempita da 60 mg somministrata una volta ogni 6 mesi, come singola iniezione sotto la pelle (sottocutanea). I punti più adatti per l'iniezione sono la parte superiore delle cosce e l'addome. Se è una persona che la assiste a farle l'iniezione, può usare anche la parte posteriore del braccio. Ogni confezione di Prolia contiene una carta promemoria con adesivi rimovibili, che può essere tolta dalla scatola. Utilizzi gli adesivi rimovibili per contrassegnare sul suo calendario la data dell'iniezione successiva e/o si serva della carta promemoria per tenere traccia della data dell'iniezione successiva.



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

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

Se dimentica di assumere Prolia

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

Se interrompe il trattamento con Prolia

Per trarre il massimo beneficio dal trattamento, è importante assumere Prolia per tutto il periodo prescritto dal medico. Consulti il medico, prima di considerare l'ipotesi di interrompere il trattamento.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Come tutti i medicinali, Prolia può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito è definita in base alla seguente convenzione:

Molto comune (si verifica in più di 1 paziente su 10)
Comune (si verifica in 1-10 pazienti su 100)
Non comune (si verifica in 1-10 pazienti su 1.000)
Raro (si verifica in 1-10 pazienti su 10.000)
Molto raro (si verifica in meno di 1 paziente su 10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati comuni:

- minzione dolorosa, minzione frequente, sangue nelle urine, incontinenza urinaria,
- infezioni delle vie respiratorie superiori,
- dolore, formicolio o intorpidimento che si irradia agli arti inferiori (sciatica),
- opacità del cristallino (cataratta),
- costipazione,
- eruzione cutanea,
- dolore alle braccia o alle gambe (dolore agli arti).

Effetti indesiderati non comuni:

- arrossamento e gonfiore cutaneo, più comunemente nella parte inferiore della gamba con sensazione di calore e di dolore (cellulite) e con possibile sintomatologia febbrile,
- febbre, vomito, dolore e disturbi addominali (diverticolite),
- infezioni dell'orecchio,
- prurito, arrossamento e/o secchezza della cute (eczema).

Effetti indesiderati rari:

- Dolore persistente e/o lesioni che non si rimarginano a livello della bocca o della mandibola.

Effetti indesiderati molto rari:

- ridotti livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE PROLIA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Prolia dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non agitare eccessivamente.

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Prolia

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

Descrizione dell'aspetto di Prolia e contenuto della confezione

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

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

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

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

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

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

България
Амджен България ЕООД
Тел: +359 (0) 2 805 7020

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

Česká republika
Amgen s.r.o
Tel: +420 2 21 773 500

Malta
Amgen B.V.
Paesi Bassi
Tel: +31 (0) 76 5732500

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

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel: +49 (0)89 1490960

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

Eesti
Amgen Switzerland AG Eesti filiaal
Tel: +372 5125 501

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

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ.: +30 210 8771500

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 19 00

France
Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
Papaellinas & Co Ltd
Τηλ.: + 357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 29284 807

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 6983 6600

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

Portugal
AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România
Mediplus Exim SRL
Tel.: +4021 301 74 74

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

Slovenská republika
Amgen Switzerland AG Slovakia
Tel: +421 33 321 13 22

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

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

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

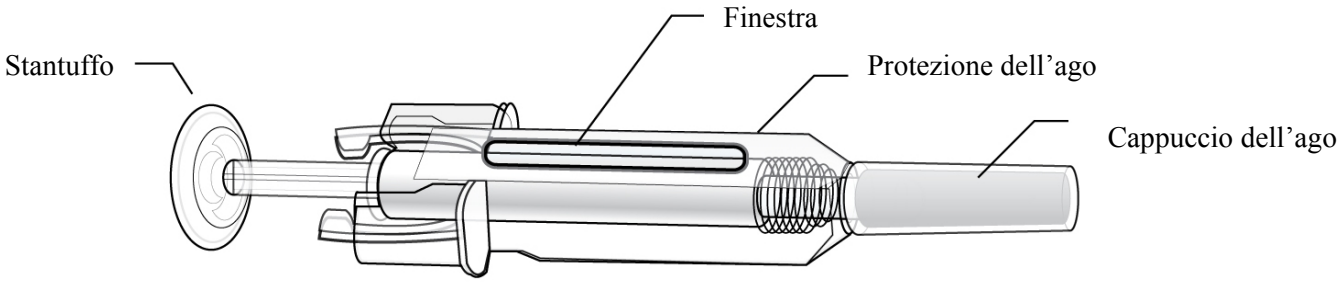
Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

