ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prolia 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 60 mg denosumab σε 1 ml διαλύματος (60 mg/ml).

Το denosumab είναι ένα ανθρώπινο IgG2 μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχα που είναι γνωστό ότι έχουν αναγνωρισμένη δράση:
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 47 mg σορβιτόλης (E420) (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).
Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Το Prolia μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων του ισχίου.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με ορμονικό αποκλεισμό σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1). Σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό, το Prolia μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία
Η συνιστώμενη δόση του Prolia είναι 60 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μια φορά στους 6 μήνες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το πίσω μέρος του βραχίονα.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του denosumab δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Το Prolia δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών) καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του σε αυτούς τους ασθενείς. Η αναστολή του RANK/RANK ligand (RANKL) σε μελέτες με πειραματόζωα συνδέθηκε με την αναστολή της ανάπτυξης του οστού και την έλλειψη ανατολής δοντιών (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης
Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται από ένα άτομο που έχει εκπαιδευτεί επαρκώς σε τεχνικές ένεσης. Για υποδόρια χρήση.

Οι οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπασβεστιαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D
Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε όλους τους ασθενείς.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση
Η υπασβεστιαιμία πρέπει να διορθώνεται με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) ή αυτοί οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπασβεστιαιμίας. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου στους ασθενείς με προδιάθεση για υπασβεστιαιμία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Prolia μπορεί να εμφανίσουν λοιμώξεις του δέρματος (κυρίως κυτταρίτιδα) που οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια αν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα κυτταρίτιδας.

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου σε ασθενείς που λάμβαναν denosumab ή διφωσφονικά, μια άλλη κατηγορία αντιαπορροφητικών φαρμάκων. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούσαν ασθενείς με καρκίνο, ενώ κάποιες άλλες αφορούσαν ασθενείς με οστεοπόρωση.

Οστεονέκρωση της γνάθου έχει αναφερθεί σπάνια σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που λάμβαναν denosumab σε δόσεις των 60 mg κάθε 6 μήνες για οστεοπόρωση.

Έχουν επίσης γίνει αναφορές οστεονέκρωσης της γνάθου σε κλινικές μελέτες με ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο οι οποίοι λάμβαναν denosumab στην υπό μελέτη δόση των 120 mg μια φορά το μήνα. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης της γνάθου περιλαμβάνουν διάγνωση καρκίνου με οστικές βλάβες, συγχορηγούμενες θεραπείες (π.χ. χημειοθεραπεία, αντιαγγειογενετικά βιολογικά φάρμακα, κορτικοστεροειδή, ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου), κακή στοματική υγιεινή, εξαγωγές οδόντων και συννοσηρότητες (π.χ., προϋπάρχουσα οδοντική νόσος, αναιμία, διαταραχές της πηκτικότητας, λοίμωξη) και προηγηθείσα θεραπεία με διφωσφονικά.

Οδοντιατρικός έλεγχος με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση θα πρέπει να εξετασθεί πριν από τη θεραπεία με Prolia σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου. Όταν αυτοί οι ασθενείς είναι σε αγωγή θα πρέπει να αποφεύγουν τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Prolia, οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με Prolia, η χειρουργική επέμβαση στα δόντια μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση, Αν προκληθεί

οστεονέκρωση της γνάθου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Prolia, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κλινική κρίση και το σχέδιο αντιμετώπισης κάθε ασθενή να καθοδηγείται με βάση την εκτίμηση του ατομικού οφέλους/κινδύνου.

Το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό (ένα παράγωγο του λάτεξ), το οποίο μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα
Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν το Prolia.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 60 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου".

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη συγχορήγηση denosumab και θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνα), ωστόσο, η πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης θεωρείται χαμηλή.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική του denosumab δεν επηρεάστηκαν από την προηγούμενη θεραπεία με αλενδρονάτη, βάσει των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από μία μελέτη μετάβασης (από αλενδρονάτη σε denosumab).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Prolia σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς στους οποίους έχει ανασταλεί ο RANKL με γονιδιακή μετακίνηση ("knockout ποντικός"), μελέτες έδειξαν ότι η απουσία του RANKL (που είναι ο στόχος του denosumab – βλ. παράγραφο 5.1) θα μπορούσε να επηρεάσει την ανάπτυξη των λεμφαδένων στο έμβρυο και να οδηγήσει σε μεταγεννητική καθυστέρηση της οδοντοφυΐας και της ανάπτυξης των οστών (βλ. παράγραφο 5.3). Το Prolia δεν συνιστάται για χρήση σε έγκυες γυναίκες.

Γαλουχία
Δεν είναι γνωστό εάν το denosumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ποντίκια knockout έδειξαν ότι η απουσία του RANKL κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση του μαζικού αδένα οδηγώντας σε μείωση της παραγωγή γάλακτος μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Prolia, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το νεογέννητο/βρέφος και το όφελος της θεραπείας με Prolia για τη γυναίκα.

Γονιμότητα
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση του denosumab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Prolia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πίνακας περίληψης ανεπιθύμητων ενεργειών
Η ασφάλεια του Prolia εκτιμήθηκε σε 10.534 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (για διάστημα έως 5 έτη) και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης II και III.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε αυτές τις κλινικές μελέτες φάσης II και III χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη κατάταξη (βλ. πίνακα 1): πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10,000) βάσει της ετήσιας συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης και κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης II και φάσης III σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	**Κατηγορία συχνότητας**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Ουρολοίμωξη Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Εκκολπωματίτιδα[1] Κυτταρίτιδα[1] Λοίμωξη του ωτός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπασβεστιαιμία[1]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ισχιαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Καταρράκτης[1]
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Όχι συχνές	Εξάνθημα Έκζεμα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Πόνος στα άκρα

[1]Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθυμήτων ενεργειών

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης II και III, παρουσιάστηκε γριπώδης συνδρομή με ρυθμό 0,006 ανά περιστατικό- χρόνο για το denosumab και 0,003 ανά περιστατικό- χρόνο για το εικονικό φάρμακο. Η διαφορά αυτή εμφανίστηκε μόνο στη συγκεντρωτική ανάλυση και όχι στη στρωματοποιημένη ανάλυση, η οποία χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των ανεπιθυμήτων ενεργειών που αναφέρθηκαν στον πίνακα 1. Δεν υπήρχαν ξεχωριστές μελέτες που να διαπιστώθηκε αυτή η διαφορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπασβεστιαιμία
Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, περίπου 0,05% των ασθενών (2 στις 4.050) παρουσίασαν μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) μετά από τη χορήγηση Prolia. Δεν αναφέρθηκε μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης III σε ασθενείς υπό ορμονικό αποκλεισμό.

Δερματικές λοιμώξεις
Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ, η συνολική συχνότητα των δερματικών λοιμώξεων ήταν παρόμοια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και του Prolia σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [1,2%, 50 στις 4.041 γυναίκες] έναντι Prolia [1,5%, 59 στις 4.050 γυναίκες]) και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό (εικονικό φάρμακο [1,7%, 14 στους 845 ασθενείς] έναντι Prolia [1,4%, 12 στους 860 ασθενείς]). Δερματικές λοιμώξεις που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο αναφέρθηκαν στο 0,1% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3 στις 4.041) έναντι 0,4% των γυναικών που έλαβαν Prolia (16 στις 4.050). Αυτά τα περιστατικά ήταν κατά κύριο λόγο κυτταρίτιδα. Οι δερματικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6%, 5 στους 845) και την ομάδα του Prolia (0,6%, 5 στους 860) στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και του προστάτη.

Οστεονέκρωση της γνάθου
Στο κλινικό πρόγραμμα της οστεονέκρωσης (8710 ασθενείς υπό θεραπεία ≥ 1 έτος), οστεονέκρωση της γνάθου αναφέρθηκε σπάνια με το Prolia (βλ. παράγραφος 4.4).

Καταρράκτης
Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT), παρατηρήθηκε δυσαναλογία στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν την εμφάνιση καταρράκτη (4,7% με το denosumab έναντι 1,2% με το εικονικό φάρμακο). Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη δυσαναλογία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης για μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Εκκολπωματίτιδα
Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης ΙΙΙ που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT), παρατηρήθηκε δυσαναλογία στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν την εμφάνιση εκκολπωματίτιδας (1,2% με το denosumab έναντι 0% με το εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα της εκκολπωματίτιδας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης για μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί
Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) ή αυτοί που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο υπασβεστιαιμίας αν δεν λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες. Το Prolia έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας δόσεις έως 180 mg κάθε 4 εβδομάδες (αθροιστικές δόσεις έως 1.080 mg σε διάστημα 6 μηνών), ενώ δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία οστικών νόσων- Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τη δομή του οστού και την επιμετάλλωση, κωδικός ATC: M05BX04

Μηχανισμός δράσης
Το denosumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) που στοχεύει και συνδέεται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με το RANKL, προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα του, του RANK, στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών και των οστεοκλαστών. Η παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης RANKL/RANK αναστέλλει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την οστική απορρόφηση τόσο στα συμπαγή όσο και στα σπογγώδη οστά.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Η θεραπεία με Prolia μείωσε γρήγορα το ρυθμό οστικής ανακατασκευής φτάνοντας στη χαμηλότερη τιμή στον ορό για τον δείκτη οστικής απορρόφησης τύπου 1 C-τελοπεπτίδια (CTX) (μείωση 85%) την 3η ημέρα, ενώ η εν λόγω μείωση διατηρήθηκε καθόλο το διάστημα μεταξύ των δόσεων. Μετά το πέρας κάθε μεσοδιαστήματος χορήγησης, η μείωση του CTX μετριάστηκε εν μέρει από τη μέγιστη μείωση του ≥ 87% σε ≥ 45% περίπου (εύρος 45-80%), δείχνοντας την αναστρεψιμότητα των επιδράσεων του Prolia στην οστική ανακατασκευή που σημειώνεται με τη μείωση των επιπέδων του στον ορό. Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν όσο συνεχιζόταν η θεραπεία. Οι δείκτες οστικής εναλλαγής έφτασαν, σε γενικές γραμμές, στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 9 μηνών μετά την τελευταία δόση. Κατά την επαναχορήγηση, η μείωση του CTX από το denosumab ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με denosumab για πρώτη φορά.

Ανοσογονικότητα
Σε κλινικές μελέτες δεν έχουν παρατηρηθεί εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του Prolia. Χρησιμοποιώντας μια ευαίσθητη ανοσολογική ανάλυση, ποσοστό < 1% των ασθενών που έλαβαν denosumab για διάστημα έως 5 έτη βρέθηκαν θετικοί σε μη εξουδετερωτικά δεσμευτικά αντισώματα χωρίς ενδείξεις μεταβολής της φαρμακοκινητικής, της τοξικότητας ή της κλινικής ανταπόκρισης.

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Prolia χορηγούμενου μια φορά στους 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (7.808 γυναίκες ηλικίας 60-91 ετών από τις οποίες 23,6% είχαν κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης) με T-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή του ολικού ισχίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -2,5 και -4,0 και μέση απόλυτη 10ετή πιθανότητα καταγμάτων 18,60% (δεκατημόρια: 7,9-32,4%) για μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα και 7,22% (δεκατημόρια: 1,4-14,9%) για κατάγματα του ισχίου. Γυναίκες οι οποίες έπασχαν από άλλες ασθένειες ή λάμβαναν θεραπείες που μπορεί να επηρεάζουν τα οστά αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη μελέτη. Οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Επίδραση στα σπονδυλικά κατάγματα
Το Prolia μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 1, 2 και 3 έτη ($p < 0,0001$) (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2 Επίδραση του Prolia στον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%)		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Prolia n = 3.902		
0-1 έτος	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 έτη	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61,79)**
0-3 έτη	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

*p < 0,0001, **p < 0,0001 – διερευνητική ανάλυση

Επίδραση στα κατάγματα του ισχίου
Το Prolia επέδειξε σχετική μείωση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου κατά 40% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 0,5%) σε διάστημα 3 ετών ($p < 0,05$). Η συχνότητα των καταγμάτων του

ισχίου ήταν 1,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 0,7% στην ομάδα του Prolia στα 3 χρόνια.

