## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Prolia 60 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 60 mg denosumab in 1 ml oplossing (60 mg/ml).

Denosumab is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn (Chinese hamster ovariumcellen) via recombinant DNA-technologie.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 47 mg sorbitol per ml oplossing.
Dit geneesmiddel bevat 0,1 mg polysorbaat 20 per ml oplossing.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op fracturen. Bij postmenopauzale vrouwen vermindert Prolia het risico op wervelfracturen, niet-wervelfracturen en heupfracturen significant.

Behandeling van botverlies gerelateerd aan hormoonablatietherapie bij mannen met prostaatkanker die een verhoogd risico lopen op fracturen (zie rubriek 5.1). Bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatietherapie ondergaan, vermindert Prolia het risico op wervelfracturen significant.

Behandeling van botverlies gerelateerd aan langdurige systemische glucocorticoïd therapie bij volwassen patiënten die een verhoogd risico lopen op fracturen (zie rubriek 5.1).

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 60 mg denosumab toegediend als enkelvoudige subcutane injectie eenmaal per zes maanden in dijbeen, buik of bovenarm.

Patiënten moeten voldoende calcium- en vitamine D-bevattende supplementen krijgen (zie rubriek 4.4).

Patiënten die met Prolia worden behandeld dienen zowel de bijsluiter als de herinneringskaart voor patiënten te ontvangen.

De optimale totale duur van de behandeling van osteoporose met botresorptieremmers (waaronder zowel denosumab als bisfosfonaten) is niet vastgesteld. De noodzaak voor het voortzetten van de behandeling dient per patiënt periodiek opnieuw te worden bekeken op individuele basis gebaseerd op de voordelen en potentiële risico's van denosumab, in het bijzonder na een gebruik van 5 jaar of meer (zie sectie 4.4).

*Ouderen (leeftijd ≥ 65)*
Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig.

*Nierfunctiestoornis*
Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen voor de monitoring van calcium).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met langdurige systemische glucocorticoïd therapie en een ernstige nierfunctiestoornis (glomerulaire filtratiesnelheid, GFR < 30 ml/min).

*Leverfunctiestoornis*
De veiligheid en werkzaamheid van denosumab bij patiënten met een leverfunctiestoornis zijn niet onderzocht (zie rubriek 5.2).

*Pediatrische patiënten*
Prolia mag niet worden gebruikt bij kinderen in de leeftijd van < 18 jaar wegens veiligheidsrisico's op ernstige hypercalciëmie en mogelijke remming van de botgroei en de tanddoorbraak (zie rubriek 4.4 en 5.3). De momenteel beschikbare gegevens over kinderen van 2 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2.

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Toediening dient te geschieden door iemand die voldoende is getraind in het geven van injecties.

Voor instructies over het gebruik, de toediening en de verwijdering, zie rubriek 6.6.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Calcium- en vitamine D-suppletie

Voldoende inname van calcium en vitamine D is belangrijk voor alle patiënten.

Voorzorgsmaatregelen voor gebruik

*Hypocalciëmie*
Het is belangrijk patiënten met een verhoogd risico op hypocalciëmie te identificeren. Hypocalciëmie dient voordat met de behandeling wordt begonnen te worden gecorrigeerd door middel van inname van calcium en vitamine D. Klinische controle van de calciumspiegel wordt aanbevolen vóór elke toediening, en voor patiënten die gepredisponeerd zijn voor hypocalciëmie binnen twee weken na de eerste toediening. Als een patiënt tijdens de behandeling symptomen vertoont die kunnen duiden op hypocalciëmie (zie rubriek 4.8 voor de symptomen), dient de calciumspiegel te worden gecontroleerd. Patiënten moeten worden gestimuleerd om symptomen te melden die kenmerkend zijn voor hypocalciëmie.

In de postmarketingsetting is ernstige symptomatische hypocalciëmie (resulterend in ziekenhuisopname, levensbedreigende voorvallen en fatale gevallen) gerapporteerd. Hoewel de meeste gevallen zich voordeden in de eerste weken van de behandeling, kunnen de symptomen ook later optreden.

Een gelijktijdige behandeling met glucocorticoïden vormt een extra risicofactor voor hypocalciëmie.

*Nierfunctiestoornis*
Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en patiënten die worden gedialyseerd, lopen meer risico op het ontwikkelen van hypocalciëmie. De risico's op de ontwikkeling van hypocalciëmie en bijbehorende verhogingen van het parathyroïdhormoon stijgen met de vermindering van de nierfunctie. Ernstige en fatale gevallen zijn gerapporteerd. Een adequate inname van calcium, vitamine D en regelmatige controle van de calciumspiegels is met name bij deze patiënten belangrijk, zie hierboven.

*Huidinfecties*
Patiënten die denosumab krijgen, kunnen huidinfecties (voornamelijk cellulitis) ontwikkelen die kunnen leiden tot een ziekenhuisopname (zie rubriek 4.8). Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp te zoeken als zich bij hen symptomen van cellulitis ontwikkelen.

*Osteonecrose van de kaak (ONJ)*
Er zijn zelden gevallen van ONJ gemeld bij patiënten die Prolia kregen toegediend voor osteoporose (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling/nieuwe kuur moet worden uitgesteld bij patiënten met niet-genezen open beschadigingen van zachte weefsels in de mond. Voorafgaand aan de behandeling met denosumab wordt een tandheelkundig onderzoek met een preventieve tandheelkundige behandeling en een individuele risico-batenbeoordeling aanbevolen bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

De volgende risicofactoren moeten worden overwogen bij de beoordeling van het risico op het ontwikkelen van ONJ bij een patiënt:

- potentie van het geneesmiddel dat de botresorptie remt (hoger risico bij zeer krachtige middelen), toedieningsweg (hoger risico bij parenterale toediening) en de cumulatieve dosis van botresorptietherapie.
- kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornis, infectie), roken.
- gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek.
- slechte mondhygiëne, parodontitis, slecht passend kunstgebit, geschiedenis van tandheelkundige aandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. het trekken van een tand of kies).

