

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prolia 60 mg injektioneeste, liuos esitäytetyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 60 mg denosumabia 1 millilitrassa liuosta (60 mg/ml).

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-menetelmällä nisäkässolulinjassa (CHO).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ml liuosta sisältää 47 mg sorbitolia (E420) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneeste, liuos (injektioneeste).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Postmenopausaalisten naisten osteoporoosin hoito, kun murtumariski on suurentunut. Prolia pienentää merkittävästi nikamamurtumien, muiden kuin nikamamurtumien ja lonkkamurtumien riskiä.

Eturauhassyövän hormonihoitoon liittyvän luun haurastumisen hoito, kun murtumariski on suurentunut (ks. kohta 5.1). Prolia pienentää merkittävästi eturauhassyöpää sairastavien hormonihoitoa saavien miesten nikamamurtumien riskiä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut Prolia-annos on 60 mg, joka annetaan 6 kuukauden välein kertainjektiona ihon alle reiteen, vatsaan tai olkavarteen.

Potilaiden kalsiumin ja D-vitamiinin saannista on huolehdittava (ks. kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Denosumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat) potilaat

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Pediatriset potilaat

Proliaa ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuutta ja tehoa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Eläinkokeissa RANK:n tai RANK-ligandin (RANKL) estoon on liitetty luuston kasvun vähenemistä ja hampaiden puhkeamattomuutta (ks. kohta 5.3).

Antotapa

Lääkkeen saa pistää henkilö, joka on saanut riittävän opastuksen pistotekniikkaan. Ihon alle.

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet ovat kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

- Hypokalsemia (ks. kohta 4.4).
- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kalsium- ja D-vitamiinilisä

Kaikkien potilaiden riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Hypokalsemia

Hypokalsemia on korjattava huolehtimalla riittävästä kalsiumin ja D-vitamiinin saannista ennen hoidon aloittamista. Hypokalsemian riski on suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidossa. Kalsiumpitoisuuksien kliinistä seuranta suositellaan, jos potilas on altis hypokalsemialle.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeaa oireista hypokalsemiaa (ks. kohta 4.8).

Ihoinfektiot

Prolia-hoitoa saaville potilaille voi kehittyä sairaalahoitoa vaativia ihoinfektioita (pääasiassa ihonalaisen sidekudoksen tulehdusta eli selluliittia) (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heille ilmaantuu selluliitin oireita.

Leuan luukuolio

Denosumabia tai bisfosfonaatteja (toinen luun hajoamista estävä lääkeaineryhmä) saaneilla potilailla on raportoitu leuan luukuoliota. Useimmiten kyseessä ovat olleet syöpäpotilaat, mutta osa tapauksista on todettu osteoporoosia sairastavilla potilailla.

Leuan luukuoliota on raportoitu harvoin kliinisissä tutkimuksissa, joissa potilaat ovat saaneet denosumabia 60 mg kuuden kuukauden välein osteoporoosin hoitoon.

Leuan luukuoliota on raportoitu pitkälle edennyttä syöpää sairastavien potilaiden kliinisissä tutkimuksissa, joissa denosumabin annostus oli 120 mg kerran kuukaudessa. Leuan luukuolion tunnettuja riskitekijöitä ovat muun muassa syöpä, johon liittyy luuleesioita, muut samanaikaiset hoidot (kuten solunsalpaajahoidot, angiogeneesiä estävät biologiset lääkkeet, kortikosteroidit, pään ja kaulan alueen sädehoito), huono suuhygienia, hampaanpoisto ja muut samanaikaiset sairaudet (kuten olemassa oleva hammassairaus, anemia, hyytymishäiriö, infektio) ja aikaisempi bisfosfonaattihoido.

Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, hammastarkastusta ja asianmukaista ehkäisevää hammashoitoa on harkittava ennen Prolia-hoidon aloittamista. Mikäli mahdollista, näiden potilaiden on vältettävä invasiivisia hammastoimenpiteitä Prolia-hoidon aikana.

