

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prolia 60 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 60 mg denosumab i 1 ml opløsning (60 mg/ml).

Denosumab er et humant monoklonalt IgG2-antistof, der er fremstillet i en cellelinje fra pattedyr (CHO) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestoffer, med kendt virkemåde:

Hver ml opløsning indeholder 47 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs til let gul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder med forhøjet risiko for frakturer. Prolia nedsætter signifikant risikoen for vertebrale og nonvertebrale frakturer samt hoftefrakturer.

Behandling af knogletab, der er forbundet med antihormonbehandling hos mænd med prostatacancer, der har forhøjet risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Prolia nedsætter signifikant risikoen for vertebrale frakturer hos mænd med prostatacancer, der er i antihormonbehandling.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis af Prolia er 60 mg, der indgives som en enkelt subkutan injektion i låret, abdomen eller på bagsiden af armen, én gang hver 6. måned.

Patienterne skal have tilstrækkeligt tilskud af calcium og D-vitamin (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Sikkerheden og effekten af denosumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er ikke behov for justering af dosis til ældre patienter.

Pædiatrisk population

Prolia anbefales ikke til børn (< 18 år), da sikkerheden og effekten af Prolia til disse patienter ikke er fastlagt. Hæmning af RANK/RANK-liganden (RANKL) har i dyreforsøg været forbundet med hæmning af knoglevæksten og manglende tandfrembrud (se også pkt. 5.3).

Indgivelsesmåde

Indgivelse skal udføres af en person, der har fået fyldestgørende undervisning i injektionsteknikker. Til subkutan anvendelse.

For instruktioner om anvendelse, håndtering og bortskaffelse, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Hypokalcæmi (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tilskud af calcium og D-vitamin

Et tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin er vigtigt for alle patienter.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypocalcæmi skal korrigeres med tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin, inden behandlingen påbegyndes. Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), eller er i dialyse, har forhøjet risiko for at udvikle hypocalcæmi. Klinisk monitorering af calciumniveauerne anbefales hos patienter, der er prædisponerede for hypocalcæmi.

Patienter, der får Prolia, kan udvikle hudinfektioner (fortrinsvis cellulitis), der kan føre til hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.8). Patienterne skal tilrådes at søge læge med det samme, hvis de får tegn eller symptomer på cellulitis.

Osteonekrose i kæben (ONJ) er rapporteret hos patienter, der behandles med denosumab eller bisfosfonater – en anden klasse af antiresorptive midler. De fleste tilfælde er opstået hos cancerpatienter, men nogle tilfælde er dog opstået hos patienter med osteoporose.

ONJ har i sjældne tilfælde været rapporteret i kliniske forsøg med deltagelse af patienter, der fik denosumab i en dosis på 60 mg hver 6. måned til behandling af osteoporose.

Der har været rapporteret ONJ i kliniske forsøg hos patienter med fremskreden cancer, der blev behandlet med denosumab i den undersøgte dosis på 120 mg indgivet en gang om måneden. Kendte risikofaktorer for ONJ omfatter cancer med knoglelæsioner, anden samtidig behandling (fx kemoterapi, antiangiogen biologisk behandling, kortikosteroider, strålebehandling af hoved og hals), dårlig mundhygiejne, tandudtrækninger og co-morbiditet (fx eksisterende tandsygdom, anæmi, koagulopati, infektion) og tidligere behandling med bisfosfonater.

En tandundersøgelse med passende præventiv tandpleje bør overvejes inden behandling med Prolia hos patienter med samtidige risikofaktorer. Disse patienter bør under behandlingen om muligt undgå invasive tandbehandlinger.

Gode rutiner for mundhygiejne bør opretholdes under behandling med Prolia. Hos patienter, der får ONJ under behandlingen med Prolia, kan tandkirurgi forværre tilstanden. Hvis ONJ opstår under behandling med Prolia, skal en klinisk vurdering foretages, og hver patients behandlingsplan udarbejdes under hensyntagen til den individuelle benefit/risc-ratio.

Den fyldte injektionssprøjtes kanylehætte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan medføre allergiske reaktioner.

Advarsler om hjælpestoffer

Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerans bør ikke anvende Prolia.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 60 mg, dvs. at det stort set er ”natriumfrit”.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsforsøg.

Der er ingen kliniske data vedrørende samtidig indgivelse af denosumab og hormonsubstitutionsterapi (østrogen). Muligheden for en farmakodynamisk interaktion anses dog for at være lav.

Hos postmenopausale kvinder med osteoporose blev farmakokinetikken og farmakodynamikken for denosumab ikke ændret af tidligere behandling med alendronat, hvilket er baseret på data fra et overgangsforsøg (fra alendronat til denosumab).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data for anvendelse af Prolia til gravide er utilstrækkelige. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for så vidt angår reproduktionstoksiciteten (se pkt. 5.3). Hos genetisk manipulerede mus, hvor RANKL er deaktiveret ved at fjerne gener (en ”knockout”-mus), indikerer undersøgelser, at manglen på RANKL (målet for denosumab – se pkt. 5.1) kan bryde ind i udviklingen af lymfekirtler i fosteret og føre til postnatal svækkelse af tandsæt og knoglevækst (se pkt. 5.3). Prolia anbefales ikke til gravide.

Amning

Det vides ikke, om denosumab udskilles i human modermælk. Undersøgelser på ”knockout”-mus tyder på, at mangel på RANKL under graviditet kan påvirke maturationen af mælkekirtlen og medføre forringet amning efter fødslen (se pkt. 5.3). Beslutningen om, hvorvidt kvinden skal afstå fra at amme eller afstå fra behandling med Prolia, bør træffes under hensyntagen til fordelene ved amning for den nyfødte/spædbarnet og fordelene ved behandling med Prolia for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af denosumab på den humane fertilitet. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for så vidt angår fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Prolia påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabuleret oversigt over bivirkninger

Sikkerheden ved Prolia blev undersøgt i placebokontrollerede, kliniske fase II- og III-forsøg med deltagelse af 10.534 postmenopausale kvinder med osteoporose (op til 5 års varighed) og patienter med bryst- eller prostatacancer, der fik antihormonbehandling.

Nedenstående konvention er anvendt til klassifikation af de bivirkninger, der er indberettet i disse kliniske fase II- og III-forsøg (se tabel 1): meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjældnen ($< 1/10.000$) baseret på 1 års hændelsesrater. Inden for hver frekvensgruppe og systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger, der er indberettet i placebokontrollerede, kliniske fase II- og III-forsøg hos kvinder med postmenopausal osteoporose og patienter med bryst- eller prostatacancer, der er i antihormonbehandling

MedDRA-systemorganklasse	Hyppeghed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig	Urinvejsinfektion Infektion i øvre luftveje Diverticulitis ¹ Cellulitis ¹ Øreinfektion
Metabolisme og ernæring	Meget sjælden	Hypocalcæmi ¹
Nervesystemet	Almindelig	Iskias
Øjne	Almindelig	Grå stær ¹
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Obstipation
Hud og subkutane væv	Almindelig Ikke almindelig	Udslæt Eksem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Smerter i ekstremitet

¹ Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I en poollet analyse af data fra alle placebokontrollerede fase II- og fase III-forsøg blev der indberettet influenzalignende sygdom rapporteret med en hændelsesrate på 0,006 pr. forsøgsdeltagerår for denosumab og 0,003 pr. forsøgsdeltagerår for placebo. Selvom denne ubalance blev påvist gennem den poollede analyse, blev den ikke påvist i den stratificerede analyse, der blev brugt til at beregne de indberettede bivirkninger i tabel 1. Der var ingen individuelle forsøg, hvor denne ubalance blev observeret.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypocalcæmi

I to placebokontrollerede, kliniske fase III-forsøg med postmenopausale kvinder med osteoporose havde cirka 0,05% (2 ud af 4.050) af patienterne fald calcium-niveauerne i serum (mindre end 1,88 mmol/l) efter indgivelse af Prolia. Der blev ikke indberettet fald i serumcalcium-niveauerne (mindre end 1,88 mmol/l) i de to placebokontrollerede, kliniske fase III-forsøg med patienter, der var i antihormonbehandling.

Hudinfektioner

I placebokontrollerede, kliniske fase III-forsøg var den samlede forekomst af hudinfektioner ens i placebo og Prolia-grupperne hos postmenopausale kvinder med osteoporose (placebo [1,2%, 50 ud af 4.041] vs. Prolia [1,5%, 59 ud af 4.050]) og hos patienter med bryst- eller prostatacancer, der fik antihormonbehandling (placebo [1,7%, 14 ud af 845] vs. Prolia [1,4%, 12 ud af 860]). Hudinfektioner, der førte til hospitalsindlæggelse, blev indberettet for 0,1% (3 ud af 4.041) af postmenopausale kvinder med osteoporose, der fik placebo, sammenlignet med 0,4% (16 ud af 4.050) kvinder, der fik Prolia. Disse tilfælde var fortrinsvis cellulitis. Forekomsten af hudinfektioner, der blev indberettet som alvorlige bivirkninger, var ens i placebogruppen (0,6%, 5 ud af 845) og gruppen, der fik Prolia (0,6%, 5 ud af 860) i forsøgene med patienter med bryst- og prostatacancer.

Osteonekrose i kæben

I det kliniske osteoporose-forsøgsprogram (8.710 patienter behandlet ≥ 1 år) blev ONJ i forbindelse med Prolia indberettet i sjældne tilfælde (se pkt. 4.4).

Grå stær

I et enkelt placebokontrolleret, klinisk fase III-forsøg med patienter med prostatacancer, der fik ADT (androgen deprivation therapy), blev der observeret en forskel mellem denosumab og placebo-grupperne i hyppigheden af bivirkninger med grå stær (4,7% denosumab, 1,2% placebo). Der blev ikke observeret nogen forskel mellem grupperne hos postmenopausale kvinder med osteoporose

eller hos kvinder, der var i behandling med en aromatasehæmmer på grund af ikke-metastatisk brystcancer.

Diverticulitis

I et enkelt placebokontrolleret, klinisk fase III-forsøg med patienter med prostatacancer, der fik ADT, blev der observeret forskel mellem denosumab og placebo grupperne i hyppigheden af bivirkninger med divertikulitis (1,2% denosumab, 0% placebo). Incidensen af diverticulitis var sammenlignelig på tværs af behandlingsgrupperne hos postmenopausale kvinder med osteoporose og hos kvinder, der var i behandling med en aromatasehæmmer på grund af ikke-metastatisk brystcancer.

