

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROLIA® 60 mg/ml SC enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör.
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir kullanıma hazır enjektör 1 ml çözelti içinde 60 mg denosumab içerir (60 mg/ml).

Denosumab, rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak bir memeli hücre dizisinde (CHO-Çin Hamster Over hücresinden) üretilen bir insan monoklonal IgG2 antikorudur.

Yardımcı madde(ler): Her 1 ml'lik çözelti, sodyum hidroksit (pH düzenleyici madde-sodyum içeriği, doz başına yaklaşık 0,013 mmol veya 0,3 mg'dır) ve 47 mg sorbitol (E420) içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz ile hafif sarı renk arası çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yüksek kırık riski olan postmenopozal osteoporozlu kadın ve erkek hastaların tedavisinde endikedir.

Hormon ablasyonu uygulanmış olan nonmetastatik prostat kanserli veya meme kanseri nedeniyle adjuvan aromataz inhibitörü tedavisi gören yüksek kırık riskine sahip hastalardaki osteoporoz tedavisinde endikedir.

Yüksek kırık riski olan yetişkin hastalarda uzun dönem glukokortikoid tedavisiyle ilişkili kemik kaybının tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

PROLIA®'nın 6 ayda bir, tek doz halinde (60 mg) subkutan enjeksiyon olarak uyluğa, karın duvarına ya da üst kola uygulanması önerilmektedir.

Hastalara yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Osteoporoz için antirezorptif tedavinin (denosumab ve bifosfonatlar dahil) optimal toplam süresi henüz belirlenmemiştir. Tedaviye devam etme ihtiyacı denosumabın bireysel hasta bazında yararları ve olası riskleri dikkate alınarak, özellikle 5 yıl veya daha uzun süreli kullanımdan sonra, periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Uygulamanın enjeksiyon teknikleri konusunda yeterli eğitim almış biri tarafından yapılması gereklidir. Subkutan kullanıma yöneliktir.

Kullanım, taşıma ve imha talimatları bölüm 6.6'da verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (kalsiyumun izlenmesi ile ilgili tavsiyeler için bkz. Bölüm 4.4).

Uzun dönem glukokortikoid tedavisi alan ve şiddetli böbrek yetmezliği (GFR < 30 ml/dk) bulunan hastalara ilişkin veri yoktur.

Karaciğer yetmezliği:

Denosumabın karaciğer yetmezliği bulunan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği incelenmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

PROLIA[®], ciddi hiperkalsemi ile ilgili güvenlilik endişelerinin yanı sıra kemik büyümesinin potansiyel inhibisyonu ve diş çıkarmama olasılığı nedeniyle 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.3). 2 ila 17 yaşlarındaki çocuklara yönelik mevcut veriler bölüm 5.1 ve 5.2'de açıklanmaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Hipokalsemi (bkz. Bölüm 4.4).
- Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kalsiyum ve D Vitamini Takviyesi

Tüm hastalar için yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir.

Hipokalsemi

Hipokalsemi riski olan hastaların belirlenmesi önemlidir. Hipokalsemi tedaviye başlamadan önce yeterli kalsiyum ve D vitamini alımıyla düzeltilmelidir. Her dozdan önce ve hipokalsemiye yatkınlık gösteren hastalarda ilk dozdan sonraki iki hafta içinde kalsiyum seviyelerinin klinik olarak izlenmesi önerilmektedir. Tedavi sırasında herhangi bir hastada hipokalsemiden şüphelenilmesine neden olan semptomlar (semptomlar için bkz. Bölüm 4.8)

görülürse kalsiyum düzeyleri ölçülmelidir. Hastaların hipokalsemiyi işaret eden semptomları bildirmeleri teşvik edilmelidir.

Pazarlama sonrası deneyimde şiddetli semptomatik hipokalsemi (hastane yatışı gerektiren, hayati tehlike oluşturan olaylara ve ölümcül olgulara neden olan) bildirilmiştir. Bu olguların çoğu tedaviye başladıktan sonraki ilk birkaç haftada meydana gelmiş olsa da ilerleyen dönemlerde de görülmüştür.

Eşzamanlı glukokortikoid tedavisi, hipokalsemi için ilave bir risk faktörüdür.

Böbrek Yetmezliği

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) olan hastalarda veya diyaliz hastalarında hipokalsemi gelişme riski daha yüksektir. Böbrek yetmezliğinin derecesi arttıkça hipokalsemi gelişme riski ve beraberinde paratiroid hormonlarında yükselme riski artar. Şiddetli ve ölümlü sonuçlanan olgular bildirilmiştir. Yeterli düzeyde kalsiyum ve D vitamini alımı ile kalsiyum düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi, bu hastalarda özellikle önemlidir (yukarıda “Hipokalsemi” bölümüne bakınız).

Cilt Enfeksiyonları

PROLİA® alan hastalarda hastaneye yatırılmaya yol açabilecek cilt enfeksiyonları (ağırlıklı olarak selülit) ortaya çıkabilir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların selülit belirtileri ve semptomları gelişmesi halinde hemen tıbbi kontrole gitmeleri tavsiye edilmelidir.

Çene Osteonekrozu (ÇO)

Osteoporoz için PROLİA® alan hastalarda ÇO ender olarak bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Ağzında iyileşmemiş açık yumuşak doku lezyonları bulunan hastalarda tedaviye başlama/yeni tedavi kürü ertelenmelidir. Eşlik eden risk faktörleri olan hastalarda PROLİA® tedavisinden önce koruyucu diş hekimliği uygulamalarını içeren diş muayenesi ve bireysel fayda-risk değerlendirilmesinin yapılması önerilmektedir.

Bir hastanın ÇO gelişme riski değerlendirilirken aşağıdaki risk faktörleri dikkate alınmalıdır:

- Kemik rezorpsiyonunu inhibe eden tıbbi ürünün potansi (potensi yüksek bileşiklerde daha yüksek risk), uygulama yolu (parenteral uygulama için daha yüksek risk) ve kemik rezorpsiyon tedavisinin kümülatif dozu.
- Kanser, eşlik eden hastalık durumu (örn. anemi, koagülopatiler, enfeksiyon), sigara kullanımı.
- Eşzamanlı tedaviler: Kortikosteroidler, kemoterapi, anjiyojenez inhibitörleri, başa ve boyna uygulanan radyoterapi.
- Ağız hijyeninin kötü olması, periodontal hastalıklar, uyum sorunu olan diş protezleri, önceden var olan dental hastalıklar, invazif dental prosedürler (örn. diş çekimi).

Tüm hastalara ağız hijyenine özen göstermeleri, rutin dental kontrollerini yaptırmaları ve PROLİA® ile tedavi sırasında dental mobilite, ağrı veya şişme ya da iyileşmeyen yaralar veya akıntı gibi herhangi bir oral semptom görüldüğü takdirde derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Tedavi sırasında, invazif dental prosedürler dikkatle değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır ve invazif dental prosedürlerin PROLİA® uygulamasına yakın zamanda gerçekleştirilmesinden kaçınılmalıdır.