Prolia-hoidon aikana on huolehdittava hyvästä suuhygieniasta. Hammaskirurgiset toimenpiteet voivat pahentaa Prolia-hoidon aikana ilmaantuvaa leuan luukuoliota. Jos potilaalle kehittyy leuan luukuolio Prolia-hoidon aikana, hoitosuunnitelma tehdään kliinistä harkintaa käyttäen kunkin potilaan yksilöllisen riski-hyötyarvion perusteella.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Prolia-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu epätavallisia reisiluun murtumia (ks. kohta 4.8). Subtrokanteeriselle alueelle tai reisiluun varteen voi syntyä epätavallisia murtumia vain vähäisen trauman seurauksena tai ilman traumaa. Näihin tapahtumiin liittyy spesifisiä radiologisia löydöksiä. Epätavallisia reisiluun murtumia on raportoitu myös potilailla, joilla on samanaikaisesti tiettyjä muita sairauksia tai häiriöitä (esim. D-vitamiinin puutos, nivelreuma, hypofosfatasia), ja myös joidenkin lääkkeiden (esim. bisfosfonaattien, glukokortikoidien, protonipumpun estäjien) käytön yhteydessä. Näitä tapahtumia on esiintynyt myös potilailla, jotka eivät ole saaneet luun hajoamista vähentäviä lääkkeitä. Bisfosfonaatteja saaneilla potilailla raportoidut samanlaiset murtumat ovat olleet usein molemminpuolisia. Siksi myös vastakkainen reisiluun on tutkittava, jos Prolia-hoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varren murtuma. Prolia-hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla epäillään epätavallista reisiluun murtumaa, kunnes potilaasta on tehty yksilöllinen riski-hyötyarvio. Prolia-hoitoa saavia potilaita on kehoitettava kertomaan lääkärille uudesta tai epätavallisesta reiden, lonkan tai nivustaipeen kivusta. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, potilas on tutkittava mahdollisen epätavallisen reisiluun murtuman havaitsemiseksi.

Kuiva luonnonkumi

Esitetyt ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Muiden denosumabia sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö

Prolia-hoitoa saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita denosumabia sisältäviä lääkevalmisteita (luustotapahtumien ehkäisemiseen aikuispotilaille, joilla on kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeitä).

Apuaineita koskevat varoitukset

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pitäisi käyttää Proliaa.

Tässä lääkevalmisteessa on alle 1 mmol natriumia (23 mg) 60 mg:n annosta kohti eli käytännössä se ei sisällä natriumia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksessa Prolia ei vaikuttanut midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Midatsolaami metaboloituu sytokromi-P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymien välityksellä. Tämän perusteella Prolian ei siis pitäisi muuttaa CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden farmakokinetiikkaa.

Denosumabin ja hormonikorvaushoidon (estrogeenin) samanaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tutkimustietoa, mutta farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta pidetään vähäisenä.

Aiempi alendronaattihoito ei muuttanut denosumabin farmakokinetiikkaa eikä farmakodynamiikkaa tutkimuksessa, jossa postmenopausaalista osteoporoosia sairastavien naisten lääkitys vaihdettiin (alendronaattista denosumabiin).

4.6 Fertilitaetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Prolian raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoa. Jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla) tehdyssä tutkimuksessa havaittiin lisääntymistoksisuutta, kun denosumabia annettiin koko tiineysajan annoksina, jotka saivat aikaan 119 kertaa suuremman altistuksen AUC-arvon perusteella kuin ihmisille suositeltu annos (ks. kohta 5.3).

Proliaa ei suositella raskaana oleville naisille.

Naisia, jotka tulevat raskaaksi Prolia-hoidon aikana, kehoitetaan kirjautumaan Amgenin raskaudenseurantaohjelmaan. Yhteystiedot, ks. Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle, kohta 6.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö denosumabi äidinmaitoon. Tutkimukset geenimuunnelluilla hiirillä, joiden RANKL:a koodaava geeni on sammutettu (poistogeeninen hiiri), viittaavat siihen, että RANKL:n (denosumabin vaikutuskohde – ks. kohta 5.1) puuttuminen tiineyden aikana voi häiritä matorauhasen kehittymistä ja heikentää maidoneritystä synnytyksen jälkeen (ks. kohta 5.3). Kun harkitaan imetyksen tai Prolia-hoidon jatkamista tai keskeyttämistä, on otettava huomioon toisaalta imetyksestä koituva hyöty lapselle ja toisaalta Prolia-hoidon hyöty äidille.

Naisia, jotka imettävät Prolia-hoidon aikana, kehoitetaan kirjautumaan Amgenin imetyksenseurantaohjelmaan. Yhteystiedot, ks. Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle, kohta 6.

Hedelmällisyys

Denosumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria hedelmällisyyteen kohdistuvia haittoja (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Prolialla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Prolian yleinen turvallisuusprofiili oli neljässä kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa samanlainen osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla ja rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavilla potilailla.

Prolia-hoidon yhteydessä on havaittu melko harvoin selluliittia, harvoin hypokalsemiaa, yliherkkyyttä ja leuan luukuoliota ja harvoin epätyypillisiä reisiluun murtumia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 – Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus).