Alle patiënten dienen te worden gestimuleerd om goede mondhygiëne te handhaven, regelmatig voor controle naar de tandarts te gaan en onmiddellijk melding te maken van eventuele problemen in de mond zoals mobiliteit van gebitselementen, pijn of zwelling, of niet-genezende zweren of pusafscheiding tijdens de behandeling met denosumab. Tijdens de behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen alleen na zorgvuldige overweging worden uitgevoerd en moet de ingreep niet kort voor of na het toedienen van denosumab plaatsvinden.

Het behandelingsplan van de patiënten bij wie ONJ optreedt, moet worden opgesteld in nauwe samenwerking tussen de behandelende arts en een tandarts of kaakchirurg die deskundig is op het gebied van ONJ. Een tijdelijke onderbreking van de behandeling moet worden overwogen tot de aandoening verdwijnt en bijkomende risicofactoren waar mogelijk zijn verminderd.

*Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang*
Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van denosumab. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die denosumab toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen optreden, waaronder chronische oorinfecties.

*Atypische femurfracturen*
Atypische femurfracturen zijn gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met denosumab (zie rubriek 4.8). Atypische femurfracturen, gelokaliseerd in de subtrochantaire en de diafyseregio, kunnen na een minimaal trauma of zonder trauma optreden. Deze fracturen worden gekarakteriseerd door specifieke radiografische beelden. Atypische femurfracturen zijn tevens gerapporteerd bij patiënten met bepaalde comorbiditeiten (bijv. vitamine D-deficiëntie, reumatoïde artritis, hypofosfatasemie) en bij patiënten die behandeld zijn met bepaalde geneesmiddelen (bijv. bisfosfonaten, glucocorticoïden, protonpompremmers). Deze fracturen zijn ook opgetreden zonder antiresorptieve therapie. Soortgelijke gerapporteerde fracturen die geassocieerd worden met bisfosfonaten zijn vaak bilateraal; daarom dient het contralaterale femur te worden onderzocht bij patiënten die een femurschachtfractuur hebben gehad en worden behandeld met denosumab. Indien een atypische femurfractuur bij een patiënt vermoed wordt, dient het staken van de therapie met denosumab te worden overwogen in afwachting van de op de individuele risico-batenbalans gebaseerde evaluatie van de patiënt. Tijdens de behandeling met denosumab dienen patiënten te worden geadviseerd om nieuwe of ongebruikelijke pijn in het dijbeen, de heup of de lies te melden. Patiënten met deze symptomen moeten worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

*Langdurige behandeling met botresorptieremmers*
Langdurige behandeling met botresorptieremmers (waaronder zowel denosumab als bisfosfonaten) kan bijdragen aan een verhoogd risico op ongewenste uitkomsten, zoals osteonecrose van de kaak en atypische femurfracturen door een significante onderdrukking van de hermodellering van het bot (zie sectie 4.2).

*Stopzetting van de behandeling*
Na het stopzetten van denosumab wordt een afname van de botmineraaldichtheid (BMD) verwacht (zie rubriek 5.1), wat leidt tot een verhoogd risico op fracturen. Daarom wordt aanbevolen om de BMD te monitoren en moet een alternatieve behandeling worden overwogen volgens de klinische richtlijnen.

*Gelijktijdige behandeling met andere denosumab-bevattende geneesmiddelen*
Patiënten die met denosumab worden behandeld, mogen niet tegelijkertijd worden behandeld met andere denosumab-bevattende geneesmiddelen (ter preventie van botcomplicaties bij volwassenen met botmetastasen van solide tumoren).

*Hypercalciëmie bij kinderen*
Prolia mag niet worden gebruikt bij kinderen (in de leeftijd van < 18). Ernstige hypercalciëmie is gemeld. In enkele gevallen in klinisch onderzoek trad acuut nierfalen op.

*Waarschuwingen voor hulpstoffen*
Dit geneesmiddel bevat 47 mg sorbitol per ml oplossing. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en met de inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 60 mg, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit geneesmiddel bevat 0,1 mg polysorbaat 20 per ml oplossing.
Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In een onderzoek naar interacties had denosumab geen invloed op de farmacokinetiek van midazolam, dat gemetaboliseerd wordt door cytochroom P450 3A4 (CYP3A4). Dit geeft aan dat denosumab de farmacokinetiek van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 waarschijnlijk niet verandert.

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de gelijktijdige toediening van denosumab en hormoonsuppletietherapie (oestrogenen), maar het risico op een farmacodynamische interactie wordt als gering beschouwd.

Uit gegevens van een cross-over onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (van alendroninezuur naar denosumab), blijkt dat de farmacokinetische en farmacodynamische eigenschappen van denosumab niet veranderden door een voorafgaande behandeling met alendroninezuur.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van denosumab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Prolia wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vrouwen moeten worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens en ten minste 5 maanden na een behandeling met Prolia. De effecten van Prolia zijn waarschijnlijk meer uitgesproken tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap aangezien de monoklonale antilichamen lineair worden getransporteerd door de placenta naarmate de zwangerschap vordert, met de grootste hoeveelheid tijdens het derde trimester.

Borstvoeding

Het is niet bekend of denosumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij genetisch gemanipuleerde muizen waarbij RANKL uitgeschakeld is door het gen te verwijderen (een "knockout-muis"), suggereren onderzoeken dat de afwezigheid van RANKL (het target van denosumab, zie rubriek 5.1) gedurende de zwangerschap de ontwikkeling van de borstklieren kan belemmeren, wat postpartum leidt tot een verstoorde lactatie (zie rubriek 5.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Prolia niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met Prolia voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van denosumab op de vruchtbaarheid van de mens. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Prolia heeft geen of verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen van denosumab (voorkomend bij meer dan een op de tien patiënten) zijn skeletspierstelselpijn en pijn in de extremiteiten. Bij patiënten die denosumab gebruiken zijn soms gevallen van cellulitis en zelden gevallen van hypocalciëmie, overgevoeligheid, osteonecrose van de kaak en atypische femurfracturen waargenomen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 - beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De gegevens in de onderstaande tabel (tabel 1) beschrijven bijwerkingen gerapporteerd in klinische fase II- en fase III-onderzoeken met patiënten met osteoporose en patiënten met borst- of prostaatkanker die hormoonablatietherapie kregen, en/of spontaan gemelde bijwerkingen.