ÇO gelişen hastalarda, tedavi yönetim planı; tedaviyi gerçekleştiren doktor ve ÇO konusunda uzman bir diş hekimi veya ağız cerrahı ile yakın işbirliği içerisinde yapılmalıdır. Durum düzelene kadar ve mümkünse katkıda bulunan risk faktörleri hafifletilene dek PROLIA® tedavisinin geçici olarak durdurulması düşünülmelidir.

Dış Kulak Kanalı Osteonekrozu

Denosumab ile dış kulak kanalı osteonekrozu bildirilmiştir. Dış kulak kanalı osteonekrozuna ilişkin olası risk faktörleri arasında steroid kullanımı ve kemoterapi ve/veya enfeksiyon ya da travma gibi lokal risk faktörleri yer alır. Denosumab alan ve kronik kulak enfeksiyonlarının da aralarında olduğu kulak semptomları sergileyen hastalarda dış kulak kanalı osteonekrozu olasılığı düşünülmelidir.

Atipik Femur Kırıkları

PROLIA® kullanan hastalarda atipik femur kırıkları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Atipik femur kırıkları hafif travma ile veya travma yokluğunda femurun subtrokanterik ve diafizer bölgelerinde ortaya çıkabilir. Bu olaylar spesifik radyografik bulgularla karakterizedir. Atipik femur kırıkları belli birtakım ko-morbid hastalıkları (örn. D vitamini eksikliği, romatoid artrit, hipofosfatazya) olan hastalarda ve bazı farmasötik maddeleri (örn. bifosfonatlar, glukokortikoidler, proton pompası inhibitörleri) kullananlarda da bildirilmiştir. Bu olaylar antirezortif tedavi yokluğunda da ortaya çıkabilir. Bifosfonatlarla ilişkili olarak bildirilen benzer kırıklar genellikle bilateraldir; bu nedenle, femoral shaft kırığı bulunan ve PROLIA® tedavisi alan hastalarda kontralateral femur da incelenmelidir. Atipik femur kırığından şüphelenilen hastalarda PROLIA® tedavisine ara verilmesiyle ilgili karar hastaya özgü bireysel fayda-risk değerlendirmesi temelinde değerlendirilmelidir. PROLIA® tedavisi sırasında hastalara baldır, kalça veya kasık bölgesindeki yeni veya anormal ağrıları bildirmeleri önerilmelidir. Bu tip semptomları olan hastalar kısmi femur kırığı bakımından değerlendirilmelidir.

PROLIA® Tedavisinin Kesilmesini Takiben Çoklu Vertebra Kırıkları

PROLIA® tedavisinin kesilmesini takiben, çoklu vertebra kırıkları dahil olmak üzere kırık riski artar. PROLIA® tedavisi, kemik döngüsünün anlamlı derecede baskılanmasına yol açar ve PROLIA® tedavisinin sonlandırılması, son PROLIA® dozundan 9 ay sonra kemik döngüsünün tedavi öncesi değerlerin üzerine çıkmasına neden olur. Son PROLIA® dozundan 24 ay sonra kemik döngüsü değerleri tedavi öncesi değerlere geri döner. Buna ek olarak, son enjeksiyon uygulandıktan sonra 18 ay içinde kemik mineral yoğunluğu tedavi öncesi değerlere geri döner. [Bkz. Farmakodinamik özellikler (5.1)]

Son PROLIA® dozu uygulandıktan en erken 7 ay (ortalama 19 ay) sonra yeni vertebra kırıkları oluşmuştur. Daha önce oluşmuş bir vertebra kırığı, PROLIA® tedavisinin kesilmesini takiben çoklu vertebra kırıkları oluşacağının bir öngöstergesidir. PROLIA® tedavisine başlamadan önce kişinin fayda-risk durumunu değerlendiriniz.

Eğer PROLIA® tedavisi kesilirse, hastalar alternatif bir antirezortif tedaviye geçirilmelidir. [Bkz. İstenmeyen etkiler (4.8)]

Uzun Dönem Antirezortif Tedavi

Uzun dönem antirezortif tedavi (denosumab ve bifosfonatlar dahil) kemiğin yeniden yapılanmasındaki anlamlı baskılanma sebebiyle çene osteonekrozu ve atipik femur kırıkları gibi advers sonuçlara ilişkin riskin artmasına katkıda bulunabilir (bkz. Bölüm 4.2).

Denosumab İçeren Diğer Tıbbi Ürünlerle Eşzamanlı Tedavi

PROLİA® tedavisi gören hastalara denosumab içeren diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedavi uygulanmamalıdır (solid tümörden kemik metastazı bulunan erişkinlerde iskeletle ilişkili olayların önlenmesi için).

Pediyatrik hastalarda hiperkalsemi

PROLİA® pediyatrik (< 18 yaş) hastalarda kullanılmamalıdır. Ciddi hiperkalsemi bildirilmiştir. Bazı klinik çalışma olgularında akut böbrek hasarı nedeniyle komplikasyon gelişmiştir.

Yardımcı Maddelerle ilgili Uyarılar

Bu tıbbi ürün, bir ml çözeltide 47 mg sorbitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir. Sorbitol (veya fruktoz) içeren ürünlerin eşzamanlı uygulanması ve sorbitolün (veya fruktozun) yiyecekler yoluyla alınması sonucunda oluşan ilave etki dikkate alınmalıdır.

Bu tıbbi ürün her 60 mg'da 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir etkileşim çalışmasında PROLİA® sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edilen midazolamın farmakokinetiğini etkilememiştir. Bu, PROLİA®'nın CYP3A4 tarafından metabolize edilen ilaçların farmakokinetiğini değiştirmemesi gerektiğini göstermektedir.

Denosumabın ve hormon replasman tedavisinin (östrojen) birlikte uygulanmasına ilişkin herhangi bir klinik veri bulunmamaktadır ancak farmakodinamik etkileşim potansiyelinin düşük olduğu öngörülmektedir.

Bir transisyon çalışmasının (alendronattan denosumaba) verilerine göre daha önce alendronat tedavisi uygulanmış olması osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda denosumabın farmakokinetiğini ve farmakodinamiğini değiştirmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kontrasepsiyon kullanmayan, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda PROLIA® kullanımı önerilmez. Kadınlara, PROLIA® tedavisi sırasında ve tedaviden sonra en az 5 ay boyunca hamile kalmamaları gerektiği bilgisi verilmelidir.

Gebelik dönemi

Denosumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik sırasında PROLIA® kullanımı önerilmez. Kadınlara, PROLIA® tedavisi sırasında ve tedaviden sonra en az 5 ay boyunca hamile kalmamaları gerektiği bilgisi verilmelidir. Gebelik ilerlerken monoklonal antikorlar plasentadan doğrusal şekilde geçtiği için, en büyük miktarda geçiş üçüncü trimester döneminde gerçekleşir ve bu nedenle gebeliğin ikinci ve üçüncü trimester dönemlerinde PROLIA®'nın tüm etkileri daha fazla olabilir.

