

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri gerekmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PROLIA 60 mg SC Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Enjektör

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) üretilen bir insan monoklonal IgG2 antikorudur.

Yardımcı maddeler:

Her 1 ml’lik çözelti, sodyum hidrokisit ve 47 mg sorbitol (E420) içerir (bkz. bölüm 4.4).

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 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.

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).

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 (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

PROLIA'nın pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkinliği kanıtlanmadığı için bu hastalarda (18 yaşından küçük) kullanılması tavsiye edilmemektedir. Hayvan çalışmalarında RANK/RANK ligandının (RANKL) inhibisyonu, kemik büyümesinin inhibisyonuyla ve diş sürmesinde eksiklikle eşleştirilmiştir (ayrıca bkz. Bölüm 5.3).

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.

Kullanım uyarıları

Hipokalsemi

Hipokalsemi tedaviye başlamadan önce yeterli kalsiyum ve D vitamini alımıyla düzeltilmelidir. Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika) bulunan ya da diyaliz alan hastalar hipokalsemi gelişimi bakımından daha büyük bir risk altındadır. Hipokalsemiye yatkın hastaların kalsiyum seviyelerinin klinik olarak izlenmesi önerilmektedir.

Pazarlama sonrası deneyimde şiddetli semptomatik hipokalsemi bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

Cilt Enfeksiyonları

PROLIA 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 (ONJ)

Denosumab veya başka bir anti-resorptif ajan sınıfı olan bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda çene osteonekrozu (ONJ) bildirilmiştir. Bu vakaların çoğu kanser hastalarıdır ancak osteoporozlu hastalarda da görüldüğü olmuştur.

Osteoporoz için her 6 ayda bir 60 mg dozunda denosumab alan hastaların klinik çalışmalarında ONJ ender olarak bildirilmiştir.

Ayda bir olarak, çalışılan 120 mg dozunda denosumab uygulanan ilerlemiş kanserli hastaların yer aldığı klinik çalışmalardan ONJ raporları alınmıştır. Bilinen ONJ risk faktörleri arasında kemik lezyonları içeren kanser tanısı, eşzamanlı tedaviler (örneğin; kemoterapi, anti-anjiyojenik biyolojik maddeler, kortikosteroidler, başa veya boyna uygulanan radyoterapi), kötü ağız hijyeni, dental ekstraksiyonlar, ko-morbid bozukluklar (önceden var olan dental hastalık, koagülopati, enfeksiyon) ve önceden uygulanan bifosfonatlar yer almaktadır.

Eşlik eden risk faktörleri olan hastalarda PROLIA tedavisinden önce uygun önleyici diş hekimliği uygulamalarını içeren bir diş muayenesi düşünülmelidir. Bu hastaların tedavi sırasında mümkünse invazif dental prosedürlerden kaçınması gerekir.

PROLIA tedavisi sırasında ağız hijyenine özen gösterilmesi gerekir. PROLIA tedavisi sırasında ONJ ortaya çıkan hastalarda diş cerrahisi durumu kötüleştirebilir. ONJ'nin PROLIA tedavisi sırasında ortaya çıkması halinde klinik değerlendirme yaparak her hasta için bireysel fayda/risk değerlendirmesine dayalı bir yönetim planı uygulayın.

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. bisfosfonatlar, glukokortikoidler, proton pompası inhibitörleri) kullananlarda da bildirilmiştir. Bu olaylar antirezorptif tedavi yokluğunda da ortaya çıkabilir. Bisfosfonatlarla 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 ağrılarını bildirmeleri önerilmelidir. Bu tip semptomları olan hastalar kısmi femur kırığı bakımından değerlendirilmelidir.

Kuru doğal kauçuk

Kullanıma hazır enjektörün iğne başlığı alerjik reaksiyonlara yol açabilecek kuru, doğal kauçuk (bir lateks türevi) içerir.

Denosumab içeren diğer tıbbi ürünlerle eşzamanlı tedavi

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

Yardımcı Maddelerle İlgili Uyarılar

Nadir görülen kalıtsal fruktoz intoleransı sorunları bulunan hastalar PROLIA kullanmamalıdır.

PROLIA sodyum içerir.

PROLIA, 60 mg'da 1 mmol'den (23 mg) daha az oranda sodyum içerir, yani esasen 'sodyum içermez'.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir etkileşim çalışmasında Prolia sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) tarafından metabolize edilen midazolamın farmakokinetiğini etkilememiştir. Bu, Prolia'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 çalışmanın (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)

PROLIA'nın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

PROLIA'nın 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.