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen (zie tabel 1): zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep en systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1. Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met osteoporose en patiënten met borst- of prostaatkanker die hormoonablatietherapie kregen**

| MedDRA systeem/orgaanklasse | Frequentiegroep | Bijwerking |
|---|---|---|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | Vaak | Infectie van de urinewegen |
| | Vaak | Infectie van de bovenste luchtwegen |
| | Soms | Diverticulitis[1] |
| | Soms | Cellulitis[1] |
| | Soms | Oorinfectie |
| Immuunsysteemaandoeningen | Zelden | Geneesmiddelovergevoeligheid[1] |
| | Zelden | Anafylactische reactie[1] |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Zelden | Hypocalciëmie[1] |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Ischias |
| Maagdarmstelselaandoeningen | Vaak | Obstipatie |
| | Vaak | Buikklachten |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak | Huiduitslag |
| | Vaak | Eczeem |
| | Vaak | Alopecia |
| | Soms | Lichenoïde reacties door medicijngebruik[1] |
| | Zeer zelden | Overgevoeligheidsvasculitis |
| Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen | Zeer vaak | Pijn in de extremiteiten |
| | Zeer vaak | Skeletspierstelselpijn[1] |
| | Zelden | Osteonecrose van de kaak[1] |
| | Zelden | Atypische femurfracturen[1] |
| | Niet bekend | Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang[2] |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Soms | Injectieplaatsreacties[3] |

[1] Zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.
[2] Zie rubriek 4.4.
[3] waaronder injectieplaatspijn

In een gepoolde analyse van data van alle fase II en III placebogecontroleerde onderzoeken werd een influenza-achtige ziekte gerapporteerd met een ruwe incidentie van 1,2% voor denosumab en 0,7% voor placebo. Hoewel deze onbalans waargenomen werd in een gepoolde analyse, is dit niet waargenomen in een gestratificeerde analyse.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Hypocalciëmie*
In twee fase III placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, had na toediening van Prolia ongeveer 0,05% (2 van de 4.050) van de patiënten een daling van de serumcalciumspiegel (minder dan 1,88 mmol/l). Daling van de serumcalciumspiegel (minder dan 1,88 mmol/l) werd niet gemeld bij de twee fase III placebogecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten die hormoonablatietherapie kregen en ook niet bij het fase III placebogecontroleerde klinische onderzoek bij mannen met osteoporose.

In de postmarketingsetting zijn zeldzame gevallen gerapporteerd van ernstige symptomatische hypocalciëmie resulterend in ziekenhuisopname,

levensbedreigende voorvallen en fatale gevallen, voornamelijk bij patiënten met een verhoogd risico op hypocalciëmie die denosumab toegediend kregen, waarbij de meeste gevallen zich voordeden in de eerste weken na instelling van de behandeling. Voorbeelden van de klinische manifestaties van ernstige symptomatische hypocalciëmie waren onder meer verlenging van het QT-interval, tetanie, epileptische aanvallen en veranderde mentale toestand (zie rubriek 4.4). Symptomen van hypocalciëmie in klinische onderzoeken met denosumab waren onder meer paresthesieën of spierstijfheid, spiertrekkingen, spasmen en spierkrampen.

*Huidinfecties*
In fase III placebogecontroleerde klinische onderzoeken, bleek de totale incidentie van huidinfecties in de placebo- en de denosumab groep vergelijkbaar: bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose (placebo [1,2%, 50 van de 4.041] versus Prolia [1,5%, 59 van de 4.050]); bij mannen met osteoporose (placebo [0,8%, 1 van de 120] versus Prolia [0%, 0 van de 120]); bij borst- en prostaatkankerpatiënten die hormoonablatietherapie kregen (placebo [1,7%, 14 van de 845] versus Prolia [1,4%, 12 van de 860]). Huidinfecties die leidden tot ziekenhuisopname werden gemeld bij 0,1% (3 van de 4.041) van de postmenopauzale vrouwen met osteoporose die placebo kregen versus 0,4% (16 van de 4.050) van deze vrouwen die Prolia kregen. Deze voorvallen betroffen voornamelijk cellulitis. Huidinfecties die werden gemeld als ernstige bijwerkingen in onderzoeken bij patiënten met borst- of prostaatkanker bleken een vergelijkbare frequentie te vertonen in de placebogroep (0,6%, 5 van de 845) en de Proliagroep (0,6%, 5 van de 860).

*Osteonecrose van de kaak*
ONJ is zelden gemeld, bij 18 patiënten, in klinische onderzoeken bij patiënten met osteoporose en patiënten met borst- of prostaatkanker die hormoonablatietherapie kregen waaraan in totaal 23.552 patiënten meededen (zie rubriek 4.4). Dertien van deze gevallen van ONJ deden zich voor bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose tijdens het klinische fase III-extensieonderzoek na behandeling met denosumab voor een periode tot 10 jaar. De incidentie van ONJ was 0,04% na 3 jaar, 0,06% na 5 jaar en 0,44% na 10 jaar behandeling met denosumab. Het risico op ONJ nam toe met de duur van de blootstelling aan denosumab.

Het risico op ONJ is ook beoordeeld in een retrospectief cohortonderzoek onder 76.192 postmenopauzale vrouwen die net waren begonnen met de behandeling met Prolia. De incidentie van ONJ was 0,32% (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI]: 0,26; 0,39) onder patiënten die denosumab tot 3 jaar lang gebruikten en 0,51% (95%-BI: 0,39; 0,65) onder patiënten die denosumab tot 5 jaar lang gebruikten in het kader van follow-up.

*Atypische femurfracturen*
In het klinisch onderzoeksprogramma bij osteoporose zijn zelden atypische femurfracturen gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met denosumab (zie rubriek 4.4).

*Diverticulitis*
In één fase III placebogecontroleerd klinisch onderzoek bij patiënten met prostaatkanker die androgeendeprivatietherapie (ADT) kregen, werd een onbalans waargenomen in de frequentie van diverticulitis (1,2% denosumab, 0% placebo). De incidentie van diverticulitis was vergelijkbaar tussen de twee behandelde groepen bij postmenopauzale vrouwen of mannen met osteoporose en vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker die met een aromataseremmer behandeld werden.

*Geneesmiddelgerelateerde overgevoeligheidsreacties*
In de postmarketingsetting zijn bij patiënten die Prolia kregen zeldzame gevallen van geneesmiddelgerelateerde overgevoeligheid gemeld, waaronder huiduitslag, urticaria, zwelling van het gelaat, erytheem en anafylactische reacties.