Laktasyon dönemi

Denosumabın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. RANKL'nin gen uzaklaştırılmasıyla kapatıldığı genetik mühendisliğiyle üretilen farelerde ("knockout fare") yapılan çalışmalar gebelik sırasında RANKL (denosumab hedefi bkz. Bölüm 5.1) yokluğunun meme bezinin olgunlaşmasını engelleyebileceğini ve buna bağlı olarak doğum sonrası laktasyona zarar verebileceğini öne sürmektedir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PROLIA® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken emzirmenin çocuk açısından faydası ve PROLIA® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Denosumabın insan fertilesine etkileri hakkında veri mevcut değildir. Hayvan çalışmaları, fertilityle ilgili doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri hakkında bir kanıt sunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PROLIA®'nın araç ve makine kullanımı üzerine etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Genel güvenlik profili özeti

PROLIA®'nın en yaygın (on hastada birden fazla görülen) yan etkileri kas-iskelet ağrısı ve ekstremitelerde ağrıdır. PROLIA® kullanan hastalarda yaygın olmayan selülit olguları ile seyrek görülen hipokalsemi, aşırı duyarlılık, çene osteonekrozu ve atipik femur kırığı olguları gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8 – seçilmiş advers reaksiyonların açıklamaları).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Aşağıda yer alan Tablo 1'deki veriler osteoporozlu hastaların ve hormon ablasyonu uygulanan meme veya prostat kanseri olan hastaların faz II ve faz III klinik araştırmalarında ve/veya spontane olarak bildirilen advers etkileri tanımlamaktadır.

Advers etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki yöntem kullanılmıştır (bkz. tablo 1): Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Advers reaksiyonlar her sıklık grubu ve sistem organ sınıfı için azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1. Osteoporozu olan veya hormon ablasyonu uygulanan meme veya prostat kanserli hastalarda bildirilen advers etkiler

| MedDRA sistem organ sınıfı | Sıklık kategorisi | Advers etkiler |
|--|--|--|
| Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar | Yaygın Yaygın Yaygın olmayan Yaygın olmayan Yaygın olmayan | İdrar yolu enfeksiyonu Üst solunum yolu enfeksiyonu Divertikülit ¹ Selülit ¹ Kulak enfeksiyonu |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | Seyrek Seyrek | İlaç hipersensitivitesi ¹ Anafilaktik reaksiyon ¹ |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Seyrek | Hipokalsemi ¹ |
| Sinir sistemi hastalıkları | Yaygın | Siyatik |
| Gastrointestinal hastalıklar | Yaygın Yaygın | Kabızlık Karın rahatsızlıkları |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın olmayan Çok seyrek | Döküntü Egzama Alopesi Likenoid ilaç reaksiyonları ¹ Hipersensitivite vaskülit |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları | Çok yaygın Çok yaygın Seyrek Seyrek Bilinmiyor | Ekstremitelerde ağrı Kas-iskelet ağrısı ¹ Çene osteonekrozu ¹ Atipik femur kırıkları ¹ Dış kulak kanalı osteonekrozu ² |

¹ Bkz. Bölüm - Seçilmiş advers reaksiyonların açıklamaları.

² Bölüm 4.4'e bakınız.

Tüm faz II ve faz III plasebo kontrollü çalışma verilerinin toplu analizinde grip benzeri hastalık ham insidans oranı denosumab için %1,2 ve plasebo için %0,7 olarak bildirilmiştir. Bu eşitsizlik bir toplu analiz yoluyla tanımlanmış olsa da, bir katmanlı analiz yoluyla tanımlanmamıştır.

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklamaları

Hipokalsemi

Osteoporozu olan postmenopozal kadınlardaki faz III plasebo kontrollü iki klinik araştırmada hastaların yaklaşık %0,05'inde (4.050'de 2) PROLIA® uygulamasının ardından serum kalsiyum seviyelerinde düşüşler (1,88 mmol/l'den az) olmuştur. Faz III plasebo kontrollü iki klinik araştırmada hormon ablasyonu alan hastalarda ve osteoporozlu erkeklerin yer aldığı faz III plasebo kontrollü klinik çalışmada serum kalsiyum seviyesi azalmaları (1,88 mmol/l'den az) bildirilmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde çoğunlukla PROLIA® alan hipokalsemi riski yüksek olan hastalarda nadiren; hastaneye yatışı gerektiren, hayati tehlike oluşturan olaylara ve ölümcül olgulara neden olan şiddetli semptomatik hipokalsemi vakaları bildirilmiş olup olguların çoğu tedaviye başlandıktan sonraki ilk birkaç haftada meydana gelmiştir. Şiddetli semptomatik hipokalseminin klinik belirtileri arasında QT aralığının uzaması, tetani, nöbet ve mental durum değişikliği yer almaktadır (bkz. Bölüm 4.4).

Denosumab ile yapılan klinik çalışmalarda hipokalsemi semptomları ise parestezi veya kas sertliği, tik, spazm ve kas krampları olmuştur.

Cilt enfeksiyonları

Faz III plasebo kontrollü klinik araştırmalarda cilt enfeksiyonlarının genel insidansı osteoporozu olan postmenopozal kadınların plasebo ve PROLIA® gruplarında (plasebo [%1,2, 4.041'de 50] ve PROLIA® [%1,5, 4.050'de 59]); osteoporozlu erkeklerde (plasebo[%0,8, 1'de 120] ve PROLIA® [%0, 0'da 120]), hormon ablasyonu alan meme veya prostat kanserli hastalarda (plasebo [%1,7, 845'te 14] ve PROLIA® [%1,4, 860'ta 12]) benzer olmuştur. Hastaneye yatırmaya yol açan cilt enfeksiyonları osteoporozu olan postmenopozal kadınların plasebo verilenlerinde %0,1 (4.041'de 3), PROLIA® alanlarında %0,4 (4.050'de 16) olarak rapor edilmiştir. Vakalar ağırlıklı olarak selülit olmuştur. Meme ve prostat kanseri çalışmalarında, ciddi olarak rapor edilen cilt enfeksiyonlarının oranı plasebo (%0,6, 845'te 5) ve PROLIA® (%0,6, 860'ta 5) gruplarında benzer olmuştur.

Çene osteonekrozu (ÇO)

Toplamda 23.148 hastayı içeren osteoporozlu ve hormon ablasyonu alan meme veya prostat kanserli hastalarda yürütülen klinik araştırmalarda ÇO seyrek olarak, 16 hastada, bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4). Bu ÇO vakalarının on üçü osteoporozu olan menopoz sonrası kadınlarda faz III klinik araştırmanın uzatmasında 10 yıla kadar uygulanan PROLIA® tedavisinin ardından meydana gelmiştir. PROLIA® tedavisiyle ÇO insidansının 3 yılda %0,04, 5 yılda %0,06 ve 10 yılda %0,44 olduğu belirlenmiştir. ÇO riski PROLIA® maruziyetinin süresiyle birlikte artmıştır.