PROLIA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Denosumab'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. 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, fertileyle 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 önemli ölçüde bir etkisi yoktur.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers etkilerin 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 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 $< 1/10$ arası), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve 1 yıllık olay oranlarına dayalı olarak bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). İstenmeyen etkiler her sıklık grubu ve sistem organ sınıfı için azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 1 Postmenopozal 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 ^{1,2} Kulak enfeksiyonu
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Seyrek Seyrek	İlaç hipersensitivitesi ³ Anafilaktik reaksiyon ^{1,2}
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Seyrek	Hipokalsemi ^{1,2}
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Siyatik
Göz hastalıkları	Yaygın	Katarakt ¹
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Kabızlık
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın Yaygın olmayan	Döküntü Egzama
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın Seyrek Seyrek	Ekstremitelerde ağrı Çene osteonekrozu ^{1,2} Atipik femur kırıkları ^{1,2}

¹ Seçilmiş advers etkilerin açıklamaları - Bölüm 5.1'e bakınız

² Bölüm 4.4'e bakınız

³ İlaçla ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları - Bölüm 4.8'e bakınız

Hipokalsemi

Pazarlama sonrası deneyimde Prolia alan hipokalsemi riski yüksek olan hastalarda seyrek olarak şiddetli semptomatik hipokalsemi vakaları bildirilmiştir.

İlaçla ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi < 30 ml/dakika) 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 1080 mg'a kadar ulaşmıştır) denosumab uygulanmış ve herhangi bir ek advers etki görülmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar - Kemik yapısını ve mineralizasyonu etkileyen diğer ilaçlar.
ATC kodu: M05BX04.

Etki mekanizması

Denosumab; RANKL'yi hedefleyen ve yüksek afiniteyle ve spesifiklikle 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

PROLIA 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 PROLIA'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 başlamakla birlikte denosumabla CTX azalmaları primer denosumab tedavisine başlayan hastalarda görülenlerle benzer olmuştur.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda PROLIA 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 kadınlarda osteoporoz tedavisi

Lomber omurga veya tüm kalça başlangıç kemik mineral yoğunluğu (KMY) T-skorları -2.4 ile -4.0 olan ve 10 yıllık ortalama mutlak kırık olasılığı majör osteoporotik kırık için %18.60 (desil: %7.9-32.4) ve kalça kırığı için %7.22 (desil: %1.4-14.) olan postmenopozal kadınlarda (%23.6'sında prevalan vertebra kırığı olan 60-91 yaş arası 7808 kadın), 3 yıl süreyle her 6 ayda bir uygulanan PROLIA'nın etkililiği ve güvenliliği araştırılmıştır. Başka hastalıkları olan veya kemiği etkileyebilecek diğer tedaviler uygulanan kadınlar çalışmadan hariç tutulmuştur. Kadınlar günlük kalsiyum (en az 1000 mg) ve D vitamini (en az 400 IU) takviyesi almıştır.

Vertebra kırıkları üzerindeki etki

PROLIA 1., 2. ve 3. yıllarda yeni vertebra kırığı riskini anlamlı ölçüde düşürmüştür ($p < 0.0001$) (bkz. tablo 2)

Tablo 2 PROLIA'nın yeni vertebra kırığı riski üzerindeki etkisi

	Kırığı olan kadınların oranı (%)		Mutlak risk azalması (%) (%95 GA)	Rölatif risk azalması (%) (%95 GA)
	Plasebo n = 3906	PROLIA n = 3902		
0-1 yıl	2.2	0.9	1.4 (0.8, 1.9)	61 (42, 74)**
0-2 yıl	5.0	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

PROLIA, 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 PROLIA grubunda %0.7 olmuştur.

75 yaş üzerindeki kadınlarda yapılan bir post-hoc analizde PROLIA ile %62 rölatif risk azalması (%1.4 mutlak risk azalması, $p < 0.01$) gözlenmiştir.

Tüm klinik kırıklar üzerindeki etki

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

Tablo 3 PROLIA'nın 3 yılda klinik kırık riski üzerindeki etkisi

	Kırığı olan kadınların oranı (%) ⁺		Mutlak risk azalması (%) (%95 GA)	Rölatif risk azalması (%) (%95 GA)
	Plasebo n = 3906	PROLIA n = 3902		
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	8.0	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	8.0	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) Omurga, 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 PROLIA vertebra dışı kırık riskini azaltmıştır (%35 rölatif risk azalması, %4.1 mutlak risk azalması, p < 0.001, araştırma analizi).

PROLIA 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

PROLIA 1, 2 ve 3 yılda ölçüm yapılan tüm klinik bölgelerde KMY'yi plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde artırmıştır. PROLIA 3 yılda KMY'yi bel omurgasında %9.2, tüm kalçada %6.0, femoral boyunda %4.8, kalça tronkanterinde %7.9, distal 1/3 radius'ta %3.5 ve tüm vücutta %4.1 artırmıştır (tüm p'ler < 0.0001).