*Skeletspierstelselpijn*
Skeletspierstelselpijn, inclusief ernstige gevallen, is gemeld bij patiënten die Prolia kregen in de postmarketingsetting. In klinische onderzoeken kwam skeletspierstelselpijn zeer vaak voor in zowel de groep met denosumab als die met placebo. Skeletspierstelselpijn die leidde tot stopzetting van de onderzoeksmedicatie kwam soms voor.

*Lichenoïde reacties door medicijngebruik*
Lichenoïde reacties door medicijngebruik (bijvoorbeeld reacties die lijken op lichen planus) zijn gemeld bij patiënten in de postmarketingsetting.

Andere speciale populaties

*Pediatrische patiënten*
Prolia mag niet worden gebruikt bij kinderen (in de leeftijd van < 18). Ernstige hypercalciëmie is gemeld (zie rubriek 5.1). In enkele gevallen in klinisch onderzoek trad acuut nierfalen op.

*Nierfunctiestoornis*
Bij klinische onderzoeken bleek dat patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of patiënten die werden gedialyseerd, zonder calciumsuppletie een groter risico liepen op het ontwikkelen van hypocalciëmie. Een voldoende inname van calcium en vitamine D is belangrijk voor patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis en voor patiënten die worden gedialyseerd (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

**België**
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

**Luxemburg**
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

## 4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken is geen ervaring opgedaan met overdosering. Denosumab is in klinische onderzoeken toegediend in doseringen tot 180 mg per 4 weken (cumulatieve doses tot 1.080 mg in 6 maanden) en hierbij zijn geen additionele bijwerkingen waargenomen.

# 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor behandeling van botziekten – andere geneesmiddelen die de botstructuur en mineralisatie beïnvloeden, ATC-code: M05BX04

Werkingsmechanisme

Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam (IgG2) dat zich met grote affiniteit en specificiteit op RANKL richt en zich eraan bindt. Activering van de RANK-receptor op het oppervlak van de osteoclastprecursors en osteoclasten wordt hierdoor voorkomen. Het voorkomen van de RANKL/RANK-interactie remt de vorming, functie en overleving van osteoclasten, waardoor de botresorptie in corticaal en trabeculair bot wordt verminderd.

Farmacodynamische effecten

Behandeling met Prolia verminderde snel de mate van bot-turnover. Een minimale waarde voor de botresorptie-merker serum type 1 C-telopeptiden (CTX) wordt na drie dagen bereikt (85% reductie), met een verlaging die gedurende het doseringsinterval behouden blijft. Aan het einde van ieder doseringsinterval was de reductie van CTX gedeeltelijk afgenomen van een maximale reductie van ≥ 87% tot ongeveer ≥ 45% (bereik 45-80%). Dit reflecteert de omkeerbaarheid van de effecten van Prolia op de hermodellering van bot wanneer de serumspiegels afnemen. Deze effecten waren blijvend bij voortzetting van de behandeling. De botmarkers bereikten in het algemeen binnen 9 maanden na de laatste dosis de concentraties van vóór de behandeling. Na het herstarten waren de reducties van CTX door denosumab vergelijkbaar met de reducties die werden waargenomen bij patiënten die voor het eerst een primaire behandeling met denosumab ondergingen.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken zijn geen neutraliserende antilichamen voor denosumab waargenomen. Met behulp van een gevoelige immunoassay werd < 1% van de patiënten, die tot een duur van 5 jaar werden behandeld met denosumab, positief getest voor niet-neutraliserende bindende antilichamen. Hierbij werd geen bewijs gevonden voor veranderde farmacokinetiek, toxiciteit of klinische respons.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose

De werkzaamheid en veiligheid van denosumab, eenmaal per 6 maanden toegediend gedurende 3 jaar, zijn onderzocht bij postmenopauzale vrouwen (7.808 vrouwen met een leeftijd van 60 tot 91 jaar, waarvan 23,6% een prevalente wervelfractuur had) met baseline botmineraaldichtheid (BMD) T-scores in de lumbale wervelkolom of de totale heup tussen -2,5 en -4,0 en een gemiddeld absoluut 10-jaar fractuurrisico van 18,60% (decielen: 7,9-32,4%) voor een ernstige osteoporotische fractuur en 7,22% (decielen: 1,4-14,9%) voor een heupfractuur. Vrouwen met andere ziekten of behandelingen die effect kunnen hebben op de botten werden uitgesloten van dit onderzoek. De vrouwen kregen dagelijks supplementen calcium (ten minste 1.000 mg) en vitamine D (ten minste 400 IE).

*Effect op wervelfracturen*
Prolia verminderde het risico op nieuwe wervelfracturen significant na 1, 2 en 3 jaar ($p < 0,0001$) (zie tabel 2).

**Tabel 2. Het effect van Prolia op het risico op nieuwe wervelfracturen**

| | **Aandeel van vrouwen met een fractuur (%)** | | **Reductie absolute risico (%) (95%-BI)** | **Reductie relatieve risico (%) (95%-BI)** |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo n = 3.906** | **Prolia n = 3.902** | | |
| 0-1 jaar | 2,2 | 0,9 | 1,4 (0,8; 1,9) | 61 (42; 74)** |
| 0-2 jaar | 5,0 | 1,4 | 3,5 (2,7; 4,3) | 71 (61; 79)** |
| 0-3 jaar | 7,2 | 2,3 | 4,8 (3,9; 5,8) | 68 (59; 74)* |

*p < 0,0001, **p < 0,0001 – exploratieve analyse

*Effect op heupfracturen*
Prolia liet een 40% relatieve reductie zien (0,5% reductie absolute risico) voor het risico op een heupfractuur gedurende 3 jaar (p < 0,05). De incidentie van een heupfractuur was na 3 jaar 1,2% in de placebogroep in vergelijking met 0,7% in de Proliagroep.

Bij een post-hoc-analyse bij vrouwen > 75 jaar, werd een reductie van het relatieve risico van 62% waargenomen met Prolia (1,4% reductie absolute risico, p < 0,01).

*Effect op alle klinische fracturen*
Prolia verminderde significant de fracturen van alle typen/groepen (zie tabel 3).