Atipik femur kırıkları

Osteoporoz klinik araştırma programında, PROLIA® kullanan hastalarda seyrek olarak atipik femur kırıkları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

PROLIA® Tedavisinin Kesilmesini Takiben Çoklu Vertebra Kırıkları (MVF)

Osteoporoz klinik araştırma programında, PROLIA® tedavisinin kesilmesini takiben çoklu vertebra kırıkları bildirilmiştir. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarla yapılan faz 3 araştırmada, PROLIA® tedavisini bırakan ve çalışmaya katılımı devam eden kadınların %6'sında yeni vertebra kırıkları oluşmuştur. PROLIA® tedavisini bırakan ve çalışmaya katılımı devam eden kadınların %3'ünde ise yeni çoklu vertebra kırıkları oluşmuştur. Son PROLIA® enjeksiyonunun uygulanmasını takiben, çoklu vertebra kırıkları oluşumunun başlangıcı arasındaki süre ortalama 17 aydır (aralık: 7-43 ay). Daha önce oluşmuş bir vertebra kırığı, tedavinin bırakılmasını takiben çoklu vertebra kırıkları oluşacağının bir öngöstergesidir [bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri (4.4)]

Onay sonrası PROLIA® kullanımı sırasında, PROLIA® tedavisinin kesilmesini takiben çoklu vertebra kırıkları tanımlanmıştır.

Divertikülit

Androjen deprivasyonu tedavisi (ADT) alan prostat kanserli hastalardaki tek faz III plasebo kontrollü klinik araştırmada, divertikülit advers olaylarında bir dengesizlik gözlenmiştir (%1,2 denosumab, %0 plasebo). Osteoporozu olan postmenopozal kadınlardaki veya erkeklerdeki ve aromataz inhibitörü tedavisi uygulanan metastatik olmayan meme kanserli kadınlardaki tedavi gruplarında görülen divertikülit insidansı karşılaştırılabilir olmuştur.

İlaçla ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları

Pazarlama sonrasında PROLIA® alan hastalarda döküntü, ürtiker, yüzde şişme, eritem ve anafilaktik reaksiyonları içeren, ilaçla ilgili seyrek aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Kas-iskelet ağrısı

Pazarlama sonrasında PROLIA® alan hastalarda şiddetli olgular dahil kas-iskelet ağrısı bildirilmiştir. Klinik çalışmalarda kas-iskelet ağrısı, hem denosumab hem de plasebo gruplarında çok yaygın olmuştur. Çalışma tedavisinin bırakılmasına yol açan kas-iskelet ağrısının yaygın olmadığı görülmüştür.

Likenoid ilaç reaksiyonları

Pazarlama sonrasında likenoid ilaç reaksiyonları (örn. liken planus benzeri reaksiyonlar) gözlenmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

PROLIA® pediyatrik (< 18 yaş) hastalarda kullanılmamalıdır. Ciddi hiperkalsemi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Bazı klinik çalışma olgularında akut böbrek hasarı nedeniyle komplikasyon gelişmiştir.

Böbrek yetmezliği:

şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) bulunan ya da diyaliz alan hastalarla yapılan bir klinik çalışmada kalsiyum takviyesi olmaması durumunda, hipokalsemi gelişimi riskinin daha fazla olduğu görülmüştür. şiddetli böbrek yetmezliği olan veya diyaliz uygulanan hastalarda yeterli kalsiyum ve D vitamini alımı önemlidir. (bkz. Bölüm 4.4).

şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalarda doz aşımıyla ilgili bir deneyim yoktur. Klinik çalışmalarda 4 haftada bir 180 mg'a kadar dozlarda (kümülatif doz 6 ayda 1.080 mg'a kadar ulaşmıştır) denosumab uygulanmış ve herhangi bir ek advers reaksiyon görülmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar - Kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen diğer ilaçlar.

ATC kodu: M05BX04.

Etki mekanizması

Denosumab, RANKL'yi hedefleyen ve yüksek afiniteyle ve spesifikle bağlanarak osteoklast öncüllerinin ve osteoklastların yüzeyinde, reseptörü olan RANK aktivasyonunu engelleyen bir insan monoklonal antikorudur (IgG2). RANKL/RANK etkileşiminin önlenmesi osteoklast oluşumunu, fonksiyonunu ve sağkalımını inhibe eder ve böylece kortikal ve trabeküler kemikte rezorpsiyonu azaltır.

Farmakodinamik etkiler

PROLİA® tedavisi kemik döngüsü hızını hemen azaltarak 3 günde kemik rezorpsiyonu göstergesi serum tip 1 C-telopeptidleri (CTX) en alt noktaya (%85 azalma) indirmiştir, azalmalar dozlama süresince korunmuştur. Her dozlama aralığının sonunda, CTX azalmalarında \geq %87'lik maksimal azalmadan yaklaşık \geq %45 (%45-80 aralığı) azalmaya kadar kısmi zayıflamalar görülmüş ve bu durum serum seviyeleri düştüğünde PROLİA®'nın kemik yeniden modellenmesi üzerindeki etkilerinin tersine çevrilebilirliğini yansıtmıştır. Bu etkiler devam eden tedavide sürmüştür. Kemik döngüsü göstergeleri son dozdan sonraki 9 ay içerisinde genellikle tedavi öncesi seviyelere ulaşmıştır. Yeniden başlamayla birlikte denosumabla CTX azalmaları primer denosumab tedavisine başlayan hastalarda görülenlerle benzer olmuştur.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda PROLİA® için nötralize edici antikorlar gözlemlenmemiştir. Hassas bir immünolojik miktar tayini kullanılarak yapılan testlerde, 5 yıla kadar sürelerle denosumab tedavisi verilen hastaların %1'inden azı nötralize edici olmayan bağlayıcı antikorlar bakımından pozitif bulunmuş ve bunlarda farmakokinetik, toksisite ya da klinik yanıt bakımından bir farklılık kanıtına rastlanmamıştır.

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda klinik etkililik ve güvenlilik

Lomber vertebra veya total kalça başlangıç kemik mineral yoğunluğu (KMY) T-skorumları -2,5 ile -4 olan ve 10 yıllık ortalama mutlak kırık olasılığı majör osteoporotik kırık için %18,6 (desil: %7,9-32,4) ve kalça kırığı için %7,22 (desil: %1,4-14,9.) olan postmenopozal kadınlarda (%23,6'sında prevalan vertebra kırığı olan 60-91 yaş arası 7.808 kadın), 3 yıl süreyle her 6 ayda bir uygulanan PROLİA®'nın etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır. Başka hastalıkları olan veya kemiği etkileyebilecek diğer tedaviler uygulanan kadınlar çalışmadan hariç tutulmuştur. Kadınlar günlük kalsiyum (en az 1.000 mg) ve D vitamini (en az 400 IU) takviyesi almıştır.