Haittavaikutustaulukko

Alla olevan taulukon 1 tiedot perustuvat osteoporoosia sairastavilla potilailla ja rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavilla potilailla raportoituihin haittavaikutuksiin toisen ja kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa ja/tai spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti (ks. taulukko 1): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) yhden vuoden aikana ilmaantuneiden haittatapahtumien perusteella. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyys- ja elinjärjestelmäluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla naisilla ja rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen	Virtsatieinfektio Ylähengitystieinfektio Divertikuliitti ¹ Selluliitti ¹ Korvatulehdus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Lääkeaineyliherkkyyttä ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypokalsemia ¹
Hermosto	Yleinen	Iskias
Silmät	Yleinen	Kaihi ¹

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutukset
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Ummetus
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen Melko harvinainen	Ihottuma Ekseema
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen Harvinainen Harvinainen	Raajakipu Leuan luukuolio ¹ Epätavalliset reisiluun murtumat ¹

¹ Ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Analyysi toisen ja kolmannen vaiheen kliinisten lumevertailututkimusten yhdistetyistä tuloksista osoitti, että influenssan kaltaisen sairauden esiintyvyys oli denosumabiryhmässä 0,006 ja lumeryhmässä 0,003 tapausta potilasvuotta kohti. Vaikka tämä ero havaittiin yhdistettyjen tulosten analyysissä, se ei tullut esiin ositetussa analyysissä, jota käytettiin taulukossa 1 raportoitujen haittavaikutusten laskennassa. Samaa eroa ei havaittu yhdessäkään yksittäisessä tutkimuksessa.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Kahdessa kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa, joihin osallistui postmenopausaalista osteoporoosia sairastavia naisia, noin 0,05 prosentilla potilaista (2/4050) seerumin kalsiumpitoisuus laski (arvon 1,88 mmol/l alapuolelle) Prolia-annoksen jälkeen. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua (arvon 1,88 mmol/l alapuolelle) ei raportoitu syövän hormonihoitoa saavilla potilailla kahdessa kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen Prolia-hoitoa saavilla potilailla, joilla on suurentunut hypokalsemian riski, on raportoitu harvoin vaikeaa oireista hypokalsemiaa.

Ihoinfektiot

Kolmannen vaiheen kliinisissä lumevertailututkimuksissa ihoinfektioiden kokonaisilmaantuvuus oli samanlainen lumeryhmässä ja Prolia-ryhmässä postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla naisilla (lume [1,2 %, 50/4041], Prolia [1,5 %, 59/4050]) ja rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavilla potilailla (lume [1,7 %, 14/845], Prolia [1,4 %, 12/860]). Sairaalahoitoa vaativia ihoinfektioita raportoitiin lumeryhmässä 0,1 prosentilla (3/4041) ja Prolia-ryhmässä 0,4 prosentilla (16/4050) postmenopausaalista osteoporoosia sairastavista naisista. Useimmissa tapauksissa kyseessä oli selluliitti. Rinta- ja eturauhassyöpätutkimuksissa vakaviksi haittavaikutuksiksi luokiteltuja ihoinfektioita raportoitiin yhtä paljon lumeryhmässä (0,6 %, 5/845) ja Prolia-ryhmässä (0,6 %, 5/860).

Leuan luukuolio

Proliaa saaneilla potilailla raportoitiin harvoin leuan luukuoliota osteoporoosin kliinisessä tutkimusohjelmassa (8710 potilasta sai hoitoa vähintään 1 vuoden ajan) (ks. kohta 4.4).

Epätavalliset reisiluun murtumat

Osteoporoosin kliinisessä tutkimusohjelmassa Proliaa saaneilla potilailla raportoitiin harvoin epätavallisia reisiluun murtumia (ks. kohta 4.4).

Kaihi

Yhdessä kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa, johon osallistui androgeenideprivaatiolla hoidettuja eturauhassyöpäpotilaita, haittatapahtumaksi luokitellun kaihin esiintyvyydessä havaittiin ero ryhmien välillä (4,7 % denosumabiryhmässä, 1,2 % lumeryhmässä). Vastaavaa eroa ei havaittu postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla naisilla eikä etäpesäkkeetöntä rintasyöpää sairastavilla naisilla, jotka saivat aromataasinestäjiä.

Divertikuliitti

Yhdessä kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa, johon osallistui androgeenideprivaatiolla hoidettuja eturauhassyöpäpotilaita, haittatapahtumaksi luokitellun

divertikuliitin esiintyvyydessä havaittiin ero ryhmien välillä (1,2 % denosumabiryhmässä, 0 % lumeryhmässä). Postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla naisilla ja aromataasinestäjiä saavilla etäpesäkkeetöntä rintasyöpää sairastavilla naisilla divertikuliitin ilmaantuvuus oli molemmissa hoitoryhmissä samalla tasolla.

Lääkkeestä johtuvat yliherkkyysoireet

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen Prolia-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu harvoin lääkkeestä johtuvia yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa, nokkosihottumaa, kasvojen turvotusta ja punoitusta.

