

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Prolia 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml).

Denosumab ist ein humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (CHO) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder ml der Lösung enthält 47 mg Sorbitol (E 420) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektionszubereitung).
Klare, farblose bis leicht gelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit erhöhtem Frakturrisiko. Prolia vermindert signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen.

Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Prolia vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Prolia beträgt 60 mg. Diese wird einmal alle 6 Monate als einzelne subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm angewendet.

Zusätzlich müssen die Patienten angemessen mit Calcium und Vitamin D versorgt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit renaler Funktionsstörung

Bei Patienten mit renalen Funktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Denosumab wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Prolia wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) empfohlen, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Prolia bei diesen Patienten nicht erwiesen sind. Eine Inhibition des RANK/RANK-Liganden (RANKL) in tierexperimentellen Studien wurde mit einer Inhibition des Knochenwachstums und mit einem Fehlen

des Zahndurchbruches in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Die Anwendung ist durch eine Person durchzuführen, die in Injektionstechniken angemessen geschult wurde. Zur subkutanen Anwendung.

Die Anleitung für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung ist in Abschnitt 6.6 zu finden.

4.3 Gegenanzeigen

- Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ergänzung mit Calcium und Vitamin D

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypokalzämie

Bevor mit der Therapie begonnen wird, muss eine Hypokalzämie durch eine ausreichende Zufuhr an Calcium und Vitamin D korrigiert werden. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie wird die klinische Überwachung der Calciumspiegel empfohlen.

Nach Markteinführung wurde von schwerer symptomatischer Hypokalzämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Hautinfektionen

Patienten, die Prolia erhalten, können Hautinfektionen entwickeln (hauptsächlich bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes), die zu einer Hospitalisierung führen können (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls sie Anzeichen oder Symptome einer bakteriellen Entzündung des Unterhautgewebes entwickeln.

Kieferosteonekrose (ONJ)

Über Kieferosteonekrose (osteonecrosis of the jaw = ONJ) wurde bei Patienten berichtet, die mit Denosumab oder Bisphosphonaten, einer anderen Klasse von antiresorptiven Wirkstoffen, behandelt wurden. Die meisten Fälle traten bei Krebspatienten auf, jedoch traten einige Fälle bei Patienten mit Osteoporose auf.

In klinischen Studien, in denen Denosumab in Dosierungen von 60 mg alle 6 Monate bei Patienten mit Osteoporose angewendet wurde, wurde selten über ONJ berichtet.

Über Fälle von ONJ wurde in klinischen Studien bei Patienten mit fortgeschrittenem Tumorleiden berichtet, die monatlich mit der untersuchten Dosis von 120 mg Denosumab behandelt wurden. Zu den bekannten Risikofaktoren für ONJ gehören eine Krebsdiagnose mit Knochenläsionen, Begleittherapien (z. B. Chemotherapie, antiangiogenetische Biologika, Kortikosteroide, Radiotherapie an Hals und Kopf), schlechte Mundhygiene, Zahnentfernungen und komorbide

Beschwerden (z. B. vorbestehende Zahnerkrankung, Anämie, Koagulopathie, Infektion) und vorhergehende Behandlung mit Bisphosphonaten.

Vor Beginn der Behandlung mit Prolia sollte bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren eine Zahnuntersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung erwogen werden. Während der Behandlung sollte bei diesen Patienten ein invasiver Dentaleingriff, wenn möglich, vermieden werden.

Während der Behandlung mit Prolia sollte eine gute Mundhygiene beibehalten werden. Bei Patienten, die während der Behandlung mit Prolia eine ONJ entwickeln, können Dentaleingriffe den Zustand des Patienten verschlechtern. Wenn ONJ während der Behandlung mit Prolia auftritt, sollte eine klinische Beurteilung stattfinden und der Behandlungsplan jedes Patienten auf Basis der individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden.

Atypische Femurfrakturen

Über atypische Femurfrakturen wurde bei Patienten berichtet, die Prolia erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Atypische Femurfrakturen können in subtrochantären und diaphysären Bereichen des Femurs nach geringem oder ohne Trauma auftreten. Bestimmte radiologische Befunde kennzeichnen diese Ereignisse. Über atypische Femurfrakturen wurde ebenfalls bei Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen (z. B. Vitamin-D-Mangel, Rheumatoide Arthritis, Hypophosphatasie) und mit der Anwendung bestimmter Wirkstoffe (z. B. Bisphosphonate, Glucocorticoide, Protonenpumpen-Inhibitoren) berichtet. Diese Ereignisse traten auch ohne antiresorptive Therapie auf. Vergleichbare Frakturen, über die im Zusammenhang mit Bisphosphonaten berichtet wurde, waren häufig bilateral; daher sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Prolia eine Femurschaftfraktur erlitten haben, der kontralaterale Femur untersucht werden. Auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Einschätzung sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ein Abbruch der Prolia-Therapie erwogen werden. Während der Behandlung mit Prolia sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Getrockneter Naturkautschuk

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk (ein Latexderivat), der Allergien verursachen kann.