**Tabel 3. Het effect van Prolia op het risico op klinische fracturen gedurende 3 jaar**

| | **Aandeel van vrouwen met een fractuur (%)+** | | **Reductie absolute risico (%) (95%-BI)** | **Reductie relatieve risico (%) (95%-BI)** |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo n = 3.906** | **Prolia n = 3.902** | | |
| Een klinische fractuur[1] | 10,2 | 7,2 | 2,9 (1,6; 4,2) | 30 (19; 41)*** |
| Klinische wervelfractuur | 2,6 | 0,8 | 1,8 (1,2; 2,4) | 69 (53; 80)*** |
| Niet-wervelfractuur[2] | 8,0 | 6,5 | 1,5 (0,3; 2,7) | 20 (5; 33)** |
| Ernstige niet-wervelfractuur[3] | 6,4 | 5,2 | 1,2 (0,1; 2,2) | 20 (3; 34)* |
| Ernstige osteoporotische fractuur[4] | 8,0 | 5,3 | 2,7 (1,6; 3,9) | 35 (22; 45)*** |

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 *(secundair eindpunt opgenomen in correctie voor multipliciteit),* ***p ≤ 0,0001
+ Event-cijfers op basis van Kaplan-Meier-schattingen na 3 jaar.
1 Inclusief klinische wervelfracturen en niet-wervelfracturen.
2 Exclusief fracturen van wervels, schedel, gezicht, mandibula, metacarpus en vinger- en teenkootjes.
3 Inclusief pelvis, distale femur, proximale tibia, ribben, proximale humerus, onderarm en heup.
4 Inclusief klinische fracturen van wervels, heup, onderarm en humerus, zoals gedefinieerd door de WHO.

Bij vrouwen met een femurhals BMD ≤ -2,5 op baseline, verminderde Prolia het risico op een niet-wervel fractuur (35% reductie van het relatieve risico, 4,1% reductie van het absolute risico, p < 0,001; exploratieve analyse).

De vermindering in de incidentie van nieuwe wervelfracturen, heupfracturen en niet-wervelfracturen door Prolia gedurende 3 jaar waren consistent, ongeacht het 10-jaars fractuurrisico bij baseline.

*Effect op de botmineraaldichtheid*
Prolia verhoogde significant de BMD op alle gemeten klinische locaties ten opzichte van de placebogroep na 1, 2 en 3 jaar. Prolia verhoogde de BMD met 9,2% in de lumbale wervelkolom, met 6,0% in de totale heup, met 4,8% in de femurhals, met 7,9% in de trochanter, met 3,5% in het distale 1/3 deel van de radius en met 4,1% in het gehele lichaam na 3 jaar (alle percentages p < 0,0001).

In klinische onderzoeken waarin de effecten van staken met Prolia werden onderzocht, keerde de BMD terug naar ongeveer de waarden van vóór de behandeling en bleven deze boven het niveau van de placebogroep, tot 18 maanden na toediening van de laatste dosis. Deze gegevens geven aan dat voortzetting van de behandeling met Prolia vereist is om het effect van het geneesmiddel in stand te houden. Opnieuw starten met Prolia resulteerde in een stijging van BMD die vergelijkbaar was met de stijging die werd bereikt bij de eerste toediening van Prolia.

*Open-label extensieonderzoek bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose*
In totaal stemden 4.550 vrouwen (2.343 op Prolia en 2.207 op placebo), die niet meer dan één dosis onderzoeksgeneesmiddel in het hierboven beschreven hoofdonderzoek hadden gemist en die het maand 36 studiebezoek hadden meegemaakt, in met deelname aan een extensieonderzoek. In dit 7 jaar durende, multinationale, multicenter, open-label, eenarmige onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van Prolia op lange termijn geëvalueerd. Alle vrouwen in het extensieonderzoek zouden elke 6 maanden Prolia 60 mg krijgen, evenals dagelijks calcium (ten minste 1 g) en vitamine D (ten minste 400 IE). In totaal hebben 2.626 patiënten (58% van de vrouwen geïncludeerd in het extensieonderzoek zijnde 34% van de vrouwen geïncludeerd in het hoofdonderzoek) het extensieonderzoek afgerond.

Bij patiënten die met Prolia werden behandeld voor een periode tot 10 jaar verhoogde de BMD t.o.v. baseline in het hoofdonderzoek met 21,7% in de lumbale wervelkolom, 9,2% in de totale heup, 9,0% in de femurhals, 13,0% in de trochanter en 2,8% in het distale 1/3 deel van de radius. De gemiddelde BMD T-score van de lumbale wervelkolom aan het einde van de studie was -1,3 bij patiënten die gedurende 10 jaar werden behandeld.

De incidentie van fracturen werd als veiligheidseindpunt geëvalueerd, maar de werkzaamheid op het gebied van fractuurpreventie kan niet worden ingeschat door het grote aantal patiënten dat stopte en de open-label onderzoeksopzet. De cumulatieve incidentie van nieuwe wervel- en niet-wervelfracturen was respectievelijk ongeveer 6,8% en 13,1% bij patiënten die onder behandeling met denosumab bleven gedurende 10 jaar (n = 1.278). Patiënten die de studie niet afmaakten omwille van welke reden dan ook hadden een hoger fractuurpercentage.

Dertien toegewezen gevallen van osteonecrose van de kaak (ONJ) en twee toegewezen gevallen van atypische femurfracturen deden zich voor tijdens het extensieonderzoek.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij mannen met osteoporose

De werkzaamheid en veiligheid van Prolia, eenmaal per 6 maanden toegediend gedurende 1 jaar, zijn onderzocht bij 242 mannen in de leeftijd van 31-84 jaar. Patiënten met een eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$ werden uitgesloten van de studie. Alle mannen kregen dagelijks suppletie met calcium (ten minste 1.000 mg) en vitamine D (ten minste 800 IE).

De primaire werkzaamheidsvariabele was de procentuele verandering in de BMD van de lumbale wervelkolom. De werkzaamheid t.a.v.fractuurpreventie werd niet geëvalueerd. Prolia verhoogde significant de BMD op alle gemeten klinische locaties ten opzichte van de placebogroep na 12 maanden: 4,8% in de lumbale wervelkolom, 2,0% bij de totale heup, 2,2% bij de femurhals, 2,3% bij de trochanter, en 0,9% in het distale 1/3 deel van de radius (alle p < 0,05). Prolia verhoogde de BMD van de lumbale wervelkolom ten opzichte van baseline bij 94,7% van de mannen na 1 jaar. Aanzienlijke toenames van de BMD van de lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter werden waargenomen na 6 maanden (p < 0,0001).