Muut erityisryhmät

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka olivat dialyysihoidossa, oli suurempi hypokalsemian riski, elleivät he saaneet kalsiumlisää. Kalsiumin ja D-vitamiinin riittävä saanti on tärkeää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat dialyysihoidossa (ks. kohta 4.4).

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemuksia yliannostuksesta. Denosumabia on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 180 mg neljän viikon välein (kumulatiivinen annos enintään 1080 mg 6 kuukauden aikana), eikä muita haittavaikutuksia ole havaittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet – Muut luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi: M05BX04

Vaikutusmekanismi

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin spesifisesti vaikutuskohteeseensa RANK-ligandiin ja estää RANK-ligandin reseptorin RANK:n aktivoitumisen osteoklastien esiasteiden ja osteoklastien pinnalla. Kun RANKL:n ja RANK:n vuorovaikutus estetään, osteoklastien muodostuminen ja toiminta vähenevät ja niiden elinikä lyhenee. Tämän seurauksena kuoriluun ja hohkaluun hajotus vähenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Prolia-hoito vähensi nopeasti luun aineenvaihduntaa. Luun hajotuksen merkkiaineen, seerumin tyypin I kollageenin C-telopeptidin (CTX), pitoisuus oli alhaisimmillaan (85 %:n väheneminen) kolmen vuorokauden kuluttua. Pitoisuus säilyi alhaisena koko annosvälin ajan. Kunkin annosvälin lopussa CTX:n pitoisuus palautui osittain suurimmasta ≥ 87 prosentin vähenemästä noin ≥ 45 prosentin vähenemään (vaihteluväli 45–80 %). Tämä osoittaa, että Prolian luun uusiutumiseen kohdistuvat vaikutukset ovat palautuvia seerumin lääkeainepitoisuuden pienentyessä. Nämä vaikutukset säilyivät hoitoa jatkettaessa. Luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden pitoisuudet saavuttivat hoitoa edeltäneen tason yleensä 9 kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta. Denosumabin aikaansaama CTX:n väheneminen oli denosumabihoidon uudelleen aloittaneilla potilailla samanlainen kuin potilailla, jotka saivat denosumabihoitoa ensimmäistä kertaa.

Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu Proliaa neutraloivia vasta-aineita. Herkässä immunomäärityksessä alle prosentilla potilaista, jotka saivat denosumabia enintään viiden vuoden ajan, todettiin ei-neutraloivia sitoutuvia vasta-aineita, eikä heillä havaittu farmakokinetiikan, toksisuuden eikä kliinisen vasteen muuttumista.

Postmenopausaalisten naisten osteoporoosin hoito

Kuuden kuukauden välein annetun Prolian tehoa ja turvallisuutta tutkittiin postmenopausaalisilla naisilla kolmen vuoden ajan (7808 naista, jotka olivat 60–91-vuotiaita ja joista 23,6 %:lla oli aiempia nikamamurtumia). Lähtötilanteessa luun mineraalitiheyden (BMD) T-luku oli lannerangan tai lonkan alueella $-2,5:n$ ja $-4,0:n$ välillä, ja merkittävän osteoporoottisen murtuman absoluuttinen todennäköisyys 10 vuoden aikana oli 18,60 % (keskiarvo, desiilit: 7,9–32,4 %) ja lonkkamurtuman 7,22 % (keskiarvo, desiilit: 1,4–14,9 %). Naiset, joilla oli muita luuhun mahdollisesti vaikuttavia sairauksia tai hoitoja, suljettiin pois tutkimuksesta. Naiset saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 400 IU).

Vaikutus nikamamurtumiin

Prolia vähensi uusien nikamamurtumien riskiä merkitsevästi vuoden, kahden vuoden ja kolmen vuoden jälkeen ($p < 0,0001$) (ks. taulukko 2).

Taulukko 2 Prolian vaikutus uusien nikamamurtumien riskiin

	Murtuman saaneiden naisten osuus (%)		Absoluuttinen riskin väheneminen (%-yksikköä) (95 % CI)	Suhteellinen riskin väheneminen (%) (95 % CI)
	Lume n = 3906	Prolia n = 3902		
0–1 vuotta	2,2	0,9	1,4 (0,8–1,9)	61 (42–74)**
0–2 vuotta	5,0	1,4	3,5 (2,7–4,3)	71 (61–79)**
0–3 vuotta	7,2	2,3	4,8 (3,9–5,8)	68 (59–74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ eksploratiivisessa analyysissä

Vaikutus lonkkamurtumiin

Prolialla saatiin aikaan lonkkamurtumien riskin 40 %:n suhteellinen väheneminen (0,5 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) ($p < 0,05$) kolmen vuoden aikana. Lonkkamurtumien ilmaantuvuus oli kolmen vuoden kuluttua lumeryhmässä 1,2 % ja Prolia-ryhmässä 0,7 %.