Vertebra kırıkları üzerindeki etki

PROLİA® 1., 2. ve 3. yıllarda yeni vertebra kırığı riskini anlamlı ölçüde düşürmüştür ($p < 0,0001$) (bkz. tablo 2).

Tablo 2. PROLİA®'nın yeni vertebra kırığı riski üzerindeki etkisi

| | Kırığı olan kadınların oranı (%) | | Mutlak risk azalması (%) (%95 GA) | Rölatif risk azalması (%) (%95 GA) |
|---------|----------------------------------|----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | Plasebo N = 3.906 | PROLİA® N = 3.902 | | |
| 0-1 yıl | 2,2 | 0,9 | 1,4 (0,8, 1,9) | 61 (42, 74)** |
| 0-2 yıl | 5 | 1,4 | 3,5 (2,7, 4,3) | 71 (61, 79)** |
| 0-3 yıl | 7,2 | 2,3 | 4,8 (3,9, 5,8) | 68 (59, 74)* |

*p < 0,0001, **p < 0,0001 – araştırma analizi

Kalça kırıkları üzerindeki etki

PROLİA®, 3 yılda kalça kırığı riskinde %40 rölatif azalma (%0,5 mutlak risk azalması) sergilemiştir (p < 0,05). 3 yılda, kalça kırığı insidansı plasebo grubunda %1,2'ye karşı PROLİA® grubunda %0,7 olmuştur.

75 yaş üzerindeki kadınlarda yapılan bir post-hoc analizde PROLİA® ile %62 rölatif risk azalması (%1,4 mutlak risk azalması, p < 0,01) gözlenmiştir.

Tüm klinik kırıklar üzerindeki etki

PROLİA® tüm kırık tiplerinde/gruplarında kırıkları anlamlı ölçüde azaltmıştır (bkz. tablo 3).

Tablo 3. PROLİA®'nın 3 yılda klinik kırık riski üzerindeki etkisi

| | Kırığı olan kadınların oranı (%) ⁺ | | Mutlak risk azalması (%) (%95 GA) | Rölatif risk azalması (%) (%95 GA) |
|--|---|----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| | Plasebo N = 3.906 | PROLİA® N = 3.902 | | |
| Tüm klinik kırıklar ¹ | 10,2 | 7,2 | 2,9 (1,6, 4,2) | 30 (19, 41)*** |
| Klinik vertebra kırığı | 2,6 | 0,8 | 1,8 (1,2, 2,4) | 69 (53, 80)*** |
| Vertebra dışı kırık ² | 8 | 6,5 | 1,5 (0,3, 2,7) | 20 (5, 33)** |
| Majör vertebra dışı kırık ³ | 6,4 | 5,2 | 1,2 (0,1, 2,2) | 20 (3, 34)* |
| Majör osteoporotik kırık ⁴ | 8 | 5,3 | 2,7 (1,6, 3,9) | 35 (22, 45)*** |

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (sekonder sonlanım noktası multiplisite ayarlamasını içermiştir), ***p ≤ 0,0001

⁺ 3 yıllık Kaplan-Meier tahminlerine dayanan olay oranları.

- (1) Klinik vertebra ve vertebra dışı kırıkları içerir.
- (2) Vertebra, kafatası, yüz, altçene, metakarpus ve parmak ve ayak parmağı falanksı içermez.
- (3) Pelvis, distal femur, proksimal tibia, kaburga, proksimal humerus, ön kol ve kalçayı içerir.
- (4) WHO tarafından tanımlandığı gibi klinik vertebra, kalça, ön kol ve humerus kırıklarını içerir.

Başlangıç femoral boyun KMY'si ≤ -2,5 olan kadınlarda PROLİA® vertebra dışı kırık riskini azaltmıştır (%35 rölatif risk azalması, %4,1 mutlak risk azalması, p < 0,001, araştırma analizi).

PROLİA® ile 3 yılda yeni vertebra kırığının, kalça kırıklarının ve vertebra dışı kırıkların insidansındaki azalma başlangıç dönemindeki 10 yıllık kırık riskinden bağımsız olarak tutarlı olmuştur.

Kemik mineral yoğunluğu üzerindeki etki

PROLİA® 1, 2 ve 3 yılda ölçüm yapılan tüm klinik bölgelerde KMY'yi plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde artırmıştır. PROLİA® 3 yılda KMY'yi lomber vertebrada %9,2, total kalçada %6, femur boynunda %4,8, kalça trokanterinde %7,9, distal 1/3 radiusta %3,5 ve tüm vücutta %4,1 arttırmıştır (tüm p'ler < 0,0001).

PROLİA® tedavisinin kesilmesinin etkilerini araştıran klinik çalışmalarda KMY yaklaşık tedavi öncesi seviyelere dönmüş ve son dozdan 18 ay sonraya kadar plasebonun üzerinde kalmıştır. Veriler tıbbi ürünün etkisini sürdürmesi için PROLİA® ile sürekli tedavinin gerekli olduğunu göstermektedir. PROLİA® ile yeniden tedaviye başlama KMY’de PROLİA® ilk uygulandığında görülene benzer kazanımlar sağlamıştır.

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde açık etiketli uzatma çalışması

Yukarıda tanımlanan pivotal çalışmada yer alan, araştırma ürününün bir dozundan fazlasını atlamamış ve 36 aylık vizitlerini tamamlamış toplam 4.550 kadın (2.343 PROLİA® ve 2.207 plasebo) PROLİA®’nın uzun süreli etkililiğini ve güvenliliğini değerlendiren 7 yıllık, çok uluslu, çok merkezli, açık etiketli ve tek kollu bir uzatma çalışmasına katılmayı kabul etmiştir. Uzatma çalışmasındaki tüm kadınların 6 ayda bir 60 mg PROLİA® ve ayrıca günlük olarak kalsiyum (en az 1 g) ve D vitamini (en az 400 IU) almıştır. Toplam 2.626 gönüllü (uzatma çalışmasına dahil edilen kadınların %58’i, yani pivotal çalışmaya dahil edilen kadınların %34’ü) uzatma çalışmasını tamamlamıştır.

10 yıla kadar PROLİA® ile tedavi edilen hastalarda KMY pivotal çalışmanın başlangıcına göre lomber vertebrada %21,7, total kalçada %9,2, femur boynunda %9, trokanterde %13 ve distal 1/3 radiusta %2,8 artmıştır. Çalışma sonunda, 10 yıl tedavi alan hastalarda ortalama lomber vertebra KMY T skorunun -1,3 olduğu saptanmıştır.

Kırık insidansı bir güvenlilik sonlanım noktası olarak değerlendirilmiş ancak tedaviyi bırakanların sayısı yüksek olduğu için ve açık etiketli tasarımdan dolayı kırıkların önlenmesi bakımından etkililik belirlenememiştir. Denosumab tedavisine 10 yıl devam eden hastalarda (n = 1.278) yeni vertebra kırıkları ile vertebra dışı kırıkların kümülatif insidansı sırasıyla %6,8 ve %13,1 olarak kaydedilmiştir. Çalışmayı herhangi bir nedenle tamamlamayan hastalarda tedavi sırasındaki kırık oranlarının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Uzatma çalışması sırasında on üç çene osteonekrozu (ÇO) tanısı koyulmuş olgu ve iki atipik femur kırığı tanısı koyulmuş olgu meydana gelmiştir.

Osteoporozlu erkeklerde klinik etkililik ve güvenlilik

Bir yıl süreyle 6 ayda bir uygulanan PROLİA®’nın etkililik ve güvenliliği, 31-84 yaş grubundaki 242 erkekte değerlendirilmiştir. Çalışmaya eGFR < 30 ml/dk/1,73 m² olan hastalar dahil edilmemiştir. Tüm erkeklere günlük kalsiyum (en az 1.000 mg) ve D vitamini (en az 800 IU) takviyesi verilmiştir.

Primer etkililik değişkeni olarak lomber vertebra KMY’deki yüzde değişiklik değerlendirilmiş, kırık bakımından etkililik değerlendirilmemiştir. PROLİA® 12. ayda ölçüm yapılan tüm klinik bölgelerde KMY’yi plaseboya kıyasla anlamlı derecede artırmıştır: lomber vertebrada %4,8, total kalçada %2, femur boynunda %2,2, kalça trokanterinde %2,3 ve distal 1/3 radiusta %0,9 (tümü için p < 0,05). PROLİA® erkeklerin %94,7’sinde 1. yıldaki lomber vertebra KMY değerini başlangıca göre artırmıştır. Altıncı ay itibarıyla lomber vertebra, total kalça, femur boynu ve kalça trokanterinde KMY bakımından anlamlı artışlar gözlenmiştir (p < 0,0001).

Osteoporozlu erkeklerde ve postmenopozal kadınlardaki kemik histolojisi

Önceden osteoporoz tedavisi görmemiş veya 1-3 yıl PROLİA® tedavisinden sonra alendronat tedavisinden geçen, osteoporozlu ve düşük kemik kütlesi olan 62 postmenopozal kadında kemik histolojisi değerlendirilmiştir. Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan uzatma

çalışmasının 24. ayında (n = 41) ve/veya 84. ayında (n = 22) kemik biyopsisi alt çalışmasına 59 kadın katılmıştır. PROLIA® ile bir yıllık tedavi sonrası osteoporozlu 17 erkekte kemik histolojisi de değerlendirildi. Kemik biyopsisi sonuçlarında herhangi bir mineralizasyon kusuru, örgü kemik veya kemik iliği fibrozu kanıtı olmaksızın normal kemik yapısı ve kalitesi ortaya konulmuştur. Osteoporozlu postmenopozal kadınlarda yapılan uzatma çalışmasında histomorfometri bulguları, aktivasyon sıklığı ve kemik oluşum hızlarıyla ölçülen PROLIA®'nın antirezorptif etkilerinin zaman içinde korunduğunu göstermiştir.

Androjen deprivasyonu ile ilişkili kemik kaybı görülen hastalarda klinik etkililik ve güvenlilik

3 yıl süreyle 6 ayda bir uygulanan PROLIA®'nın etkililiği ve güvenliliği kırık riski artmış (> 70 yaşında veya lomber vertebrada, total kalça veya femur boynunda KMY T-skoru < -1 olan veya osteoporotik kırık geçmişi olan < 70 yaşında olarak tanımlanmıştır) olan ve metastatik olmayan prostat kanseri histolojik olarak doğrulanmış, ADT alan erkeklerde (48-97 yaş arası 1.468 erkek) araştırılmıştır. Tüm erkekler günlük kalsiyum (en az 1.000 mg) ve D vitamini (en az 400 IU) takviyesi almıştır.

PROLIA® 3 yılda KMY'yi lomber vertebrada %7,9, total kalçada %5,7, femur boynunda %4,9, kalça trokanterinde %6,9, distal 1/3 radiusta %6,9 ve tüm vücutta %4,7 olmak üzere ölçülen tüm klinik bölgelerde anlamlı ölçüde arttırmıştır (tüm p'ler < 0,0001). İleriye dönük olarak planlanan bir araştırma analizinde lomber vertebrada, toplam kalçada, femur boynunda ve kalça trokanterinde ilk dozdan 1 ay sonra anlamlı KMY artışları gözlenmiştir.

PROLIA® yeni vertebra kırıkları için 1 yılda %85 (%1,6 mutlak risk azalması), 2 yılda %69 (%2,2 mutlak risk azalması) ve 3 yılda %62 (%2,4 mutlak risk azalması) olmak üzere anlamlı rölatif risk azalması sergilemiştir (tüm p'ler < 0,01).

Adjuvan aromataz inhibitörü tedavisiyle ilişkili kemik kaybı görülen hastalarda etkililik ve güvenlilik

Metastatik olmayan meme kanserli (35-84 yaş arasında 252 kadın) ve lomber vertebra, total kalça veya femur boynu başlangıç KMY T-skorları -1 ile -2,5 arasında olan kadınlarda 2 yıl süreyle 6 ayda bir uygulanan PROLIA®'nın etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır. Tüm kadınlar günlük kalsiyum (en az 1.000 mg) ve D vitamini (en az 400 IU) takviyesi almıştır.

Primer etkililik değişkeni lomber vertebra KMY'sindeki yüzde değişim olmuş, kırık etkililiği değerlendirilmemiştir. PROLIA® 2 yılda KMY'yi lomber vertebrada %7,6, total kalçada %4,7, femur boynunda %3,6, kalça trokanterinde %5,9, distal 1/3 radiusta %6,1 ve tüm vücutta %4,2 olmak üzere ölçülen tüm klinik bölgelerde anlamlı ölçüde arttırmıştır (tüm p'ler < 0,0001).

Sistemik glukokortikoid tedavisiyle ilişkili kemik kaybının tedavisi

PROLIA®'nın etkililik ve güvenliliği günde en az 7,5 mg oral prednizon (veya eşdeğeri) alan 20-94 yaş grubundaki 795 hastada (%70 kadın ve %30 erkek) değerlendirilmiştir.

İki alt popülasyon değerlendirilmiştir: glukokortikoid tedavisine devam edenler (çalışmaya alınmadan önce 3 ay veya daha uzun süredir günde en az 7,5 mg oral prednizon ya da eşdeğeri; n = 505) ve glukokortikoid tedavisine başlayanlar (çalışmaya alınmadan önce 3 aydan kısa süredir günde en az 7,5 mg oral prednizon ya da eşdeğeri; n = 290). Hastalar 2 yıl süresince 6 ayda bir subkütan yoldan 60 mg PROLIA® veya günde bir kez 5 mg

risedronat (aktif kontrol) almak üzere (1:1) randomize edilmiştir. Hastalara günlük kalsiyum (en az 1.000 mg) ve D vitamini (en az 800 IU) takviyesi verilmiştir.

Kemik Mineral Yoğunluğu (KMY) Üzerine Etki

Glukokortikoid tedavisine devam eden alt popülasyonda, PROLIA® 1. yıl (PROLIA® %3,6, risedronat %2; p < 0,001) ve 2. yıl itibarıyla (PROLIA® %4,5, risedronat %2,2; p < 0.001) lomber vertebra KMY değerinde risedronata kıyasla daha fazla artış sağlamıştır. Glukokortikoid tedavisine başlayan alt popülasyonda, PROLIA® 1. yıl (PROLIA® %3,1, risedronat %0,8; p < 0,001) ve 2. yıl itibarıyla (PROLIA® %4,6, risedronat %1,5; p < 0.001) lomber vertebra KMY değerinde risedronata kıyasla daha fazla artışla ilişkilendirilmiştir.

Ayrıca, risedronata kıyasla PROLIA® total kalça, femur boynu ve kalça trokanteri KMY değerleri bakımından başlangıca göre anlamlı derecede daha fazla ortalama yüzde artış sağlamıştır.

Bu çalışma kırıklarla ilgili farkın ortaya konması bakımından güçlendirilmemiştir. Birinci yılda, yeni radyolojik vertebra kırıklarına ilişkin hasta insidansı %2,7 (denosumab) ve %3,2 (risedronat) olarak kaydedilmiştir. Vertebra dışı kırıklara ilişkin hasta insidansının %4,3 (denosumab) ve %2,5 (risedronat) olduğu görülmüştür. İkinci yılda, bu rakamlara karşılık gelen oranlar yeni radyolojik vertebra kırıkları için %4,1 ve %5,8, vertebra dışı kırıklar için %5,3 ve %3,8 olarak kaydedilmiştir. Kırıkların çoğu glukokortikoid tedavisine devam eden alt popülasyonda ortaya çıkmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Yaşları 2 ile 17 arasında, %52,3'ü erkek ve %88,2'si beyaz ırka mensup osteogenezis imperfekta hastası çocuklarda etkililik, güvenilirlik ve farmakokinetiğin değerlendirildiği tek kollu bir faz 3 çalışma yürütülmüştür. Toplamda 153 gönüllü, 36 ay boyunca, başlangıçta 1 mg/kg ve her 6 ayda bir maksimum 60 mg olmak üzere subkütan (SC) denosumab kullanmıştır. Altmış gönüllü, her 3 ayda bir doz alma düzenine geçiş yapmıştır.

Her 3 ayda bir doz alma düzenininin 12. ayında en küçük kareler (LS) ortalamasında (standart hata, SE) başlangıca göre değişiklik, lomber vertebra BMD Z skorunda 1,01 (0,12) olmuştur.

Her 6 ayda bir doz alma düzeninde en yaygın bildirilen advers olaylar artralji (%45,8), ekstremitelerde ağrı (%37,9), sırt ağrısı (%32,7) ve hiperkalsiüri (%32) olmuştur. Hiperkalsemi, her 6 ayda bir (%19) ve her 3 ayda bir (%36,7) doz alma düzenlerinde bildirilmiştir. Şiddetli hiperkalsemi advers olayları (%13,3) her 3 ayda bir doz alma düzeninde bildirilmiştir.

Bir uzatma çalışmasında (N = 75), her 3 ayda bir doz alma düzeninde şiddetli hiperkalsemi advers olayları (%18,5) bildirilmiştir.

Çalışmalar, hiperkalsemi nedeniyle ortaya çıkan hayati tehlike oluşturan olaylar ve hastane yatışı gerektiren durumlar yüzünden erken sonlandırılmıştır (bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Onaylı 60 mg dozuna yakın olan 1 mg/kg subkutan doz uygulamasının ardından EAA'ya (Eğri Altındaki Alan) dayalı maruziyet aynı doz seviyesinde intravenöz uygulamaya kıyasla %78 olmuştur. 60 mg subkutan doz için, maksimum serum denosumab konsantrasyonları (C_{maks}) olan 6 mikrogram/ml (1-17 mikrogram/ml aralığında) 10 günde (2-28 gün aralığında) görülmüştür.

Dağılım:

Her 6 ayda birden fazla 60 mg subkutan doz alımı ile denosumabın farmakokinetiğinde zamanla bir birikim veya değişim gözlenmemiştir.

Biyotransformasyon:

Denosumab yalnızca amino asitlerden ve doğal immünoglobulin halinde karbohidratlardan oluşmuştur ve hepatik metabolik mekanizmalarla elimine edilmesi mümkün değildir. Metabolizması ve eliminasyonunun immünoglobulin klerensi yollarını takip etmesi ve küçük peptitlerle tekil amino asitlere bozunmayla sonuçlanması beklenmektedir.

Eliminasyon:

C_{maks} sonrasında, serum seviyeleri 26 günlük (6-52 gün aralığında) yarılanma ömrüyle ve 3 ay (1,5-4,5 ay aralığında) süreyle azalmıştır. Hastaların %53'ünde dozdan 6 ay sonra ölçülebilir miktarda denosumab olmadığı saptanmıştır.

Denosumab farmakokinetiği denosumaba bağlanan antikorlar oluşmasından etkilenmemiş ve erkeklerle kadınlarda benzer olmuştur. Yaş (28-87 yaş), ırk ve hastalık durumunun (düşük kemik kütlesi veya osteoporoz; prostat veya meme kanseri) denosumab farmakokinetiğini anlamlı ölçüde etkilemediği görülmektedir.

EAA ve C_{maks} 'a dayalı olarak vücut ağırlığı artışıyla düşük maruziyet arasında bir eğilim gözlemlenmiştir. Bununla birlikte kemik döngüsü göstergelerini ve KMY artışlarını baz alan farmakodinamik etkiler geniş bir vücut ağırlığı aralığında tutarlı olduğundan eğilim klinik açıdan anlamlı olarak değerlendirilmemiştir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Doz aralığı çalışmalarında denosumab yüksek dozlarda veya konsantrasyonlardaki düşük klerensle doğrusal olmayan, doza bağlı farmakokinetik özellikler sergilemiş ancak 60 mg ve üzeri dozlarda yaklaşık olarak doz orantısal artışlar göstermiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Farklı derecelerde böbrek işlevleri bulunan 55 hastayı kapsayan, diyaliz hastalarının da bulunduğu bir çalışmada böbrek yetmezliğinin denosumabın farmakokinetiğine bir etkisi olmadığı görülmüştür.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan gönüllülerde özel bir çalışma yapılmamıştır. Genel olarak, monoklonal antikorlar hepatik metabolik mekanizmalarla elimine edilmezler. Denosumabın farmakokinetiğinin karaciğer yetmezliğinden etkilenmesi beklenmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