Bothistologie bij postmenopauzale vrouwen en mannen met osteoporose

Bothistologie werd bij 62 postmenopauzale vrouwen met osteoporose of met een lage botmassa geëvalueerd. Deze vrouwen hadden nog geen therapie voor osteoporose gehad of waren overgezet van een eerdere behandeling met alendroninezuur na 1-3 jaar behandeling met Prolia. 59 vrouwen namen deel aan de botbiopsie substudie in maand 24 (n = 41) en/of maand 84 (n = 22) van het extensieonderzoek in postmenopauzale vrouwen met osteoporose. Bothistologie werd ook geëvalueerd bij 17 mannen met osteoporose na 1 jaar behandeling met Prolia. Resultaten van een botbiopsie lieten bot van een normale structuur en kwaliteit zien, zonder aanwijzingen voor mineralisatiedefecten, ‘woven bone’ of myelofibrose. Histomorfometrische bevindingen in het extensieonderzoek in postmenopauzale vrouwen met osteoporose lieten zien dat de antiresorptieve effecten van Prolia, gemeten door middel van de activeringsfrequentie en botvormingssnelheid, gehandhaafd bleven in de tijd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met botverlies bij Androgeen Deprivatie Therapie

De werkzaamheid en veiligheid van Prolia eenmaal per 6 maanden toegediend gedurende 3 jaar, zijn onderzocht bij mannen met histologisch bevestigde niet-gemetastaseerde prostaatkanker die ADT kregen (1.468 mannen met een leeftijd van 48-97 jaar), die een verhoogd risico liepen op fracturen (gedefinieerd als > 70 jaar of < 70 jaar met een BMD T-score in de lumbale wervelkolom, totale heup of femurhals < -1,0 of met een anamnese met osteoporotische fractuur). Alle mannen kregen dagelijks suppletie met calcium (ten minste 1.000 mg) en vitamine D (ten minste 400 IE).

Prolia verhoogde significant de BMD op alle gemeten klinische locaties ten opzichte van een behandeling met placebo gedurende 3 jaar: met 7,9% in de lumbale wervelkolom, met 5,7% in de totale heup, met 4,9% in de femurhals, met 6,9% in de trochanter, met 6,9% in het distale 1/3 deel van de radius en met 4,7% in het gehele lichaam (alle percentages p < 0,0001). In een prospectief geplande exploratieve analyse werden 1 maand na de eerste dosis significante verhogingen van de BMD waargenomen in de lumbale wervelkolom, totale heup, femurhals en trochanter.

Prolia liet een significante reductie van het relatieve risico op nieuwe wervelfracturen zien: 85% (1,6% reductie van het absolute risico) na 1 jaar, 69% (2,2% reductie van het absolute risico) na 2 jaar en 62% (2,4% reductie van het absolute risico) na 3 jaar (alle percentages p < 0,01).

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met botverlies geassocieerd met adjuvante behandeling met een aromataseremmer

De werkzaamheid en veiligheid van Prolia eenmaal per 6 maanden toegediend gedurende 2 jaar werden onderzocht bij vrouwen met niet-gemetastaseerde borstkanker (252 vrouwen met een leeftijd van 35-84 jaar) en een BMD T-score op de baseline tussen -1,0 en -2,5 in de lumbale wervelkolom, totale heup of femurhals. Alle vrouwen kregen dagelijks suppletie met calcium (ten minste 1.000 mg) en vitamine D (ten minste 400 IE).

De primaire werkzaamheidvariabele was het percentage verandering van BMD in de lumbale wervelkolom, terwijl de werkzaamheid qua fracturen niet is beoordeeld. Prolia verhoogde significant de BMD op alle gemeten klinische locaties ten opzichte van een behandeling met placebo gedurende 2 jaar: met 7,6% in de lumbale wervelkolom, met 4,7% in de totale heup, met 3,6% in de femurhals, met 5,9% in de trochanter, met 6,1% in het distale 1/3 deel van de radius en met 4,2% in het gehele lichaam (alle percentages p < 0,0001).

Behandeling van botverlies gerelateerd aan systemische glucocorticoïde therapie

De werkzaamheid en veiligheid van Prolia werden onderzocht bij 795 patiënten (70% vrouwen en 30% mannen) met een leeftijd van 20 tot 94 jaar die werden behandeld met ≥ 7,5 mg oraal ingenomen prednison per dag (of een equivalent daarvan).

Er werden twee subpopulaties bestudeerd: glucocorticoïde-voortzetting (≥ 7,5 mg prednison per dag of een equivalent daarvan gedurende ≥ 3 maanden voorafgaand aan deelname aan de studie; n = 505) en glucocorticoïde-initiatie (≥ 7,5 mg prednison per dag of een equivalent daarvan gedurende < 3 maanden voorafgaand aan deelname aan de studie; n = 290). De patiënten werden gerandomiseerd (1:1) naar ofwel 60 mg Prolia subcutaan eenmaal per 6 maanden ofwel 5 mg risedronaat oraal eenmaal per dag (actieve controle) gedurende 2 jaar. De patiënten kregen dagelijks een supplement met calcium (minimaal 1.000 mg) en vitamine D (minimaal 800 IE).

*Effect op de botmineraaldichtheid (BMD)*
In de subpopulatie glucocorticoïd-voortzetting werd bij Prolia een grotere toename in BMD in de lumbale wervelkolom waargenomen dan bij risedronaat na 1 jaar (Prolia 3,6%, risedronaat 2,0%; p < 0,001) en na 2 jaar (Prolia 4,5%, risedronaat 2,2%; p < 0,001). In de subpopulatie glucocorticoïd-initiatie werd bij Prolia een grotere toename in BMD in de lumbale wervelkolom waargenomen dan bij risedronaat na 1 jaar (Prolia 3,1%, risedronaat 0,8%; p < 0,001) en na 2 jaar (Prolia 4,6%, risedronaat 1,5%; p < 0,001).