Yli 75-vuotiaiden naisten post-hoc-analyysissä Prolia-ryhmässä todettiin 62 %:n suhteellinen riskin väheneminen (1,4 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen, $p < 0,01$).

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Prolia vähensi merkitsevästi kaikkien murtumatyyppien määrää (ks. taulukko 3).

Taulukko 3 Prolian vaikutus kliinisten murtumien riskiin 3 vuoden aikana

	Murtuman saaneiden naisten osuus (%) ⁺		Absoluuttinen riskin väheneminen (%-yksikköä) (95 % CI)	Suhteellinen riskin väheneminen (%) (95 % CI)
	Lume n = 3906	Prolia n = 3902		
Kaikki kliiniset murtumat ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6–4,2)	30 (19–41)***
Kliininen nikamamurtuma	2,6	0,8	1,8 (1,2–2,4)	69 (53–80)***
Muu kuin nikamamurtuma ²	8,0	6,5	1,5 (0,3–2,7)	20 (5–33)**
Muu merkittävä murtuma kuin nikamamurtuma ³	6,4	5,2	1,2 (0,1–2,2)	20 (3–34)*
Merkittävä osteoporoottinen murtuma ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6–3,9)	35 (22–45)***

* $p \leq 0,05$; ** $p = 0,0106$ (toissijainen päätetapahtuma, toistuvat havainnot huomioitu), *** $p \leq 0,0001$

+ Kaplan-Meier-estimaatti kolmen vuoden ajalta.

- (1) Sisältää kliiniset nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat.
- (2) Ei sisällä nikama-, kallo-, kasvo-, leukaluu-, kämmenluu-, sormiluu- ja varvasluumurtumia.

- (3) Sisältää lantion, reisiluun alaosan, sääriluun yläosan, kylkiluiden, olkaluun yläosan, kyynärvarren ja lonkan murtumat.
- (4) Sisältää WHO:n määritelmän mukaiset kliiniset nikamien, lonkan, kyynärvarren ja olkaluun murtumat.

Naisilla, joiden reisiluun kaulan mineraalitiheys oli lähtötilanteessa $\leq -2,5$, Prolia vähensi muiden kuin nikamamurtumien riskiä (35 %:n suhteellinen riskin väheneminen, 4,1 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen, $p < 0,001$, eksploratiivinen analyysi).

Uusien nikamamurtumien, lonkkamurtumien ja muiden kuin nikamamurtumien ilmaantuvuus väheni Prolia-hoidolla kolmen vuoden aikana samassa määrin riippumatta tutkittavien lähtötilanteen 10 vuoden murtumariskistä.

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

Prolia suurensi merkittävästi luun mineraalitiheyttä lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa yhden, kahden ja kolmen vuoden jälkeen. Prolia suurensi luun mineraalitiheyttä 9,2 % lannerangassa, 6,0 % lonkassa, 4,8 % reisiluun kaulassa, 7,9 % reisiluun trokanterissa, 3,5 % varttinaluun alakolmanneksessa ja 4,1 % koko luustossa kolmessa vuodessa (kaikkien $p < 0,0001$).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa selvitettiin Prolia-lääkityksen lopettamisen vaikutuksia, luun mineraalitiheys palautui suunnilleen hoitoa edeltävälle tasolle ja pysyi parempana kuin lumeryhmässä 18 kuukautta viimeisen lääkennoksen jälkeen. Nämä tulokset osoittavat, että Prolia-hoitoa on jatkettava, jotta lääkkeen vaikutus säilyy. Kun Prolia aloitettiin uudelleen, luun mineraalitiheys suureni samassa määrin kuin ensimmäisen Prolia-hoidon aikana.

Avoimien jatkotutkimus postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa

Prolian pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin monikeskustutkimuksena tehdyssä 7 vuoden avoimessa, monikansallisessa, yhden hoitohaaran jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin yhteensä 4550 potilasta (2343 Prolia-ryhmästä ja 2207 lumeryhmästä), jotka olivat saaneet kaikki tutkimuslääkennokset (enintään yhtä annosta lukuun ottamatta) ja käyneet kaikilla tutkimuskäynneillä edellä kuvatussa keskeisessä tutkimuksessa. Kun jatkotutkimus oli kestänyt 24 kuukautta ja denosumabihoito yhteensä 5 vuotta, pitkäaikaishoitoa saaneiden potilaiden luun mineraalitiheys oli suurentunut lannerangassa 13,8 %, lonkassa 7,0 %, reisiluun kaulassa 6,2 % ja trokanterissa 9,7 % alkuperäisen keskeisen tutkimuksen lähtöarvoihin verrattuna. Murtumien ilmaantuvuus oli turvallisuutta mittaava päätetapahtuma: Prolia-hoidon jatkaminen piti uusien nikamamurtumien ja muiden kuin nikamamurtumien ilmaantuvuuden pienenä 4. ja 5. vuonna (uusien nikamamurtumien vuotuinen esiintymistiheys oli 1,4 % sekä 4. että 5. vuonna, ja muita kuin nikamamurtumia esiintyi 1,4 prosentilla potilaista 4. vuonna ja 1,1 prosentilla 5. vuonna). Tutkimuksen 25 ensimmäisen kuukauden aikana todettiin kolme leuan luukuoliotapausta, joista kaksi *de novo* -hoitoryhmässä ja yksi pitkäaikaishoitoa saaneessa ryhmässä. Kaikki potilaat paranivat.

Luun histologia

Luun histologista rakennetta arvioitiin 1–3 vuoden Prolia-hoidon jälkeen 62 postmenopausaalaisella naisella, joilla oli osteoporoosi tai vähäinen luumassa ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet osteoporoosilääkitystä tai jotka oli siirretty aiemmasta alendronaattihoidosta Prolia-hoitoon. Kummankin tutkimuksen luubiopsiat osoittivat, että luun rakenne ja laatu olivat normaaleja. Niissä ei havaittu merkkejä mineralisaatiohäiriöstä, järjestäytymättömästä luukudoksesta (woven bone) eikä luuytimen fibroosista.

Androgeenideprivaatioon liittyvän luun haurastumisen hoito

Kuuden kuukauden välein annettua Prolian tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kolmen vuoden ajan histologisesti varmistettua etäpesäkkeetöntä eturauhassyöpää sairastavilla miehillä, jotka saivat androgeenideprivaatiohoitoa (1468 miestä, ikä 48–97 vuotta) ja joilla oli lisääntynyt murtumariski (jonka kriteerinä oli yli 70 vuoden ikä tai alle 70-vuotiailla luun mineraalitiheyden T-luku $< -1,0$ lannerangan, lonkan tai reisiluun kaulan alueella tai aikaisempi osteoporoottinen murtuma). Kaikki miehet saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 400 IU).

Prolia suurensi merkitsevästi luun mineraalitiheyttä lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa kolmessa vuodessa: 7,9 % lannerangassa, 5,7 % lonkassa, 4,9 % reisiluun kaulassa, 6,9 % reisiluun trokanterissa, 6,9 % varttinäluun alakolmanneksessa ja 4,7 % koko luustossa (kaikkien $p < 0,0001$). Ennalta suunnitellussa eksploratiivisessa analyysissä todettiin luun mineraalitiheyden merkitsevä suureneminen lannerangassa, lonkassa, reisiluun kaulassa ja reisiluun trokanterissa kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Prolia vähensi merkitsevästi uusien nikamamurtumien riskiä: 85 % (1,6 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) vuoden kuluttua, 69 % (2,2 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) kahden vuoden kuluttua ja 62 % (2,4 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) kolmen vuoden kuluttua (kaikkien $p < 0,01$).

Liitännäishoitona käytettyihin aromataasinestäjiin liittyvän luun haurastumisen hoito

Kuuden kuukauden välein annetun Prolian tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahden vuoden ajan etäpesäkkeöntä rintasyöpää sairastavilla naisilla (252 naista, ikä 35–84 vuotta), joiden luun mineraalitiheyden T-luku oli lähtötilanteessa $-1,0:n$ ja $-2,5:n$ välillä lannerangassa, lonkassa tai reisiluun kaulassa. Kaikki naiset saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 400 IU).

Ensisijainen tehoa mittaava muuttuja oli lannerangan luun mineraalitiheyden prosentuaalinen muutos. Murtumia ehkäisevää tehoa ei arvioitu. Prolia suurensi luun mineraalitiheyttä merkitsevästi lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa kahdessa vuodessa: 7,6 % lannerangassa, 4,7 % lonkassa, 3,6 % reisiluun kaulassa, 5,9 % reisiluun trokanterissa, 6,1 % varttinäluun alakolmanneksessa ja 4,2 % koko luustossa (kaikkien $p < 0,0001$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Prolian käytöstä kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä menopausaalisten ja muiden perimenopausaalisten häiriöiden ja sukupuolihormonien estohoidon aiheuttaman luun haurastumisen hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Hyväksyttyä 60 mg:n annosta suunnilleen vastaavan ihon alle annetun 1,0 mg/kg annoksen jälkeen altistus oli AUC-arvon perusteella 78 % samaa annostasoja vastaavan laskimonsisäisen annoksen aiheuttamasta altistuksesta. Ihon alle annetun 60 mg:n annoksen jälkeen denosumabin maksimipitoisuus seerumissa (C_{max}), 6 µg/ml (vaihteluväli 1–17 µg/ml), saavutettiin 10 vuorokauden kuluttua (vaihteluväli 2–28 vrk).