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Denosumab enthaltenden Arzneimitteln

Patienten, die mit Prolia behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig mit anderen Denosumab enthaltenden Arzneimitteln (zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren) behandelt werden.

Warnhinweise für sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Prolia nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 60 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde die Pharmakokinetik von Midazolam, welches durch Zytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird, durch Prolia nicht beeinflusst. Dies weist darauf hin, dass Prolia die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nicht beeinflusst.

Es existieren keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Denosumab und einer Hormonersatztherapie (Östrogene). Das Potenzial für eine pharmakodynamische Wechselwirkung wird jedoch als gering eingeschätzt.

Basierend auf den Daten einer Therapie-wechselstudie (von Alendronsäure zu Denosumab) wurden die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Denosumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose durch eine vorherige Alendronsäure-Therapie nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Prolia bei Schwangeren vor. Reproduktionstoxizität wurde in einer Studie mit Javaneraffen gezeigt, bei denen Denosumab während der gesamten Trächtigkeit mit AUC-Expositionen angewendet wurde, die 119-fach höher waren als die humantherapeutische Dosis (siehe Abschnitt 5.3).

Prolia wird für die Anwendung bei Schwangeren nicht empfohlen.

Frauen, die während der Prolia-Behandlung schwanger werden, sollen angehalten werden, am Schwangerschaftsbeobachtungsprogramm von Amgen teilzunehmen. Kontaktinformationen befinden sich in Abschnitt 6 der Packungsbeilage „Information für den Anwender“.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Denosumab in die Muttermilch übergeht. Bei genetisch manipulierten Mäusen, bei denen RANKL durch Gendelektion ausgeschaltet wurde (eine „knockout-Maus“), weisen Studien darauf hin, dass das Fehlen von RANKL (das Zielmolekül von Denosumab, siehe Abschnitt 5.1) während der Schwangerschaft die Reifung der Brustdrüsen und damit die Milchproduktion nach der Geburt beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Prolia verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Neugeborene/Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Frauen, die während der Prolia-Behandlung stillen, sollen angehalten werden, am Beobachtungsprogramm zur Anwendung

in der Stillzeit von Amgen teilzunehmen. Kontaktinformationen befinden sich in Abschnitt 6 der Packungsbeilage „Information für den Anwender“.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Denosumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf eine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Hinsicht auf die Fortpflanzungsfähigkeit hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Prolia hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Prolia war bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom, die eine Hormonablation erhielten, in vier klinischen Placebo-kontrollierten Studien der Phase III ähnlich.

Gelegentliche Fälle von bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes, seltene Fälle von Hypokalzämie, Überempfindlichkeit und Kieferosteonekrose sowie seltene Fälle von atypischen Femurfrakturen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.8 – Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen) wurden mit Prolia beobachtet.

Liste der unerwünschten Wirkungen in Tabellenform

Die Daten in Tabelle 1 beschreiben unerwünschte Wirkungen, die aus klinischen Studien der Phase II und III bei Patientinnen mit Osteoporose und Patienten mit Mamma-

oder Prostatakarzinom, die Hormonablation erhielten, und/oder aus dem Spontanberichts-wesen stammen.

Die folgende Konvention wurde für die Klassifikation unerwünschter Wirkungen verwendet (siehe Tabelle 1): sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000) und sehr selten (<1/10.000) basierend auf den rohen Inzidenzraten. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

In einer gepoolten Analyse der Daten aus allen Placebo-kontrollierten Studien der Phase II und Phase III wurde über Influenza-ähnliche Erkrankungen mit einer rohen Inzidenzrate von 1,2% für Denosumab und 0,7% für Placebo berichtet. Obwohl dieses Ungleichgewicht in einer gepoolten Analyse beobachtet wurde, wurde dieses nicht in einer stratifizierten Analyse identifiziert.

Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Hypokalzämie

In zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose trat nach der Anwendung von Prolia bei etwa 0,05% (2 von 4.050) der Patienten ein Absinken der Serumcalciumspiegel (weniger als 1,88 mmol/l) auf. In den zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten unter Hormonablationstherapie wurde nicht über ein Absinken der Serumcalciumspiegel (weniger als 1,88 mmol/l) berichtet.

Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von schwerer symptomatischer Hypokalzämie bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hypokalzämie, die Prolia erhielten, berichtet.

Tabelle 1: Unerwünschte Wirkungen, die bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose und bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom unter Hormonablations-therapie berichtet wurden

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Unerwünschte Wirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich	Harnwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege Divertikulitis ¹ Bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes ¹ Infektion der Ohren
Erkrankungen des Immunsystems	Selten Selten	Arzneimittelüberempfindlichkeit ¹ Anaphylaktische Reaktion ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hypokalzämie ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Ischiassyndrom
Augenerkrankungen	Häufig	Katarakte ¹
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Obstipation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Häufig	Hautausschlag Ekzeme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig Selten Selten	Gliederschmerzen Kieferosteonekrose ¹ Atypische Femurfrakturen ¹

¹ Siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter unerwünschter Wirkungen

Hautinfektionen

In Placebo-kontrollierten Studien der Phase III war die Gesamtinzidenz an Hautinfektionen zwischen der Placebo- und der Prolia-Gruppe vergleichbar bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (Placebo [1,2%, 50 von 4.041] im Vergleich zu Prolia [1,5%, 59 von 4.050]) und bei hormonablatierten Mamma- oder Prostatakarzinom-Patienten (Placebo [1,7%, 14 von 845] im Vergleich zu Prolia [1,4%, 12 von 860]). Hautinfektionen, die zur Hospitalisierung führten, wurden bei 0,1% (3 von 4.041) der postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die Placebo erhielten, berichtet, verglichen mit 0,4% (16 von 4.050) der Frauen, die Prolia erhielten. Bei diesen Fällen handelte es sich überwiegend um bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes. In den Mamma- und Prostatakarzinom-Studien waren Hautinfektionen, die als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet wurden, in der Placebo- (0,6%, 5 von 845) und in der Prolia-Gruppe (0,6%, 5 von 860) vergleichbar.

Kieferosteonekrose

Im klinischen Studienprogramm zur Osteoporose (9768 Patienten ≥ 1 Jahr behandelt) wurde selten über ONJ bei Prolia berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Atypische Femurfrakturen

Im klinischen Osteoporose-Studienprogramm wurde selten über atypische Femurfrakturen bei Patienten berichtet, die mit Prolia behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Katarakte

In einer einzelnen Placebo-kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit Prostatakarzinom, die eine Anti-Androgentherapie (ADT) erhielten, wurde ein Ungleichgewicht von Katarakten beobachtet (4,7% Denosumab, 1,2% Placebo). Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder bei Frauen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, die eine Therapie mit Aromatasehemmern erhielten, wurde kein Ungleichgewicht beobachtet.

Divertikulitis

In einer einzelnen Placebo-kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit Prostatakarzinom, die eine ADT erhielten, wurde ein Ungleichgewicht von Divertikulitis beobachtet (1,2% Denosumab, 0% Placebo). Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder bei Frauen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, die eine Therapie mit Aromatasehemmern erhielten, war die Inzidenz von Divertikulitis zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Arzneimittelbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die Prolia erhielten, seltene Ereignisse von arzneimittelbedingter Überempfindlichkeit, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Schwellung des Gesichts, Erythem und anaphylaktische Reaktionen berichtet.

Andere spezielle Populationen

In klinischen Studien hatten Patienten mit schwerer renaler Funktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder Dialysepatienten ein höheres Risiko, eine Hypokalz-

ämie zu entwickeln, wenn sie keine begleitende Calcium-Ergänzung erhielten. Eine angemessene Calcium- und Vitamin D-Aufnahme ist bei Patienten mit schwerer renaler Funktionsstörung oder bei Dialysepatienten wichtig (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59
63225 Langen
Tel: + 49 6103 77 0
Fax: + 49 6103 77 1234
Website: www.pei.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien gibt es keine Erfahrungen mit Überdosierungen. Denosumab wurde in klinischen Studien in Dosierungen bis zu 180 mg alle 4 Wochen angewendet (kumulative Dosis bis zu 1.080 mg über 6 Monate), wobei keine zusätzlichen unerwünschten Wirkungen beobachtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04