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

---

ISTRUZIONI PER L'INIEZIONE DI PROLIA MEDIANTE SIRINGA PRERIEMPITA CON PROTEZIONE AUTOMATICA DELL'AGO

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



Prima di iniziare

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

Al fine di ridurre il rischio di punture accidentali da ago all'utilizzatore, ogni siringa preriempita è dotata di una protezione dell'ago, che si attiva automaticamente a coprire l'ago dopo che la somministrazione del contenuto della siringa preriempita è stata completata.

NON cerchi di attivare la protezione dell'ago prima dell'iniezione.

NON utilizzi la siringa preriempita se il cappuccio dell'ago è stato rimosso, o la protezione dell'ago è stata attivata (e quindi l'ago risulta coperto).

Come si usa la siringa preriempita di Prolia?

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

Cosa serve:

Per farsi l'iniezione, avrà bisogno di:

1. Una nuova siringa preriempita di Prolia; e

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

Cosa deve fare prima dell'iniezione sottocutanea di Prolia

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

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

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

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

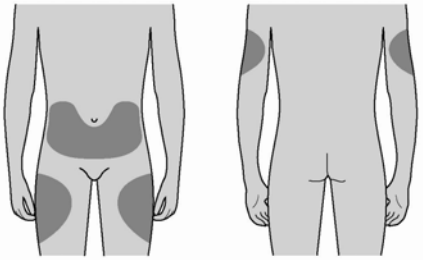
5. Controlli la data di scadenza sull'etichetta della siringa preriempita (EXP).
NON la usi se tale data è posteriore all'ultimo giorno del mese indicato.

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

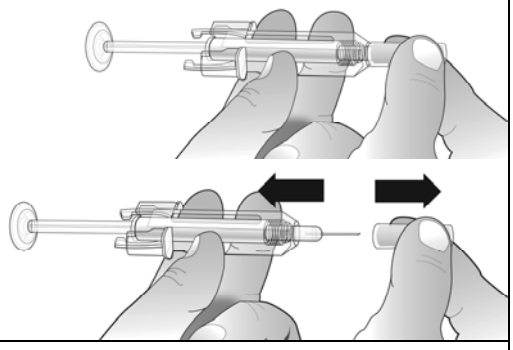
7. Trovi una superficie comoda, ben illuminata e pulita e tenga a portata di mano tutto quello che le serve.

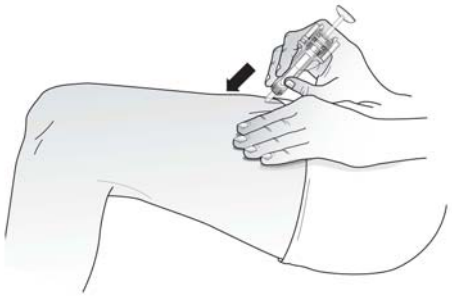
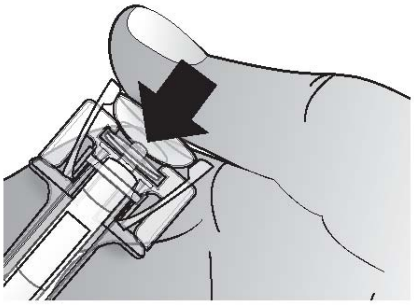
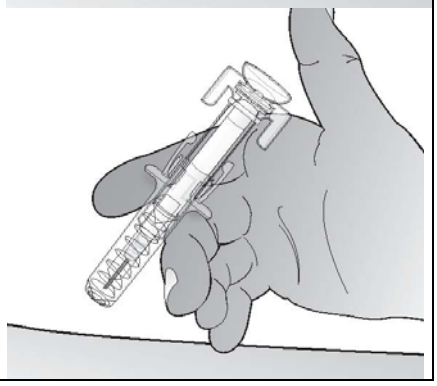
8. Si lavi accuratamente le mani.