Σε μία post-hoc ανάλυση σε γυναίκες > 75 ετών, διαπιστώθηκε με το Prolia μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 62% (1,4% μείωση του απόλυτου κινδύνου, p < 0,01).

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα
Το Prolia μείωσε σημαντικά τα κατάγματα σε όλα τα είδη / όλες τις ομάδες καταγμάτων (βλ. πίνακα 3).

Πίνακας 3 Επίδραση του Prolia στον κίνδυνο κλινικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%)+		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Prolia n = 3.902		
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα[1]	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Μη σπονδυλικό κάταγμα[2]	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Μείζον μη σπονδυλικό κάταγμα[3]	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα[4]	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 *(δευτερεύον τελικό σημείο που συμπεριλήφθηκε σε πολλαπλή προσαρμογή),*
***p ≤ 0,0001
+ Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier στα 3 χρόνια.
(1) Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα.
(2) Δεν περιλαμβάνει τα κατάγματα των σπονδύλων, του κρανίου, του προσώπου, της κάτω γνάθου, του μετακαρπίου και των φαλάγγων των δακτύλων των χεριών και των ποδιών.
(3) Περιλαμβάνει τα κατάγματα της πυέλου, του άπω άκρου του μηριαίου, του εγγύς τμήματος της κνήμης, των πλευρών, του εγγύς βραχιονίου, του αντιβραχίου και του ισχίου.
(4) Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα, τα κατάγματα του ισχίου, του αντιβραχίου και του βραχιονίου, όπως ορίζονται από τον ΠΟΥ.

Σε γυναίκες με οστική πυκνότητα (BMD) του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη ≤ -2,5, το Prolia μείωσε τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 35%, μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 4,1%, p < 0,001, διερευνητική ανάλυση).

Η μείωση της συχνότητας νέων σπονδυλικών καταγμάτων, καταγμάτων του ισχίου και μη σπονδυλικών καταγμάτων από το Prolia σε διάστημα 3 ετών ήταν σταθερή ανεξαρτήτως του 10-ετούς κινδύνου κατάγματος κατά την έναρξη της αγωγής.

Επίδραση στην οστική πυκνότητα
Το Prolia αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα (BMD) σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από 1, 2 και 3 έτη. Συγκεκριμένα, σε διάστημα 3 ετών το Prolia αύξησε την οστική πυκνότητα (BMD) κατά 9,2% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 6,0% στο ολικό ισχίο, 4,8% στον αυχένα του μηριαίου, 7,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 3,5% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,1% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές p < 0,0001).

Σε κλινικές μελέτες για την εξέταση των επιδράσεων της διακοπής του Prolia, η οστική πυκνότητα (BMD) επανήλθε σχεδόν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 18 μηνών από την τελευταία δόση και παρέμεινε πάνω από αυτά που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι απαιτείται η συνεχής θεραπεία με το Prolia για τη διατήρηση της δράσης του φαρμάκου. Η επαναχορήγηση του Prolia επέφερε παρόμοια οφέλη στην οστική πυκνότητα (BMD) με αυτά που παρατηρήθηκαν όταν το Prolia χορηγήθηκε για πρώτη φορά.

Ιστολογία οστού
Εκτιμήθηκε η ιστολογία των οστών σε 62 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή χαμηλή οστική μάζα μετά από 1-3 χρόνια θεραπείας με Prolia, οι οποίες είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αλενδρονάτη. Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών και από τις δύο μελέτες έδειξαν φυσιολογική αρχιτεκτονική και ποιότητα των οστών, χωρίς ενδείξεις διαταραχών της επιμετάλλωσης, ινώδους πώρου ή ίνωσης του μυελού.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με τη στέρηση ανδρογόνων
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Prolia χορηγούμενου μια φορά στους 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε άνδρες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) (1.468 άνδρες ηλικίας 48-97 ετών) και διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (που ορίζεται ως ηλικία > 70 ετών ή < 70 ετών με T-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου < -1,0 ή ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος). Όλοι οι άνδρες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Το Prolia αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα (BMD) σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 3 χρόνια: 7,9% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 5,7% στο ολικό ισχίο, 4,9% στον αυχένα του μηριαίου, 6,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 6,9% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,7% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$). Σε μια προοπτικά προγραμματισμένη διερευνητική ανάλυση, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου, του αυχένα του μηριαίου και του τροχαντήρα του ισχίου μέσα σε 1 μόλις μήνα μετά την αρχική δόση.

Το Prolia επέδειξε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε διάστημα 1 έτους: 85% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 1,6%) στο 1 έτος, 69% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,2%) στα 2 έτη και 62% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,4%) στα 3 έτη (όλες οι τιμές $p < 0,01$).

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με τη συμπληρωματική θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Prolia χορηγούμενου μια φορά στους 6 μήνες για 2 έτη διερευνήθηκαν σε γυναίκες με μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού (252 γυναίκες ηλικίας 35-84 ετών) και T-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -1,0 και -2,5. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρωματική αγωγή ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (BMD), ενώ δεν αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων**.** Το Prolia αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα (BMD) σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 2 χρόνια: 7,6% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 4,7% στο ολικό ισχίο, 3,6% στον αυχένα του μηριαίου, 5,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 6,1% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,2% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Prolia σε όλες τις υπο-κατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία των εμμηνοπαυσιακών και άλλων περιεμμηνοπαυσιακών διαταραχών και για τη θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με θεραπεία αποκλεισμού των ορμονών του φύλου. Βλ. 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης 1,0 mg/kg, που προσεγγίζει την εγκεκριμένη δόση των 60 mg, η έκθεση βάσει της AUC ήταν 78% σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο. Για μια υποδόρια δόση 60 mg, η μέγιστη συγκέντρωση του denosumab στον ορό (C_{max}) που είναι 6 μg/ml (εύρος 1-17 μg /ml) σημειώθηκε σε 10 ημέρες (εύρος 2-28 ημέρες). Μετά τη C_{max}, τα επίπεδα ορού μειώθηκαν με χρόνο ημίσειας ζωής 26 ημερών (εύρος 6-52 ημέρες) σε διάστημα 3 μηνών (εύρος 1,5-4,5 μήνες). Στο πενήντα τρία τοις εκατό (53%) των ασθενών δεν ανιχνεύτηκαν μετρήσιμες ποσότητες denosumab 6 μήνες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Σε μελέτες κυμαινόμενης δόσης, το denosumab επέδειξε μη γραμμική, δοσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική με χαμηλότερη κάθαρση σε υψηλότερες δόσεις ή συγκεντρώσεις, αλλά σχεδόν ανάλογη με τη δόση αύξηση της έκθεσης για δόσεις 60 mg και άνω.

Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση ή μεταβολή της φαρμακοκινητικής του denosumab με το πέρασμα του χρόνου κατά τη χορήγηση πολλαπλών υποδόριων δόσεων 60 mg μια φορά στους 6 μήνες. Η φαρμακοκινητική του denosumab δεν επηρεάστηκε από το σχηματισμό δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του denosumab και ήταν παρόμοια τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η ηλικία (28-87 ετών), η φυλή και η κατάσταση της νόσου (χαμηλή οστική μάζα ή οστεοπόρωση, καρκίνος του προστάτη ή του μαστού) δεν φαίνεται επίσης να επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική του denosumab.

Παρατηρήθηκε μια τάση μεταξύ του υψηλότερου σωματικού βάρους και της χαμηλότερης έκθεσης βάσει της AUC και της C_{max}. Ωστόσο, η τάση αυτή δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική εφόσον οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις βάσει των δεικτών οστικής εναλλαγής και των αυξήσεων της οστικής πυκνότητας (BMD) παρέμειναν ίδιες σε μεγάλο εύρος σωματικού βάρους.

Το denosumab αποτελείται αποκλειστικά από αμινοξέα και υδατάνθρακες όπως η φυσική ανοσοσφαιρίνη και είναι μικρή η πιθανότητα να αποβληθεί μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός και η απέκκρισή του αναμένεται να ακολουθήσουν τις οδούς κάθαρσης των ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα τη διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

<u>Ειδικοί πληθυσμοί</u>
Σε μια μελέτη 55 ασθενών σε διάφορα στάδια νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοδιύλιση, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του denosumab.

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε γενικές γραμμές, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν απομακρύνονται μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Η φαρμακοκινητική του denosumab δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν έχει αξιολογηθεί το φαρμακοκινητικό προφίλ σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, οι δόσεις denosumab, που οδήγησαν σε 100-150 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, δεν είχαν καμία επίπτωση στην καρδιαγγειακή φυσιολογία και την ανδρική ή τη γυναικεία αναπαραγωγή, ούτε προκάλεσαν ειδική τοξικότητα στα όργανα-στόχους.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συνήθεις δοκιμασίες για την αξιολόγηση του δυναμικού γονιδιοτοξικότητας του denosumab, εφόσον τέτοιες δοκιμασίες δεν είναι σχετικές με το συγκεκριμένο μόριο. Ωστόσο, λόγω των χαρακτηριστικών του, το denosumab θεωρείται απίθανο να έχει οποιοδήποτε δυναμικό γονιδιοτοξικότητας.

Το καρκινογόνο δυναμικό του denosumab δεν έχει εκτιμηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες με ζώα.

Σε έκθεση έως 100 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη, σε μελέτες τοξικότητας κατά την ανάπτυξη πιθήκων cynomolgus, το denosumab δεν παρουσίασε ενδείξεις μείωσης της γονιμότητας των θηλυκών και βλαβών στο έμβρυο. Σε προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL, παρατηρήθηκε διαταραχή του σχηματισμού λεμφαδένων στο έμβρυο. Επίσης, σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρατηρήθηκε απουσία παραγωγής γάλακτος λόγω αναστολής της ωρίμανσης του μαζικού αδένα (ανάπτυξη κυψελοειδών και λοβιακών αδένων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης).

Σε προκλινικές μελέτες της ποιότητας των οστών σε πιθήκους υπό μακροχρόνια θεραπεία με denosumab, παρόμοια μείωση των δεικτών οστικής εναλλαγής συσχετίστηκε με βελτίωση της οστικής αντοχής και φυσιολογική ιστολογία των οστών. Τα επίπεδα ασβεστίου εμφάνισαν παροδική μείωση και τα επίπεδα παραθορμόνης παροδική αύξηση σε ωοθηκεκτομηθέντες πιθήκους που έλαβαν denosumab.

Σε αρσενικά ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν το huRANKL (ποντίκια knock-in) στα οποία προκλήθηκε κάταγμα στον φλοιό, το denosumab καθυστέρησε την εξαφάνιση του χόνδρου και την ανακατασκευή του πώρου του κατάγματος σε σύγκριση με το φάρμακο ελέγχου, αλλά η βιομηχανική αντοχή δεν επηρεάστηκε αρνητικά.