PROLIA 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 PROLIA ile sürekli tedavinin gerekli olduğunu göstermektedir. PROLIA ile yeniden tedaviye başlama KMY'de PROLIA 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 tüm çalışma vizitlerini tamamlamış toplam 4550 hasta (2343 PROLIA ve 2207 plasebo) PROLIA'nın uzun süreli etkililiğini ve güvenliğini değerlendiren 7 yıllık, çok uluslu, çok merkezli, açık etiketli ve tek kollu bir uzatma çalışmasına katılmayı kabul etmiştir. 5 yıllık denosumab tedavisinin ardından uzatma çalışmasının 24. ayında uzun süreli grupta KMY'nin orijinal pivotal çalışma başlangıç seviyesine kıyasla lomber omurgada %13.8, tüm kalçada %7.0, femur boynunda %6.2 ve trokanterde %9.7 arttığı görülmüştür. Kırık insidansı bir güvenlik sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Devam eden PROLIA tedavisi 4. ve 5. yılda yeni vertebra ve vertebra dışı kırık insidansının düşük seviyede tutulmasını sağlamıştır (yıllık olarak hesaplanmış yeni vertebra kırığı 4. ve 5.yılda %1.4 olmuş, yine 4. ve 5. yılda hastaların %1.4'ünde ve %1.1'inde vertebra dışı kırık görülmüştür). Çalışmanın ilk 25 aylık döneminde, *de novo* tedavi grubunda iki vaka ve uzun süreli tedavi grubunda bir vaka olmak üzere üç çene osteonekrozu (ONJ) görülmüş, tüm vakalar çözümlenmiştir.

Kemik histolojisi

Önceden osteoporoz tedavisi görmemiş veya 1-3 yıl PROLIA tedavisinden sonra alendronat tedavisinden geçen, osteoporozlu ve düşük kemik kütlesi olan 62 postmenopozal kadında kemik histolojisi değerlendirilmiştir. Her iki çalışmanın kemik biyopsisi sonuçlarında

herhangi bir mineralizasyon kusuru, örgü kemik veya kemik iliği fibrozu kanıtı olmaksızın normal kemik yapısı ve kalitesi ortaya konulmuştur.

Androjen deprivasyonu ile ilişkili kemik kaybı tedavisi

3 yıl süreyle 6 ayda bir uygulanan PROLIA'nın etkililiği ve güvenliliği kırık riski artmış (> 70 yaşında veya bel omurgasında, tüm kalça veya femur boynunda KMY T-skoru < -1.0 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 1468 erkek) araştırılmıştır. Tüm erkekler günlük kalsiyum (en az 1000 mg) ve D vitamini (en az 400 IU) takviyesi almıştır.

PROLIA 3 yılda KMY'yi lomber omurgada %7.9, tüm kalçada %5.7, femur boynunda %4.9, kalça tronkanterinde %6.9, distal 1/3 radius'ta %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 omurgada, 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 tedavisi

Metastatik olmayan meme kanserli (35-84 yaş arasında 252 kadın) ve lomber omurga, tüm kalça veya femur boynu başlangıç KMY T-skorları -1.0 ile -2.5 arasında olan kadınlarda 2 yıl süreyle 6 ayda bir uygulanan PROLIA'nın etkinliği ve güvenliliği araştırılmıştır. Tüm kadınlar günlük kalsiyum (en az 1000 mg) ve D vitamini (en az 400 IU) takviyesi almıştır.

Primer etkililik değişkeni lomber omurga KMY'sindeki yüzde değişim olmuş, kırık etkililiği değerlendirilmemiştir. PROLIA 2 yılda KMY'yi lomber omurgada %7.6, tüm kalçada %4.7, femur boynunda %3.6, kalça tronkanterinde %5.9, distal 1/3 radius'ta %6.1 ve tüm vücutta %4.2 olmak üzere ölçülen tüm klinik bölgelerde anlamlı ölçüde arttırmıştır (tüm p'ler < 0.0001).

İstenmeyen etkiler

PROLIA'nın genel güvenlik profili dört Faz III plasebo kontrollü klinik araştırmada osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda ve hormon ablasyonu uygulanan meme veya prostat kanserli hastalarda benzer olmuştur.

Tüm faz II ve faz III plasebo kontrollü çalışma verilerinin toplu analizinde grip benzeri hastalık için olay yüzdesi denosumab için gönüllü - yıl başına 0.006, plasebo için 0.003 olarak bildirilmiştir. Bu eşitsizlik toplu analiz yoluyla tanımlanmış olsa da, tablo 1'de bildirilen advers etkileri hesaplamak için kullanılan katmalı analiz yoluyla tanımlanmamıştır. Bu eşitsizliğin gözlemlendiği herhangi bir tekil çalışma söz konusu değildir.