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



Come effettuare l'iniezione?

1. Disinfetti la pelle usando un batuffolo imbevuto di alcool.	
2. Per evitare di piegare l'ago, tolga delicatamente il cappuccio dall'ago in senso **orizzontale** senza ruotarlo, come mostrato in figura. **NON** tocchi l'ago o non spinga lo stantuffo	
3. Potrebbe notare una piccola bolla d'aria nella siringa preriempita. Non deve togliere la bolla d'aria prima di effettuare l'iniezione. L'iniezione della soluzione con la bolla d'aria è innocua.	

4.	Sollevi la pelle tra pollice e indice (senza schiacciarla). Faccia penetrare completamente l'ago nella pelle come mostratole dal medico o dal personale infermieristico.	
5.	Spinga lo stantuffo con una pressione **lenta** e costante, tenendo sempre la pelle sollevata. Spinga lo stantuffo fino in fondo finchè **tutta la soluzione** non sia stata iniettata. La protezione dell'ago non si attiverà finché la siringa preriempita non sarà vuota.	
6.	Con lo stantuffo ancora premuto fino in fondo, estragga l'ago e rilasci la pelle. Rilasci lo stantuffo e lasci che la siringa rientri fino a che tutto l'ago sia coperto dalla sua protezione.	 

7.	Se la protezione dell'ago non si attiva, l'iniezione potrebbe essere stata incompleta. Chiami il medico o il personale infermieristico se pensa di non aver iniettato la dose completa. **NON** rimetta il cappuccio dell'ago sulle siringhe usate.	
8.	Se nota una goccia di sangue, la può rimuovere delicatamente con un batuffolo di cotone o una garza. Non frizioni il sito di iniezione. Se necessario può coprire il sito di iniezione con un cerotto.	
9.	Usi ogni siringa preriempita per una sola iniezione. **NON** riutilizzi Prolia rimasto nella siringa.	
Da ricordare: se ha problemi non esiti a consultare il medico o il personale infermieristico per un aiuto o un consiglio.		

Smaltimento delle siringhe usate

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

ISTRUZIONI PER L'INIEZIONE DI PROLIA MEDIANTE SIRINGA PRERIEMPITA

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

Prima di iniziare

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

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

Come si usa la siringa preriempita di Prolia?

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

Cosa serve:

Per farsi l'iniezione, avrà bisogno di:

1. Una nuova siringa preriempita di Prolia; e

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

Cosa deve fare prima dell'iniezione sottocutanea di Prolia

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

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

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

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

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

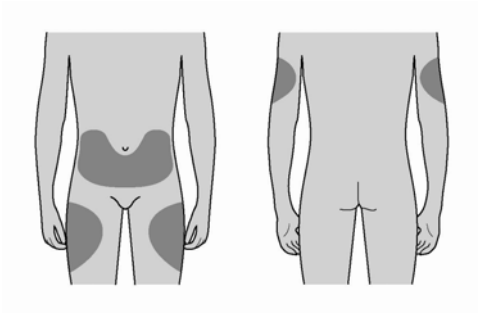
6. Controlli l'aspetto di Prolia.
   Deve essere un liquido limpido, da incolore a leggermente giallo.
   Non inietti la soluzione se contiene particelle o se appare torbida o scolorita.

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

8. Si lavi accuratamente le mani.

Dove effettuare l'iniezione?