Andre specielle populationer

I kliniske forsøg havde patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller patienter i dialyse forhøjet risiko for at udvikle hypocalcæmi, når der ikke blev givet tilskud af calcium. Et tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin er vigtigt for patienter med nedsat nyrefunktion og patienter i dialyse (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering i kliniske forsøg. Prolia er blevet indgivet i kliniske forsøg i doser på op til 180 mg hver 4. uge (kumulative doser på op til 1.080 mg i løbet af 6 måneder), og der blev ikke observeret yderligere bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af knoglesygdomme – andre lægemidler, med virkning på knoglestruktur og mineralisering, ATC-kode: M05BX04

Virkningsmekanisme

Denosumab er et humant monoklonalt antistof (IgG2), der er rettet mod og binder med høj affinitet og specificitet til RANKL og forhindrer aktivering af dens receptor, RANK, på overfladen af osteoklastforstadier og osteoklaster. Ved at forhindre interaktionen, RANKL/RANK, hæmmes osteoklasters dannelse, funktion og overlevelse, og dermed nedsættes dermed knogleresorptionen i kortikal og trabekulær knogle.

Farmakodynamisk virkning

Behandling med Prolia nedsatte hurtigt knogleomsætningen og når nadir for knogleresorptionsmarkøren, serum-type 1-C-telopeptider (CTX), (85% reduktion) efter 3 dage og reduktionen fastholdes over doseringsintervallet. I slutningen af hvert doseringsinterval blev reduktionerne i CTX delvist svækkede fra den maksimale reduktion på $\geq 87\%$ til cirka $\geq 45\%$ (inden for området 45-80%), hvilket afspejler reversibiliteten af Prolias effekter på knogleremodelleringen, når først serumniveauerne mindskes. Disse effekter blev opretholdt i takt med den fortsatte behandling. Knogleomsætningsmarkørerne nåede generelt niveauerne fra før behandlingsstart inden for 9 måneder efter den sidste dosis. Efter fornyet behandlingsstart svarede reduktionerne i CTX med denosumab til dem, der observeres hos patienter, som starter i primær behandling med denosumab.

Immunogenicitet

Der er ikke observeret neutraliserende antistoffer mod Prolia i kliniske forsøg. Med anvendelse af et sensitivt immunassay blev < 1% af patienter behandlet med denosumab i op til 5 år testet positive for ikke-neutraliserende bindende antistoffer uden tegn på ændret farmakokinetik, toksicitet eller klinisk respons.

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder

Effekten og sikkerheden ved Prolia indgivet én gang hver 6. måned i 3 år blev undersøgt hos postmenopausale kvinder (7.808 kvinder i alderen 60-91 år, hvoraf 23,6% havde prævalente vertebrale frakturer) med T-scorer ved baseline for knoglemineraltæthed (BMD) ved columna lumbalis eller total hofte på mellem -2,5 og -4,0 og en gennemsnitlig absolut 10-årig fraktursandsynlighed på 18,60% (deciler: 7,9-32,4%) for større osteoporotisk fraktur og 7,22% (deciler: 1,4-14,9%) for hoftefraktur. Kvinder med andre sygdomme eller i andre behandlinger, der kan påvirke knoglemassen, var udelukket fra dette forsøg. Kvinderne fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 400 IE).

Effekt på vertebrale frakturer

Prolia nedsatte signifikant risikoen for nye vertebrale frakturer efter 1, 2 og 3 år ($p < 0,0001$) (se tabel 2).

Tabel 2 Effekten af Prolia på risikoen for nye vertebrale frakturer

	Andel af kvinder med fraktur (%)		Absolut risikoreduktion (%) (95% CI)	Relativ risikoreduktion (%) (95% CI)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
0-1 år	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 år	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 år	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – eksploratorisk analyse

Effekt på hoftefrakturer

Prolia var forbundet med en relativ reduktion på 40% (0,5% absolut risikoreduktion) af risikoen for hoftefraktur over et tidsrum på 3 år ($p < 0,05$). Incidensen af hoftefraktur var 1,2% i placebogruppen sammenlignet med 0,7% i Prolia-gruppen efter 3 år.

I en post hoc-analyse af kvinder > 75 år blev der observeret en relativ risikoreduktion på 62% med Prolia (1,4% absolut risikoreduktion, $p < 0,01$).

Effekt på alle kliniske frakturer

Prolia nedsatte frakturer signifikant på tværs af alle frakturtyper/-grupper (se tabel 3).

Tabel 3 Effekten af Prolia på risikoen for kliniske frakturer i løbet af 3 år

	Andel af kvinder med fraktur (%) ⁺		Absolut risikoreduktion (%) (95% CI)	Relativ risikoreduktion (%) (95% CI)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
Enhver klinisk fraktur ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klinisk vertebral fraktur	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Non-vertebral fraktur ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Større non-vertebral fraktur ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Større osteoporotisk fraktur ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$; ** $p = 0,0106$ (sekundært endpoint inkluderet i justering for multiplacitet), *** $p \leq 0,0001$

+ Hændelsesrater baseret på Kaplan-Meier-estimer efter 3 år.

- (1) Inkluderer kliniske vertebrale frakturer og non-vertebrale frakturer.
- (2) Ekskluderer frakturer i vertebrae, kranium, ansigt, mandibula, metacarpus og phalanges i fingre og tæer.
- (3) Inkluderer pelvis, distale femur, proximale tibia, ribben, proximale humerus, underarm og hofte.
- (4) Inkluderer kliniske frakturer i vertebrae, hofte, underarm og humerus ifølge WHO's definitioner.

Hos kvinder, der ved baseline havde BMD i lårbenshals på $\leq -2,5$, nedsatte Prolia risikoen for non-vertebral fraktur (35% relativ risikoreduktion, 4,1% absolut risikoreduktion, $p < 0,001$, eksploratorisk analyse).

Faldet i incidensen af nye vertebrale frakturer, hoftefrakturer og non-vertebrale frakturer ved behandling med Prolia i løbet af 3 år var konsekvent, uanset den 10-årige frakturrisiko ved baseline.

Effekt på knoglemineraltæthed

Sammenlignet med placebo øgede Prolia signifikant BMD ved alle de klinisk undersøgte områder efter 1, 2 og 3 år. Prolia øgede BMD med 9,2% i columna lumbalis, med 6,0% i total hofte, med 4,8% i lårbenshalsen, med 7,9% i trochanter, med 3,5% ved den distale 1/3 radius og med 4,1% over hele kroppen i løbet af 3 år (alle $p < 0,0001$).

I kliniske undersøgelser af effekten ved seponering af Prolia ændredes BMD til omtrent de samme niveauer som inden behandling og forblev højere end placebo inden for 18 måneder efter den sidste dosis. Disse data indikerer, at fortsat behandling med Prolia er nødvendig for at bevare præparatets effekt. Fornyet iværksættelse af behandling med Prolia medførte stigninger i BMD svarende til dem, der observeres ved første behandlingsstart med Prolia.

Knoglehistologi

Knoglehistologien blev undersøgt hos 62 postmenopausale kvinder med osteoporose eller med lav knoglemasse, der var gået fra tidligere behandling med alendronat efter 1-3 års behandling med Prolia. Resultaterne af knoglebiopsier fra begge forsøg viste knogle af normal arkitektur og kvalitet uden nogen tegn på mineraliseringsdefekter, woven bone eller knoglemarvsfibrose.

Behandlingen af knogletab, der er forbundet med androgen deprivation therapy

Effekten og sikkerheden ved Prolia én gang hver 6. måned i 3 år blev undersøgt hos mænd med histologisk bekræftet ikke-metastatisk prostatacancer, der fik ADT (1.468 mænd i alderen 48-97 år), og som havde forhøjet risiko for fraktur (defineret som > 70 år eller < 70 år med en BMD T-score ved columna lumbalis, hofte eller lårbenshals på $< -1,0$ eller tidligere osteoporotisk fraktur). Alle mænd fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 400 IE).

I forhold til placebo øgede Prolia signifikant BMD i alle de klinisk undersøgte områder efter 3 år: 7,9% ved columna lumbalis, 5,7% i total hofte, 4,9% i lårbenshalsen, 6,9% i trochanter, 6,9% i distale 1/3 radius og 4,7% i hele kroppen (alle $p < 0,0001$). I en prospektivt planlagt eksploratorisk analyse blev der observeret signifikante stigninger i BMD i columna lumbalis, total hofte, lårbenshals og trochanter 1 måned efter den første dosis.

Prolia var forbundet med en signifikant relativ reduktion af risikoen for nye vertebrale frakturer efter 1 år: 85% (1,6% absolut risikoreduktion) efter 1 år, 69% (2,2% absolut risikoreduktion) efter 2 år og 62% (2,4% absolut risikoreduktion) efter 3 år (alle $p < 0,01$).

Behandlingen af knogletab i forbindelse med adjuverende behandling med aromatasehæmmer

Effekten og sikkerheden ved Prolia én gang hver 6. måned i 2 år blev undersøgt hos kvinder med ikke-metastatisk brystcancer (252 kvinder i alderen 35-84 år) og BMD T-scores ved baseline på mellem -1,0 og -2,5 i columna lumbalis, total hofte eller lårbenshals. Alle kvinder fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 400 IE).

Den primære effektvariabel var den procentvise ændring i BMD i columna lumbalis. Effekten i forhold til frakturer blev ikke undersøgt. I forhold til placebo øgede Prolia signifikant BMD i alle de klinisk undersøgte områder efter 2 år: 7,6% i columna lumbalis, 4,7% i total hofte, 3,6% i lårbenshals, 5,9% i trochanter, 6,1% i distale 1/3 radius og 4,2% for hele kroppen i løbet af 2 år (alle $p < 0,0001$).

Det europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at indsende resultaterne af forsøg med Prolia for alle delsat af den pædiatriske population i behandlingen af menopausale og andre

perimenopausale lidelser og i behandlingen af knogletab i forbindelse med kønshormonablativ behandling. Se pkt. 4.2 vedrørende information om anvendelse til børn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan indgivelse af en dosis på 1,0 mg/kg, der er tæt på den godkendte 60 mg-dosis, var eksponeringen på baggrund af AUC 78% sammenlignet med intravenøs indgivelse på samme dosisniveau. De maksimale serumkoncentrationer af denosumab (C_{max}) på 6 µg/ml (intervallet 1-17 µg/ml) blev opnået på 10 dage (intervallet 2-28 dage) for en subkutan dosis på 60 mg. Efter C_{max} faldt serumniveauerne med en halveringstid på 26 dage (intervallet 6-52 dage) i en periode på 3 måneder (intervallet 1,5-4,5 måneder). (53%) af patienterne havde ingen målbare mængder denosumab, der kunne påvises 6 måneder efter dosering. I forsøg med dosisvariation udviste denosumab en ikke-lineær, dosisafhængig farmakokinetik med lavere clearance i højere doser eller koncentrationer, men omtrent dosisproportionelle stigninger i eksponeringer for doser på 60 mg og derover.

Der blev ikke observeret nogen akkumulering eller ændring i denosumabs farmakokinetik med tiden efter subkutan multidosering med 60 mg én gang hver 6. måned. Farmakokinetikken for denosumab var ikke påvirket af dannelsen af bindende antistoffer mod denosumab og var omtrent ens hos mænd og kvinder. Alder (28-87 år), race og sygdomsstatus (lav knoglemasse eller osteoporose; prostata- eller brystcancer) synes ikke at påvirke farmakokinetikken for denosumab i signifikant grad.