Bovendien werd bij Prolia een significant grotere gemiddelde procentuele toename in BMD ten opzichte van de baseline gezien dan bij risedronaat in de totale heup, femurhals en trochanter.

De studie bood geen mogelijkheden om een verschil in fracturen aan te tonen. Na 1 jaar bedroeg de incidentie onder de proefpersonen van nieuwe radiologische wervelfracturen 2,7% (denosumab) versus 3,2% (risedronaat). De incidentie onder de proefpersonen van niet-wervelfracturen bedroeg 4,3% (denosumab) versus 2,5% (risedronaat). Na 2 jaar waren deze cijfers respectievelijk 4,1% versus 5,8% voor nieuwe radiologische wervelfracturen en 5,3% versus 3,8% voor niet-wervelfracturen. De meeste fracturen traden op in de subpopulatie glucocorticoïd-voortzetting.

Pediatrische patiënten

In een eenarmig fase III-onderzoek werden de werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek beoordeeld bij kinderen met osteogenesis imperfecta, in de leeftijd van 2 tot 17 jaar, waarvan 52,3% man en 88,2% wit. In eerste instantie kregen in totaal 153 patiënten denosumab subcutaan toegediend

met 1 mg/kg, tot maximaal 60 mg, om de 6 maanden gedurende 36 maanden. Zestig patiënten stapten over naar een dosering om de 3 maanden.

In maand 12 van elke dosering om de 3 maanden was de verandering ten opzichte van de baseline van het kleinstekwadratengemiddelde (standaardfout [*standard error* – SE]) van de Z-score voor BMD in de lumbale wervelkolom 1,01 (0,12).

De meest voorkomende bijwerkingen die werden gemeld tijdens een dosering om de 6 maanden waren artralgie (45,8%), pijn in de ledematen (37,9%), rugpijn (32,7%) en hypercalciurie (32,0%). Hypercalciëmie werd gemeld voor een dosering om de 6 maanden (19%) en om de 3 maanden (36,7%). Ernstige gevallen van hypercalciëmie (13,3%) werden gemeld voor een dosering om de 3 maanden.

In een extensieonderzoek (N = 75) werden ernstige gevallen van hypercalciëmie (18,5%) waargenomen voor een dosering om de 3 maanden.

De onderzoeken werden eerder stopgezet vanwege het optreden van levensbedreigende gebeurtenissen en ziekenhuisopnames als gevolg van hypercalciëmie (zie rubriek 4.2).

In een multicenter, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met parallelle groepen, uitgevoerd bij 24 pediatrische patiënten van 5-17 jaar met glucocorticoïd-geïnduceerde osteoporose waarin de verandering ten opzichte van de baseline in de Z-score voor BMD in de lumbale wervelkolom werd beoordeeld, zijn de veiligheid en werkzaamheid niet vastgesteld en daarom mag Prolia niet voor deze indicatie worden gebruikt.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Prolia in alle subgroepen van pediatrische patiënten bij de behandeling van botverlies gerelateerd aan geslachtshormoonablatietherapie en in subgroepen van pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar bij de behandeling van osteoporose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening van een dosis van 1,0 mg/kg, die een benadering is van de goedgekeurde dosis van 60 mg, was de blootstelling gebaseerd op de AUC 78% in vergelijking met intraveneuze toediening op hetzelfde dosisniveau. Bij een subcutane dosis van 60 mg werd de maximale serumconcentratie denosumab ($C_{max}$) van 6 mcg/ml (spreiding 1-17 mcg/ml) bereikt na 10 dagen (spreiding 2-28 dagen).

Biotransformatie

Denosumab bestaat als natuurlijk immuunglobuline uitsluitend uit aminozuren en koolhydraten. Het is niet waarschijnlijk dat denosumab wordt uitgescheiden via hepatische metabole mechanismen. Het metabolisme en de eliminatie van denosumab volgen waarschijnlijk de wegen van de klaring van immunoglobulines, resulterend in een afbraak tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren.

Eliminatie

Na het bereiken van $C_{max}$ daalde de serumspiegel met een halfwaardetijd van 26 dagen (spreiding 6-52 dagen) gedurende een periode van 3 maanden (spreiding1,5-4,5 maanden). Bij drieënvijftig procent (53%) van de patiënten was de hoeveelheid denosumab 6 maanden na de dosis niet meer meetbaar.

Er werd geen accumulatie of wijziging van de denosumab-farmacokinetiek gezien over verloop van tijd na subcutane meervoudige toediening van eenmaal 60 mg elke 6 maanden. De farmacokinetiek van denosumab werd niet beïnvloed door de vorming van zich aan denosumab bindende antilichamen en was bij mannen en vrouwen vergelijkbaar. Leeftijd (28-87 jaar), etnische afkomst en ziektestatus (lage botmassa of osteoporose, prostaat- of borstkanker) beïnvloedt de farmacokinetiek van denosumab niet significant.

Op basis van de AUC en $C_{max}$ werd een trend waargenomen tussen een hoger lichaamsgewicht en een lagere blootstelling. Deze trend werd echter niet als klinisch relevant beschouwd, omdat de farmacodynamische effecten op basis van botmarkers en BMD-stijgingen consistent waren over een aanzienlijke spreiding van lichaamsgewichten.

Lineariteit/non-lineariteit

In dose-ranging onderzoeken vertoonde denosumab een non-lineaire, dosisafhankelijke farmacokinetiek. De klaring was lager bij hogere doses of concentraties, maar bij doses van 60 mg en meer was de toename in blootstelling bij benadering dosisproportioneel.

Nierfunctiestoornis

In een onderzoek waaraan 55 patiënten met wisselende mate van nierfunctiestoornis deelnamen, waaronder mensen die werden gedialyseerd, bleek de mate van nierfunctiestoornis geen effect te hebben op de farmacokinetiek van denosumab.

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar patiënten met een leverfunctiestoornis. In het algemeen worden monoklonale antilichamen niet geëlimineerd via hepatische metabole mechanismen. Verondersteld wordt dat de farmacokinetiek van denosumab niet wordt beïnvloed door leverfunctiestoornissen.

Pediatrische patiënten

Prolia mag niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.2 en 5.1).