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



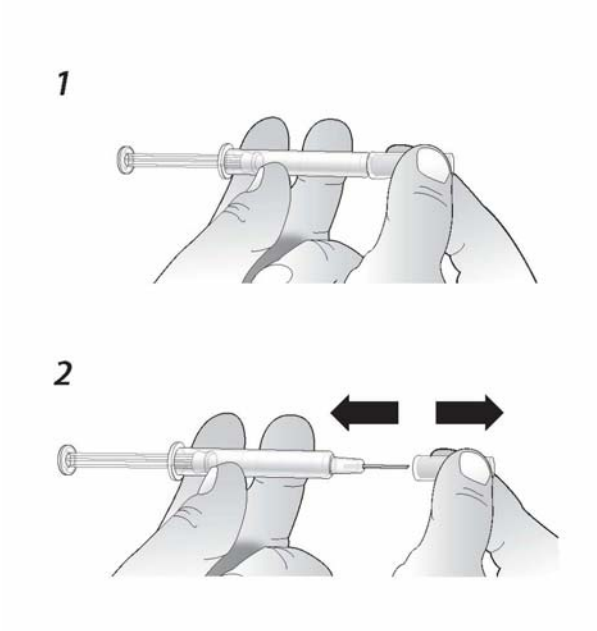
Come effettuare l'iniezione?

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

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

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

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



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

6. Estragga l'ago e rilasci la pelle.

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

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

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

Smaltimento delle siringhe usate

- **NON** rimetta il cappuccio dell'ago sulle siringhe usate.
- Tenga le siringhe usate fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

- Le siringhe usate devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Prolia 60 mg soluzione iniettabile
denosumab

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.
- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:
1. Che cos'è Prolia e a che cosa serve
2. Prima di usare Prolia
3. Come usare Prolia
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Prolia
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È PROLIA E A COSA SERVE

Che cos'è Prolia e come agisce

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

L'osso è un tessuto vivo in continuo rinnovamento. Gli estrogeni contribuiscono a mantenere le ossa sane. Dopo la menopausa, il calo dei livelli di estrogeni può rendere le ossa sottili e fragili, il che può portare allo sviluppo di una condizione chiamata osteoporosi. Molte donne affette da osteoporosi non presentano sintomi, ma sono comunque a rischio di fratture ossee, specialmente a carico della colonna vertebrale, del femore e dei polsi.

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

Per quale tipo di trattamento viene utilizzato Prolia

Prolia viene utilizzato per il trattamento di:

- osteoporosi nelle donne dopo la menopausa (osteoporosi post-menopausale), per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore.
- perdita ossea derivante da una riduzione dei livelli ormonali (testosterone) dovuta a chirurgia o terapia farmacologica in pazienti con cancro della prostata.

2. PRIMA DI ASSUMERE PROLIA

Non usi Prolia

- se ha ridotti livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia).
- se è allergico (ipersensibile) a denosumab o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Prolia.

Faccia particolare attenzione con Prolia

Informi il medico immediatamente se durante il trattamento con Prolia nota la comparsa di arrossamento e gonfiore cutaneo, più comunemente nella parte inferiore della gamba, con sensazione di calore e di dolore (cellulite) e con possibile sintomatologia febbrile.

Informi il medico se soffre o ha mai sofferto di gravi problemi renali, insufficienza renale o se è stato sottoposto a dialisi.

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

Deve considerare di fare una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con Prolia se è affetto da tumore, se è in trattamento con chemioterapia o radioterapia, se sta assumendo corticosteroidi, se non si sottopone a cure dentali periodicamente o se è affetto da patologie gengivali.

Se si sta sottoponendo a cure dentali o se deve sottoporsi a chirurgia dentale, informi il dentista che sta assumendo Prolia.

Durante il trattamento con Prolia, è importante mantenere una buona igiene orale.

Prolia non é raccomandato nei soggetti di età inferiore ai 18 anni. L'utilizzo di Prolia in bambini e adolescenti non è stato studiato.

Uso di Prolia con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Gravidanza e allattamento

Prolia non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È importante che lei comunichi al medico se è in stato di gravidanza; se ritiene di poter essere in stato di gravidanza; o se sta pianificando una gravidanza. L'uso di Prolia non è raccomandato se è in stato di gravidanza.

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Prolia

Se ha un'intolleranza a qualche zucchero

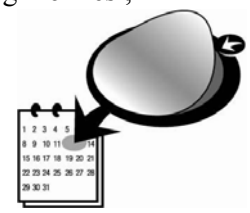
Se è stato informato dal medico di avere un'intolleranza a qualche zucchero (sorbitolo E420), contatti il medico prima di assumere questo medicinale.