Biotransformaatio

Denosumabi koostuu yksinomaan aminohapoista ja hiilihydraateista, samoin kuin natiivi immunoglobuliini, eikä siten todennäköisesti eliminoitu maksametabolian kautta. Sen metabolian ja eliminoitumisen odotetaan noudattavan immunoglobuliinipuhdistuman reittiä, mikä johtaa pilkkoutumiseen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Maksimipitoisuuden saavuttamisen jälkeen pitoisuudet seerumissa pienenevät puoliintumisajan ollessa 26 vuorokautta (vaihteluväli 6–52 vrk) kolmen kuukauden aikana (vaihteluväli 1,5–4,5 kuukautta). Potilaista 53 prosentilla ei havaittu mitattavia määriä denosumabia kuuden kuukauden kuluttua annoksesta.

Kumuloitumista tai ajan myötä ilmaantuvia farmakokineettisiä muutoksia ei havaittu, kun denosumabia annettiin toistuvina annoksina 60 mg ihon alle kuuden kuukauden välein. Denosumabiin sitoutuvien vasta-aineiden muodostuminen ei vaikuttanut denosumabin farmakokinetiikkaan, joka oli samanlaista miehillä ja naisilla. Ikä (28–87 vuotta), etninen tausta tai tautitila (vähäinen luumassa tai

osteoporoosi, eturauhas- tai rintasyöpä) ei näytä vaikuttavan merkittävästi denosumabin farmakokinetiikkaan.

Suuremman kehonpainon ja pienemmän AUC- ja C_{\max} -arvoihin perustuvan altistuksen välillä havaittiin suuntaa antava yhteys. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävänä, koska luun mineraalitiheyden suurenemisen ja luun aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden perusteella farmakodynaamiset vaikutukset olivat yhdenmukaiset hyvin eripainoisilla potilailla.

Lineaarisuus/epälineaarisuus

Tutkimuksissa, joissa käytettiin useita annostasoja, denosumabin farmakokinetiikka oli epälineaarinen ja annoksesta riippuva. Puhdistuma oli pienempi annosten tai pitoisuuksien ollessa suurempia. Altistus kasvoi suunnilleen suhteessa annokseen käytettäessä 60 mg:n tai suurempia annoksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 55 potilaan tutkimuksessa, jossa oli mukana myös dialyysihoidossa olevia potilaita, munuaisten vajaatoiminnan asteen ei havaittu vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta ei ole tehty erillistä tutkimusta. Monoklonaliset vasta-aineet eivät yleensä eliminoidu maksametabolian välityksellä. Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Denosumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuutta tutkittiin jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla), denosumabiannokset, jotka saivat aikaan 100–150 kertaa suuremman systeemisen altistuksen kuin ihmisille suositeltu annos, eivät vaikuttaneet sydän- ja verisuonijärjestelmän fysiologiaan, urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eivätkä aiheuttaneet spesifistä kohde-elintoksisuutta.

Denosumabin genotoksisuutta ei ole tutkittu tavanomaisilla testeillä, koska ne eivät sovellu tämän molekyylin tutkimiseen. Denosumabin ominaisuuksien perusteella on kuitenkin epätodennäköistä, että sillä voisi olla genotoksisia vaikutuksia.

Denosumabin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäaikaisissa eläinkokeissa.

Prekliinisissä tutkimuksissa poistogeenisillä hiirillä, joilta puuttui RANK tai RANKL, havaittiin häiriöitä sikiöiden imusolmukkeiden muodostumisessa. Poistogeeniset hiiret, joilta puuttui RANK tai RANKL, eivät erittäneet maitoa, koska maitorauhasen kypsyminen (rauhasen lobuloalveolaarinen kehitys tiineyden aikana) oli estynyt.

Tutkimuksessa, jossa denosumabia annettiin jaavanmakakeille tiineyden ensimmäistä kolmannelta vastaavan jakson ajan annoksina, jotka saivat aikaan enintään 99 kertaa suuremman altistuksen AUC-arvojen perusteella kuin ihmisille suositeltu annos (60 mg kuuden kuukauden välein), ei havaittu viitteitä emoon eikä sikiöön kohdistuvista haitoista. Sikiöiden imusolmukkeita ei tutkittu tässä tutkimuksessa.