In een fase III-onderzoek met pediatrische patiënten met osteogenesis imperfecta (N = 153) werd de maximale serumconcentratie denosumab waargenomen op dag 10 binnen alle leeftijdsgroepen. Voor doseringen om de 3 maanden en om de 6 maanden werden hogere gemiddelde dalserumconcentraties denosumab waargenomen bij kinderen van 11 tot 17 jaar, en hadden kinderen van 2 tot 6 jaar de laagste gemiddelde dalconcentraties.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij toxiciteitsonderzoeken bij enkelvoudige en herhaalde dosering bij cynomolgus-apen bleek dat een dosis denosumab die een 100 tot 150 maal grotere systemische blootstelling tot gevolg had dan de aanbevolen dosering voor mensen, geen effect had op de cardiovasculaire fysiologie, mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid en geen toxiciteit veroorzaakte bij specifieke doelorganen.

De standaardtesten om te onderzoeken wat het genotoxiciteitspotentieel van denosumab is, zijn niet geëvalueerd omdat dergelijke testen niet relevant zijn voor dit molecuul. Vanwege het karakter van denosumab is het echter onwaarschijnlijk dat dit enig potentieel heeft voor genotoxiciteit.

Het carcinogene potentieel van denosumab is niet beoordeeld in lange-termijn experimentele dieronderzoeken.

Bij preklinische onderzoeken die werden uitgevoerd op knock-out muizen zonder RANK of RANKL werd een verstoorde vorming van lymfeklieren bij de foetus waargenomen. Afwezigheid van lactatie vanwege remming van de borstklierontwikkeling (lobulo-alveolaire klierontwikkeling tijdens de zwangerschap) werd ook bij knock-out muizen zonder RANK of RANKL waargenomen.

In een onderzoek met cynomolgus-apen die gedurende de periode die overeenkwam met het eerste zwangerschapstrimester denosumab toegediend kregen met AUC-blootstellingen die tot 99 keer hoger waren dan bij de menselijke dosering (60 mg eenmaal per 6 maanden) werden geen aanwijzingen gevonden voor maternale of foetale schade. In dit onderzoek werden geen foetale lymfeklieren onderzocht.

In een ander onderzoek met cynomolgus-apen die de gehele zwangerschap denosumab met een AUC-blootstelling 119 keer hoger dan bij de dosering voor mensen (60 mg eenmaal per 6 maanden) toegediend kregen, nam het aantal doodgeboorten en de postnatale mortaliteit toe. Er was sprake van abnormale botgroei met als gevolg verminderde botsterkte, verminderde hematopoëse en afwijkende gebitspositie. Perifere lymfeklieren ontbraken en de neonatale groei nam af. Een drempelwaarde waaronder geen reproductietoxiciteit optrad, kon niet worden vastgesteld.
Zes maanden na de geboorte vertoonden botgerelateerde veranderingen herstel en was er geen effect op de tanddoorbraak. De effecten op lymfeklieren en afwijkende gebitspositie bleven echter bestaan, en bij één dier werd minimale tot matige mineralisatie in meerdere weefsels gezien (het verband met de behandeling is onzeker). Er waren geen aanwijzingen voor maternale schade vóór de bevalling. Tijdens de bevalling deden zich zelden nadelige maternale effecten voor. De ontwikkeling van de maternale borstklieren was normaal.

Bij preklinisch kwaliteitsonderzoek van het bot bij apen op een langdurige behandeling met denosumab werden afnamen van de bot-turnover geassocieerd met een verbetering van de botsterkte en een normale bothistologie. De calciumspiegels waren tijdelijk afgenomen en de parathyroïdhormoonspiegels waren tijdelijk verhoogd bij apen bij wie de ovaria waren verwijderd en die werden behandeld met denosumab.

Bij mannelijke genetisch gemanipuleerde muizen met het huRANKL (knock-in muizen) die werden onderworpen aan een transcorticale fractuur, vertraagde denosumab de verwijdering van kraakbeen en de hermodellering van de fractuur-callus in vergelijking met de controlegroep, maar de biomechanische sterkte bleek niet nadelig beïnvloed.

Knock-out muizen (zie rubriek 4.6) zonder RANK of RANKL vertoonden een vermindering van het lichaamsgewicht, verminderde botgroei en afwezigheid van tanddoorbraak. Bij pasgeboren ratten was remming van RANKL (doel van de therapie met denosumab) door hoge doses van osteoprotegerine gebonden aan Fc (OPG-Fc), gerelateerd aan remming van de botgroei en tanddoorbraak. In dit model waren deze veranderingen gedeeltelijk reversibel wanneer toediening van RANKL-remmers werd gestaakt. Adolescente primaten bij wie doses denosumab werden gegeven van 27 tot 150 maal (10 en 50 mg/kg dosering) de klinische blootstelling, vertoonden abnormale groeischijven. Behandeling met denosumab zou daardoor botgroei bij kinderen met open groeischijven kunnen verhinderen en de doorbraak van tanden kunnen remmen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

IJsazijnzuur*
Natriumhydroxide (voor aanpassing pH)*
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 20
Water voor injecties
* Een acetaatbuffermengsel wordt gevormd door het mengen van azijnzuur met natriumhydroxide

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Nadat Prolia eenmaal uit de koelkast is gehaald, mag het bij kamertemperatuur (tot 25°C) tot maximaal 30 dagen in de oorspronkelijke verpakking worden bewaard. Het moet binnen deze periode van 30 dagen worden gebruikt.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).
Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eén ml oplossing in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik gemaakt van type I glas met roestvrijstalen 27 gauge-naald, met of zonder naaldbescherming.

Verpakking met één voorgevulde spuit, in blisterverpakking (voorgevulde spuit met of zonder naaldbeschermer) of in niet-geblisterde verpakking (alleen een voorgevulde spuit zonder naaldbeschermer).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Vóór toediening moet de oplossing eerst worden geïnspecteerd. De oplossing niet injecteren als deze deeltjes bevat of troebel of verkleurd is.
- Niet schudden.
- Om pijn op de injectieplaats te vermijden de voorgevulde spuit op kamertemperatuur (tot 25°C) laten komen voordat u injecteert en injecteer langzaam.
- Injecteer de gehele inhoud van de voorgevulde spuit.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

# 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 2010
Datum van laatste verlenging: 16 januari 2020

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

April 2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.