Se segue una dieta povera di sodio

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

3. COME ASSUMERE PROLIA

La dose abituale è una siringa preriempita da 60 mg somministrata una volta ogni 6 mesi, come singola iniezione sotto la pelle (sottocutanea). I punti più adatti per l'iniezione sono la parte superiore delle cosce e l'addome o la parte posteriore del braccio. Ogni confezione di Prolia contiene una carta promemoria con adesivi rimovibili, che può essere tolta dalla scatola. Utilizzi gli adesivi rimovibili per contrassegnare sul suo calendario la data dell'iniezione successiva e/o si serva della carta promemoria per tenere traccia della data dell'iniezione successiva.



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

Il medico può decidere se sia meglio che sia lei o la persona che la assiste ad effettuare l'iniezione con Prolia.

Se dimentica di assumere Prolia

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

Se interrompe il trattamento con Prolia

Per trarre il massimo beneficio dal trattamento, è importante assumere Prolia per tutto il periodo prescritto dal medico. Consulti il medico, prima di considerare l'ipotesi di interrompere il trattamento.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

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

Come tutti i medicinali, Prolia può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.
La frequenza dei possibili effetti indesiderati elencati di seguito è definita in base alla seguente convenzione:
Molto comune (si verifica in più di 1 paziente su 10)
Comune (si verifica in 1-10 pazienti su 100)
Non comune (si verifica in 1-10 pazienti su 1.000)
Raro (si verifica in 1-10 pazienti su 10.000)
Molto raro (si verifica in meno di 1 paziente su 10.000)
Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Effetti indesiderati comuni:

- minzione dolorosa, minzione frequente, sangue nelle urine, incontinenza urinaria,
- infezioni delle vie respiratorie superiori,
- dolore, formicolio o intorpidimento che si irradia agli arti inferiori (sciatica),
- opacità del cristallino (cataratta),
- costipazione,
- eruzione cutanea,
- dolore alle braccia o alle gambe (dolore agli arti).

Effetti indesiderati non comuni:

- arrossamento e gonfiore cutaneo, più comunemente nella parte inferiore della gamba con sensazione di calore e di dolore (cellulite) e con possibile sintomatologia febbrile,
- febbre, vomito, dolore e disturbi addominali (diverticolite),
- infezioni dell'orecchio,
- prurito, arrossamento e/o secchezza della cute (eczema).

Effetti indesiderati rari:

- Dolore persistente e/o lesioni che non si rimarginano a livello della bocca o della mandibola.

Effetti indesiderati molto rari:

- ridotti livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE PROLIA

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Prolia dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).
Non congelare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Non agitare eccessivamente.

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

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Prolia

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

Descrizione dell'aspetto di Prolia e contenuto della confezione

Prolia è una soluzione iniettabile limpida, da incolore a leggermente gialla, in un flaconcino. Esso può contenere tracce di particelle proteinacee da limpide a bianche. Ogni confezione contiene un flaconcino.

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

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

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

България
Амджен България ЕООД
Тел: +359 (0) 2 805 7020

Česká republika
Amgen s.r.o
Tel: +420 2 21 773 500

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

Deutschland
AMGEN GmbH
Tel: +49 (0)89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Eesti filiaal
Tel: +372 5125 501

Ελλάδα
Genesis Pharma S.A.
Τηλ.: +30 210 8771500

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 19 00

France
Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Malta
Amgen B.V.
Paesi Bassi
Tel: +31 (0) 76 5732500

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

Norge
Amgen AB
Tel: +47 23308000

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

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

Portugal
AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România
Mediplus Exim SRL
Tel.: +4021 301 74 74

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

Slovenská republika
Amgen Switzerland AG Slovakia
Tel: +421 33 321 13 22

Italia
Amgen Dompé S.p.A.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
Genesis Pharma (Cyprus) Ltd
Τηλ.: +357 22 76 99 46

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 29284 807

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 6983 6600

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}

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