Wirkmechanismus

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper (IgG2), der mit hoher Affinität und Spezifität an den RANKL bindet. Dadurch wird RANKL daran gehindert, seinen Rezeptor RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen zu aktivieren. Durch die Unterbrechung der RANKL/RANK-Interaktion wird die Bildung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten inhibiert und dadurch sowohl die Knochenresorption im kortikalen als auch im trabekulären Knochen vermindert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Prolia führte zu einer schnellen Reduktion des Knochenumsatzes und erreichte einen Nadir für den Knochen-

resorptionsmarker Serumtyp 1 C-Telopeptid (CTX) (Reduktion um 85%) innerhalb von 3 Tagen mit einer anhaltenden Reduktion über das gesamte Dosierungsintervall. Am Ende jedes Dosierungsintervalls waren die CTX-Reduktionen teilweise von einer maximalen Senkung von ≥87% auf ca. ≥45% (Bereich 45 bis 80%) abgeschwächt. Dies spiegelt die Reversibilität der Wirkung von Prolia auf den Knochenumbau bei abfallenden Serumspiegeln wider. Diese Effekte waren auch bei anhaltender Behandlung vorhanden. In der Regel erreichten die Knochenumsatzmarker innerhalb von 9 Monaten nach der letzten Dosis wieder die Werte vor Behandlung. Nach Wiederaufnahme der Behandlung waren die CTX-Reduktionen durch Denosumab vergleichbar mit denjenigen bei Patienten, die erstmalig mit Denosumab behandelt wurden.

Immunogenität

In klinischen Studien wurden keine neutralisierenden Antikörper gegen Prolia beobachtet. Unter Verwendung eines sensitiven Immunoassays wurden weniger als 1% der Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Denosumab behandelt wurden, positiv auf bindende, nicht-neutralisierende Antikörper getestet. Dabei wurde kein Hinweis auf eine veränderte Pharmakokinetik, Toxizität oder das klinische Ansprechen gefunden.

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Prolia einmal alle 6 Monate wurde für 3 Jahre bei postmenopausalen Frauen untersucht (7.808 Frauen im Alter von 60 bis 91 Jahren, von denen 23,6% prävalente vertebrale Frakturen hatten). Diese wiesen einen Ausgangswert der Knochendichte (BMD) T-Score zwischen -2,5 und -4,0 im Bereich der Lendenwirbelsäule oder der Hüfte (gesamt) und eine mittlere absolute 10-Jahres-Frakturwahrscheinlichkeit von 18,60% (Dezile: 7,9 – 32,4%) für die typischen osteoporotischen Frakturen und 7,22% (Dezile: 1,4 – 14,9%) für Hüftfrakturen auf. Frauen mit anderen Erkrankungen oder unter Behandlung mit Therapeutika, die einen Einfluss auf die Knochen haben könnten, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Die Frauen erhielten täglich als Ergänzung Calcium (mindestens 1.000 mg) und Vitamin D (mindestens 400 I.E.).

Auswirkungen auf vertebrale Frakturen
Nach 1, 2 und 3 Jahren reduzierte Prolia signifikant das Risiko für neue vertebrale Frakturen (p < 0,0001) (siehe Tabelle 2).

Auswirkungen auf Hüftfrakturen
Prolia zeigte eine relative Risikoreduktion von 40% (0,5% absolute Risikoreduktion) für eine Hüftfraktur über 3 Jahre (p < 0,05).

Tabelle 2: Die Auswirkungen von Prolia auf das Risiko für neue vertebrale Frakturen

	Anteil der Frauen mit Frakturen (%)		Absolute Risikoreduktion (%) (95% CI)	Relative Risikoreduktion (%) (95% CI)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
0–1 Jahr	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0–2 Jahre	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0–3 Jahre	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

*p < 0,0001, **p < 0,0001 – exploratorische Analyse

Tabelle 3: Die Auswirkungen von Prolia auf das Risiko klinischer Frakturen über 3 Jahre

	Anteil der Frauen mit Frakturen (0%) ⁺		Absolute Risiko- reduktion (0%) (95%o CI)	Relative Risiko- reduktion (0%) (95%o CI)
	Placebo n = 3.906	Prolia n = 3.902		
Alle klinischen Frakturen ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinische vertebrale Frakturen	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Nicht-vertebrale Frakturen ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Typische nicht-vertebrale Frakturen ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Typische Osteoporose-bedingte Frakturen ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

*p ≤ 0,05; **p = 0,0106 (sekundärer Endpunkt war in die Korrektur für Multiplizität eingeschlossen); ***p ≤ 0,0001

+ Ereignisraten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen nach 3 Jahren.