Knockout ποντίκια (βλ. παράγραφο 4.6) που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρουσίασαν μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη ανάπτυξη των οστών και μη ανατολή των δοντιών. Σε νεογέννητους αρουραίους, η αναστολή του RANKL (στόχος της θεραπείας με denosumab) με υψηλές δόσεις τεχνητής οστεοπροτεγερίνης συνδεδεμένης στο μόριο Fc (OPG-Fc) συσχετίστηκε με αναστολή της ανάπτυξης των οστών και της έκφυσης των δοντιών. Η αναστρεψιμότητα της δράσης της OPG-Fc δεν έχει εξεταστεί. Έφηβα πρωτεύοντα θηλαστικά στα οποία χορηγήθηκε denosumab σε δόσεις 27 και 150 φορές μεγαλύτερες (10 και 50 mg/kg) από την κλινική έκθεση εμφάνισαν μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες. Επομένως, η θεραπεία με denosumab μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη των οστών στα παιδιά με ανοικτές αυξητικές πλάκες και να αναστείλει την έκφυση των δοντιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ψυχρό οξικό οξύ*
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)*
Σορβιτόλη (E420)
Πολυσορβικό 20
Ύδωρ για ενέσιμα
* Το οξικό ρυθμιστικό διάλυμα σχηματίζεται με την ανάμειξη οξικού οξέος με υδροξείδιο του νατρίου.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

Το Prolia μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) για διάστημα έως 30 ημέρες στον αρχικό περιέκτη. Εφόσον βγει από το ψυγείο, πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός του διαστήματος των 30 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Μην ανακινείτε έντονα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα ml διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης από γυαλί τύπου I με βελόνα από ανοξείδωτο ατσάλι διαμέτρου 27 G με ή χωρίς μηχανισμό κάλυψης βελόνας.

Το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ξηρό φυσικό ελαστικό, που είναι ένα παράγωγο του λάτεξ (βλ. παράγραφο 4.4).

Συσκευασία της μίας προγεμισμένης σύριγγας, με κυψέλη (προγεμισμένη σύριγγα με ή χωρίς μηχανισμό κάλυψης βελόνας) ή χωρίς κυψέλη (προγεμισμένη σύριγγα μόνο).

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του Prolia πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν περιέχει σωματίδια είναι νεφελώδες, ή αποχρωματισμένο. Μην ανακινείτε έντονα. Για να αποφύγετε τη δυσφορία στο σημείο της ένεσης, αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) πριν από την ένεση και εγχύστε αργά. Εγχύστε όλο το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας. Τυχόν ποσότητα φαρμακευτικού προϊόντος που απομένει στην προγεμισμένη σύριγγα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prolia 60 mg ενέσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 60 mg denosumab σε 1 ml διαλύματος (60 mg/ml).

Το denosumab είναι ένα ανθρώπινο IgG2 μονοκλωνικό αντίσωμα που παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχα που είναι γνωστό ότι έχουν αναγνωρισμένη δράση:
Κάθε ml διαλύματος περιέχει 47 mg σορβιτόλης (E420) (βλ. παράγραφο 4.4).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).
Διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα που μπορεί να περιέχει λίγα μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Το Prolia μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων του ισχίου.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με ορμονικό αποκλεισμό σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1). Σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό, το Prolia μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

<u>Δοσολογία</u>
Η συνιστώμενη δόση του Prolia είναι 60 mg χορηγούμενη ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μια φορά στους 6 μήνες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το πίσω μέρος του βραχίονα.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία
Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του denosumab δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας ≥ 65 ετών)
Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Παιδιατρικός πληθυσμός
Το Prolia δεν συνιστάται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18 ετών) καθώς δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά του σε αυτούς τους ασθενείς. Η αναστολή του RANK/RANK ligand (RANKL) σε μελέτες με πειραματόζωα συνδέθηκε με την αναστολή της ανάπτυξης του οστού και την έλλειψη ανατολής δοντιών (βλ. επίσης παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης
Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται από ένα άτομο που έχει εκπαιδευτεί επαρκώς σε τεχνικές ένεσης. Για υποδόρια χρήση.

Οι οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπασβεστιαιμία (βλ. παράγραφο 4.4).

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D
Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε όλους τους ασθενείς.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση
Η υπασβεστιαιμία πρέπει να διορθώνεται με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν από την έναρξη της θεραπείας. Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) ή αυτοί οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο υπασβεστιαιμίας. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου στους ασθενείς με προδιάθεση για υπασβεστιαιμία.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Prolia μπορεί να εμφανίσουν λοιμώξεις του δέρματος (κυρίως κυτταρίτιδα) που οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια αν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα κυτταρίτιδας.

Έχει αναφερθεί οστεονέκρωση της γνάθου σε ασθενείς που λάμβαναν denosumab ή διφωσφονικά, μια άλλη κατηγορία αντιαπορροφητικών φαρμάκων. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούσαν ασθενείς με καρκίνο, ενώ κάποιες άλλες αφορούσαν ασθενείς με οστεοπόρωση.

Οστεονέκρωση της γνάθου έχει αναφερθεί σπάνια σε κλινικές μελέτες με ασθενείς που λάμβαναν denosumab σε δόσεις των 60 mg κάθε 6 μήνες για οστεοπόρωση..

Έχουν επίσης γίνει αναφορές οστεονέκρωσης της γνάθου σε κλινικές μελέτες με ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο οι οποίοι λάμβαναν denosumab στην υπό μελέτη δόση των 120 mg μια φορά το μήνα. Γνωστοί παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης της γνάθου περιλαμβάνουν διάγνωση καρκίνου με οστικές βλάβες, συγχορηγούμενες θεραπείες (π.χ., χημειοθεραπεία, αντιαγγειογενετικά βιολογικά φάρμακα, κορτικοστεροειδή, ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου), κακή στοματική υγιεινή, εξαγωγές οδόντων και συννοσηρότητες (π.χ., προϋπάρχουσα οδοντική νόσος, αναιμία, διαταραχές της πηκτικότητας, λοίμωξη) και προηγηθείσα θεραπεία σε διφωσφονικά.

Οδοντιατρικός έλεγχος με κατάλληλη προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση θα πρέπει να εξετασθεί πριν από τη θεραπεία με Prolia σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου. Όταν αυτοί οι ασθενείς είναι σε αγωγή θα πρέπει να αποφεύγουν τις επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Prolia, οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή. Για τους ασθενείς που αναπτύσσουν οστεονέκρωση της γνάθου ενώ είναι σε θεραπεία με Prolia, η χειρουργική επέμβαση στα δόντια μπορεί να επιδεινώσει την κατάσταση. Αν προκληθεί

οστεονέκρωση της γνάθου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Prolia, θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κλινική κρίση και το σχέδιο αντιμετώπισης κάθε ασθενή να καθοδηγείται με βάση την εκτίμηση του ατομικού οφέλους/κινδύνου.

Προειδοποιήσεις για τα έκδοχα
Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούν το Prolia.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 60 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου".

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη συγχορήγηση denosumab και θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνα), ωστόσο, η πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης θεωρείται χαμηλή.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική του denosumab δεν επηρεάστηκαν από την προηγούμενη θεραπεία με αλενδρονάτη, βάσει των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από μία μελέτη μετάβασης (από αλενδρονάτη σε denosumab).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση
Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με τη χρήση του Prolia σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς στους οποίους έχει ανασταλεί ο RANKL με γονιδιακή μετακίνηση ("knockout ποντικός"), μελέτες έδειξαν ότι η απουσία του RANKL (που είναι ο στόχος του denosumab – βλ. παράγραφο 5.1) θα μπορούσε να επηρεάσει την ανάπτυξη των λεμφαδένων στο έμβρυο και να οδηγήσει σε μεταγεννητική καθυστέρηση της οδοντοφυΐας και της ανάπτυξης των οστών (βλ. παράγραφο 5.3). Το Prolia δεν συνιστάται για χρήση σε έγκυες γυναίκες.

Γαλουχία
Δεν είναι γνωστό εάν το denosumab απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ποντίκια knockout έδειξαν ότι η απουσία του RANKL κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση του μαζικού αδένα οδηγώντας σε μείωση της παραγωγή γάλακτος μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με Prolia, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το νεογέννητο/βρέφος και το όφελος της θεραπείας με Prolia για τη γυναίκα.

Γονιμότητα
Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την επίδραση του denosumab στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Prolia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πίνακας περίληψης ανεπιθύμητων ενεργειών
Η ασφάλεια του Prolia εκτιμήθηκε σε 10.534 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (για διάστημα έως 5 έτη) και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης II και III.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών που αναφέρθηκαν σε αυτές τις κλινικές μελέτες φάσης ΙΙ και ΙΙΙ χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη κατάταξη (βλ. πίνακα 1): πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10,000) βάσει της ετήσιας συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης και κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης ΙΙ και φάσης ΙΙΙ σε γυναίκες με μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό

Κατηγορία οργανικού συστήματος σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	**Κατηγορία συχνότητας**	**Ανεπιθύμητη ενέργεια**
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Ουρολοίμωξη Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος Εκκολπωματίτιδα[1] Κυτταρίτιδα[1] Λοίμωξη του ωτός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ σπάνιες	Υπασβεστιαιμία[1]
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ισχιαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Καταρράκτης[1]
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Δυσκοιλιότητα
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Όχι συχνές	Εξάνθημα Έκζεμα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Πόνος στα άκρα

[1]Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθυμήτων ενεργειών

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης ΙΙ και ΙΙΙ, παρουσιάστηκε γριπώδης συνδρομή με ρυθμό 0,006 ανά περιστατικό- χρόνο για το denosumab και 0,003 ανά περιστατικό- χρόνο για το εικονικό φάρμακο. Η διαφορά αυτή εμφανίστηκε μόνο στη συγκεντρωτική ανάλυση και όχι στη στρωματοποιημένη ανάλυση, η οποία χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό των ανεπιθυμήτων ενεργειών που αναφέρθηκαν στον πίνακα 1. Δεν υπήρχαν ξεχωριστές μελέτες που να διαπιστώθηκε αυτή η διαφορά.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπασβεστιαιμία
Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, περίπου 0,05% των ασθενών (2 στις 4.050) παρουσίασαν μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) μετά από τη χορήγηση Prolia. Δεν αναφέρθηκε μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ σε ασθενείς υπό ορμονικό αποκλεισμό.

Δερματικές λοιμώξεις
Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ, η συνολική συχνότητα των δερματικών λοιμώξεων ήταν παρόμοια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και του Prolia σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [1,2%, 50 στις 4.041 γυναίκες] έναντι Prolia [1,5%, 59 στις 4.050 γυναίκες]) και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό (εικονικό φάρμακο [1,7%, 14 στους 845 ασθενείς] έναντι Prolia [1,4%, 12 στους 860 ασθενείς]). Δερματικές λοιμώξεις που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο

αναφέρθηκαν στο 0,1% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3 στις 4.041) έναντι 0,4% των γυναικών που έλαβαν Prolia (16 στις 4.050). Αυτά τα περιστατικά ήταν κατά κύριο λόγο κυτταρίτιδα. Οι δερματικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6%, 5 στους 845) και την ομάδα του Prolia (0,6%, 5 στους 860) στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και του προστάτη.

Οστεονέκρωση της γνάθου
Στο κλινικό πρόγραμμα της οστεονέκρωσης (8710 ασθενείς υπό θεραπεία ≥ 1 έτος), οστεονέκρωση της γνάθου αναφέρθηκε σπάνια με το Prolia (βλ. παράγραφος 4.4).