Toisessa tutkimuksessa, jossa jaavanmakakeille annettiin denosumabia koko tiineysajan annoksina, jotka saivat aikaan 119 kertaa suuremman altistuksen AUC-arvojen perusteella kuin ihmisille suositeltu annos (60 mg kuuden kuukauden välein), havaittiin kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja poikaskuolleisuuden lisääntymistä, luun poikkeavaa kasvua, joka heikensi luiden lujuutta, hematopoeesin vähenemistä sekä hampaiden asentovirheitä, perifeeristen imusolmukkeiden

puuttumista ja neonataalisen kasvun hidastumista. Annostasoa, jolla ei ole lisääntymistoimintoihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (NOAEL), ei määritetty. Kuuden kuukauden kuluttua syntymästä luostomuutokset olivat korjautumassa eikä vaikutuksia hampaiden puhkeamiseen ollut havaittavissa. Imusolmukemuutokset ja hampaiden asentovirheet olivat kuitenkin pysyneet ennallaan, ja yhdellä eläimellä havaittiin useiden kudosten vähäistä tai kohtalaista mineralisoitumista (yhteys hoitoon epävarma). Ennen poikimista ei havaittu viitteitä emoon kohdistuneista haitoista. Poikimisen aikana emoon kohdistuneita haittavaikutuksia esiintyi harvoin. Emojen maitorauhaset kehittyivät normaalisti.

Pitkään denosumabia saaneilla apinoilla tehdyissä luun laatua selvittävässä prekliinisissä tutkimuksissa luun aineenvaihdunnan hidastumiseen liittyi parantunut luun lujuus ja normaali luun histologia. Kalsiumpitoisuudet pienenevät ja lisäkilpirauhashormonin pitoisuudet suurenevät tilapäisesti denosumabia saaneilla apinoilla, joiden munasarjat oli poistettu.

Geenimuunnelluilla uroshiirillä, jotka ilmensivät ihmisen RANK-ligandia (huRANKL) (siirtogeeninen knock-in -hiirimalli) ja joille aiheutettiin transkortikaalinen murtuma, denosumabi hidasti murtumakalluksen ruston hajoamista ja korvautumista uudisluulla verrokkiryhmään verrattuna, mutta luun biomekaaniseen lujuuteen sillä ei ollut haitallista vaikutusta.

Poistogeeniset hiiret (ks. kohta 4.6), joilta puuttui RANK tai RANKL, painoivat vähemmän, niiden luuston kasvu oli hidastunut eivätkä niiden hampaat puhjenneet. Kun vastasyntyneillä rotilla RANKL:n (denosumabihoidon vaikutuskohde) toiminta estettiin Fc-konjugoidun osteoprotegeriinin (OPG-Fc) suurilla annoksilla, se johti luuston kasvun ja hampaiden puhkeamisen estymiseen. Nämä muutokset korjautuivat osittain tässä koemallissa, kun RANKL:n estäjien antaminen lopetettiin. Nuorilla kädellisillä todettiin poikkeavia kasvulevyjä, kun denosumabialtistus oli 27-kertainen (10 mg/kg) ja 150-kertainen (50 mg/kg) ihmisen altistukseen verrattuna. Denosumabihoito voi siis häiritä lapsen luuston kasvua, jos kasvulevyt ovat vielä avoimet, ja estää hampaiden puhkeamista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo, väkevä*

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)*

Sorbitoli (E420)

Polysorbaatti 20

Injektionesteisiin käytettävä vesi

* Kun etikkahappo sekoittuu natriumhydroksidiin, syntyy asetaattipuskuri.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Proliaa voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) enintään 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessaan. Kun Prolia on otettu pois jääkaapista, se on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Älä ravista voimakkaasti.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 ml liuosta kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa, jossa on tai ei ole turvamekanismia. Ruisku on tyyppin I lasia, ja siinä on ruostumattomasta teräksestä valmistettu 27 G:n neula.

Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia, joka on lateksin johdannainen (ks. kohta 4.4).

Pakkauksessa on yksi ruisku, muovikotelossa (esitäytetty ruisku, jossa on tai ei ole turvamekanismia) tai ilman muovikoteloita (pelkkä esitäytetty ruisku).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Prolia-liuos on tarkistettava ennen käyttöä. Liuosta ei saa antaa injektiona, jos siinä on hiukkasia tai se on sameaa tai sen väri on muuttunut. Älä ravista voimakkaasti. Jotta pistos olisi miellyttävämpi, esitäytetyn ruiskun annetaan lämmentä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistosta ja pistos annetaan hitaasti. Esitäytetyn ruiskun koko sisältö injisoidaan. Esitäytettyyn ruiskuun mahdollisesti jäljelle jäävä lääke hävitetään.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/618/001
EU/1/10/618/002
EU/1/10/618/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26. toukokuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12. helmikuuta 2013

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu/>.