- (1) Einschließlich klinischer vertebraler Frakturen und nicht-vertebraler Frakturen.
- (2) Frakturen der Wirbelkörper, des Schädels, des Gesichts, der Mandibula, der Mittelhand und der Finger- und Zehenglieder ausgeschlossen.
- (3) Einschließlich Frakturen des Beckens, des distalen Femurs, der proximalen Tibia, der Rippen, des proximalen Humerus, des Unterarms und der Hüfte.
- (4) Einschließlich klinischer vertebraler Frakturen, Frakturen der Hüfte, des Unterarms und des Humerus gemäß WHO-Definition.

Die Inzidenz von Hüftfrakturen nach 3 Jahren war 1,2% in der Placebo-Gruppe verglichen mit 0,7% in der Prolia-Gruppe.

In einer post-hoc Analyse bei Frauen > 75 Jahre wurde eine relative Risikoreduktion von 62% mit Prolia beobachtet (1,4% absolute Risikoreduktion, p < 0,01).

Auswirkung auf alle klinischen Frakturen
Prolia verringerte Frakturen signifikant über alle Frakturtypen/-gruppen (siehe Tabelle 3).

Bei Frauen mit einer Ausgangs-BMD am Schenkelhals von ≤ -2,5 reduzierte Prolia das Risiko nicht-vertebraler Frakturen (35%o relative Risikoreduktion, 4,1%o absolute Risikoreduktion, p < 0,001, exploratorische Analyse).

Unabhängig von dem Ausgangswert der 10-Jahreswahrscheinlichkeit einer Fraktur wurde eine konsistente Reduktion der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen, nicht-vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen mit Prolia über 3 Jahre beobachtet.

Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte

Im Vergleich zu Placebo erhöhte Prolia die BMD nach 1, 2 und 3 Jahren signifikant an allen Skelettlokalisationen. Nach 3 Jahren erhöhte Prolia die BMD um 9,2%o an der Lendenwirbelsäule, 6,0%o an der Hüfte (gesamt), 4,8%o am Schenkelhals, 7,9%o am Hüft-Trochanter, 3,5%o am distalen Radius und 4,1%o im gesamten Körper (alle p < 0,0001).

In klinischen Studien, die die Auswirkungen einer Unterbrechung der Behandlung mit Prolia untersuchten, kehrte die BMD ungefähr auf Werte vor der Behandlung zurück und blieb innerhalb von 18 Monaten nach der letzten Dosis oberhalb der Werte der Placebo-Gruppe. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Prolia erforderlich ist, um den Behandlungseffekt des Arzneimittels aufrecht zu er-

halten. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Prolia führte zu Erhöhungen der BMD vergleichbar mit der ersten Prolia-Anwendung.

Offene Verlängerungsstudie zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Insgesamt 4.550 Patientinnen (2.343 Prolia und 2.207 Placebo), die in der oben beschriebenen Zulassungsstudie nicht mehr als eine Dosis des Prüfpräparates auslassen und alle Studienvisiten abgeschlossen hatten, stimmten der Aufnahme in eine auf 7 Jahre angelegte, multinationale, multizentrische, offene, einarmige Verlängerungsstudie zur Evaluierung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Prolia zu. Zum Monat 24 der Verlängerungsstudie – nach 5 Jahren Denosumab-Behandlung – stieg die BMD in der Langzeit-Gruppe um 13,8%o an der Lendenwirbelsäule, 7,0%o an der Hüfte (gesamt), 6,2%o am Schenkelhals und 9,7%o am Trochanter gegenüber den Ausgangswerten der ursprünglichen Zulassungsstudie. Die Inzidenz von Frakturen wurde als Sicherheits-Endpunkt analysiert: eine fortgesetzte Prolia-Behandlung hielt eine niedrige Inzidenz neuer vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen in den Jahren 4 und 5 aufrecht (die auf das Jahr umgerechnete Rate neuer vertebraler Frakturen betrug 1,4%o in beiden Jahren 4 und 5, während bei 1,4%o bzw. 1,1%o der Patientinnen eine nicht-vertebrale Fraktur in den Jahren 4 bzw. 5 auftrat). Drei Fälle von Kieferosteonekrose (ONJ) traten in den ersten 25 Monaten der Studie auf, zwei Fälle in der *de novo*-Behandlungsgruppe und ein Fall in der Langzeit-Behandlungsgruppe. In allen Fällen kam es zu einem Rückgang.