Der blev observeret en tendens mellem højere legemsvægt og lavere eksponering baseret på AUC og C_{max} . Tendensen anses dog ikke for at være klinisk vigtig, da de farmakodynamiske effekter baseret på stigninger i knogleomsætningsmarkører og BMD var konsekvente på tværs af en stor variation af legemsvægt.

Denosumab er udelukkende sammensat af aminosyrer og kulhydrater som naturligt immunglobulin, og det er usandsynligt, at det elimineres gennem metaboliske mekanismer i leveren. Præparatets metabolisme og eliminering forventes at følge de immunglobuline clearance pathways, hvilket fører til nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer.

Specielle populationer

I et forsøg med 55 patienter med forskellige grader af nyrefunktion, herunder patienter i dialyse, havde graden af den nedsatte nyrefunktion ingen effekt på denosumabs farmakokinetik.

Der blev ikke udført nogen specifikke forsøg med patienter med nedsat leverfunktion. Generelt elimineres monoklonale antistoffer ikke gennem metaboliske mekanismer i leveren. Farmakokinetikken for denosumab forventes ikke at være påvirket af en nedsat leverfunktion.

Den farmakokinetiske profil i pædiatriske populationer er ikke undersøgt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I undersøgelser af toksiciteten efter enkelte og gentagne doser til cynomolgus-aber havde denosumabdoser, der medførte 100 til 150 gange større systemisk eksponering end den anbefalede humane dosis, ingen effekt på den kardiovaskulære fysiologi eller på hanners eller hunners reproduktion, og de udløste ingen specifik toksicitet i målorganer.

Standardtester til undersøgelse af denosumabs genotoksiske potentiale er ikke blevet evalueret, da sådanne test ikke er relevante for dette molekyle. Som følge af denosumabs beskaffenhed er det dog usandsynligt, at det har noget genotoksisk potentiale.

Denosumabs karcinogene potentiale er ikke blevet undersøgt i langsigtede dyreforsøg.

Ved eksponeringer, der var op til 100 gange højere end den humane eksponering, udviste denosumab ingen tegn på nedsat fertilitet hos hunner eller fosterskader hos cynomolgus-aber i undersøgelser af udviklingstoksiciteten. I prækliniske forsøg, der blev gennemført på knockout-mus, der manglede RANK eller RANKL, blev der observeret svækkelse af lymfekirteldannelsen i fosteret. Der blev ligeledes observeret manglende amning som følge af hæmmet maturation af mælkekirtlen (udviklingen af den lobulo-alveolære kirtel under drægtighed) hos knockout-mus, der manglede RANK eller RANKL.

I prækliniske undersøgelser af knoglekvaliteten hos aber i langtidsbehandling med denosumab var fald i knogleomsætningen forbundet med en forbedring af knoglestyrken og normal knoglehistologi. Calciumniveauerne faldt forbigående, og niveauerne af parathyreoideahormoner steg midlertidigt hos aber, der havde fået foretaget ovariektomi, og som blev behandlet med denosumab.

Hos hanmus, der var genetisk manipulerede til at udtrykke huRANKL ("knockin"-mus), og som blev udsat for transkortikal fraktur, forsinkede denosumab fjernelsen af brusk og remodelleringen af frakturcallus sammenlignet med kontrolgruppen, mens den biomekaniske styrke ikke var negativt påvirket.

Knockout mus (se pkt. 4.6), der manglede RANK eller RANKL, havde nedsat legemsvægt, nedsat knoglevækst og manglende tandfrembrud. Hos neonatale rotter var hæmning af RANKL (målet for behandling med denosumab) med høje doser af en sammensætning af osteoprotegerin bundet til Fc (OPG-Fc) forbundet med hæmning af knoglevækst og tandfrembrud. Det er ikke undersøgt, hvorvidt effekterne af OPG-Fc er reversible. Yngre primater, der fik doser af denosumab, som var 27 og 150 gange (10 og 50 mg/kg dosis) den kliniske eksponering, havde anormale vækstplader. Behandling med denosumab kan således nedsætte knoglevæksten hos børn med åbne vækstplader og hæmme frembruddet af tænder.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Eddikesyre*

Natriumhydroxid (til justering af pH)*

Sorbitol (E420)

Polysorbat 20

Vand til injektionsvæsker

* Acetatbuffer dannes ved at blande iseddike med natriumhydroxid

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Prolia kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 30 dage i den originale beholder. Prolia skal anvendes inden for dette tidsrum på 30 dage, efter at det er taget ud af køleskabet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke omrystes kraftigt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug, der er fremstillet af type I-glas med en 27 gauge kanyle af rustfrit stål med eller uden kanylehætte.

Den fyldte injektionssprøjtes kanylehætte indeholder tørt naturgummi, der er et derivat af latex (se pkt. 4.4).

Pakningsstørrelse med én injektionssprøjte i blisterpakning (fyldt injektionssprøjte med eller uden kanylehætte) eller pakning uden blister (kun fyldt injektionssprøjte).

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Opløsningen med Prolia skal kontrolleres inden indgivelse. Opløsningen må ikke injiceres, hvis den indeholder partikler eller er grumset eller misfarvet. Må ikke omrystes kraftigt. For at undgå ubehag på injektionsstedet bør den fyldte injektionssprøjte have opnået stuetemperatur (op til 25°C) inden injektion, og opløsningen bør injiceres langsomt. Hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte skal injiceres. Eventuelle rester af lægemidlet i injektionssprøjten skal kasseres.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prolia 60 mg injektionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 60 mg denosumab i 1 ml opløsning (60 mg/ml).

Denosumab er et humant monoklonalt IgG2-antistof, der er fremstillet i en cellelinje fra pattedyr (CHO) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestoffer, med kendt virkemåde:

Hver ml opløsning indeholder 47 mg sorbitol (E420) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion).

Klar, farveløs til let gul opløsning. Kan indeholde spormængder af gennemsigtige til hvide proteinlignende partikler.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder med forhøjet risiko for frakturer. Prolia nedsætter signifikant risikoen for vertebrale og nonvertebrale frakturer samt hoftefrakturer.

Behandling af knogletab, der er forbundet med antihormonbehandling hos mænd med prostatacancer, der har forhøjet risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Prolia nedsætter signifikant risikoen for vertebrale frakturer hos mænd med prostatacancer, der er i antihormonbehandling.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Den anbefalede dosis af Prolia er 60 mg, der indgives som en enkelt subkutan injektion i låret, abdomen eller på bagsiden af armen, én gang hver 6. måned.

Patienterne skal have tilstrækkeligt tilskud af calcium og D-vitamin (se pkt. 4.4).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Der er ikke behov for justering af dosis til patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Patienter med nedsat leverfunktion

Sikkerheden og effekten af denosumab er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Ældre patienter (≥ 65 år)

Der er ikke behov for justering af dosis til ældre patienter.

Pædiatrisk population

Prolia anbefales ikke til pædiatriske patienter (< 18 år), da sikkerheden og effekten af Prolia til disse patienter ikke er fastlagt. Hæmning af RANK/RANK-liganden (RANKL) har i dyreforsøg været forbundet med hæmning af knoglevæksten og manglende tandfrembrud (se også pkt. 5.3).

Indgivelsesmåde

Indgivelse skal udføres af en person, der har fået fyldestgørende undervisning i injektionsteknikker. Til subkutan anvendelse.

For instruktioner om anvendelse, håndtering og bortskaffelse, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Hypokalcæmi (se pkt. 4.4).
- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Tilskud af calcium og D-vitamin

Et tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin er vigtigt for alle patienter.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypocalcæmi skal korrigeres med tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin inden behandlingen påbegyndes. Patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), eller er i dialyse, har forhøjet risiko for at udvikle hypocalcæmi. Klinisk monitorering af calciumniveauerne anbefales hos patienter, der er prædisponerede for hypocalcæmi.

Patienter, der får Prolia, kan udvikle hudinfektioner (fortrinsvis cellulitis), der kan føre til hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.8). Patienterne skal tilrådes at søge læge med det samme, hvis de får tegn eller symptomer på cellulitis.

Osteonekrose i kæben (ONJ) er rapporteret hos patienter, der behandles med denosumab eller bisfosfonater – en anden klasse af antiresorptive midler. De fleste tilfælde er opstået hos cancerpatienter, men nogle tilfælde er dog opstået hos patienter med osteoporose.

ONJ har i sjældne tilfælde været rapporteret i kliniske forsøg med deltagelse af patienter, der fik denosumab i en dosis på 60 mg hver 6. måned til behandling af osteoporose.

Der har været rapporteret ONJ i kliniske forsøg hos patienter med fremskreden cancer, der blev behandlet med denosumab i den undersøgte dosis på 120 mg indgivet en gang om måneden. Kendte risikofaktorer for ONJ omfatter diagnosen cancer med knoglelæsioner, anden samtidig behandling (fx kemoterapi, antiangiogen biologisk behandling, kortikosteroider, strålebehandling af hoved og hals), dårlig mundhygiejne, tandudtrækninger og co-morbiditet (fx eksisterende tandsygdom, anæmi, koagulopati, infektion) og tidligere behandling med bisfosfonater.

En tandundersøgelse med passende præventiv tandpleje bør overvejes inden behandling med Prolia hos patienter med samtidige risikofaktorer. Disse patienter bør under behandlingen om muligt undgå invasive tandbehandlinger.

Gode rutiner for mundhygiejne bør opretholdes under behandling med Prolia. Hos patienter, der får ONJ under behandlingen med Prolia, kan tandkirurgi forværre tilstanden. Hvis ONJ opstår under behandling med Prolia, skal en klinisk vurdering foretages, og hver patients behandlingsplan udarbejdes under hensyntagen til den individuelle benefit/risc-ratio.

Advarsler om hjælpestoffer

Patienter med sjældne arvelige problemer med fruktoseintolerans bør ikke anvende Prolia.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 60 mg, dvs. at det stort set er ”natriumfrit”.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført formelle interaktionsforsøg..

Der er ingen kliniske data vedrørende samtidig indgivelse af denosumab og hormonsubstitutionsterapi (østrogen). Muligheden for en farmakodynamisk interaktion anses dog for at være lav.

Hos postmenopausale kvinder med osteoporose blev farmakokinetikken og farmakodynamikken for denosumab ikke ændret af tidligere behandling med alendronat, hvilket er baseret på data fra et overgangsforsøg (fra alendronat til denosumab).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Data for anvendelse af Prolia til gravide er utilstrækkelige. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for så vidt angår reproduktionstoksiciteten (se pkt. 5.3). Hos genetisk manipulerede mus, hvor RANKL er deaktiveret ved at fjerne gener (en ”knockout”-mus), indikerer undersøgelser, at manglen på RANKL (målet for denosumab – se pkt. 5.1) kan bryde ind i udviklingen af lymfekirtler i fosteret og føre til postnatal svækkelse af tandsæt og knoglevækst (se pkt. 5.3). Prolia anbefales ikke til gravide.