Καταρράκτης
Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT), παρατηρήθηκε δυσαναλογία στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν την εμφάνιση καταρράκτη (4,7% με το denosumab έναντι 1,2% με το εικονικό φάρμακο). Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη δυσαναλογία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης για μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Εκκολπωματίτιδα
Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή φάσης III που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT), παρατηρήθηκε δυσαναλογία στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν την εμφάνιση εκκολπωματίτιδας (1,2% με το denosumab έναντι 0% με το εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα της εκκολπωματίτιδας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση και σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης για μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί
Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/λεπτό) ή αυτοί που υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο υπασβεστιαιμίας αν δεν λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλ. παράγραφο 4.4).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες. Το Prolia έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας δόσεις έως 180 mg κάθε 4 εβδομάδες (αθροιστικές δόσεις έως 1.080 mg σε διάστημα 6 μηνών), ενώ δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για τη θεραπεία οστικών νόσων- Άλλα φάρμακα που επηρεάζουν τη δομή του οστού και την επιμετάλλωση, κωδικός ATC: M05BX04

Μηχανισμός δράσης
Το denosumab είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) που στοχεύει και συνδέεται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με το RANKL, προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα του, του RANK, στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών και των οστεοκλαστών. Η παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης RANKL/RANK αναστέλλει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την οστική απορρόφηση τόσο στα συμπαγή όσο και στα σπογγώδη οστά.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις
Η θεραπεία με Prolia μείωσε γρήγορα το ρυθμό οστικής ανακατασκευής φτάνοντας στη χαμηλότερη τιμή στον ορό για τον δείκτη οστικής απορρόφησης τύπου 1 C-τελοπεπτίδια (CTX) (μείωση 85%) την 3η ημέρα, ενώ η εν λόγω μείωση διατηρήθηκε καθόλο το διάστημα μεταξύ των δόσεων. Μετά το πέρας κάθε μεσοδιαστήματος χορήγησης, η μείωση του CTX μετριάστηκε εν μέρει από τη μέγιστη μείωση του ≥ 87% σε ≥ 45% περίπου (εύρος 45-80%), δείχνοντας την αναστρεψιμότητα των επιδράσεων του Prolia στην οστική ανακατασκευή που σημειώνεται με τη μείωση των επιπέδων του στον ορό. Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν όσο συνεχιζόταν η θεραπεία. Οι δείκτες οστικής εναλλαγής έφτασαν, σε γενικές γραμμές, στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 9 μηνών μετά την τελευταία δόση. Κατά την επαναχορήγηση, η μείωση του CTX από το denosumab ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με denosumab για πρώτη φορά.

Ανοσογονικότητα
Σε κλινικές μελέτες δεν έχουν παρατηρηθεί εξουδετερωτικά αντισώματα έναντι του Prolia. Χρησιμοποιώντας μια ευαίσθητη ανοσολογική ανάλυση, ποσοστό < 1% των ασθενών που έλαβαν denosumab για διάστημα έως 5 έτη βρέθηκαν θετικοί σε μη εξουδετερωτικά δεσμευτικά αντισώματα χωρίς ενδείξεις μεταβολής της φαρμακοκινητικής, της τοξικότητας ή της κλινικής ανταπόκρισης.

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Prolia χορηγούμενου μια φορά στους 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (7.808 γυναίκες ηλικίας 60-91 ετών από τις οποίες 23,6% είχαν κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης) με T-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή του ολικού ισχίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -2,5 και -4,0 και μέση απόλυτη 10 ετή πιθανότητα καταγμάτων 18,60% (δεκατημόρια: 7,9-32,4%) για μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα και 7,22% (δεκατημόρια: 1,4-14,9%) για κατάγματα του ισχίου. Γυναίκες οι οποίες έπασχαν από άλλες ασθένειες ή λάμβαναν θεραπείες που μπορεί να επηρεάζουν τα οστά αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη μελέτη. Οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Επίδραση στα σπονδυλικά κατάγματα
Το Prolia μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 1, 2 και 3 έτη ($p < 0,0001$) (βλ. πίνακα 2).

Πίνακας 2 Επίδραση του Prolia στον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%)		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Prolia n = 3.902		
0-1 έτος	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 έτη	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61,79)**
0-3 έτη	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

*p < 0,0001, **p < 0,0001 – διερευνητική ανάλυση

Επίδραση στα κατάγματα του ισχίου
Το Prolia επέδειξε σχετική μείωση του κινδύνου κατάγματος του ισχίου κατά 40% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 0,5%) σε διάστημα 3 ετών ($p < 0,05$). Η συχνότητα των καταγμάτων του ισχίου ήταν 1,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 0,7% στην ομάδα του Prolia στα 3 χρόνια.

Σε μία post-hoc ανάλυση σε γυναίκες > 75 ετών, διαπιστώθηκε με το Prolia μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 62% (1,4% μείωση του απόλυτου κινδύνου, $p < 0,01$).

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα
Το Prolia μείωσε σημαντικά τα κατάγματα σε όλα τα είδη / όλες τις ομάδες καταγμάτων (βλ. πίνακα 3).

Πίνακας 3 Επίδραση του Prolia στον κίνδυνο κλινικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%)+		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Prolia n = 3.902		
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα[1]	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Μη σπονδυλικό κάταγμα[2]	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Μείζον μη σπονδυλικό κάταγμα[3]	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα[4]	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 *(δευτερεύον τελικό σημείο που συμπεριλήφθηκε σε πολλαπλή προσαρμογή),*
***p ≤ 0,0001
+ Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier στα 3 χρόνια.
(1) Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά και μη σπονδυλικά κατάγματα.
(2) Δεν περιλαμβάνει τα κατάγματα των σπονδύλων, του κρανίου, του προσώπου, της κάτω γνάθου, του μετακαρπίου και των φαλάγγων των δακτύλων των χεριών και των ποδιών.
(3) Περιλαμβάνει τα κατάγματα της πυέλου, του άπω άκρου του μηριαίου, του εγγύς τμήματος της κνήμης, των πλευρών, του εγγύς βραχιονίου, του αντιβραχίου και του ισχίου.
(4) Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα, τα κατάγματα του ισχίου, του αντιβραχίου και του βραχιονίου, όπως ορίζονται από τον ΠΟΥ.

Σε γυναίκες με οστική πυκνότητα (BMD) του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη ≤ -2,5, το Prolia μείωσε τον κίνδυνο μη σπονδυλικών καταγμάτων (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 35%, μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 4,1%, p < 0,001, διερευνητική ανάλυση).

Η μείωση της συχνότητας νέων σπονδυλικών καταγμάτων, καταγμάτων του ισχίου και μη σπονδυλικών καταγμάτων από το Prolia σε διάστημα 3 ετών ήταν σταθερή ανεξαρτήτως του 10-ετούς κινδύνου κατάγματος κατά την έναρξη της αγωγής.

Επίδραση στην οστική πυκνότητα
Το Prolia αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα (BMD) σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από 1, 2 και 3 έτη. Συγκεκριμένα, σε διάστημα 3 ετών το Prolia αύξησε την οστική πυκνότητα (BMD) κατά 9,2% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 6,0% στο ολικό ισχίο, 4,8% στον αυχένα του μηριαίου, 7,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 3,5% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,1% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές p < 0,0001).

Σε κλινικές μελέτες για την εξέταση των επιδράσεων της διακοπής του Prolia, η οστική πυκνότητα (BMD)επανήλθε σχεδόν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 18 μηνών από την τελευταία δόση και παρέμεινε πάνω από αυτά που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι απαιτείται η συνεχής θεραπεία με το Prolia για τη διατήρηση της δράσης του φαρμάκου. Η επαναχορήγηση του Prolia επέφερε παρόμοια οφέλη στην οστική πυκνότητα (BMD) με αυτά που παρατηρήθηκαν όταν το Prolia χορηγήθηκε για πρώτη φορά.

Ιστολογία οστού
Εκτιμήθηκε η ιστολογία των οστών σε 62 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή χαμηλή οστική μάζα μετά από 1-3 χρόνια θεραπείας με Prolia, οι οποίες είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αλενδρονάτη. Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών και από τις δύο μελέτες έδειξαν φυσιολογική

αρχιτεκτονική και ποιότητα των οστών, χωρίς ενδείξεις διαταραχών της επιμετάλλωσης, ινώδους πώρου ή ίνωσης του μυελού.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με τη στέρηση ανδρογόνων
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Prolia χορηγούμενου μια φορά στους 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε άνδρες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) (1.468 άνδρες ηλικίας 48-97 ετών) και διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (που ορίζεται ως ηλικία > 70 ετών ή < 70 ετών με T-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου < -1,0 ή ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος). Όλοι οι άνδρες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Το Prolia αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα (BMD) σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 3 χρόνια: 7,9% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 5,7% στο ολικό ισχίο, 4,9% στον αυχένα του μηριαίου, 6,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 6,9% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,7% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$). Σε μια προοπτικά προγραμματισμένη διερευνητική ανάλυση, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου, του αυχένα του μηριαίου και του τροχαντήρα του ισχίου μέσα σε 1 μόλις μήνα μετά την αρχική δόση.

Το Prolia επέδειξε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων σε διάστημα 1 έτους: 85% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 1,6%) στο 1 έτος, 69% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,2%) στα 2 έτη και 62% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,4%) στα 3 έτη (όλες οι τιμές $p < 0,01$).

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με τη συμπληρωματική θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης
Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Prolia χορηγούμενου μια φορά στους 6 μήνες για 2 έτη διερευνήθηκαν σε γυναίκες με μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού (252 γυναίκες ηλικίας 35-84 ετών) και T-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -1,0 και -2,5. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρωματική αγωγή ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της οστικής πυκνότητας στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (BMD), ενώ δεν αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων**.** Το Prolia αύξησε σημαντικά την οστική πυκνότητα (BMD) σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 2 χρόνια: 7,6% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 4,7% στο ολικό ισχίο, 3,6% στον αυχένα του μηριαίου, 5,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 6,1% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,2% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Prolia σε όλες τις υπο-κατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία των εμμηνοπαυσιακών και άλλων περιεμμηνοπαυσιακών διαταραχών και για τη θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με θεραπεία αποκλεισμού των ορμονών του φύλου. Βλ. 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης 1,0 mg/kg, που προσεγγίζει την εγκεκριμένη δόση των 60 mg, η έκθεση βάσει της AUC ήταν 78% σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο. Για μια υποδόρια δόση 60 mg, η μέγιστη συγκέντρωση του denosumab στον ορό (C_{max}) που είναι 6 μg/ml (εύρος 1-17 μg /ml) σημειώθηκε σε 10 ημέρες (εύρος 2-28 ημέρες). Μετά τη C_{max}, τα επίπεδα ορού μειώθηκαν με χρόνο ημίσειας ζωής 26 ημερών (εύρος 6-52 ημέρες) σε διάστημα

3 μηνών (εύρος 1,5-4,5 μήνες). Στο 53% των ασθενών δεν ανιχνεύτηκαν μετρήσιμες ποσότητες denosumab 6 μήνες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Σε μελέτες κυμαινόμενης δόσης, το denosumab επέδειξε μη γραμμική, δοσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική με χαμηλότερη κάθαρση σε υψηλότερες δόσεις ή συγκεντρώσεις, αλλά σχεδόν ανάλογη με τη δόση αύξηση της έκθεσης για δόσεις 60 mg και άνω.

Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση ή μεταβολή της φαρμακοκινητικής του denosumab με το πέρασμα του χρόνου κατά τη χορήγηση πολλαπλών υποδόριων δόσεων 60 mg μια φορά στους 6 μήνες. Η φαρμακοκινητική του denosumab δεν επηρεάστηκε από το σχηματισμό δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι του denosumab και ήταν παρόμοια τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Η ηλικία (28-87 ετών), η φυλή και η κατάσταση της νόσου (χαμηλή οστική μάζα ή οστεοπόρωση, καρκίνος του προστάτη ή του μαστού) δεν φαίνεται επίσης να επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική του denosumab.

Παρατηρήθηκε μια τάση μεταξύ του υψηλότερου σωματικού βάρους και της χαμηλότερης έκθεσης βάσει της AUC και της C_{max}. Ωστόσο, η τάση αυτή δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική εφόσον οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις βάσει των δεικτών οστικής εναλλαγής και των αυξήσεων της οστικής πυκνότητας (BMD) παρέμειναν ίδιες σε μεγάλο εύρος βάρους.

Το denosumab αποτελείται αποκλειστικά από αμινοξέα και υδατάνθρακες όπως η φυσική ανοσοσφαιρίνη και είναι μικρή η πιθανότητα να αποβληθεί μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός και η απέκκρισή του αναμένεται να ακολουθήσουν τις οδούς κάθαρσης των ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα τη διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

Ειδικοί πληθυσμοί
Σε μια μελέτη 55 ασθενών σε διάφορα στάδια νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό αιμοδιύλιση, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του denosumab.

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε γενικές γραμμές, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν απομακρύνονται μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Η φαρμακοκινητική του denosumab δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την ηπατική δυσλειτουργία.

Δεν έχει αξιολογηθεί το φαρμακοκινητικό προφίλ σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, οι δόσεις denosumab, που οδήγησαν σε 100-150 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση, δεν είχαν καμία επίπτωση στην καρδιαγγειακή φυσιολογία και την ανδρική ή τη γυναικεία αναπαραγωγή, ούτε προκάλεσαν ειδική τοξικότητα στα όργανα-στόχους.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συνήθεις δοκιμασίες για την αξιολόγηση του δυναμικού γονιδιοτοξικότητας του denosumab, εφόσον τέτοιες δοκιμασίες δεν είναι σχετικές με το συγκεκριμένο μόριο. Ωστόσο, λόγω των χαρακτηριστικών του, το denosumab θεωρείται απίθανο να έχει οποιοδήποτε δυναμικό γονιδιοτοξικότητας.

Το καρκινογόνο δυναμικό του denosumab δεν έχει εκτιμηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες με ζώα.

Σε έκθεση έως 100 φορές υψηλότερη από την ανθρώπινη, σε μελέτες τοξικότητας κατά την ανάπτυξη πιθήκων cynomolgus, το denosumab δεν παρουσίασε ενδείξεις μείωσης της γονιμότητας των θηλυκών και βλαβών στο έμβρυο. Σε προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL, παρατηρήθηκε διαταραχή του σχηματισμού λεμφαδένων στο έμβρυο. Επίσης, σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρατηρήθηκε

απουσία παραγωγής γάλακτος λόγω αναστολής της ωρίμανσης του μαζικού αδένα (ανάπτυξη κυψελοειδών και λοβιακών αδένων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης).

Σε προκλινικές μελέτες της ποιότητας των οστών σε πιθήκους υπό μακροχρόνια θεραπεία με denosumab, παρόμοια μείωση των δεικτών οστικής εναλλαγής συσχετίστηκε με βελτίωση της οστικής αντοχής και φυσιολογική ιστολογία των οστών. Τα επίπεδα ασβεστίου εμφάνισαν παροδική μείωση και τα επίπεδα παραθορμόνης παροδική αύξηση σε ωοθηκεκτομηθέντες πιθήκους που έλαβαν denosumab.

Σε αρσενικά ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν το huRANKL (ποντίκια knock-in) στα οποία προκλήθηκε κάταγμα στον φλοιό, το denosumab καθυστέρησε την εξαφάνιση του χόνδρου και την ανακατασκευή του πώρου του κατάγματος σε σύγκριση με το φάρμακο ελέγχου, αλλά η βιομηχανική αντοχή δεν επηρεάστηκε αρνητικά.

Knockout ποντίκια (βλ. παράγραφο 4.6) που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρουσίασαν μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη ανάπτυξη των οστών και μη ανατολή των δοντιών. Σε νεογέννητους αρουραίους, η αναστολή του RANKL (στόχος της θεραπείας με denosumab) με υψηλές δόσεις τεχνητής οστεοπροτεγερίνης συνδεδεμένης στο μόριο Fc (OPG-Fc) συσχετίστηκε με αναστολή της ανάπτυξης των οστών και της έκφυσης των δοντιών. Η αναστρεψιμότητα της δράσης της OPG-Fc δεν έχει εξεταστεί. Έφηβα πρωτεύοντα θηλαστικά στα οποία χορηγήθηκε denosumab σε δόσεις 27 και 150 φορές μεγαλύτερες (10 και 50 mg/kg) από την κλινική έκθεση εμφάνισαν μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες. Επομένως, η θεραπεία με denosumab μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη των οστών στα παιδιά με ανοικτούς αυξητικές πλάκες και να αναστείλει την έκφυση των δοντιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ψυχρό οξικό οξύ*
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)*
Σορβιτόλη (E420)
Ύδωρ για ενέσιμα
* Το οξικό ρυθμιστικό διάλυμα σχηματίζεται με την ανάμειξη οξικού οξέος με υδροξείδιο του νατρίου.

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

30 μήνες.

Το Prolia μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) για διάστημα έως 30 ημέρες στον αρχικό περιέκτη. Εφόσον βγει από το ψυγείο, πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός του διαστήματος των 30 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
Μην ανακινείτε έντονα.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα ml διαλύματος σε φιαλίδιο μιας χρήσης από γυαλί τύπου I με ελαστομερές πώμα επικαλυμμένο με φθοριοπολυμερές και αποσπώμενο καπάκι αλουμινίου.

Συσκευασία του ενός φιαλιδίου

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα του Prolia πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Το διάλυμα μπορεί να περιέχει ίχνη από ημιδιαφανή ως λευκά σωματίδια πρωτεΐνης. Μην χρησιμοποιείτε το διάλυμα εάν είναι νεφελώδες, ή αποχρωματισμένο. Μην ανακινείτε έντονα. Για να αποφύγετε τη δυσφορία στο σημείο της ένεσης, αφήστε το φιαλίδιο να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) πριν από την ένεση και εγχύστε αργά. Εγχύστε όλο το περιεχόμενο του φιαλιδίου. Τυχόν ποσότητα φαρμακευτικού προϊόντος που απομένει στο φιαλίδιο θα πρέπει να απορρίπτεται.

Για τη χορήγηση του denosumab συστήνεται βελόνα 27 gauge. Να μην επανεισέρχεται στο φιαλίδιο.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Β. ΟΡΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ, ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Amgen Inc.
4000 Nelson Road, Longmont, CO 80503
Ηνωμένες Πολιτείες

Amgen Inc.
5550 Airport Boulevard, Boulder, CO 80301
Ηνωμένες Πολιτείες

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive,
Thousand Oaks, CA 91320
Ηνωμένες Πολιτείες

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6,
Juncos, PR 00777-4060
Πουέρτο Ρίκο

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Β. ΟΙ ΟΡΟΙ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **ΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΠΟΥ ΒΑΡΥΝΟΥΝ ΤΟΝ ΚΑΤΟΧΟ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

- **ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΟΣΟΝ ΑΦΟΡΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ**

Δεν εφαρμόζεται.

- **ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ**

Σύστημα Φαρμακοεπαγρύπνησης
Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας πρέπει να διασφαλίσει ότι το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως περιγράφεται στην έκδοση 3.3 που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.1. της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας, έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί πριν και κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας του προϊόντος στην αγορά.

Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας δεσμεύεται να διεξάγει τις μελέτες και τις επιπρόσθετες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης, έτσι όπως συμφωνήθηκε στην έκδοση 1.3 του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ) με ημερομηνία 03 Δεκεμβρίου 2009, που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2. της Αίτησης για χορήγηση Άδειας Κυκλοφορίας, και οποιεσδήποτε επακόλουθες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ όπως συμφωνήθηκαν από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP).

Σύμφωνα με την Κατευθυντήρια γραμμή της CHMP για τα Συστήματα Διαχείρισης Κινδύνου για φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, κάθε επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατίθεται ταυτόχρονα με την επόμενη Έκθεση Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφαλείας (ΕΠΠΑ).

Επιπρόσθετα, το επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Όταν λαμβάνονται νέες πληροφορίες που μπορεί να έχουν επίδραση στην τρέχουσα Προδιαγραφή Ασφάλειας, στο Σχέδιο Φαρμακοεπαγρύπνησης ή στις δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου
- Εντός 60 ημερών από τη λήψη ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου)
- Μετά από αίτημα του EMEA.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prolia 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
denosumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml που περιέχει 60 mg denosumab (60 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ψυχρό οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (Ε420), πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
Μία προγεμισμένη σύριγγα με αυτόματο μηχανισμό κάλυψης βελόνας.
Μία προγεμισμένη σύριγγα.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε έντονα.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/0/00/000/000

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Prolia

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ

ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ ΣΕ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prolia 60 mg ένεση
denosumab

2. ΟΝΟΜΑ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Amgen Europe B.V.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

SC

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (ΧΩΡΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Prolia 60 mg ένεση
denosumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (ΣΕ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Prolia 60 mg
denosumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Prolia 60 mg ενέσιμο διάλυμα
denosumab

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Φιαλίδιο 1 ml που περιέχει 60 mg denosumab (60 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Ψυχρό οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (Ε420) και ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα
Ένα φιαλίδιο.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δε βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Μην ανακινείτε έντονα.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/0/00/000/000

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Prolia

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Prolia 60 mg ένεση
denosumab
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΣΤΑ ΑΥΤΟΚΟΛΛΗΤΑ ΥΠΕΝΘΥΜΙΣΗΣ (περιελαμβάνονται στη συσκευασία)

Επόμενη ένεση

Prolia 60 mg ένεση
denosumab

SC

Κάθε 6 μήνες

Amgen Europe B.V.

<…./…./…>

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Prolia 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
denosumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:
1. Τι είναι το Prolia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Prolia
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Prolia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Prolia
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ PROLIA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Τι είναι το Prolia και πώς δρα

Το Prolia περιέχει denosumab, μια πρωτεΐνη (μονοκλωνικό αντίσωμα) που παρεμβαίνει στη δράση μιας άλλης πρωτεΐνης για τη θεραπεία της οστικής απώλειας και της οστεοπόρωσης. Η θεραπεία με Prolia κάνει τα οστά πιο ανθεκτικά και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καταγμάτων.

Τα οστά είναι ένας ζωντανός ιστός που ανανεώνεται συνεχώς. Τα οιστρογόνα βοηθούν στη διατήρηση της υγείας των οστών. Μετά την εμμηνόπαυση, τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται, γεγονός που μπορεί να κάνει τα οστά λεπτά και εύθραυστα. Αυτό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μια πάθηση που ονομάζεται οστεοπόρωση. Πολλές γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση δεν έχουν συμπτώματα, αλλά κινδυνεύουν παρόλα αυτά να υποστούν κάταγμα, κυρίως στη σπονδυλική στήλη, στα ισχία και στους καρπούς.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις ή τα φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων ή τεστοστερόνης και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη μπορούν επίσης να προκαλέσουν οστική απώλεια. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα οστά να γίνονται πιο αδύναμα και να σπάνε πιο εύκολα.

Γιατί χρησιμοποιείται το Prolia

Το Prolia χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- της οστεοπόρωσης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (μετεμμηνοπαυσιακές) μειώνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης, μη σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων του ισχίου.
- της οστικής απώλειας που προκαλείται από τη μείωση των επιπέδων ορμονών (τεστοστερόνης), η οποία οφείλεται σε χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PROLIA

Μην χρησιμοποιήσετε το Prolia

- αν έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστιαιμία).
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο denosumab ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Prolia.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Prolia

Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος, κυρίως στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία (κυτταρίτιδα) και πιθανόν συμπτώματα πυρετού κατά το διάστημα που λαμβάνετε Prolia.

Παρακαλούμε ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε αλλεργία στο λάτεξ (το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας περιέχει ένα παράγωγο του λάτεξ).

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε ποτέ σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς, νεφρική ανεπάρκεια ή αν χρειάστηκε να υποβληθείτε σε αιμοκάθαρση.

Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Prolia. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με το γιατρό σας.

Πριν ξεκινήσετε την αγωγή με Prolia, είναι απαραίτητο να εξεταστείτε από οδοντίατρο εάν πάσχετε από καρκίνο, υποβάλλεστε σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, λαμβάνετε κορτικοστεροειδή, δεν παρακολουθείστε τακτικά από οδοντίατρο ή πάσχετε από ουλίτιδα.

Αν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση, να ενημερώσετε τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε Prolia.

Είναι σημαντικό να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή όταν λαμβάνετε θεραπεία με Prolia.

Το Prolia δεν συνιστάται για παιδιά κάτω των 18 ετών. Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του Prolia σε παιδιά και εφήβους.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή.

Κύηση και θηλασμός

Το Prolia δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους. Πρέπει οπωσδήποτε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι ενδεχομένως να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Η χρήση του Prolia δεν συνιστάται αν είστε έγκυος.

Δεν είναι γνωστό εάν το Prolia απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε το θηλασμό ή τη θεραπεία με Prolia λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του Prolia για τη μητέρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Prolia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Prolia

Εάν έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα

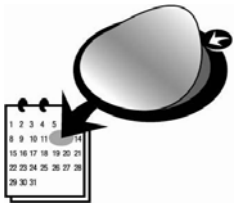
Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα (σορβιτόλη Ε420), ενημερώστε τον πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν βρίσκεστε σε δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 60 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου".

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PROLIA

Η συνήθης δόση είναι μία προγεμισμένη σύριγγα των 60 mg χορηγούμενη μια φορά στους 6 μήνες με εφάπαξ υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα). Τα καλύτερα σημεία για να κάνετε ένεση είναι το επάνω μέρος των μηρών σας και η κοιλιακή χώρα. Αν σας κάνει την ένεση κάποιος άλλος, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την εξωτερική πλευρά των μπράτσων σας. Κάθε συσκευασία Prolia περιέχει μια κάρτα υπενθύμισης με αυτοκόλλητα που μπορούν να αφαιρεθούν από το κουτί. Χρησιμοποιείστε τα αφαιρούμενα αυτοκόλλητα για να σημειώσετε την ημερομηνία της επόμενης ένεσης στο προσωπικό σας ημερολόγιο και/ή την κάρτα υπενθύμισης για να κρατάτε αρχείο με τις ημερομηνίες των επόμενων ενέσεων.



Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Prolia. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι θα ήταν καλύτερο να κάνετε την ένεση του Prolia εσείς οι ίδιοι ή το άτομο που σας φροντίζει. Ο γιατρός ή κάποιος επαγγελματίας υγείας θα δείξουν σε σας ή στο άτομο που σας φροντίζει πώς να κάνετε την ένεση του Prolia. Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με την ένεση του Prolia, διαβάστε τη σχετική ενότητα στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών.

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση του Prolia

Εάν ξεχάσετε κάποια δόση του Prolia, η ένεση πρέπει να γίνει το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, οι ενέσεις πρέπει να προγραμματίζονται κάθε 6 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Prolia

Για να αποκομίσετε το μεγαλύτερο δυνατό όφελος από τη θεραπεία σας, πρέπει να χρησιμοποιείτε το Prolia για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό σας προτού αποφασίσετε να διακόψετε τη θεραπεία.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όχι συχνά, ασθενείς που λαμβάνουν Prolia, μπορεί να εμφανίσουν δερματικές λοιμώξεις (κυρίως κυτταρίτιδα). **Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως** αν παρουσιάσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε σε αγωγή με Prolia: ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος, κυρίως στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία και πιθανόν συμπτώματα πυρετού.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Prolia μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.
Η συχνότητα εμφάνισης των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται στη συνέχεια ορίζεται με βάση την ακόλουθη κατάταξη:

Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)
Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 στους 100 χρήστες)
Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 στους 1.000 χρήστες)
Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 στους 10.000 χρήστες)
Πολύ σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10.000 χρήστες)
Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- επώδυνη ούρηση, συχνή ούρηση, αίμα στα ούρα, αδυναμία συγκράτησης των ούρων
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- πόνος, αίσθημα μυρμηκίασης ή μούδιασμα που φτάνει μέχρι χαμηλά στο πόδι σας (ισχιαλγία)
- αδιαφάνεια του φακού του οφθαλμού (καταρράκτης)
- δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια (πόνος στα άκρα).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος, κυρίως στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία (κυτταρίτιδα) και πιθανόν συμπτώματα πυρετού .
- πυρετός, έμετος και κοιλιακό άλγος ή δυσφορία (εκκολπωματίτιδα)
- λοίμωξη του ωτός
- δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από φαγούρα, ερυθρότητα και/ή ξηρότητα (έκζεμα).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- επίμονος πόνος και/ή πληγές στο στόμα ή στη γνάθο που δεν επουλώνονται.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστιαιμία).

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ PROLIA

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιήσετε το Prolia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά το ΛΗΞΗ / EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Μην ανακινείτε έντονα.

Μπορείτε να αφήσετε την προγεμισμένη σας σύριγγα εκτός ψυγείου μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) πριν από την ένεση. Έτσι η ένεση θα γίνει πιο άνετα. Εάν αφήσετε τη σύριγγά σας να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C), θα πρέπει να τη χρησιμοποιήσετε μέσα σε 30 ημέρες.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Prolia

- Η δραστική ουσία είναι το denosumab. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml περιέχει 60 mg denosumab (60 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι ψυχρό οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (Ε420), πολυσορβικό 20 και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Prolia και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Prolia είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο ενέσιμο διάλυμα που διατίθεται έτοιμο προς χρήση σε προγεμισμένη σύριγγα.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα με μηχανισμό κάλυψης βελόνας.
Κάθε συσκευασία περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορίας και παραγωγός
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

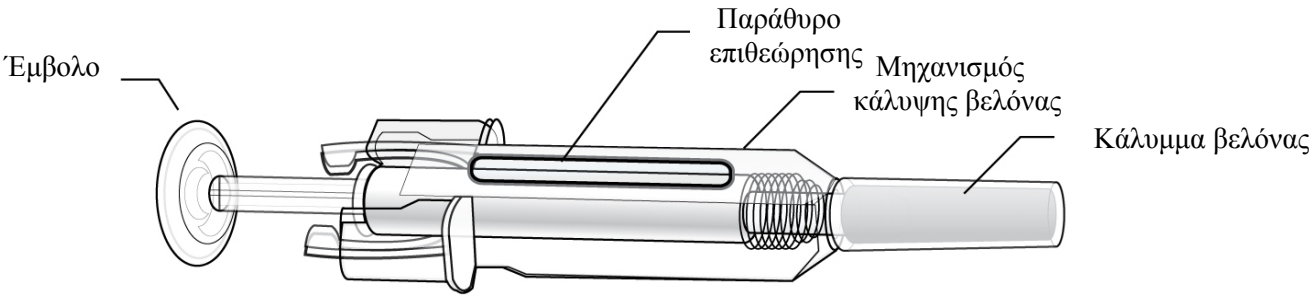
United Kingdom
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ PROLIA ΜΕ ΑΥΤΟΜΑΤΟ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ ΚΑΛΥΨΗΣ ΒΕΛΟΝΑΣ

Η παρούσα παράγραφος περιέχει πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα Prolia. **Είναι σημαντικό, εσείς ή το άτομο που σας κάνει την ένεση να μην επιχειρήσετε να κάνετε ένεση μόνοι σας, παρά μόνο εάν έχετε λάβει ειδική εκπαίδευση από το γιατρό σας ή από άλλο επαγγελματία υγείας.** Πάντα να πλένετε τα χέρια σας πριν από κάθε ένεση. Εάν έχετε απορίες σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης, παρακαλούμε ζητήστε τη βοήθεια του γιατρού σας ή κάποιου άλλου επαγγελματία υγείας.



Πριν ξεκινήσετε

Διαβάστε σχολαστικά όλες τις οδηγίες πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα.

Προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος τυχαίων τρυπημάτων των χρηστών με τη βελόνα, κάθε προγεμισμένη σύριγγα είναι εξοπλισμένη με ένα μηχανισμό κάλυψης βελόνας, ο οποίος ενεργοποιείται αυτόματα ώστε να καλύψει τη βελόνα μετά την ολοκλήρωση της χορήγησης του περιεχομένου της προγεμισμένης σύριγγας.

ΜΗΝ επιχειρήσετε να ενεργοποιήσετε τον μηχανισμό κάλυψης της βελόνας πριν από την ένεση.

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν το κάλυμμα της βελόνας έχει αφαιρεθεί ή ο μηχανισμός κάλυψης της βελόνας έχει ενεργοποιηθεί (καλύπτοντας τη βελόνα).

Πώς μπορώ να χρησιμοποιήσω την προγεμισμένη σύριγγα Prolia;

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει μία προγεμισμένη σύριγγα Prolia για ένεση στον ιστό που βρίσκεται ακριβώς κάτω από το δέρμα (υποδόριο). Πρέπει να ενίετε όλο το περιεχόμενο (1 ml) της προγεμισμένης σύριγγας Prolia και να κάνετε ένεση μια φορά στους 6 μήνες σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας ή άλλου επαγγελματία υγείας.

Εξοπλισμός:

Για να κάνετε μία ένεση, θα χρειαστείτε:

1. Μία καινούργια προγεμισμένη σύριγγα Prolia και

2. Μαντιλάκια εμποτισμένα με οινόπνευμα ή κάτι ανάλογο.

Τι πρέπει να γίνει προτού κάνω την υποδόρια ένεση με Prolia

1. Βγάλτε την προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο.
   ΜΗΝ πιάνετε την προγεμισμένη σύριγγα από το έμβολο ή το κάλυμμα της βελόνας. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να καταστρέψει τη συσκευή.

2. Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα εκτός ψυγείου μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Έτσι η ένεση θα γίνει πιο άνετα.
   ΜΗ θερμαίνετε τη σύριγγα με οποιονδήποτε άλλο τρόπο, για παράδειγμα, σε φούρνο μικροκυμάτων ή σε ζεστό νερό.
   ΜΗΝ αφήνετε τη σύριγγα άμεσα εκτεθειμένη στο ηλιακό φως.

3. **ΜΗΝ** ανακινείτε έντονα την προγεμισμένη σύριγγα.

4. **ΜΗΝ** αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας παρά μόνο εφόσον είστε έτοιμοι για την ένεση.

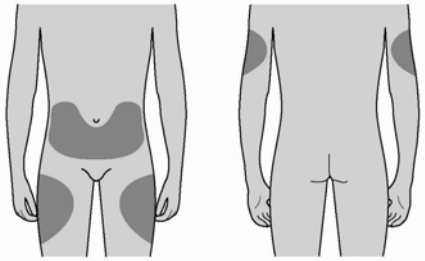
5. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας (EXP:).
ΜΗΝ χρησιμοποιείτε τη σύριγγα μετά την παρέλευση της ημερομηνίας αυτής, δηλαδή της τελευταίας ημέρας του μήνα που αναγράφεται.

6. Ελέγξτε την εμφάνιση του Prolia.
Πρέπει να είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα.
Εάν το διάλυμα περιέχει σωματίδια, είναι νεφελώδες ή είναι αποχρωματισμένο, δεν θα πρέπει να το χρησιμοποιήσετε.

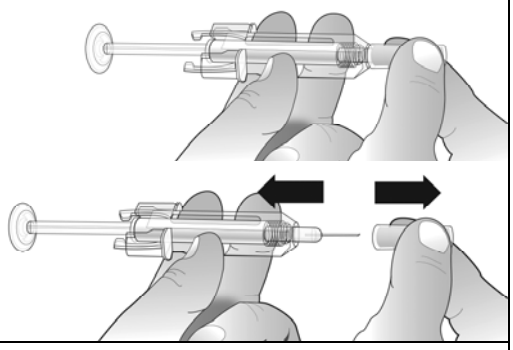
7. Επιλέξτε μία άνετη, καθαρή επιφάνεια με καλό φωτισμό και τοποθετήστε όλα τα αντικείμενα που χρειάζεστε σε απόσταση όπου μπορείτε να τα φτάνετε.

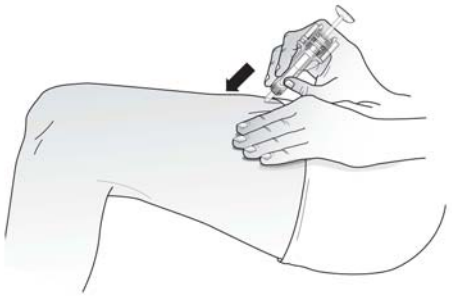
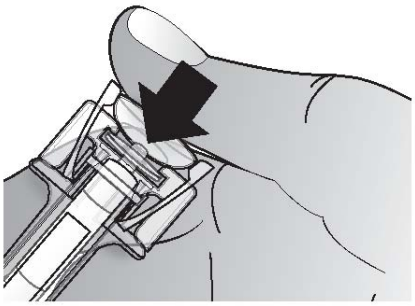
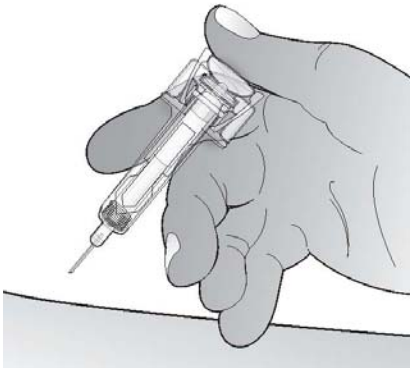
8. Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας.

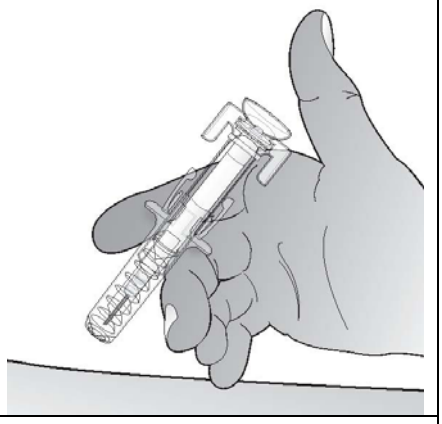
Σε ποιο σημείο θα πρέπει να κάνω την ένεση;
Τα καλύτερα σημεία για να κάνετε ένεση είναι το επάνω μέρος των μηρών σας και η κοιλιακή χώρα. Εάν σας κάνει την ένεση κάποιος άλλος, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την πίσω πλευρά των μπράτσων σας.



Πώς γίνεται η ένεση;

1. Απολυμάνετε το δέρμα σας χρησιμοποιώντας ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα.	
2. Προκειμένου να αποφευχθεί το λύγισμα της βελόνας, τραβήξτε μαλακά το κάλυμμα από τη βελόνα **προς τα έξω,** χωρίς να το στρέφετε, όπως εικονίζεται. **ΜΗΝ** αγγίξετε τη βελόνα και μην ωθήσετε το έμβολο.	
3. Μπορεί να παρατηρήσετε μία μικρή φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα. Δεν χρειάζεται να απομακρύνετε τη φυσαλίδα πριν από την ένεση. Η ένεση του διαλύματος με τη φυσαλίδα είναι ακίνδυνη.	

4.	Ανασηκώστε το δέρμα (χωρίς να το σφίγγετε) μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη σας. Εισάγετε πλήρως τη βελόνα στο δέρμα, όπως σας έχει δείξει ο γιατρός σας ή κάποιος επαγγελματίας υγείας.	
5.	Πιέστε το έμβολο ασκώντας **αργή** και σταθερή πίεση, εξακολουθώντας να κρατάτε το δέρμα σας ανασηκωμένο. Πιέστε το έμβολο προς τα κάτω μέχρι το τέρμα ώστε να ενέσετε **όλο το διάλυμα**. Ο μηχανισμός κάλυψης της βελόνας δεν θα ενεργοποιηθεί παρά μόνο όταν αδειάσετε την προγεμισμένη σύριγγα.	
6.	Ενόσω το έμβολο είναι ακόμα πιεσμένο προς τα κάτω, αφαιρέστε τη βελόνα από το δέρμα. Στη συνέχεια, αφήστε το έμβολο και επιτρέψτε στη σύριγγα να κινηθεί προς τα επάνω έως ότου όλη η βελόνα να καλυφθεί από τον μηχανισμό κάλυψης.	

	
7. Αν ο μηχανισμός κάλυψης της βελόνας δεν ενεργοποιηθεί, ενδέχεται η χορήγηση της ένεσης να μην είναι πλήρης. Απευθυνθείτε στο γιατρό σας ή σε κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας εάν νομίζετε ότι δεν έχετε λάβει την πλήρη δόση. **ΜΗΝ** επανατοποθετείτε το κάλυμμα της βελόνας στις χρησιμοποιημένες σύριγγες.	
8. Αν παρατηρήσετε μία κηλίδα αίματος μπορείτε να τη σκουπίσετε ελαφρά με ένα κομμάτι βαμβάκι ή ένα χαρτομάντηλο. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης. Αν χρειάζεται, μπορείτε να καλύψετε το σημείο της ένεσης με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.	
9. Να χρησιμοποιείτε κάθε προγεμισμένη σύριγγα για μία μόνο ένεση. **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε τυχόν ποσότητες Prolia που απομένουν στη σύριγγα.	
Να θυμάστε: Εάν αντιμετωπίσετε οποιοδήποτε πρόβλημα, παρακαλούμε ζητήστε βοήθεια και συμβουλές από το γιατρό σας ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας.	

Απόρριψη χρησιμοποιημένων συριγγών

- **ΜΗΝ** επανατοποθετείτε το κάλυμμα της βελόνας στις χρησιμοποιημένες σύριγγες.
- Φυλάσσετε τις σύριγγες σε θέση που δεν τις φθάνουν και δεν τις βλέπουν τα παιδιά.
- Η χρησιμοποιημένη σύριγγα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΝΕΣΗ ΜΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ PROLIA

Η παρούσα ενότητα περιέχει πληροφορίες για τον τρόπο με τον οποίο μπορείτε να χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα Prolia. **Είναι σημαντικό, εσείς ή το άτομο που σας κάνει την ένεση να μην επιχειρήσετε να κάνετε ένεση μόνοι σας, παρά μόνο εάν έχετε λάβει ειδική εκπαίδευση από το γιατρό σας ή από άλλο επαγγελματία υγείας.** Πάντα να πλένετε τα χέρια σας πριν από κάθε ένεση. Εάν έχετε απορίες σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης, παρακαλούμε ζητήστε τη βοήθεια του γιατρού σας ή κάποιου άλλου επαγγελματία υγείας.

Πριν ξεκινήσετε

Διαβάστε σχολαστικά όλες τις οδηγίες πριν χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα.

ΜΗΝ χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν το κάλυμμα της βελόνας έχει αφαιρεθεί.

Πώς μπορώ να χρησιμοποιήσω την προγεμισμένη σύριγγα Prolia;

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει μία προγεμισμένη σύριγγα Prolia για ένεση στον ιστό που βρίσκεται ακριβώς κάτω από το δέρμα (υποδόρια). Πρέπει να ενίετε όλο το περιεχόμενο (1 ml) της προγεμισμένης σύριγγας Prolia και να κάνετε ένεση μια φορά στους 6 μήνες σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας.

Εξοπλισμός:

Για να κάνετε μία ένεση, θα χρειαστείτε:

1. Μία καινούργια προγεμισμένη σύριγγα Prolia και

2. Μαντιλάκια εμποτισμένα με οινόπνευμα ή κάτι ανάλογο.

Τι πρέπει να γίνει προτού κάνω την υποδόρια ένεση με Prolia

1. Βγάλτε την προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο.
   ΜΗΝ πιάνετε την προγεμισμένη σύριγγα από το έμβολο ή το κάλυμμα της βελόνας. Κάτι τέτοιο θα μπορούσε να καταστρέψει τη συσκευή.

2. Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα εκτός ψυγείου μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου. Έτσι η ένεση θα γίνει πιο άνετα.
   ΜΗ θερμαίνετε τη σύριγγα με οποιονδήποτε άλλο τρόπο, για παράδειγμα, σε φούρνο μικροκυμάτων ή σε ζεστό νερό.
   ΜΗΝ αφήνετε τη σύριγγα άμεσα εκτεθειμένη στο ηλιακό φως.

3. **ΜΗΝ** ανακινείτε έντονα την προγεμισμένη σύριγγα.

4. **ΜΗΝ** αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας της προγεμισμένης σύριγγας παρά μόνο εφόσον είστε έτοιμοι για την ένεση.

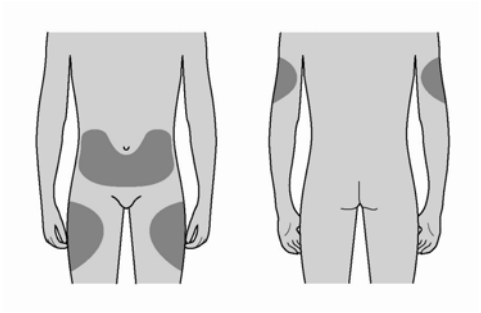
5. Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα της προγεμισμένης σύριγγας (EXP:).
   ΜΗΝ χρησιμοποιείτε τη σύριγγα μετά την παρέλευση της ημερομηνίας αυτής, δηλαδή της τελευταίας ημέρας του μήνα που αναγράφεται.

6. Ελέγξτε την εμφάνιση του Prolia. Πρέπει να είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. Εάν το διάλυμα περιέχει σωματίδια νεφελώδες, ή είναι αποχρωματισμένο , δεν θα πρέπει να το χρησιμοποιήσετε.

7. Επιλέξτε μία άνετη, καθαρή επιφάνεια με καλό φωτισμό και τοποθετήστε όλα τα αντικείμενα που χρειάζεστε σε απόσταση όπου μπορείτε να τα φτάνετε.

8. Πλύνετε σχολαστικά τα χέρια σας.

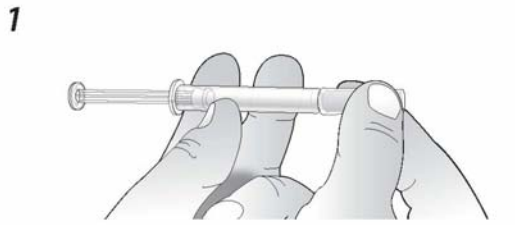
Σε ποιο σημείο θα πρέπει να κάνω την ένεση;
Τα καλύτερα σημεία για να κάνετε ένεση είναι το επάνω μέρος των μηρών σας και η κοιλιακή χώρα. Εάν σας κάνει την ένεση κάποιος άλλος, μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την πίσω πλευρά των μπράτσων σας.



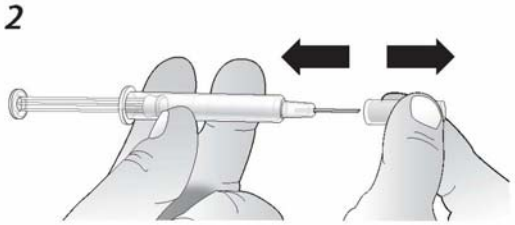
Πώς γίνεται η ένεση;

1. Απολυμάνετε το δέρμα σας χρησιμοποιώντας ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα.

2. Προκειμένου να αποφευχθεί το λύγισμα της βελόνας, τραβήξτε μαλακά το κάλυμμα από τη βελόνα προς τα έξω, χωρίς να το στρέφετε, όπως φαίνεται στις εικόνες 1 και 2.
ΜΗΝ αγγίξετε τη βελόνα και μην ωθήσετε το έμβολο.



3. Μπορεί να παρατηρήσετε μία μικρή φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα. Δεν χρειάζεται να απομακρύνετε τη φυσαλίδα πριν από την ένεση. Η ένεση του διαλύματος με τη φυσαλίδα είναι ακίνδυνη.



4. Ανασηκώστε το δέρμα (χωρίς να το σφίγγετε) μεταξύ του αντίχειρα και του δείκτη σας.
Εισάγετε πλήρως τη βελόνα στο δέρμα, όπως σας έχει δείξει ο γιατρός σας ή κάποιος επαγγελματίας υγείας.

5. Πιέστε το έμβολο ασκώντας **αργή** και σταθερή πίεση, εξακολουθώντας να κρατάτε το δέρμα σας ανασηκωμένο.
Πιέστε το έμβολο προς τα κάτω μέχρι το τέρμα ώστε να ενέσετε **όλο το διάλυμα**.

6. Αφαιρέστε τη βελόνα και αφήστε το δέρμα.

7. Αν παρατηρήσετε μία κηλίδα αίματος μπορείτε να τη σκουπίσετε ελαφρά με ένα κομμάτι βαμβάκι ή ένα χαρτομάντηλο. Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης. Αν χρειάζεται, μπορείτε να καλύψετε το σημείο της ένεσης με έναν αυτοκόλλητο επίδεσμο.

8. Να χρησιμοποιείτε κάθε προγεμισμένη σύριγγα για μία μόνο ένεση. **ΜΗΝ** χρησιμοποιείτε τυχόν ποσότητες Prolia που απομένουν στη σύριγγα.

Να θυμάστε: Εάν αντιμετωπίσετε οποιοδήποτε πρόβλημα, παρακαλούμε ζητήστε βοήθεια και συμβουλές από το γιατρό σας ή κάποιον άλλο επαγγελματία υγείας.

Απόρριψη χρησιμοποιημένων συριγγών

- **ΜΗΝ** επανατοποθετείτε το κάλυμμα στις χρησιμοποιημένες βελόνες.
- Φυλάσσετε τις σύριγγες σε θέση που δεν τις φθάνουν και δεν τις βλέπουν τα παιδιά.
- Η χρησιμοποιημένη σύριγγα θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές διατάξεις. Ρωτείστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΧΡΗΣΤΗ

Prolia 60 mg ενέσιμο διάλυμα
denosumab

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο.
- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματά τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

Το παρόν φύλλο οδηγιών περιέχει:
1. Τι είναι το Prolia και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Prolia
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Prolia
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Prolia
6. Λοιπές πληροφορίες

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ PROLIA ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Τι είναι το Prolia και πώς δρα

Το Prolia περιέχει denosumab, μια πρωτεΐνη (μονοκλωνικό αντίσωμα) που παρεμβαίνει στη δράση μιας άλλης πρωτεΐνης για τη θεραπεία της οστικής απώλειας και της οστεοπόρωσης. Η θεραπεία με Prolia κάνει τα οστά πιο ανθεκτικά και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καταγμάτων.

Τα οστά είναι ένας ζωντανός ιστός που ανανεώνεται συνεχώς. Τα οιστρογόνα βοηθούν στη διατήρηση της υγείας των οστών. Μετά την εμμηνόπαυση, τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται, γεγονός που μπορεί να κάνει τα οστά λεπτά και εύθραυστα. Αυτό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μια πάθηση που ονομάζεται οστεοπόρωση. Πολλές γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση δεν έχουν συμπτώματα, αλλά κινδυνεύουν παρόλα αυτά να υποστούν κάταγμα, κυρίως στη σπονδυλική στήλη, στα ισχία και στους καρπούς.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις ή τα φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων ή τεστοστερόνης και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη μπορούν επίσης να προκαλέσουν οστική απώλεια. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα οστά να γίνονται πιο αδύναμα και να σπάνε πιο εύκολα.

Γιατί χρησιμοποιείται το Prolia;

Το Prolia χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- της οστεοπόρωσης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (μετεμμηνοπαυσιακές) μειώνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης, μη σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων του ισχίου.
- της οστικής απώλειας που προκαλείται από τη μείωση των επιπέδων ορμονών (τεστοστερόνης), η οποία οφείλεται σε χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΟΤΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PROLIA

Μην χρησιμοποιήσετε το Prolia

- αν έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστιαιμία).
- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στο denosumab ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του Prolia.

Προσέξτε ιδιαίτερα με το Prolia

Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος, κυρίως στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία (κυτταρίτιδα) και πιθανόν συμπτώματα πυρετού κατά το διάστημα που λαμβάνετε Prolia.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα στους νεφρούς, νεφρική ανεπάρκεια ή αν χρειάστηκε να υποβληθείτε σε αιμοκάθαρση.

Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Prolia. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με το γιατρό σας.

Πριν ξεκινήσετε την αγωγή με Prolia, είναι απαραίτητο να εξεταστείτε από οδοντίατρο εάν πάσχετε από καρκίνο, υποβάλλεστε σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, λαμβάνετε κορτικοστεροειδή, δεν παρακολουθείστε τακτικά από οδοντίατρο ή πάσχετε από ουλίτιδα.

Αν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική επέμβαση, να ενημερώσετε τον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε Prolia.

Είναι σημαντικό να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή όταν λαμβάνετε θεραπεία με Prolia.

Το Prolia δεν συνιστάται για παιδιά κάτω των 18 ετών. Δεν έχει μελετηθεί η χρήση του Prolia σε παιδιά και εφήβους.

Χρήση άλλων φαρμάκων

Παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πάρει πρόσφατα άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με ιατρική συνταγή.

Κύηση και θηλασμός

Το Prolia δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους. Πρέπει οπωσδήποτε να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος, πιστεύετε ότι ενδεχομένως να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος. Η χρήση του Prolia δεν συνιστάται αν είστε έγκυος.

Δεν είναι γνωστό εάν το Prolia απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε το γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε το θηλασμό ή τη θεραπεία με Prolia λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του Prolia για τη μητέρα.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Το Prolia δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Σημαντικές πληροφορίες σχετικά με ορισμένα συστατικά του Prolia

Εάν έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα

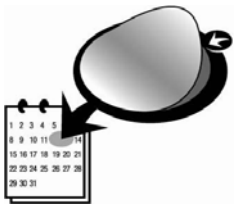
Εάν ο γιατρός σας σας έχει πει ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα (σορβιτόλη Ε420), ενημερώστε τον πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Εάν βρίσκεστε σε δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 60 mg, δηλ. είναι ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου".

3. ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΟ PROLIA

Η συνήθης δόση είναι 60 mg χορηγούμενη μια φορά στους 6 μήνες με εφάπαξ ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια). Τα καλύτερα σημεία για να κάνετε ένεση είναι ο μηρός, η κοιλιά ή η εξωτερική πλευρά των μπράτσων. Κάθε συσκευασία Prolia περιέχει μια κάρτα υπενθύμισης με αυτοκόλλητα που μπορούν να αφαιρεθούν από το κουτί. Χρησιμοποιείστε τα αφαιρούμενα αυτοκόλλητα για να σημειώσετε την ημερομηνία της επόμενης ένεσης στο προσωπικό σας ημερολόγιο και/ή την κάρτα υπενθύμισης για να κρατάτε αρχείο με τις ημερομηνίες των επόμενων ενέσεων.



Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Prolia. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με το γιατρό σας.

Ο γιατρός σας ή κάποιος επαγγελματίας υγείας θα δείξουν σε σας ή στο άτομο που σας φροντίζει πώς να κάνετε την ένεση του Prolia.

Εάν ξεχάσετε να κάνετε την ένεση του Prolia

Εάν ξεχάσετε κάποια δόση του Prolia, η ένεση πρέπει να γίνει το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, οι ενέσεις πρέπει να προγραμματίζονται κάθε 6 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Prolia

Για να αποκομίσετε το μεγαλύτερο δυνατό όφελος από τη θεραπεία σας, πρέπει να χρησιμοποιείτε το Prolia για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό σας προτού αποφασίσετε να διακόψετε τη θεραπεία.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Όχι συχνά, ασθενείς που λαμβάνουν Prolia, μπορεί να εμφανίσουν δερματικές λοιμώξεις (κυρίως κυτταρίτιδα). **Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως** αν παρουσιάσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε σε αγωγή με Prolia: ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος, κυρίως στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία και πιθανόν συμπτώματα πυρετού.

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και το Prolia μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.
Η συχνότητα εμφάνισης των πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατίθενται στη συνέχεια ορίζεται με βάση την ακόλουθη κατάταξη:
Πολύ συχνές (επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 χρήστες)
Συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 στους 100 χρήστες)

Όχι συχνές (επηρεάζουν 1 έως 10 στους 1.000 χρήστες)
Σπάνιες (επηρεάζουν 1 έως 10 στους 10.000 χρήστες)
Πολύ σπάνιες (επηρεάζουν λιγότερους από 1 στους 10.000 χρήστες)
Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- επώδυνη ούρηση, συχνή ούρηση, αίμα στα ούρα, αδυναμία συγκράτησης των ούρων
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- πόνος, αίσθημα μυρμηκίασης ή μούδιασμα που φτάνει μέχρι χαμηλά στο πόδι σας (ισχιαλγία)
- αδιαφάνεια του φακού του οφθαλμού (καταρράκτης)
- δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια (πόνος στα άκρα).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος, κυρίως στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία (κυτταρίτιδα) και πιθανόν συμπτώματα πυρετού .
- πυρετός, έμετος και κοιλιακό άλγος ή δυσφορία (εκκολπωματίτιδα)
- λοίμωξη του ωτός
- δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από φαγούρα, ερυθρότητα και/ή ξηρότητα (έκζεμα).

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- επίμονος πόνος και/ή πληγές στο στόμα ή στη γνάθο που δεν επουλώνονται.

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεστιαιμία).

Εάν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια γίνεται σοβαρή ή αν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών, παρακαλείσθε να ενημερώσετε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

5. ΠΩΣ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΤΟ PROLIA

Να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το φθάνουν και δεν το βλέπουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιήσετε το Prolia μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην ετικέτα μετά το ΛΗΞΗ / EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.
Μην ανακινείτε έντονα.

Μπορείτε να αφήσετε το φιαλίδιό σας εκτός ψυγείου μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C) πριν από την ένεση. Έτσι η ένεση θα γίνει πιο άνετα. Εάν αφήσετε το φιαλίδιό σας να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C), θα πρέπει να το χρησιμοποιήσετε μέσα σε 30 ημέρες.

Τα φάρμακα δεν πρέπει να απορρίπτονται στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε το φαρμακοποιό σας πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρειάζονται πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. ΛΟΙΠΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Τι περιέχει το Prolia

- Η δραστική ουσία είναι το denosumab. Κάθε φιαλίδιο του 1 ml περιέχει 60 mg denosumab (60 mg/ml).
- Τα άλλα συστατικά είναι ψυχρό οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, σορβιτόλη (Ε420) και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Prolia και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Prolia είναι ένα διαυγές, άχρωμο έως υποκίτρινο ενέσιμο διάλυμα που διατίθεται σε φιαλίδια. Μπορεί να περιέχει λίγα μικρά διαφανή ή λευκά σωματίδια. Κάθε συσκευασία περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος αδείας κυκλοφορία και παραγωγός
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης εγκρίθηκε για τελευταία φορά στις {MM/EEEE}.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: http://www.ema.europa.eu.