Knochenhistologie

Bei 62 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder niedriger Knochenmasse, die entweder Osteoporosetherapie-naiv wa-

ren oder von einer vorherigen Alendronsäure-Therapie zu einer nachfolgenden 1- bis 3-jährigen Behandlung mit Prolia wechselten, wurde die Knochenhistologie untersucht. Eine Auswertung der Knochenbiopsie in beiden Studien zeigte sowohl eine normale Architektur als auch eine normale Qualität des Knochens. Es fanden sich keine Hinweise auf Mineralisationsdefekte, Geflecht-knochen oder Knochenmarkfibrose.

Behandlung des Knochenschwunds im Zusammenhang mit Androgenentzug

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung von Prolia einmal alle 6 Monate für 3 Jahre wurde bei Männern mit histologisch bestätigtem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, die eine ADT erhielten (1.468 Männer im Alter von 48 bis 97 Jahren) und die ein erhöhtes Frakturrisiko aufwiesen (definiert als >70 Jahre oder <70 Jahre mit einem BMD T-Score < -1,0 an der Lendenwirbelsäule, der Hüfte (gesamt) oder am Schenkelhals oder eine vorbestehende osteoporotische Fraktur) untersucht. Alle Männer erhielten als tägliche Ergänzung Calcium (mindestens 1.000 mg) und Vitamin D (mindestens 400 I.E.).

Prolia erhöhte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nach 3 Jahren signifikant die BMD an allen gemessenen Skelettlokalisationen: 7,9%o an der Lendenwirbelsäule, 5,7%o an der Hüfte (gesamt), 4,9%o am Schenkelhals, 6,9%o am Hüft-Trochanter, 6,9%o am distalen Radius und 4,7%o am gesamten Körper (alle p < 0,0001). In einer prospektiv geplanten exploratorischen Analyse wurde 1 Monat nach der initialen Dosis eine signifikante Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule, der Hüfte (gesamt), am Schenkelhals und am Hüft-Trochanter beobachtet.

Prolia zeigte eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für neue vertebrale Frakturen: 85%o (1,6%o absolute Risikoreduktion) nach 1 Jahr, 69%o (2,2%o absolute Risikoreduktion) nach 2 Jahren und 62%o (2,4%o absolute Risikoreduktion) nach 3 Jahren (alle p < 0,01).

Behandlung des Knochenschwunds im Zusammenhang mit einer adjuvanten Therapie mit Aromataseinhibitoren

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von einmal alle 6 Monate angewendetem Prolia für 2 Jahre wurde bei Frauen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom (252 Frauen im Alter zwischen 35 und 84 Jahren) untersucht. Diese wiesen einen Ausgangs-BMD-T-Score zwischen -1,0 und -2,5 an der Lendenwirbelsäule, an der Hüfte (gesamt) oder am Schenkelhals auf. Alle Frauen erhielten als tägliche Ergänzung Calcium (mindestens 1.000 mg) und Vitamin D (mindestens 400 I.E.).

Die primäre Wirksamkeitsvariable war die prozentuale BMD-Änderung an der Lendenwirbelsäule. Die Wirksamkeit in Hinblick auf Frakturen wurde nicht untersucht. Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo erhöhte Prolia nach 2 Jahren signifikant die BMD an allen gemessenen Skelettlokalisationen: 7,6%o an der Lendenwirbelsäule, 4,7%o an der Hüfte (gesamt), 3,6%o am Schenkelhals, 5,9%o am Hüft-Trochanter, 6,1%o am distalen

Radius und 4,2% am gesamten Körper (alle $p < 0,0001$).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Prolia eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von menopausalen und perimenopausalen Erkrankungen und bei der Behandlung von Knochenschwund, der mit der ablativen Therapie der Sexualhormone verbunden ist, gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Anwendung einer Dosis von 1,0 mg/kg, die annähernd der zugelassenen Dosis von 60 mg entspricht, betrug die auf AUC basierende Exposition 78% im Vergleich zu einer intravenösen Anwendung bei gleicher Dosierung. Bei einer subkutanen Dosis von 60 mg trat die maximale Denosumab-Serumkonzentration (C_{max}) von 6 µg/ml (Bereich 1 bis 17 µg/ml) nach 10 Tagen (Bereich 2 bis 28 Tage) auf.