PROLIA® pediyatrik popülasyonlarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Osteogenezis imperfekta pediyatrik hastalarda yürütülen bir faz 3 çalışmasında (N = 153) tüm yaş gruplarında 10. günde maksimum serum denosumab konsantrasyonları gözlenmiştir. Her 3 ayda bir ve her 6 ayda bir doz alma düzenlerinde ortalama serum denosumab dip konsantrasyonları 11 ila 17 yaşındaki çocuklarda daha yüksek görülmüş, 2 ila 6 yaşındaki çocuklarda ise en düşük ortalama dip konsantrasyonları gözlemlenmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sinomolgus maymunlarıyla yapılan tek ya da tekrarlı doz toksisite çalışmalarında insanlar için tavsiye edilen dozun 100 ila 150 katı sistemik maruziyetle sonuçlanan denosumab dozlarının kardiyovasküler fizyolojiye ve erkek ya da dişi fertilitesine bir etkisi olmamış ve spesifik hedef organ toksisitesi yaratmamıştır.

Denosumabın genotoksisite potansiyelini araştırmak için yapılan standart testler bu molekül için geçerli olmadıklarından dolayı değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte denosumabın özelliklerinden dolayı bir genotoksisite potansiyeli bulunması çok mümkün değildir.

Denosumabın karsinojenik potansiyeli uzun vadeli hayvan çalışmalarında değerlendirilmemiştir.

RANK veya RANKL eksikliği olan knockout farelerinde yürütülen klinik öncesi çalışmalarda fetusta lenf nodu oluşumu bozukluğu gözlenmiştir. RANK veya RANKL eksikliği olan knockout farelerinde meme bezi matürasyonundan (gebelik sırasında lobulo-alveolar bez gelişimi) dolayı laktasyon eksikliği de gözlenmiştir.

İlk üç aylık döneme eşdeğer periyotta insan dozunun (her 6 ayda bir 60 mg) 99 katına ulaşan EAA maruziyetlerine eşit denosumab dozu verilen sinomolgus maymunlarında yapılan bir çalışmada maternal veya fetal hasara ilişkin herhangi bir kanıt görülmemiştir. Bu çalışmada fetal lenf nodları araştırılmıştır.

Gebelik boyunca insan dozunun (6 ayda bir 60 mg) 119 katı EAA maruziyeti seviyelerinde denosumab dozu uygulanan sinomolgus maymunlarıyla yapılan bir başka çalışmada ölü doğum ve postnatal mortalite oranlarında artış, düşük kemik gücüne neden olan anormal kemik büyümesi, düşük hematopoez ve diş yer değişimi, periferik lenf nodlarında eksiklik ve neonatal büyümede azalma görülmüştür. Üreme etkileri konusunda 'hiç advers etki gözlemlenmemiştir' seviyesi elde edilememiştir. Doğumdan sonraki 6 ayın ardından kemikle ilişkili değişimlerde düzelme görülmüştür ve diş sürmesinde bir etki ortaya çıkmamıştır. Bununla birlikte, lenf nodları ve diş yer değişimi üzerindeki etkiler devam etmiş ve bir hayvanda çeşitli dokularda minimal ila orta dereceli mineralizasyon görülmüştür (çalışmayla ilişkisi kesin değildir). Doğum öncesinde maternal zarara ilişkin bir kanıt rastlanmamıştır; doğum sırasında sık olmayan advers maternal etkiler ortaya çıkmıştır. Maternal meme bezi gelişimi normal olmuştur.

Uzun süreli denosumab tedavisi verilen maymunlarla yapılan klinik öncesi kemik kalitesi çalışmalarında kemik döngüsündeki azalmalar kemik gücünde ve normal kemik histolojisindeki iyileşmelerle ilişkilendirilmiştir. Denosumab verilen overektomili maymunlarda kalsiyum seviyeleri geçici olarak düşmüş ve paratiroid hormonu seviyeleri geçici olarak yükselmiştir.

huRANKL'yi eksprese edecek şekilde genetik mühendisliğiyle üretilen ve transkortikal kırığa maruz bırakılan erkek farelerde (knock-in fareler), denosumab kartilajın alınmasını ve kırık kalusunun yeniden şekillenmesini kontrol grubuna kıyasla ertelemiş, ancak biyomekanik güç olumsuz şekilde etkilenmemiştir.

RANK veya RANKL eksikliği olan knockout farelerinde (bkz. Bölüm 4.6) vücut ağırlığında azalma, kemik büyümesinde azalma ve diş sürmesinde eksiklik görülmüştür. Neonatal sıçanlarda Fc'ye (OPG-Fc) bağlı osteoprotegerin yapısının yüksek dozlarıyla RANKL inhibisyonu (denosumab tedavisinin hedefi) kemik büyümesi ve diş sürmesinde inhibisyonuyla ilişkilendirilmiştir. Bu değişiklikler RANKL inhibitörleri dozlamasının kesilmesiyle bu modelde kısmen tersine çevrilebilir olmuştur. Klinik maruziyetin 27 ila 150 katı (10 ve 50 mg/kg doz) denosumab dozu verilen adolesan primatlarda anormal büyüme plakları görülmüştür. Bu nedenle denosumab tedavisi büyüme plakları açık olan çocuklarda kemik büyümesine zarar verebilir ve diş çıkarmayı engelleyebilir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Asetik asit (saf)*

Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)*

Sorbitol (E420)

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk su

* Asetat tamponu, asetik asit ve sodyum hidroksit karıştırılarak hazırlanır

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

PROLİA®, orijinal kartonunda ve oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) 30 güne kadar saklanabilir. PROLİA® buzdolabından çıkarıldığında 30 gün içinde kullanılmalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Dondurmayınız.

Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

Çalkalamayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tip I cam ve paslanmaz çelik 27 G iğneden oluşan, iğne muhafazası ile birlikte tek kullanımlık, kullanıma hazır enjektör içinde 1 ml çözelti.

Blisterli olarak sunulan bir adet kullanıma hazır enjektör (iğne koruma sistemli) içeren ambalaj.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

PROLIA® çözeltisi, uygulanmadan önce görsel olarak kontrol edilmelidir. Çözelti partiküller içeriyorsa, bulanıksa ya da rengi değişmişse enjektörde etmeyiniz. Çalkalamayınız. Enjeksiyon bölgesinde rahatsızlık oluşmasını önlemek için, enjektörde etmeden önce kullanıma hazır enjektörü oda sıcaklığına (25°C'ye kadar) ısınmaya bırakınız ve yavaş yavaş enjektörde ediniz. Kullanıma hazır enjektörün tüm içeriğini enjektörde ediniz. Kullanıma hazır enjektörde kalan tüm tıbbi ürün içeriğini atınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25, 4. Levent, Beşiktaş,
İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/446

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12.08.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

02.08.2024