Seçilmiş advers etkilerin açıklanması

Hipokalsemi

Osteoporozu olan postmenopozal kadınlardaki iki faz III plasebo kontrollü klinik araştırmada hastaların yaklaşık %0.05'inde (4050'de 2) PROLIA uygulamasının ardından serum kalsiyum seviyelerinde düşüşler (7.5 mg/dl'den az) olmuştur. İki faz III plasebo kontrollü klinik

araştırmada hormon ablasyonu alan hastalarda serum kalsiyum seviyesi azalmaları (7.5 mg/dl'den düşük) bildirilmemiştir.

Pazarlama sonrası deneyimde Prolia alan hipokalsemi riski yüksek olan hastalarda seyrek olarak şiddetli semptomatik hipokalsemi vakaları bildirilmiştir.

Cilt enfeksiyonları

Faz III plasebo kontrollü klinik araştırmalarda cilt enfeksiyonlarının genel insidansı osteoporozu olan postmenopozal kadınların plasebo ve PROLIA gruplarında (plasebo [%1.2, 4041'de 50] - PROLIA [%1.5, 4050'de 59]) ve meme veya prostat kanserli hastaların hormon ablasyonu alan hastalarında (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 (4041'de 3), PROLIA alanlarında %0.4 (4050'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

Osteoporoz klinik araştırma programında (≥ 1 yıl tedavi edilen 8710 hasta), PROLIA ile ONJ seyrek olarak rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Atipik femur kırıkları

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

Katarakt

Androjen deprivasyon tedavisi (ADT) alan prostat kanserli hastalardaki tek faz III plasebo kontrollü klinik araştırmada, katarakt advers olaylarında bir dengesizlik gözlenmiştir (%4.7 denosumab, %1.2 plasebo). Osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda veya metastatik olmayan meme kanserinde aromataz inhibitörü tedavisi uygulanan kadınlarda herhangi bir dengesizlik gözlenmemiştir.

Divertikülit

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 ve aromataz inhibitörü tedavisi uygulanan metastatik olmayan meme kanserli kadınlardaki tedavi gruplarında görülen divertikülit insidansı karşılaştırılabilir olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Onaylı 60 mg dozuna yakın olan 1.0 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 denosumab'ın 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 yüzde elli üçünde (%53) dozdan 6 ay sonra ölçülebilir miktarda denosumab olmadığı saptanmıştır.

Her 6 ayda bir 60 mg subkutan çoklu doz uygulamasının ardından zaman içinde denosumab farmakokinetiğinde birikme veya değişiklik gözlenmemiştir. 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 orantısız 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:

İlacın pediyatrik popülasyondaki farmakokinetik profili değerlendirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik 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 genotoksosite potansiyelini araştırmak için yapılan standart testler bu molekül için geçerli olmadıklarından dolayı değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte denosumabın özelliklerinden dolayı bir genotoksosite potansiyeli bulunması çok mümkün değildir.

Denosumabın karsinogenik potansiyeli uzun vadeli hayvan çalışmalarında değerlendirilmemiştir.

RANKL 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 lobillo-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 doz uygulanan sinomolgus maymunlarıyla yapılan bir başka çalışmada ölü doğum ve postnatal mortalite oranlarında artış, düşük kemik gücüne neden olan anormal kemik büyümesi, düşük hematopoiez 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 overyektomili 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 bağı 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.

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

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında saklayınız (2°C - 8°C).

Dondurmayınız.

Kullanıma hazır enjektörü ışıktan korumak için dış kartonunun içinde tutunuz.

Fazla çalkalamayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

Kullanıma hazır enjektörün iğne başlığı alerjik reaksiyonlara yol açabilecek bir lateks türevi olan kuru doğal kauçuk içerir (bkz. bölüm 4.4).

Blisterli olarak sunulan bir adet kullanıma hazır enjektör (iğne koruma sistemli veya iğne koruma sistemi olmayan) 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 enjekte etmeyiniz. Fazla çalkalamayınız. Enjeksiyon bölgesinde rahatsızlık oluşmasını önlemek için, enjekte etmeden önce kullanıma hazır enjektörü oda sıcaklığına (25°C'ye kadar) ısınmaya bırakınız ve yavaş yavaş enjekte ediniz. Kullanıma hazır enjektörün tüm içeriğini enjekte ediniz. Kullanıma hazır enjektörde kalan tüm tıbbi ürün içeriğini atınız.

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj 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
Tel: 0 212 386 34 34

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

136/17

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