Biotransformation

Denosumab ist als natives Immunglobulin ausschließlich aus Aminosäuren und Kohlenhydraten aufgebaut und es ist unwahrscheinlich, dass es über den Mechanismus des hepatischen Metabolismus ausgeschieden wird. Es ist zu erwarten, dass die Metabolisierung und Elimination dem Weg des Abbaus von Immunglobulinen folgt, resultierend in der Degradierung zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren.

Elimination

Nach dem Erreichen von C_{max} nahmen die Serumspiegel mit einer Halbwertszeit von 26 Tagen (Bereich 6 bis 52 Tage) über einen Zeitraum von 3 Monaten (Bereich 1,5 bis 4,5 Monate) ab. Sechs Monate nach Anwendung konnten bei 53% der Patienten keine messbaren Mengen von Denosumab nachgewiesen werden.

Bei wiederholter subkutaner Dosierung von 60 mg einmal alle 6 Monate wurde keine Akkumulation oder Veränderung der Denosumab-Pharmakokinetik beobachtet. Die Pharmakokinetik von Denosumab war bei Frauen und Männern vergleichbar und wurde nicht durch die Bildung von Denosumab-bindenden Antikörpern beeinflusst. Alter (28 bis 87 Jahre), ethnische Zugehörigkeit und Krankheitsstatus (geringe Knochenmasse oder Osteoporose, Prostata- oder Mammakarzinom) scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Denosumab zu haben.

Basierend auf der AUC und der C_{max} wurde ein Trend zwischen höherem Körpergewicht und geringerer Exposition beobachtet. Da die pharmakodynamischen Effekte, basierend auf Knochenumsatzmarkern und Anstieg der BMD, konsistent über einen breiten Bereich des Körpergewichtes waren, wird dieser Trend jedoch nicht als klinisch bedeutsam eingestuft.

Linearität/Nicht-Linearität

In Studien zum Dosierungsbereich wies Denosumab eine nicht-lineare, dosisabhängige Pharmakokinetik auf. Dabei war die Clearance bei höheren Dosierungen oder Konzentrationen geringer, aber der Expositionsanstieg für Dosierungen ab 60 mg und höher war ungefähr proportional zur Dosis.

Renale Funktionsstörung

In einer Studie bei 55 Patienten mit unterschiedlichem Grad der Nierenfunktion, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, hatte der Grad der renalen Funktionsstörung keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Denosumab.

Leberfunktionsstörung

Es wurde keine spezifische Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Im Allgemeinen werden monoklonale Antikörper nicht über den Mechanismus des hepatischen Metabolismus eliminiert. Es wird nicht davon ausgegangen, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Denosumab beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurde das pharmakokinetische Profil nicht untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei Einmalgabe oder wiederholter Anwendung bei Javaneraffen wurden Denosumab-Dosierungen verwendet, die – verglichen mit der empfohlenen humanen Dosierung – in einer 100- bis 150-fach höheren systemischen Exposition resultierten. Diese Dosierungen hatten keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Physiologie, die männliche oder weibliche Fertilität und verursachten keine spezifischen Toxizitäten an Zielorganen.

Standardtests zur Untersuchung des genotoxischen Potenzials von Denosumab wurden nicht durchgeführt, da solche Tests für dieses Molekül nicht relevant sind. Bedingt durch seine Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Denosumab ein genotoxisches Potenzial besitzt.

Das karzinogene Potenzial von Denosumab wurde nicht in Langzeitstudien bei Tieren untersucht.

In präklinischen Studien bei Knockout-Mäusen ohne RANK oder RANKL wurde beim Fötus eine Beeinträchtigung der Lymphknotenbildung beobachtet. Ebenso wurde bei Knockout-Mäusen ohne RANK oder RANKL eine fehlende Milchproduktion aufgrund einer Hemmung der Brustdrüsenreifung (lobulo-alveoläre Drüsenentwicklung während der Trächtigkeit) beobachtet.

In einer Studie bei Javaneraffen, bei denen Denosumab während eines dem ersten Trimester entsprechenden Zeitraums mit AUC-Expositionen, die bis zu 99-fach höher war als die humantherapeutische Dosis (60 mg alle 6 Monate), gab es keinen Nachweis mütterlicher oder fötaler Schädigung. Fötale Lymphknoten wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer weiteren Studie bei Javaneraffen, bei denen Denosumab während der gesamten Trächtigkeit mit AUC-Expositionen,