Amning

Det vides ikke, om denosumab udskilles i human modermælk. Undersøgelser på ”knockout”-mus tyder på, at mangel på RANKL under graviditet kan påvirke maturationen af mælkekirtlen og medføre forringet amning efter fødslen (se pkt. 5.3). Beslutningen om, hvorvidt kvinden skal afstå fra at amme eller afstå fra behandling med Prolia, bør træffes under hensyntagen til fordelene ved amning for den nyfødte/spædbarnet og fordelene ved behandling med Prolia for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af denosumab på den humane fertilitet. Dyreforsøg indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger for så vidt angår fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Prolia påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Tabuleret oversigt over bivirkninger

Sikkerheden ved Prolia blev undersøgt i placebokontrollerede, kliniske fase II- og III-forsøg med deltagelse af 10.534 postmenopausale kvinder med osteoporose (op til 5 års varighed) og patienter med bryst- eller prostatacancer, der fik antihormonbehandling.

Nedenstående konvention er anvendt til klassifikation af de bivirkninger, der er indberettet i disse kliniske fase II- og III-forsøg (se tabel 1): meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældent ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjældent ($< 1/10.000$) baseret på 1 års hændelsesrater. Inden for hver frekvensgruppe og systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1 Bivirkninger, der er indberettet i placebokontrollerede, kliniske fase II- og III-forsøg hos kvinder med postmenopausal osteoporose og patienter med bryst- eller prostatacancer, der er i antihormonbehandling

MedDRA-systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig	Urinvejsinfektion Infektion i øvre luftveje Diverticulitis ¹ Cellulitis ¹ Øreinfektion
Metabolisme og ernæring	Meget sjælden	Hypocalcæmi ¹
Nervesystemet	Almindelig	Iskias
Øjne	Almindelig	Grå stær ¹
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Obstipation
Hud og subkutane væv	Almindelig Ikke almindelig	Udslæt Eksem
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Smerter i ekstremitet

¹ Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I en poollet analyse af data fra alle placebokontrollerede fase II- og fase III-forsøg blev der indberettet influenzalignende sygdom rapporteret med en hændelsesrate på 0,006 pr. forsøgsdeltagerår for denosumab og 0,003 pr. forsøgsdeltagerår for placebo. Selvom denne ubalance blev påvist gennem den poollede analyse, blev den ikke påvist i den stratificerede analyse, der blev brugt til at beregne de indberettede bivirkninger i tabel 1. Der var ingen individuelle forsøg, hvor denne ubalance blev observeret.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypocalcæmi

I to placebokontrollerede, kliniske fase III-forsøg med postmenopausale kvinder med osteoporose havde cirka 0,05% (2 ud af 4.050) af patienterne fald calcium-niveauerne i serum (mindre end 1,88 mmol/l) efter indgivelse af Prolia. Der blev ikke indberettet fald i serumcalcium-niveauerne (mindre end 1,88 mmol/l) i de to placebokontrollerede, kliniske fase III-forsøg med patienter, der var i antihormonbehandling.

Hudinfektioner

I placebokontrollerede, kliniske fase III-forsøg var den samlede forekomst af hudinfektioner ens i placebo og Prolia-grupperne hos postmenopausale kvinder med osteoporose (placebo [1,2%, 50 ud af 4.041] vs. Prolia [1,5%, 59 ud af 4.050]) og hos patienter med bryst- eller prostatacancer, der fik antihormonbehandling (placebo [1,7%, 14 ud af 845] vs. Prolia [1,4%, 12 ud af 860]). Hudinfektioner, der førte til hospitalsindlæggelse, blev indberettet for 0,1% (3 ud af 4.041) af postmenopausale kvinder med osteoporose, der fik placebo, sammenlignet med 0,4% (16 ud af 4.050) kvinder, der fik Prolia. Disse tilfælde var fortrinsvis cellulitis. Forekomsten af hudinfektioner, der blev indberettet som alvorlige bivirkninger, var ens i placebogruppen (0,6%, 5 ud af 845) og gruppen, der fik Prolia (0,6%, 5 ud af 860) i forsøgene med patienter med bryst- og prostatacancer.

Osteonekrose i kæben

I det kliniske osteoporose-forsøgsprogram (8.710 patienter behandlet ≥ 1 år) blev ONJ i forbindelse med Prolia indberettet i sjældne tilfælde (se pkt. 4.4).

Grå stær

I et enkelt placebokontrolleret, klinisk fase III-forsøg med patienter med prostatacancer, der fik ADT (androgen deprivation therapy), blev der observeret en forskel mellem denosumab og placebo-grupperne i hyppigheden af bivirkninger med grå stær (4,7% denosumab, 1,2% placebo). Der blev ikke observeret nogen forskel mellem grupperne hos postmenopausale kvinder med osteoporose

eller hos kvinder, der var i behandling med en aromatasehæmmer på grund af ikke-metastatisk brystcancer.

Diverticulitis

I et enkelt placebokontrolleret, klinisk fase III-forsøg med patienter med prostatacancer, der fik ADT, blev der observeret forskel mellem denosumab og placebo grupperne i hyppigheden af bivirkninger med divertikulitis (1,2% denosumab, 0% placebo). Incidensen af diverticulitis var sammenlignelig på tværs af behandlingsgrupperne hos postmenopausale kvinder med osteoporose og hos kvinder, der var i behandling med en aromatasehæmmer på grund af ikke-metastatisk brystcancer.

Andre specielle populationer

I kliniske forsøg havde patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller patienter i dialyse forhøjet risiko for at udvikle hypocalcæmi, når der ikke blev givet tilskud af calcium. Et tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin er vigtigt for patienter med nedsat nyrefunktion og patienter i dialyse (se pkt. 4.4).

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering i kliniske forsøg. Prolia er blevet indgivet i kliniske forsøg i doser på op til 180 mg hver 4. uge (kumulative doser på op til 1.080 mg i løbet af 6 måneder), og der blev ikke observeret yderligere bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af knoglesygdomme – andre lægemidler, med virkning på knoglestruktur og mineralisering, ATC-kode: M05BX04

Virkningsmekanisme

Denosumab er et humant monoklonalt antistof (IgG2), der er rettet mod og binder med høj affinitet og specificitet til RANKL og forhindrer aktivering af dens receptor, RANK, på overfladen af osteoklastforstadier og osteoklaster. Ved at forhindre interaktionen, RANKL/RANK, hæmmes osteoklasters dannelse, funktion og overlevelse, og dermed nedsættes knogleresorptionen i kortikal og trabekulær knogle.

Farmakodynamisk virkning

Behandling med Prolia nedsatte hurtigt knogleomsætningen og når nadir for knogleresorptionsmarkøren, serum-type 1-C-telopeptider (CTX), (85% reduktion) efter 3 dage og reduktionen fastholdes over doseringsintervallet. I slutningen af hvert doseringsinterval blev reduktionerne i CTX delvist svækkede fra den maksimale reduktion på $\geq 87\%$ til cirka $\geq 45\%$ (inden for området 45-80%), hvilket afspejler reversibiliteten af Prolias effekter på knogleremodelleringen, når først serumniveauerne mindskes. Disse effekter blev opretholdt i takt med den fortsatte behandling. Knogleomsætningsmarkørerne nåede generelt niveauerne fra før behandlingsstart inden for 9 måneder efter den sidste dosis. Efter fornyet behandlingsstart svarede reduktionerne i CTX med denosumab til dem, der observeres hos patienter, som starter i primær behandling med denosumab.

Immunogenicitet

Der er ikke observeret neutraliserende antistoffer mod Prolia i kliniske forsøg. Med anvendelse af et sensitivt immunassay blev < 1% af patienter der blev behandlet med denosumab i op til 5 år testet positive for ikke-neutraliserende bindende antistoffer uden tegn på ændret farmakokinetik, toksicitet eller klinisk respons.

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder

Effekten og sikkerheden ved Prolia indgivet én gang hver 6. måned i 3 år blev undersøgt hos postmenopausale kvinder (7.808 kvinder i alderen 60-91 år, hvoraf 23,6% havde prævalente vertebrale frakturer) med T-scorer ved baseline for knoglemineraltæthed (BMD) ved columna lumbalis eller total hofte på mellem -2,5 og -4,0 og en gennemsnitlig absolut 10-årig fraktursandsynlighed på 18,60% (deciler: 7,9-32,4%) for større osteoporotisk fraktur og 7,22% (deciler: 1,4-14,9%) for hoftefraktur. Kvinder med andre sygdomme eller i andre behandlinger, der kan påvirke knoglemassen, var udelukket fra dette forsøg. Kvinderne fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 400 IE).

Effekt på vertebrale frakturer

Prolia nedsatte signifikant risikoen for nye vertebrale frakturer efter 1, 2 og 3 år ($p < 0,0001$) (se tabel 2).

Tabel 2 Effekten af Prolia på risikoen for nye vertebrale frakturer

	Andel af kvinder med fraktur (%)		Absolut risikoreduktion (%) (95% CI)	Relativ risikoreduktion (%) (95% CI)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
0-1 år	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 år	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 år	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – eksploratorisk analyse

Effekt på hoftefrakturer

Prolia var forbundet med en relativ reduktion på 40% (0,5% absolut risikoreduktion) af risikoen for hoftefraktur over et tidsrum på 3 år ($p < 0,05$). Incidensen af hoftefraktur var 1,2% i placebogruppen sammenlignet med 0,7% i Prolia-gruppen efter 3 år.

I en post hoc-analyse af kvinder > 75 år blev der observeret en relativ risikoreduktion på 62% med Prolia (1,4% absolut risikoreduktion, $p < 0,01$).

Effekt på alle kliniske frakturer

Prolia nedsatte frakturer signifikant på tværs af alle frakturtyper/-grupper (se tabel 3).

Tabel 3 Effekten af Prolia på risikoen for kliniske frakturer i løbet af 3 år

	Andel af kvinder med fraktur (%) ⁺		Absolut risikoreduktion (%) (95% CI)	Relativ risikoreduktion (%) (95% CI)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
Enhver klinisk fraktur ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klinisk vertebral fraktur	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Non-vertebral fraktur ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Større non-vertebral fraktur ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Større osteoporotisk fraktur ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$; ** $p = 0,0106$ (sekundært endpoint inkluderet i justering for multiplacitet), *** $p \leq 0,0001$

+ Hændelsesrater baseret på Kaplan-Meier-estimer efter 3 år.

- (1) Inkluderer kliniske vertebrale frakturer og non-vertebrale frakturer.
- (2) Ekskluderer frakturer i vertebrae, kranium, ansigt, mandibula, metacarpus og phalanges i fingre og tæer.
- (3) Inkluderer pelvis, distale femur, proximale tibia, ribben, proximale humerus, underarm og hofte.
- (4) Inkluderer kliniske frakturer i vertebrae, hofte, underarm og humerus ifølge WHO's definitioner.

Hos kvinder, der ved baseline havde BMD i lårbenshals på $\leq -2,5$, nedsatte Prolia risikoen for non-vertebral fraktur (35% relativ risikoreduktion, 4,1% absolut risikoreduktion, $p < 0,001$, eksploratorisk analyse).

Faldet i incidensen af nye vertebrale frakturer, hoftefrakturer og non-vertebrale frakturer ved behandling med Prolia i løbet af 3 år var konsekvent, uanset den 10-årige frakturrisiko ved baseline.

Effekt på knoglemineraltæthed

Sammenlignet med placebo øgede Prolia signifikant BMD ved alle de klinisk undersøgte områder efter 1, 2 og 3 år. Prolia øgede BMD med 9,2% i columna lumbalis, med 6,0% i total hofte, med 4,8% i lårbenshalsen, med 7,9% i trochanter, med 3,5% ved den distale 1/3 radius og med 4,1% over hele kroppen i løbet af 3 år (alle $p < 0,0001$).

I kliniske undersøgelser af effekten ved seponering af Prolia ændredes BMD til omtrent de samme niveauer som inden behandling og forblev højere end placebo inden for 18 måneder efter den sidste dosis. Disse data indikerer, at fortsat behandling med Prolia er nødvendig for at bevare præparatets effekt. Fornyet iværksættelse af behandling med Prolia medførte stigninger i BMD svarende til dem, der observeres ved første behandlingsstart med Prolia.

Knoglehistologi

Knoglehistologien blev undersøgt hos 62 postmenopausale kvinder med osteoporose eller med lav knoglemasse, der var gået fra tidligere behandling med alendronat efter 1-3 års behandling med Prolia. Resultaterne af knoglebiopsier fra begge forsøg viste knogle af normal arkitektur og kvalitet uden nogen tegn på mineraliseringsdefekter, woven bone eller knoglemarvsfibrose.

Behandlingen af knogletab, der er forbundet med androgen deprivation therapy

Effekten og sikkerheden ved Prolia én gang hver 6. måned i 3 år blev undersøgt hos mænd med histologisk bekræftet ikke-metastatisk prostatacancer, der fik ADT (1.468 mænd i alderen 48-97 år), og som havde forhøjet risiko for fraktur (defineret som > 70 år eller < 70 år med en BMD T-score ved columna lumbalis, hofte eller lårbenshals på $< -1,0$ eller tidligere osteoporotisk fraktur). Alle mænd fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 400 IE).

I forhold til placebo øgede Prolia signifikant BMD i alle de klinisk undersøgte områder efter 3 år: 7,9% ved columna lumbalis, 5,7% i total hofte, 4,9% i lårbenshals, 6,9% i trochanter, 6,9% i distale 1/3 radius og 4,7% i hele kroppen (alle $p < 0,0001$). I en prospektivt planlagt eksploratorisk analyse blev der observeret signifikante stigninger i BMD i columna lumbalis, total hofte, lårbenshals og hoftetrochanter 1 måned efter den første dosis.

Prolia var forbundet med en signifikant relativ reduktion af risikoen for nye vertebrale frakturer efter 1 år: 85% (1,6% absolut risikoreduktion) efter 1 år, 69% (2,2% absolut risikoreduktion) efter 2 år og 62% (2,4% absolut risikoreduktion) efter 3 år (alle $p < 0,01$).

Behandlingen af knogletab i forbindelse med adjuverende behandling med aromatasehæmmer

Effekten og sikkerheden ved Prolia én gang hver 6. måned i 2 år blev undersøgt hos kvinder med ikke-metastatisk brystcancer (252 kvinder i alderen 35-84 år) og BMD T-scorer ved baseline på mellem -1,0 og -2,5 i columna lumbalis, total hofte eller lårbenshals. Alle kvinder fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 400 IE).

Den primære effektvariabel var den procentvise ændring i BMD i columna lumbalis. Effekten i forhold til frakturer blev ikke undersøgt. I forhold til placebo øgede Prolia signifikant BMD i alle de klinisk undersøgte områder efter 2 år: 7,6% i columna lumbalis, 4,7% i total hofte, 3,6% i lårbenshals, 5,9% i trochanter, 6,1% i distale 1/3 radius og 4,2% for hele kroppen i løbet af 2 år (alle $p < 0,0001$).

Det europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at indsende resultaterne af forsøg med Prolia for alle delsat af den pædiatriske population i behandlingen af menopausale og andre

perimenopausale lidelser og i behandlingen af knogletab i forbindelse med kønshormonablativ behandling. Se pkt. 4.2 vedrørende information om anvendelse til børn.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter subkutan indgivelse af en dosis på 1,0 mg/kg, der er tæt på den godkendte 60 mg-dosis, var eksponeringen på baggrund af AUC 78% sammenlignet med intravenøs indgivelse på samme dosisniveau. De maksimale serumkoncentrationer af denosumab (C_{max}) på 6 µg/ml (intervallet 1-17 µg/ml) blev opnået på 10 dage (intervallet 2-28 dage) for en subkutan dosis på 60 mg. Efter C_{max} faldt serumniveauerne med en halveringstid på 26 dage (intervallet 6-52 dage) i en periode på 3 måneder (intervallet 1,5-4,5 måneder). 53% af patienterne havde ingen målbare mængder denosumab, der kunne påvises 6 måneder efter dosering. I forsøg med dosisvariation udviste denosumab en ikke-lineær, dosisafhængig farmakokinetik med lavere clearance i højere doser eller koncentrationer, men omtrent dosisproportionelle stigninger i eksponeringer for doser på 60 mg og derover.

Der blev ikke observeret nogen akkumulering eller ændring i denosumabs farmakokinetik med tiden efter subkutan multidosering med 60 mg én gang hver 6. måned. Farmakokinetikken for denosumab var ikke påvirket af dannelsen af bindende antistoffer mod denosumab og var omtrent ens hos mænd og kvinder. Alder (28-87 år), race og sygdomsstatus (lav knoglemasse eller osteoporose; prostata- eller brystcancer) synes ikke at påvirke farmakokinetikken for denosumab i signifikant grad.

Der blev observeret en tendens mellem højere legemsvægt og lavere eksponering baseret på AUC og C_{max} . Tendensen anses dog ikke for at være klinisk vigtig, da de farmakodynamiske effekter baseret på stigninger i knogleomsætningsmarkører og BMD var konsekvente på tværs af en stor variation af legemsvægt.

Denosumab er udelukkende sammensat af aminosyrer og kulhydrater som naturligt immunglobulin, og det er usandsynligt, at det elimineres gennem metaboliske mekanismer i leveren. Præparatets metabolisme og eliminering forventes at følge immunglobuline clearance pathways, hvilket fører til nedbrydning til små peptider og individuelle aminosyrer.

Specielle populationer

I et forsøg med 55 patienter med forskellige grader af nyrefunktion, herunder patienter i dialyse, havde graden af den nedsatte nyrefunktion ingen effekt på denosumabs farmakokinetik.

Der blev ikke udført nogen specifikke forsøg med patienter med nedsat leverfunktion. Generelt elimineres monoclonale antistoffer ikke gennem metaboliske mekanismer i leveren. Farmakokinetikken for denosumab forventes ikke at være påvirket af en nedsat leverfunktion.

Den farmakokinetiske profil i pædiatriske populationer er ikke undersøgt.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I undersøgelser af toksiciteten efter enkelte og gentagne doser til cynomolgus-aber havde denosumabdoser, der medførte 100 til 150 gange større systemisk eksponering end den anbefalede humane dosis, ingen effekt på den kardiovaskulære fysiologi eller på hanners eller hunners reproduktion, og de udløste ingen specifik toksicitet i målorganer.

Standardtester til undersøgelse af denosumabs genotoksiske potentiale er ikke blevet evalueret, da sådanne test ikke er relevante for dette molekyle. Som følge af denosumabs beskaffenhed er det dog usandsynligt, at det har noget genotoksisk potentiale.

Denosumabs karcinogene potentiale er ikke blevet undersøgt i langsigtede dyreforsøg.

Ved eksponeringer, der var op til 100 gange højere end den humane eksponering, udviste denosumab ingen tegn på nedsat fertilitet hos hunner eller fosterskader hos cynomolgus-aber i undersøgelser af

udviklingstoksiciteten. I prækliniske forsøg, der blev gennemført på knockout-mus, der manglede RANK eller RANKL, blev der observeret svækkelse af lymfekirteldannelsen i fosteret. Der blev ligeledes observeret manglende amning som følge af hæmmet maturation af mælkekirtlen (udviklingen af den lobulo-alveolære kirtel under drægtighed) hos knockout-mus, der manglede RANK eller RANKL.

I prækliniske undersøgelser af knoglekvaliteten hos aber i langtidsbehandling med denosumab var fald i knogleomsætningen forbundet med en forbedring af knoglestyrken og normal knoglehistologi. Calciumniveauerne faldt forbigående, og niveauerne af parathyreoideahormoner steg midlertidigt hos aber, der havde fået foretaget ovariektomi, og som blev behandlet med denosumab.

Hos hanmus, der var genetisk manipulerede til at udtrykke huRANKL ("knockin"-mus), og som blev udsat for transkortikal fraktur, forsinkede denosumab fjernelsen af brusk og remodelleringen af frakturcallus sammenlignet med kontrolgruppen, mens den biomekaniske styrke ikke var negativt påvirket.

Knockout mus (se pkt. 4.6), der manglede RANK eller RANKL, havde nedsat legemsvægt, nedsat knoglevækst og manglende tandfrembrud. Hos neonatale rotter var hæmning af RANKL (målet for behandling med denosumab) med høje doser af en sammensætning af osteoprotegerin bundet til Fc (OPG-Fc) forbundet med hæmning af knoglevækst og tandfrembrud. Det er ikke undersøgt, hvorvidt effekterne af OPG-Fc er reversible. Yngre primater, der fik doser af denosumab, som var 27 og 150 gange (10 og 50 mg/kg dosis) den kliniske eksponering, havde anormale vækstplader. Behandling med denosumab kan således nedsætte knoglevæksten hos børn med åbne vækstplader og hæmme frembruddet af tænder.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Eddikesyre*

Natriumhydroxid (til justering af pH)*

Sorbitol (E420)

Vand til injektionsvæsker

* Acetatbuffer dannes ved at blande iseddike med natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

30 måneder.

Prolia kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 30 dage i den originale beholder. Prolia skal anvendes inden for dette tidsrum på 30 dage, efter at det er taget ud af køleskabet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke omrystes kraftigt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En ml opløsning i et hætteglas til engangsbrug, der er fremstillet af type I-glas og har en fluorpolymer-belagt elastomerprop og aluminiumsforsegling med flipoff-hætte.

Pakningsstørrelse med 1 stk.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Opløsningen med Prolia skal kontrolleres inden indgivelse. Opløsningen kan indeholde spormængder af gennemsigtige til hvide proteinlignende partikler. Opløsningen må ikke injiceres, hvis den er grumset eller misfarvet. Må ikke omrystes kraftigt. For at undgå ubehag på injektionsstedet bør hætteglasset have opnået stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektion, og opløsningen bør injiceres langsomt. Hele indholdet af hætteglasset skal injiceres. Eventuelle rester af lægemidlet i hætteglasset skal kasseres.

Det anbefales at bruge en 27 gauge kanylen til indgivelse af denosumab. Kanylen må ikke genindføres.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) AF DET (DE) BIOLOGISK AKTIVE STOF(FER) OG FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

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
Puerto Rico

Navn og adresse på fremstilleren ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant.

- **ANDRE BETINGELSER**

Pharmacovigilance-system

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at pharmacovigilance-systemet, som er beskrevet i ansøgningen om markedsføringstilladelsen (version 3.3, i Modul 1.8.1), er på plads og fungerer, før og mens produktet markedsføres.

Risikostyringsprogram (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til at foretage de undersøgelser og supplerende pharmacovigilance-aktiviteter, som er beskrevet i pharmacovigilance-planen (ifølge aftalen i risikostyringsprogrammets (RMP) version 1.3, Modul 1.8.2 i markedsføringsansøgningen), og enhver efterfølgende opdatering af RMP, som er godkendt af CHMP.

I overensstemmelse med CHMP-retningslinjerne for risikostyringsprogrammer for lægemidler til human brug skal en opdateret RMP fremsendes samtidig med den efterfølgende periodiske sikkerhedsopdateringsrapport (PSUR).

Desuden skal en opdateret RMP fremsendes:

- når der modtages ny information, der kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsspecifikation, pharmacovigilance-plan eller på risikominimeringsaktiviteter
- senest 60 dage efter en vigtig milepæl er nået (pharmacovigilance eller risikominimering)
- på anmodning fra Det europæiske Lægemiddelagenturs

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prolia 60 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
denosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml fyldt injektionssprøjte indeholdende 60 mg denosumab (60 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Iseddike, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
Én fyldt injektionssprøjte med automatisk kanylehætte.
Én fyldt injektionssprøjte.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes kraftigt.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/0/00/000/000

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Prolia

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS
FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE I BLISTERPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prolia 60 mg injektion
denosumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Amgen Europe B.V.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

s.c.

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE (IKKE I BLISTERPAKNING)

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Prolia 60 mg injektion
denosumab
s.c.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER
ETIKET TIL FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE (I BLISTERPAKNING)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Prolia 60 mg
denosumab
s.c.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON MED HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Prolia 60 mg injektionsvæske, opløsning
denosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml hætteglas indeholdende 60 mg denosumab (60 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Iseddike, natriumhydroxid, sorbitol (E420) og vand til injektion.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning
Ét hætteglas.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Må ikke omrystes kraftigt.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF
UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/0/00/000/000

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Prolia

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ SMÅ INDRE
EMBALLAGER**

ETIKET TIL HÆTTEGLAS

1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Prolia 60 mg injektion
denosumab
s.c.

2. ANVENDELSESMÅDE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLDSMÆNGDE ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER

1 ml

6. ANDET

TEKST PÅ KLISTERMÆRKER MED PÅMINDELSE (medfølger i pakningen)

Næste injektion

Prolia 60 mg injektion
denosumab

s.c.

Hver 6. måned

Amgen Europe B.V.

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

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Prolia 60 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte denosumab

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Prolia
3. Sådan skal du bruge Prolia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Virkning

Prolia indeholder denosumab; et protein (monoklonalt antistof), der kan behandle knogletab og osteoporose ved hæmning af et andet proteins funktion. Behandling med Prolia gør knoglerne stærkere og mindre tilbøjelige til at få brud.

Knogler er levende væv og fornyes hele tiden. Østrogen er med til at holde knoglerne sunde og raske. Østrogenniveauerne falder efter menopausen (efter sidste menstruation i forbindelse med overgangsalderen), og det kan medføre, at knoglerne til at bliver tynde og skrøbelige. Dette kan med tiden føre til en tilstand, der kaldes for osteoporose (knogleskørhed). Mange kvinder med osteoporose har ingen symptomer, men har alligevel risiko for at få knoglebrud – især i ryggrad, hofter og håndled.

Operation eller medicin, der standser produktionen af østrogen eller testosteron, og som bruges til at behandle patienter med brystkræft eller prostatakræft, kan også føre til knogletab. Knoglerne bliver derved svagere og risikoen for brud stiger.

Anvendelse

Prolia bruges til behandling af:

- osteoporose hos kvinder efter menopausen for at nedsætte risikoen for knoglebrud i ryggraden, i andre knogler end ryggraden og i hofterne.
- knogletab, der er resultatet af nedsat hormonniveau (testosteron), som skyldes operation eller behandling med lægemidler hos personer med prostatakræft.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE PROLIA

Brug ikke Prolia

- hvis du har lave niveauer af calcium i blodet (hypocalcæmi).

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for denosumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prolia.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Prolia

Fortæl det straks til din læge, hvis du får et hævet, rødt område på huden, sædvanligvis nederst på benene, der føles varmt og ømt (cellulitis), og eventuelt ledsaget af feber, mens du er i behandling med Prolia.

Fortæl det til din læge, hvis du er allergisk over for latex (kanylehætten på den fyldte injektionssprøjte indeholder et derivat af latex).

Fortæl det til din læge, hvis du har eller nogensinde har haft alvorlige nyreproblemer, nyresvigt eller behov for dialyse.

Du skal desuden tage tilskud af calcium og D-vitamin, mens du får Prolia. Din læge vil fortælle dig mere om dette.

En undersøgelse hos tandlægen skal overvejes, inden du starter i behandling med Prolia, hvis du har kræft, får kemoterapi eller strålebehandling, får steroider, ikke jævnligt går til tandlæge eller har en tandkødssygdom.

Fortæl det til din tandlæge, at du er i behandling med Prolia, hvis du i øjeblikket får tandbehandling eller skal have en tandoperation.

Det er vigtigt at opretholde en god mundhygiejne, mens du er i behandling med Prolia.

Prolia anbefales ikke til personer under 18 år. Brugen af Prolia til børn og unge er ikke blevet undersøgt.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Prolia er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle det til din læge, hvis du er gravid; mener, at du kan være gravid eller planlægger at blive gravid. Prolia anbefales ikke, hvis du er gravid.

Det vides ikke, om Prolia udskilles i modermælk. Det er vigtigt at fortælle det til din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil så hjælpe dig med at finde ud af, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Prolia under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene for dig ved din anvendelse af Prolia.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Prolia påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Prolia

Hvis du ikke kan tåle visse sukkertyper

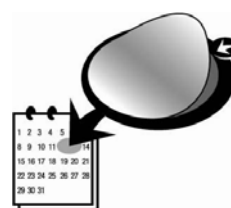
Kontakt din læge, inden du tager denne medicin, hvis du af din læge har fået at vide, at du ikke kan tåle visse sukkertyper (sorbitol E420).

Hvis du er på en natriumfattig diæt

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 60 mg, dvs. at det er stort set ”natriumfrit”.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE PROLIA

Den sædvanlige dosis er én fyldt injektionssprøjte med 60 mg, der gives én gang hver 6. måned som en enkelt injektion under huden (subkutan). Det bedste sted at injicere er øverst på lårene og maven. Din plejer kan også bruge det område af overarmen, der vender udad. Hver pakning med Prolia indeholder et huskekort med klistermærker, der kan tages af kationen. Brug klistermærkerne til at markere den næste injektionsdato i din kalender og/eller huskekortet til at holde styr på næste injektionsdato.



Du skal desuden tage tilskud af kalk og D-vitamin, mens du er i behandling med Prolia. Din læge vil fortælle dig mere om dette.

Din læge vil muligvis beslutte, at det er bedst, at indsprøjtningen foretages af dig eller en plejer. Din læge, sygeplejerske eller apoteket vil vise dig eller din plejer, hvordan Prolia skal bruges. Afsnittet sidst i denne indlægsseddel indeholder instruktioner om injektion af Prolia.

Hvis du har glemt at bruge Prolia

Hvis en dosis af Prolia springes over, skal injektionen gives så hurtigt som muligt. Efterfølgende skal injektionerne gives hver 6. måned fra den seneste injektion.

Hvis du holder op med at bruge Prolia

For at opnå den største fordel af din behandling er det vigtigt at bruge Prolia så længe, som din læge har ordineret det til. Tal med din læge, inden du overvejer at standse behandlingen.

4. BIVIRKNINGER

Patienter, der får Prolia, kan i usædvanlige tilfælde udvikle hudinfektioner (fortrinsvis cellulitis).

Fortæl det straks til din læge, hvis du udvikler et eller flere af følgende symptomer, mens du er i behandling med Prolia: hævet, rødt område i huden, som oftest nederst på benene, der føles varmt og ømt, eventuelt samtidig med symptomer på feber.

Prolia kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hypigheden af nedenstående bivirkninger er defineret ved hjælp af følgende bestemmelser:

Meget almindelig (rammer mere end 1 bruger ud af 10)

Almindelig (rammer 1 til 10 brugere ud af 100)

Ikke almindelig (rammer 1 til 10 brugere ud af 1.000)

Sjælden (rammer 1 til 10 brugere ud af 10.000)

Meget sjælden (rammer mindre end 1 bruger ud af 10.000)

Ikke kendt (hypigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data).

Almindelige bivirkninger:

- smertefuld vandladning, hyppig vandladning, blod i urinen, ufrivillig vandladning (inkontinens),
- infektion i øvre luftveje,
- smerter, prikken eller følelsesløshed, der går ned i benene (ischias),
- uklart område i øjets linse (katarakter),
- forstoppelse,
- udslæt,
- smerter i arme eller ben (smerter i ekstremiteter).

Ikke almindelige bivirkninger:

- hævet, rødt område på huden, ofte nederst på benene, der føles varmt og ømt (cellulitis), eventuelt samtidig med symptomer på feber,
- feber, opkastning, mavesmerter eller ubehag (diverticulitis),
- øreinfektion,
- hudtilstand med kløe, rødmen og/eller tørhed (eksem).

Sjældne bivirkninger:

- vedvarende smerter og/eller sår i munden eller kæben, der ikke vil hele.

Meget sjældne bivirkninger:

- lave niveauer af calcium i blodet (hypocalcæmi).

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Prolia efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke omrystes kraftigt.

Den fyldte injektionssprøjte kan tages ud af køleskabet, så den får stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektionen. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Når injektionssprøjten har fået stuetemperatur (op til 25 °C), skal den bruges inden for 30 dage.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Prolia indeholder:

- Aktivt stof: denosumab. Hver 1 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 60 mg denosumab (60 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer: iseddike, natriumhydroxid, sorbitol (E420), polysorbat 20 og vand til injektion.

Udseende og pakningsstørrelser

Prolia er en klar, farveløs til let gul injektionsvæske, opløsning, som leveres i en fyldt injektionssprøjte, der er klar til brug.

Hver pakning indeholder én fyldt injektionssprøjte med kanylehætte.

Hver pakning indeholder én fyldt injektionssprøjte.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

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.
The Netherlands
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
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ.: +30 210 3447000

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

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

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

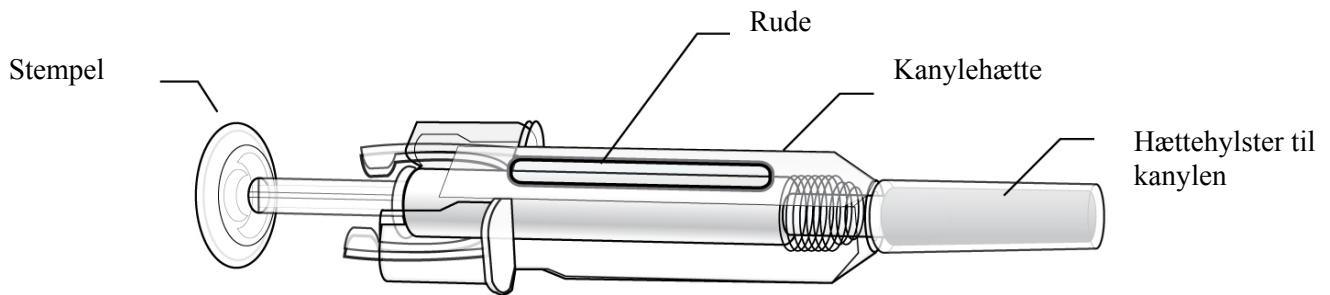
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUKTIONER OM INJEKTION MED DEN FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTE MED AUTOMATISK KANYLEHÆTTE MED PROLIA

Dette afsnit indeholder information om, hvordan man bruger den fyldte injektionssprøjte med Prolia. **Det er vigtigt, at du eller din plejer ikke giver injektionen, medmindre I har fået undervisning i det hos din læge eller sygeplejerske.** Vask altid dine hænder inden hver injektion. Bed din læge, sygeplejerske eller apoteket om hjælp, hvis du er i tvivl om, hvordan du skal give injektionen.



Inden du går i gang

Gennemlæs nøje alle instruktioner, inden den fyldte injektionssprøjte tages i brug.

For at mindske risikoen for, at brugerne stikker sig på kanylen, leveres hver fyldt injektionssprøjte med en kanylehætte. Kanylehætten aktiveres automatisk og dækker kanylen, når indholdet af den fyldte injektionssprøjte er udtømt.

FORSØG IKKE at aktivere kanylehætten inden injektionen.

BRUG IKKE den fyldte injektionssprøjte, hvis hættehylsteret er fjernet, eller hvis kanylehætten har været aktiveret (kanylen er dækket af hættehylsteret).

Sådan bruges den fyldte injektionssprøjte med Prolia

Din læge har ordineret Prolia i en fyldt injektionssprøjte til injektion i vævet lige under huden (subkutan). Du skal injicere hele indholdet (1 ml) af den fyldte injektionssprøjte med Prolia, og det skal injiceres én gang hver 6. måned i overensstemmelse med din læges eller sygeplejerskes instruktioner.

Udstyr:

For at kunne give en injektion skal du bruge:

1. en ny fyldt injektionssprøjte med Prolia og
2. en alkoholserviet eller lignende.

Det skal du gøre, inden du giver en subkutan injektion med Prolia

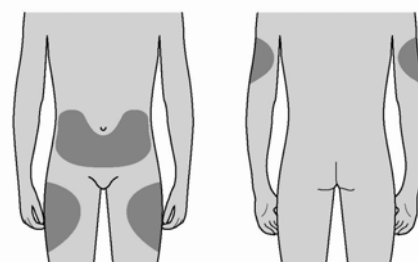
1. Tag den fyldte injektionssprøjte ud af køleskabet.
TAG IKKE fat i injektionssprøjten på stemplet eller hættehylsteret. Det kan beskadige sprøjten.
2. Du kan lade den fyldte injektionssprøjte ligge uden for køleskabet, indtil den har fået stuetemperatur. Dette vil gøre injektionen mere behagelig.
Injektionssprøjten må **IKKE** opvarmes på nogen anden måde, for eksempel i mikrobølgeovn eller varmt vand.
Injektionssprøjten må **IKKE** efterlades i direkte sollys.
3. Injektionssprøjten må **IKKE** omrystes kraftigt.
4. Hættehylsteret må **IKKE** tages af injektionssprøjten, før du er klar til injektionen.

5. Kontrollér udløbsdatoen (EXP:) på injektionssprøjtens etiket.
Brug **IKKE** injektionssprøjten, hvis datoen har passeret den sidste dag i den viste måned.
6. Kontrollér Prolias udseende.
Det skal være en klar, farveløs til let gul opløsning.
Opløsningen må ikke injiceres, hvis den indeholder partikler, eller hvis den er misfarvet eller grumset.
7. Find et behageligt, rent sted, hvor belysningen er god, og anbring alt udstyret inden for rækkevidde.
8. Vask dine hænder grundigt.

Her skal injektionen gives

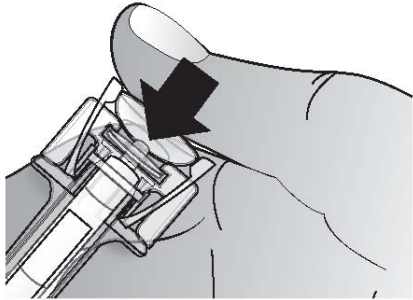

Det bedste sted at give injektionen er øverst på lårene og på maven.

Din plejer kan også injicere i det område af dine overarme, der vender udad.



Sådan gives injektionen

1. Desinficér huden med en alkoholvædet serviet.	
2. For at undgå at bøje kanylen skal hættten forsigtigt trækkes af kanylen i en lige bevægelse som vist uden at dreje hættten. RØR IKKE ved kanylen og skub ikke på stemplet.	
3. Du vil muligvis kunne se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. Du behøver ikke fjerne luftboblen inden injektionen. Der er ikke uskadeligt at injicere opløsningen med luftboblen i.	
4. Klem huden mellem tommelfinger og pegefinger sammen (uden at klemme for hårdt). Før kanylen helt ind i huden, som din læge eller sygeplejerske har vist det.	

<p>5. Tryk stemplet ind med et langsomt, konstant tryk, mens du hele tiden klemmer huden sammen. Tryk stemplet helt i bund, så langt det kan komme, for at injicere hele opløsningen.</p> <p>Kanylehætten aktiveres ikke, medmindre du tømmer den fyldte injektionssprøjte.</p>	
<p>6. Tag kanylen ud og slip huden, mens stemplet stadig er helt i bund.</p> <p>Slip stemplet og lad sprøjten bevæge sig opad, indtil hele kanylen er dækket af kanylehætten</p>	
<p>7. Hvis kanylehætten ikke aktiveres, kan det skyldes, at injektionen ikke er fuldført.</p> <p>Kontakt din læge eller sygeplejerske, hvis du mener, at du ikke har fået den fulde dosis.</p> <p>Kanylehætten MÅ IKKE sættes på den brugte injektionssprøjte igen.</p>	

8.	Hvis der er en blodplet, kan du forsigtigt tørre den af med en tot vat eller en serviet. Du må ikke gnide på injektionsstedet. Om nødvendigt kan du sætte et plaster på injektionsstedet.	
9.	Hver fyldt injektionssprøjte må kun bruges til én injektion. Brug IKKE eventuelt resterende Prolia, der er tilovers i injektionssprøjten.	
Husk: Spørg din læge eller sygeplejerske om hjælp og vejledning, hvis du har problemer.		

Bortskaffelse af brugte injektionssprøjter

- Hættehylsteret må **IKKE** sættes tilbage på brugte kanyler.
- Brugte injektionssprøjter skal opbevares utilgængeligt for børn.
- De brugte injektionssprøjter skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

INSTRUKTIONER OM INJEKTION MED DEN FYLDTE INJEKTIONSSPRØJTE MED PROLIA

Dette afsnit indeholder information om, hvordan man bruger den fyldte injektionssprøjte med Prolia. **Det er vigtigt, at du eller din plejer ikke giver injektionen, medmindre I har fået undervisning i det hos din læge eller sygeplejerske.** Vask altid dine hænder inden hver injektion. Bed din læge, sygeplejerske eller apoteket om hjælp, hvis du er i tvivl om, hvordan du skal give injektionen.

Inden du går i gang

Gennemlæs nøje alle instruktioner, inden den fyldte injektionssprøjte tages i brug.

BRUG IKKE den fyldte injektionssprøjte, hvis hættehylsteret har været fjernet.

Sådan bruges den fyldte injektionssprøjte med Prolia

Din læge har ordineret Prolia i en fyldt injektionssprøjte til injektion i vævet lige under huden (subkutant). Du skal injicere hele indholdet (1 ml) af den fyldte injektionssprøjte med Prolia, og det skal injiceres hver 6. måned i overensstemmelse med din læges instruktioner.

Udstyr:

For at kunne give en injektion skal du bruge:

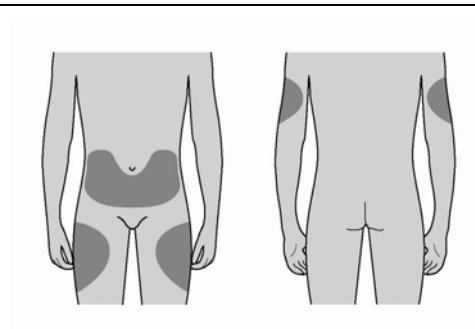
1. en ny fyldt injektionssprøjte med Prolia og
2. en alkoholserviet eller lignende.

Det skal du gøre, inden du giver en injektion med Prolia under huden

1. Tag den fyldte injektionssprøjte ud af køleskabet.
TAG IKKE fat i injektionssprøjten på stemplet eller hættehylsteret. Det kan beskadige sprøjten.
2. Du kan lade den fyldte injektionssprøjte ligge uden for køleskabet, indtil den har fået stuetemperatur. Dette vil gøre injektionen mere behagelig.
Injektionssprøjten må **IKKE** opvarmes på nogen anden måde, for eksempel i mikrobølgeovn eller varmt vand.
Injektionssprøjten må **IKKE** efterlades i direkte sollys.
3. Injektionssprøjten må **IKKE** omrystes kraftigt.
4. Hættehylsteret må **IKKE** tages af injektionssprøjten, før du er klar til injektionen.
5. Kontrollér udløbsdatoen (EXP:) på injektionssprøjtes etiket.
Brug **IKKE** injektionssprøjten, hvis datoen har passeret den sidste dag i den viste måned.
6. Kontrollér Prolias udseende. Det skal være en klar, farveløs til let gul opløsning. Opløsningen må ikke injiceres, hvis den indeholder partikler, eller hvis den er misfarvet eller grumset.
7. Find et behageligt, rent sted, hvor belysningen er god, og anbring alt udstyret inden for rækkevidde.
8. Vask dine hænder grundigt.

Her skal injektionen gives

Det bedste sted at give injektionen er øverst på lårene og på maven.
Din plejer kan også injicere i det område af dine overarme, der vender udad.

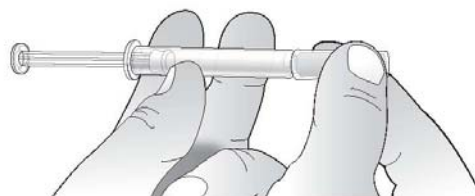


Sådan gives injektionen

1. Desinficér huden med en alkoholvædet serviet.

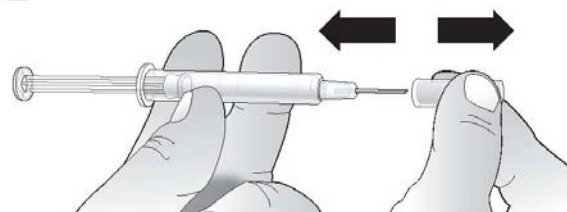
2. For at undgå at bøje kanylen skal hættten forsigtigt trækkes af kanylen i en lige bevægelse uden at dreje hættten. Dette vises på billede 1 og 2.
Rør **IKKE** ved kanylen og tryk **IKKE** stemplet ind.

1



3. Du vil muligvis kunne se en lille luftboble i den fyldte injektionssprøjte. Du behøver ikke fjerne luftboblen inden injektionen. Der er ikke uskadeligt at injicere opløsningen med luftboblen i.

2



4. Klem huden mellem tommelfinger og pegefinger sammen (uden at klemme for hårdt). Før kanylen helt ind i huden, som din læge eller sygeplejerske har vist det.

5. Tryk stemplet ind med et **langsomt**, konstant tryk, mens du hele tiden klemmer huden sammen. Tryk stemplet helt i bund, så langt det kan komme, for at injicere **hele opløsningen**.

6. Tag kanylen ud og slip huden.

7. Hvis der er en blodplet, kan du forsigtigt tørre den af med en tot vat eller en serviet. Du må ikke gnide på injektionsstedet. Om nødvendigt kan du sætte et plaster på injektionsstedet.

8. Brug kun hver fyldt injektionssprøjte til én injektion. Brug **IKKE** eventuelt resterende Prolia, der er tilovers i injektionssprøjten.

Husk: spørg din læge eller sygeplejerske om hjælp og vejledning, hvis du har problemer.

Bortskaffelse af brugte injektionssprøjter

- Hættehylsteret må **IKKE** sættes tilbage på brugte kanyler igen.
- Brugte injektionssprøjter skal opbevares utilgængeligt for børn.
- De brugte injektionssprøjter skal bortskaffes i overensstemmelse med de lokale krav. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Prolia 60 mg injektionsvæske, opløsning denosumab

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Prolia
3. Sådan skal du bruge Prolia
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Virkning

Prolia indeholder denosumab; et protein (monoklonalt antistof), der kan behandle knogletab og osteoporose ved hæmning af et andet proteins funktion. Behandling med Prolia gør knoglerne stærkere og mindre tilbøjelige til at få brud.

Knogler er levende væv og fornyes hele tiden. Østrogen er med til at holde knoglerne sunde og raske. Østrogenniveauerne falder efter menopausen, (efter sidste menstruation i forbindelse med overgangsalderen) og det kan medføre, at knoglerne bliver tynde og skrøbelige. Dette kan med tiden føre til en tilstand, der kaldes for osteoporose (knogleskørhed). Mange kvinder med osteoporose har ingen symptomer, men har alligevel risiko for at få knoglebrud – især i ryggrad, hofter og håndled.

Kirurgi eller medicin, der standser produktionen af østrogen eller testosteron, og som bruges til at behandle patienter med brystkræft eller prostatakræft, kan også føre til knogletab. Knoglerne bliver derved svagere og risikoen for brud stiger.

Anvendelse

Prolia bruges til behandling af:

- osteoporose hos kvinder efter menopausen for at nedsætte risikoen for knoglebrud i ryggraden, i andre knogler end ryggraden og i hofterne.
- knogletab, der er resultatet af nedsat hormonniveau (testosteron), som skyldes kirurgi eller behandling med lægemidler hos personer med prostatakræft.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT BRUGE PROLIA

Brug ikke Prolia

- hvis du har lave niveauer af calcium i blodet (hypocalcæmi).

- hvis du er overfølsom (allergisk) over for denosumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i Prolia.

Vær ekstra forsigtig med at bruge Prolia

Fortæl det straks til din læge, hvis du får et hævet, rødt område på huden, sædvanligvis nederst på benene, der føles varmt og ømt (cellulitis), og eventuelt ledsaget af feber, mens du er i behandling med Prolia.

Fortæl det til din læge, hvis du har eller nogensinde har haft alvorlige nyreproblemer, nyresvigt eller behov for dialyse.

Du skal desuden tage tilskud af calcium og D-vitamin, mens du er i behandling med Prolia. Din læge vil fortælle dig mere om dette.

En undersøgelse hos tandlægen skal overvejes, inden du starter i behandling med Prolia, hvis du har kræft, får kemoterapi eller strålebehandling, får steroider, ikke jævnligt går til tandlæge eller har en tandkødssygdom.

Fortæl til din tandlæge, at du er i behandling med Prolia, hvis du i øjeblikket får tandbehandling eller skal have en tandoperation.

Det er vigtigt at opretholde en god mundhygiejne, mens du er i behandling med Prolia.

Prolia anbefales ikke til personer under 18 år. Anvendelse af Prolia til børn og unge er ikke undersøgt.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Graviditet og amning

Prolia er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle det til din læge, hvis du er gravid; mener, at du kan være gravid eller planlægger at blive gravid. Prolia anbefales ikke, hvis du er gravid.

Det vides ikke, om Prolia udskilles i modermælk. Det er vigtigt at fortælle det til din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil så hjælpe dig med at finde ud af, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Prolia under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene for dig ved din anvendelse af Prolia.

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Prolia påvirker ikke eller i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Prolia

Hvis du ikke kan tåle visse sukkertyper

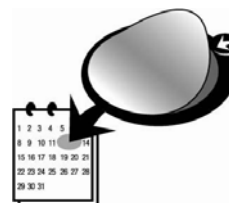
Kontakt din læge, inden du tager denne medicin, hvis du af din læge har fået at vide, at du ikke kan tåle visse sukkertyper (sorbitol E420).

Hvis du er på en natriumfattig diæt

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. 60 mg, dvs. at det er stort set ”natriumfrit”.

3. SÅDAN SKAL DU BRUGE PROLIA

Den sædvanlige dosis er 60 mg, der gives én gang hver 6. måned som en enkelt injektion under huden (subkutant). Det bedste sted at injicere er på lår, mave eller overarmens yderside. Hver pakning med Prolia indeholder et huskekort med klistermærker, der kan tages af kartonen. Brug klistermærkerne til at markere den næste injektionsdato i din kalender og/eller huskekortet til at holde styr på næste injektionsdato.



Du skal desuden tage tilskud af calcium og D-vitamin, mens du er i behandling med Prolia. Din læge vil fortælle dig mere om dette.

Din læge eller sygeplejerske vil vise din plejer, hvordan Prolia skal bruges.

Hvis du har glemt at bruge Prolia

Hvis en dosis af Prolia springes over, skal injektionen gives så hurtigt som muligt. Efterfølgende skal injektionerne foretages hver 6. måned fra den seneste injektion.

Hvis du holder op med at bruge Prolia

For at opnå den største fordel af din behandling er det vigtigt at bruge Prolia så længe, som din læge har ordineret det til. Tal med din læge, inden du overvejer at standse behandlingen.

4. BIVIRKNINGER

Patienter, der får Prolia, kan i usædvanlige tilfælde udvikle hudinfektioner (fortrinsvis cellulitis).

Fortæl det straks til din læge, hvis du udvikler et eller flere af følgende symptomer, mens du er i behandling med Prolia: hævet, rødt område i huden, som oftest nederst på benene, der føles varmt og ømt, eventuelt samtidig med symptomer på feber.

Prolia kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hypigheden af nedenstående bivirkninger er defineret ved hjælp af følgende bestemmelser:

Meget almindelig (rammer mere end 1 bruger ud af 10)

Almindelig (rammer 1 til 10 brugere ud af 100)

Ikke almindelig (rammer 1 til 10 brugere ud af 1.000)

Sjælden (rammer 1 til 10 brugere ud af 10.000)

Meget sjælden (rammer mindre end 1 bruger ud af 10.000)

Ikke kendt (hypigheden kan ikke beregnes ud fra de tilgængelige data).

Almindelige bivirkninger:

- smertefuld vandladning, hyppig vandladning, blod i urinen, ufrivillig vanladning (inkontinens),
- infektion i øvre luftveje,
- smerter, prikken eller følelsesløshed, der går ned i benene (ischias),
- uklart område i øjets linse (katarakter),
- forstoppelse,
- udslæt,
- smerter i arme eller ben (smerter i ekstremiteter).

Ikke almindelige bivirkninger:

- hævet, rødt område på huden, ofte nederst på benene, der føles varmt og ømt (cellulitis), eventuelt samtidig med symptomer på feber,
- feber, opkastning, mavesmerter eller ubehag (diverticulitis),
- øreinfektion,
- hudtilstand med kløe, rødmen og/eller tørhed (eksem).

Sjældne bivirkninger:

- vedvarende smerter og/eller sår i munden eller kæben, der ikke vil hele.

Meget sjældne bivirkninger:

- lave niveauer af calcium i blodet (hypocalcæmi).

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Prolia efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

Må ikke omrystes kraftigt.

Hætteglasset kan tages ud af køleskabet, så det får stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektionen. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Når hætteglasset har fået stuetemperatur (op til 25 °C), skal det bruges inden for 30 dage.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden. Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Prolia indeholder

- Aktivt stof: denosumab. Hvert 1 ml hætteglas indeholder 60 mg denosumab (60 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer: iseddike, natriumhydroxid, sorbitol (E420) og vand til injektion.

Udseende og pakningsstørrelser

Prolia er en klar, farveløs til let gul injektionsvæske, opløsning, der leveres i et hætteglas. Det kan indeholde spormængder af gennemsigtige til hvide partikler. Hver pakning indeholder ét hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Hvis du vil have yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant.

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.
The Netherlands
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

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
Τηλ.: +30 210 3447000

Polska

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

España

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

Portugal

AMGEN Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

France

Amgen S.A.S
Tél: +33 (0)1 40 88 27 00

România

Mediplus Exim SRL
Tel.: +4021 301 74 74

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.