die 119-fach höher waren als die humantherapeutische Dosis (60 mg alle 6 Monate), gab es einen Anstieg von Fehlgeburten und postnataler Mortalität; abnormes Knochenwachstum mit dem Ergebnis reduzierter Knochenstärke, reduzierte Hämatopoese und Zahnfehlstellungen; Fehlen von peripheren Lymphknoten und vermindertes neonatales Wachstum. Es wurde kein NOAEL (no observed adverse effect level – Dosis ohne beobachtete schädigende Wirkung) für den Einfluss auf die Reproduktion ermittelt. Nach einem Zeitraum von 6 Monaten nach der Geburt zeigte sich eine Wiederherstellung der knochenbezogenen Veränderungen und es gab keine Auswirkungen auf den Zahndurchbruch. Die Auswirkungen auf Lymphknoten und Zahnfehlstellungen persistierten, und in einem Tier wurde geringe bis mäßige Mineralisierung in mehreren Geweben beobachtet (Zusammenhang mit der Behandlung ungewiss). Es gab keinen Nachweis für eine maternale Schädigung vor der Entbindung; gelegentlich traten unerwünschte maternale Effekte während der Entbindung auf. Die Entwicklung der maternalen Brustdrüse war normal.

In präklinischen Studien zur Knochenqualität bei Affen unter Langzeitbehandlung mit Denosumab ging eine Reduktion des Knochenumsatzes mit einer Verbesserung der Knochenfestigkeit und mit normaler Knochenhistologie einher. Bei ovariektomierten Affen, die mit Denosumab behandelt wurden, waren die Calciumspiegel vorübergehend verringert und die Parathormonspiegel vorübergehend erhöht.

In transgenen männlichen Mäusen, die humanen RANK-Liganden (huRANKL) exprimieren („Knockin-Mäuse“) und bei denen eine transkorticale Fraktur ausgelöst worden war, verzögerte Denosumab im Vergleich zur Kontrolle den Abbau des Knorpels und den Umbau des Fraktur-Kallus. Die biomechanische Festigkeit war jedoch nicht nachteilig beeinflusst.

Knockout-Mäuse (siehe Abschnitt 4.6) ohne RANK oder RANKL zeigten ein reduziertes Körpergewicht, ein reduziertes Knochenwachstum und ein Fehlen des Zahndurchbruchs. Bei neonatalen Ratten resultierte die RANKL-Inhibition (Ziel der Denosumab-Therapie) mit hohen Dosierungen eines Konstrukts aus Osteoprotegerin, das an Fc gebunden war (OPG-Fc), in einer Inhibition des Knochenwachstums und des Zahndurchbruchs. Diese Änderungen waren in diesem Modell teilweise reversibel, wenn die Anwendung von RANKL-Inhibitoren abgesetzt wurde. Adoleszente Primaten, die mit 27- und 150-fach (10 und 50 mg/kg Dosis) über der klinischen Exposition liegenden Dosierungen von Denosumab behandelt wurden, zeigten abnormale Wachstumsfugen. Daher könnte die Behandlung mit Denosumab bei Kindern mit offenen Wachstumsfugen zu einem beeinträchtigten Knochenwachstum und zu einer Hemmung des Zahndurchbruchs führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Essigsäure 99%^o*
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)*

Prolia® 60 mg

Injektionslösung in einer Fertigspritze



Sorbitol (E 420)
 Polysorbat 20
 Wasser für Injektionszwecke

* Der Acetatpuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Prolia kann in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) bis zu 30 Tage aufbewahrt werden. Sobald Prolia aus dem Kühlschrank entnommen wurde, muss es innerhalb dieser 30-Tagesfrist verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).
 Nicht einfrieren.
 Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
 Nicht übermäßig schütteln.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml Lösung in einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch aus Glas (Glasart I) mit 27 Gauge Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl hergestellt, mit oder ohne Nadelschutz.

Die Nadelschutzkappe der Fertigspritze enthält getrockneten Naturkautschuk, ein Latexderivat (siehe Abschnitt 4.4).

Packungsgröße mit einer Fertigspritze als verblisterte (Fertigspritze mit oder ohne Nadelschutz) oder unverblisterte Packung (nur Fertigspritze).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung sollte die Prolia-Lösung untersucht werden. Injizieren Sie die Lösung nicht, falls sie Partikel enthält, trübe oder verfärbt ist. Nicht übermäßig schütteln. Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte die Fertigspritze vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreichen und die Injektion sollte langsam erfolgen. Den gesamten Inhalt der Fertigspritze injizieren. Jegliches in der Fertigspritze zurückgebliebene Arzneimittel muss verworfen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
 26. Mai 2010

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2013

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

1 Fertigspritze (1 ml) mit 60 mg Denosumab

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin