

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Prolia 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 60 mg denosumaba u 1 ml otopine (60 mg/ml).

Denosumab je humano monoklonsko IgG2 protutijelo proizvedeno u staničnoj liniji sisavaca (stanice jajnika kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola u jednom ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od fraktura. Kod žena u postmenopauzi Prolia značajno umanjuje rizik od fraktura kralježaka, vertebralnih fraktura te fraktura kuka.

Liječenje gubitka koštane mase povezano s hormonskom ablacijom u muškaraca s rakom prostate koji imaju povećani rizik od fraktura (vidjeti dio 5.1). U muškaraca s rakom prostate koji primaju hormonsku ablaciju, Prolia značajno umanjuje rizik od fraktura kralježaka.

Liječenje gubitka koštane mase povezano s dugotrajnom sustavnom terapijom glukokortikoidima u odraslih bolesnika koji imaju povećani rizik od fraktura (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza denosumaba je 60 mg primijenjeno u obliku jedne supkutane injekcije u bedro, trbuh ili nadlakticu jednom u svakih 6 mjeseci.

Bolesnici moraju biti dostatno opskrbljeni kalcijem i vitaminom D (vidjeti dio 4.4).

Bolesnicima koji su liječeni lijekom Prolia treba dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Optimalno ukupno trajanje antiresorptivne terapije za osteoporozu (uključujući i denosumab i bisfosfonate) nije utvrđeno. Potreba za kontinuiranom terapijom treba se periodički procjenjivati na temelju koristi i potencijalnih rizika primjene denosumaba za svakog pojednog bolesnika, posebno nakon 5 ili više godina primjene (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe (dob ≥ 65)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4 za preporuke vezane uz praćenje razine kalcija).

Ne postoje podaci o bolesnicima s dugotrajnom sustavnom terapijom glukokortikoidima i s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

Djelotvornost i sigurnost primjene denosumaba nisu ispitivani u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Prolia se ne smije primjenjivati u djece u dobi < 18 godina zbog sigurnosnih rizika od ozbiljne hiperkalcijemije te moguće inhibicije rasta kosti i nicanja zubi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3).

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Injekcije bi trebala davati osoba primjereno obučena za davanje injekcija.

Upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje dane su u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Hipokalcijemija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Dodatak kalcija i vitamina D

Primjeren unos kalcija i vitamina D važan je u svih bolesnika.

Mjere opreza pri uporabi

Hipokalcijemija

Važno je prepoznati bolesnike s rizikom za hipokalcijemiju. Prije započinjanja terapije hipokalcijemija se mora korigirati odgovarajućim unosom kalcija i vitamina D. Preporučuje se kliničko praćenje razina kalcija prije svake doze i, kod bolesnika koji su predisponirani za hipokalcijemiju unutar dva tjedna nakon početne doze. Ako se kod nekog bolesnika tijekom liječenja pojavi sumnja na simptome hipokalcijemije (vidjeti dio 4.8 za simptome), potrebno je izmjeriti razinu kalcija. Bolesnike treba potaknuti na prijavu simptoma koji ukazuju na hipokalcijemiju.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je teška simptomatska hipokalcijemija (uključujući smrtno slučajeve) (vidjeti dio 4.8) gdje se najveći broj slučajeva pojavio u prvim tjednima od početka liječenja, ali se može pojaviti i kasnije.

Istodobno liječenje glukokortikoidima dodatni je faktor rizika za hipokalcijemiju.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili bolesnici koji su na dijalizi imaju povećan rizik za razvoj hipokalcijemije. Rizik razvijanja hipokalcijemije te pratećeg porasta paratireoidnog hormona povećava se s povećanjem stupnja oštećenja bubrega. Dostatan unos kalcija i vitamina D te redovito praćenje razine kalcija posebno su važni u ovih bolesnika, vidjeti gore navedeno.

Infekcije kože

Bolesnici koji primaju denosumab mogu razviti infekciju kože (pretežno celulitis) zbog koje mogu biti hospitalizirani (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da u slučaju znakova ili simptoma celulitisa odmah zatraže medicinsku pomoć.

Osteonekroza čeljusti (ONČ)

ONČ je zabilježena u rijetkim slučajevima u bolesnika koji su primali lijek Prolia za liječenje osteoporoze (vidjeti dio 4.8).

Početak liječenja / novi ciklus liječenja treba odgoditi u bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima. Bolesnicima koji imaju prateće faktore rizika preporučuje se stomatološki pregled prije terapije denosumabom te provođenje preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procjena koristi i rizika.

Prilikom procjene rizika za razvoj ONČ kod bolesnika, potrebno je uzeti u obzir sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira resorpciju kostiju (viši rizik za visoko potentne spojeve), put primjene (viši rizik za parenteralnu primjenu) i kumulativnu dozu terapije za resorpciju kostiju.
- rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- istodobne terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata.
- lošu oralnu higijenu, bolesti parodonta, slabo prijanjajuće zubne proteze, povijest dentalne bolesti, invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba).

Sve bolesnike za vrijeme terapije denosumabom treba poticati na održavanje dobre oralne higijene, odlazak na redovite stomatološke preglede i da bez odlaganja prijave bilo kakve simptome vezane uz usnu šupljinu kao što su klimanje zubi, bol ili oticanje ili nezarastanje rana ili iscjedak. Tijekom liječenja invazivne stomatološke zahvate treba provesti tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene denosumaba.

Treba izraditi plan zbrinjavanja za bolesnike koji razviju ONČ, u bliskoj suradnji između liječnika i stomatologa, odnosno oralnog kirurga koji ima iskustva s ONČ. Treba razmotriti privremeni prekid terapije dok se stanje ne riješi i pridonoseći faktori rizika ne ublaže, ukoliko je moguće.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala je bila prijavljena kod primjene denosumaba. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju denosumab, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipične frakture femura

Atipične femoralne frakture zabilježene su u bolesnika koji primaju denosumab (vidjeti dio 4.8). Atipične femoralne frakture mogu se pojaviti uz slabu ozljedu ili bez ozljede u subtrohanternoj i dijafizalnoj regiji femura. Specifični nalazi radioloških pretraga opisuju te događaje. Atipične femoralne frakture zabilježene su i kod bolesnika s određenim komorbiditetnim stanjima (npr. nedostatak vitamina D, reumatoidni artritis, hipofosfatazija) i uz upotrebu određenih lijekova (npr.

bisfosfonati, glukokortikoidi, inhibitori protonske pumpe). Ti su se događaji također pojavili bez terapije za liječenje poremećaja koštane resorpcije. Slične frakture zabilježene u kombinaciji s bisfosfonatima često su bile obostrane. Stoga se u bolesnika liječenih denosumabom koji su zadobili frakturu tijela femoralne kosti treba pregledati i nasuprotni femur. Prekid liječenja denosumabom kod bolesnika za koje se sumnja da imaju atipičnu femoralnu frakturu treba razmotriti na temelju individualne procjene koristi i rizika za svakog pacijenta. Tijekom liječenja denosumabom bolesnike treba savjetovati da prijave novu ili neobičnu bol u području bedara, kuka ili slabina. Bolesnike s takvim simptomima treba pregledati radi nepotpune femoralne frakture.

Dugoročna antiresorptivna terapija

Dugoročna antiresorptivna terapija (uključujući i denosumab i bisfosfonate) može doprinijeti povećanom riziku od štetnih ishoda kao što su osteonekroza čeljusti i atipične frakture femura zbog značajne supresije preoblikovanja kostiju (vidjeti dio 4.2).

Istodobno liječenje ostalim lijekovima koji sadrže denosumab

Tijekom liječenja denosumabom bolesnici ne smiju istodobno uzimati druge lijekove koji sadrže denosumab (za prevenciju koštanih događaja u odraslih s koštanim metastazama solidnih tumora).

Hiperkalcijemija u pedijatrijskih bolesnika

Prolia se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (dob < 18). Prijavljena je ozbiljna hiperkalcijemija. U nekim slučajevima iz kliničkih ispitivanja došlo je do komplikacija zbog akutne ozljede bubrega.

Upozorenja o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola u jednom ml otopine. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 60 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanju interakcija denosumab nije utjecao na farmakokinetiku midazolama koji se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). To upućuje na to da denosumab ne bi trebao mijenjati farmakokinetiku lijekova koje metabolizira CYP3A4.

Ne postoje klinički podaci o istovremenoj primjeni denosumaba i hormonske nadomjesne terapije (estrogen), međutim, smatra se da je potencijal farmakodinamičke interakcije malen.

Temeljem podataka iz ispitivanja o prijelazu s jedne terapije na drugu (alendronat u denosumab) u postmenopauzalnih žena s osteoporozom, farmakokinetika i farmakodinamika denosumaba nije se mijenjala zbog ranije terapije alendronatom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni denosumaba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Prolia u trudnica niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene je potrebno savjetovati da ne zatrudne za vrijeme i barem 5 mjeseci po završetku liječenja lijekom Prolia. Bilo koji učinak lijeka Prolia će vjerojatno biti veći tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće budući da monoklonska protutijela prolaze kroz placentu linearno kako trudnoća napreduje, s najvećim prijenosom tijekom trećeg tromjesečja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se denosumab u majčinom mlijeku u ljudi. Ispitivanja na genetički izmijenjenom soju miševa kojima je RANKL isključen uklanjanjem gena ("knockout" soju miševa) pokazuju da odsustvo RANKL-a (ciljno mjesto denosumaba, vidjeti dio 5.1) tijekom trudnoće može utjecati na sazrijevanje mliječne žlijezde, što može dovesti do oslabljene laktacije u postpartalnom razdoblju (vidjeti dio 5.3). Odluku o suzdržavanju od dojenja ili suzdržavanju od terapije lijekom Prolia treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za novorođenče/dojenče te korist terapije lijekom Prolia za ženu.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku denosumaba na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Prolia ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene denosumaba (zabilježene u više od jednog bolesnika od deset) su mišićno-koštana bol i bol u ekstremitetima. U bolesnika koji su uzimali denosumab primijećeni su manje česti slučajevi celulitisa, rijetki slučajevi hipokalcijemije, preosjetljivosti, osteonekroze čeljusti i atipičnih femoralnih fraktura (vidjeti dio 4.4 i 4.8 - opis odabranih nuspojava).

Tablični prikaz nuspojava

Podaci u tablici 1 u nastavku opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima faze II i III u bolesnika s osteoporozom i bolesnika s rakom dojke ili prostate koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju; i/ili zabilježene u sklopu spontane prijave nuspojava.

Sljedeća je razdioba korištena za klasifikaciju nuspojava (vidjeti tablicu 1): vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) i nepoznate (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog grupiranja po učestalosti i klasifikaciji organskog sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave zabilježene u bolesnika s osteoporozom i u bolesnika s rakom dojke ili prostate koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju

MedDRA klasifikacija organskog sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često Često Manje često Manje često Manje često	Infekcija urinarnog sustava Infekcija gornjeg dišnog sustava Divertikulitis ¹ Celulitis ¹ Infekcija uha
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko Rijetko	Preosjetljivost na lijek ¹ Anafilaktička reakcija ¹
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalcijemija ¹
Poremećaji živčanog sustava	Često	Išijas
Gastrointestinalni poremećaji	Često Često	Konstipacija Nelagoda u abdomenu

MedDRA klasifikacija organskog sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Često Često Manje često Vrlo rijetko	Osip Ekcem Alopecija Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom ¹ Hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Vrlo često Vrlo često Rijetko Rijetko Nepoznato	Bol u ekstremitetima Mišićno-koštana bol ¹ Osteonekroza čeljusti ¹ Atipične frakture femura ¹ Osteonekroza vanjskog slušnog kanala ²

¹ Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.

² Vidjeti dio 4.4.

U združenoj analizi podataka iz svih placebom kontroliranih ispitivanja faze II i faze III, zabilježena je bolest slična gripi sa grubom stopom incidencije od 1,2% za denosumab te 0,7% za placebo. Iako je ova neuravnoteženost uočena kroz združenu analizu, nije se identificirala u stratificiranoj analizi.

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija

Nakon davanja lijeka Prolia ženama u postmenopauzi s osteoporozom, u dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III, približno 0,05% (2 od 4050) bolesnica imalo je sniženje razine kalcija u serumu (manje od 1,88 mmol/l). Sniženje razine kalcija u serumu (manje od 1,88 mmol/l) nije zabilježeno ni u jednom od dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III u bolesnika koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju, kao ni tijekom placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u muškaraca s osteoporozom.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi teške simptomatske hipokalcijemije pretežno u bolesnika s povećanim rizikom od hipokalcijemije koji su primali denosumab, a gdje se najveći broj slučajeva pojavio u prvim tjednima od početka liječenja. Primjeri kliničke manifestacije teške simptomatske hipokalcijemije su uključivali produženje QT intervala, tetaniju, napadaje i promijenjen mentalni status (vidjeti dio 4.4). Simptomi hipokalcijemije u kliničkim ispitivanjima s denosumabom uključivali su paresteziju ili ukočenost mišića, trzanje, spazme i grčeve mišića.

Infekcije kože

Ukupna incidencija kožnih infekcija u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III bila je slična u skupinama s placebom i denosumabom: u žena u postmenopauzi s osteoporozom (placebo [1,2%, 50 od 4041] naspram lijeka Prolia [1,5%, 59 od 4050]); u muškaraca s osteoporozom (placebo [0,8%, 1 od 120] naspram lijeka Prolia [0%, 0 od 120]); u bolesnika s rakom dojke ili prostate koji primaju hormonsku ablacijsku terapiju (placebo [1,7%, 14 od 845] naspram Prolia [1,4%, 12 od 860]). Infekcije kože zbog kojih je došlo do hospitalizacije u postmenopauzalnih žena s osteoporozom koje su primale placebo zabilježene su u 0,1% (3 od 4041) naspram 0,4% (16 od 4050) kod žena koje su primale lijek Prolia. U tim slučajevima pretežno se radilo o celulitisu. U ispitivanjima skupina s rakom dojke i rakom prostate kožne infekcije su zabilježene kao teške nuspojave u sličnoj mjeri i za skupine koje su primale placebo (0,6%, 5 od 845) i za skupine koje su primale lijek Prolia (0,6%, 5 od 860).

Osteonekroza čeljusti

ONČ je rijetko prijavljivana, u 16 bolesnika, u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s osteoporozom i u bolesnika s rakom dojke ili prostate koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju, a koja su uključivala ukupno 23 148 bolesnika (vidjeti dio 4.4). Trinaest od ovih slučajeva ONČ se pojavilo u postmenopauzalnih žena s osteoporozom tijekom produžetka kliničkog ispitivanja faze III nakon liječenja denosumabom do 10 godina. Incidencija ONČ bila je 0,04% nakon 3 godine liječenja, 0,06%

nakon 5 godina liječenja te 0,44% nakon 10 godina liječenja denosumabom. Rizik od ONČ se povećao s razdobljem izloženosti denosumabu.

Atipične frakture femura

U programu kliničkih ispitivanja osteoporozne atipične frakture femura rijetko su zabilježene u bolesnika liječenih denosumabom (vidjeti dio 4.4).

Divertikulitis

Neuravnoteženost nuspojave divertikulitisa zabilježena je u jednom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III, u bolesnika s rakom prostate koji su primali terapiju deprivacije androgena (ADT) (1,2% denosumab, 0% placebo). Incidencija divertikulitisa je bila usporediva u terapijskim skupinama žena u postmenopauzi ili muškaraca s osteoporozom i žena koje primaju terapiju inhibitorima aromataze zbog nemetastazirajućeg raka dojke.

Reakcije preosjetljivosti povezane s lijekom

Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji primaju lijek Prolia zabilježeni su rijetki slučajevi preosjetljivosti povezane s lijekom, uključujući osip, urtikariju, oticanje lica, eritem i anafilaktičke reakcije.

Mišićno-koštana bol

Mišićno-koštana bol, uključujući i teške slučajeve, zabilježena je u bolesnika koji su primali lijek Prolia nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima mišićno-koštana bol je bila vrlo česta u obje skupine, tj. u skupini s denosumabom i u placebo skupini. Slučajevi kad je mišićno-koštana bol dovela do prekida terapije u ispitivanju bili su manje česti.

Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom

Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom (npr. reakcije nalik na lichen planus) prijavljeno je u bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet.

Ostale posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Prolia se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (dob < 18). Prijavljena je ozbiljna hiperkalcijemija. U nekim slučajevima iz kliničkih ispitivanja došlo je do komplikacija zbog akutne ozljede bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju izostanka nadopune kalcija, bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili bolesnici koji su na dijalizi u kliničkim su ispitivanjima imali povećan rizik za razvijanje hipokalcijemije. Dostatan unos kalcija i vitamina D je važan za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili za bolesnike koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nije bilo iskustava s predoziranje. U kliničkim ispitivanjima denosumab se primjenjivao u dozama do 180 mg svaka 4 tjedna (kumulativne doze do 1080 mg tijekom 6 mjeseci) i nisu zabilježene nikakve dodatne nuspojave.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kosti – ostali lijekovi koji djeluju na koštanu strukturu i mineralizaciju, ATK oznaka: M05BX04

Mehanizam djelovanja

Denosumab je humano monoklonsko protutijelo (IgG2) usmjereno na RANKL za koji se veže visokim afinitetom i specifičnošću, sprječavajući aktivaciju njegovog receptora RANK na površini prekursora osteoklasta i na osteoklastima. Sprječavanje RANKL/RANK interakcije inhibira stvaranje osteoklasta, njihovu funkciju i preživljavanje te stoga smanjuje resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti.

Farmakodinamički učinci

Terapija lijekom Prolia brzo je smanjila brzinu pregradnje kosti dosežući najnižu vrijednost koštanog markera resorpcije u serumu C-telopeptida tipa 1 (CTX) (85% smanjenje) kroz tri dana, uz održanje smanjenja tijekom razdoblja doziranja. Na kraju svakog razdoblja doziranja smanjenja CTX su djelomično oslabljena s maksimalnog smanjenja od $\geq 87\%$ na približno $\geq 45\%$ (raspon 45-80%), odražavajući reverzibilnost učinaka lijeka Prolia na preoblikovanje kostiju jednom nakon smanjenja vrijednosti razina u serumu. Ti su učinci bili zadržani s kontinuiranom terapijom. Marker pregradnje kosti su, općenito, unutar 9 mjeseci od zadnje primijenjene doze dosegli razine vrijednosti prije liječenja. Pri ponovnom uvođenju terapije smanjenja CTX-a zbog denosumaba su bila slična onima kao u bolesnika koji počinju s primarnom terapijom denosumabom.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima nisu otkrivena neutralizirajuća protutijela za denosumab. Korištenjem osjetljive metode „*immunoassay*” $< 1\%$ bolesnika koji su primali denosumab u razdoblju do 5 godina bilo je pozitivno na ne-neutralizirajuća vezna protutijela, bez dokaza o izmijenjenoj farmakokinetici, toksičnosti ili kliničkom odgovoru.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena u postmenopauzi s osteoporozom

U žena u postmenopauzi ispitivana je djelotvornost i sigurnost denosumaba primjenjivanog jednom svakih šest mjeseci tijekom razdoblja od tri godine (7808 žena u dobi 60-91 godine, od kojih je 23,6% imalo pretežno frakture kralježaka) s početnom mineralnom gustoćom kosti (BMD) lumbalne kralježnice ili cijelog kuka u T-vrijednostima između $-2,5$ i $-4,0$ te srednjom apsolutnom vjerojatnošću za frakturu unutar 10 godina od 18,60% (decili: 7,9-32,4%) za veću osteoporotičnu frakturu te 7,22% (decili: 1,4-14,9%) za frakturu kuka. Iz ovog ispitivanja su isključene žene s drugim bolestima ili terapijama koje mogu utjecati na kosti. Žene su dnevno primale dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 400 IU).

Učinci na frakture kralježaka

Prolia je značajno smanjila rizik od novih fraktura kralježnice tijekom prve, druge i treće godine ($p < 0.0001$) (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2. Učinak lijeka Prolia na rizik od novih fraktura kralježaka

	Udio žena s frakturama (%)		Apsolutno smanjenje rizika (%) (95% CI)	Relativno smanjenje rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
0-1 godina	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 godina	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**

	Udio žena s frakturama (%)		Apsolutno smanjenje rizika (%) (95% CI)	Relativno smanjenje rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
0-3 godina	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

*p < 0,0001, **p < 0,0001 – eksplorativna analiza

Učinak na frakture kuka

Prolia je pokazala 40%-tno relativno smanjenje (0,5%-tno smanjenje apsolutnog rizika) rizika frakture kuka tijekom 3 godine (p < 0,05). Tijekom 3 godine incidencija frakture kuka bila je 1,2% u skupini koja je primala placebo u usporedbi s 0,7% u skupini koja je primala lijek Prolia.

U post-hoc analizi u žena > 75 godina zabilježeno je smanjenje relativnog rizika od 62% s lijekom Prolia (1,4%-tno smanjenje apsolutnog rizika, p < 0,01).

Učinak na sve kliničke frakture

Prolia je značajno smanjila frakture za sve tipove/skupine fraktura (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3. Učinak lijeka Prolia na rizik kliničkih fraktura kroz 3 godine

	Udio žena s frakturom (%) ⁺		Apsolutno smanjenje rizika (%) (95% CI)	Relativno smanjenje rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
Bilo koja klinička fraktura ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klinička fraktura kralježaka	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Nevertebralna fraktura ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Značajna nevertebralna fraktura ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Značajna osteoporotička fraktura ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (sekundarna završna točka uključena u prilagodbu za multicijlitet), ***p ≤ 0,0001

⁺ Učestalost događaja temeljem Kaplan-Meierove procjene tijekom tri godine.

¹ Uključuje kliničke frakture kralježaka i nevertebralne frakture.

² Isključuje frakture kralježaka, lubanje, lica, mandibule, metakarpusa te falangi prstiju ruku i nogu.

³ Uključuje zdjelicu, distalni femur, proksimalnu tibiju, rebra, proksimalni humerus, podlakticu i kuk.

⁴ Uključuje kliničke frakture kralježaka, kuka, podlaktice i humerusa, prema definiciji SZO.

Prolia je smanjila rizik od nevertebralnih fraktura u žena s inicijalnim BMD vrata femura ≤ -2,5; (35% smanjenje relativnog rizika; 4,1% smanjenje apsolutnog rizika; p < 0,001; eksplorativna analiza).

Smanjenje incidencije novih fraktura kralježaka i kuka te nevertebralnih fraktura uzimanjem lijeka Prolia tijekom 3 godine je bilo konzistentno, neovisno o inicijalnom desetogodišnjem riziku za frakturu.

Učinak na mineralnu gustoću kostiju

Na svim mjerenim mjestima Prolia je u usporedbi s placebom značajno povisila BMD tijekom jedne, dvije i tri godine. Prolia je tijekom 3 godine povisila BMD za 9,2% u lumbalnoj kralježnici, 6,0% za cijeli kuk, 4,8% na vratu femura, 7,9% na trohanteru kuka, 3,5% u distalnoj trećini radijusa i 4,1% za cijelo tijelo (za sve p < 0,0001).

U kliničkim ispitivanjima u kojima se ispitivao učinak prestanka uzimanja lijeka Prolia BMD se vratio na približne razine prije terapije i ostao iznad placeba tijekom 18 mjeseci od zadnje doze. Ti podaci pokazuju da je za održavanje učinka lijeka potrebna stalna terapija lijekom Prolia. Ponovno uvođenje lijeka Prolia rezultiralo je porastom BMD koji je bio sličan onome kada je Prolia uvedena po prvi puta.

Otvoreni produžetak ispitivanja liječenja postmenopauzalne osteoporoze

Ukupno 4550 žena (2343 Prolia i 2207 placebo) koje nisu propustile više od jedne doze ispitivanog lijeka u pivotalnom ispitivanju koje je opisano u prethodnom tekstu i koje su završile posjet u 36. mjesecu ispitivanja pristalo je uključiti se u 7-godišnje, multinacionalno, multicentrično, otvoreno, produljeno ispitivanje na jednoj skupini kako bi se procijenila dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Prolia. Sve žene u produžetku ispitivanja trebale su primati lijek Prolia 60 mg svakih 6 mjeseci, kao i svakodnevno kalcij (barem 1 g) i vitamin D (barem 400 IU). Ukupno 2626 ispitanika (58% žena uključenih u produžetak ispitivanja, tj. 34% žena uključenih u pivotalno ispitivanje) je završilo produžetak ispitivanja.

U bolesnika liječenih lijekom Prolia do 10 godina, BMD je porastao u odnosu na početnu vrijednost u pivotalnom ispitivanju za 21,7% u lumbalnoj kralježnici, 9,2% u cijelom kuku, 9,0% u vratu bedrene kosti, 13,0% u trohanteru i 2,8% u distalnoj trećini radijusa. Srednja T-vrijednost BMD lumbalne kralježnice na kraju ispitivanja bila je -1,3 u bolesnika liječenih 10 godina.

Kao mjera ishoda za sigurnost primjene procjenjivala se incidencija fraktura, no djelotvornost u sprječavanju fraktura se ne može procijeniti zbog velikog broja prekida terapije i ispitivanja otvorenog tipa. Kumulativna incidencija novih vertebralnih i nevertebralnih fraktura bila je približno 6,8%, odnosno 13,1% u bolesnika koji su ostali na terapiji denosumabom 10 godina (n = 1278). Bolesnici koji nisu završili ispitivanje, iz bilo kojeg razloga, imali su više stope prijeloma na terapiji.

Trinaest dokazanih slučajeva osteonekroze čeljusti (ONČ) i dva dokazana slučaja atipične frakture femura su se pojavila tijekom produžetka ispitivanja.

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca s osteoporozom

Ispitivana je djelotvornost i sigurnost lijeka Prolia primjenjivanog jednom svakih šest mjeseci tijekom razdoblja od jedne godine kod 242 muškarca u dobi od 31-84 godine. Iz ovog ispitivanja isključeni su ispitanici s eGFR < 30 ml/min/1,73m². Svi muškarci su svakodnevno primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 800 IU).

Primarna mjera djelotvornosti bila je postotak promjene BMD lumbalne kralježnice, djelotvornost kod frakture nije procijenjena. Prolia je nakon 12 mjeseci značajno povećala BMD u odnosu na placebo na svim kliničkim mjestima mjerenja: 4,8% kod lumbalne kralježnice, 2,0% kod cijelog kuka, 2,2% kod vrata bedrene kosti, 2,3% kod trohantera kuka, te 0,9% kod distalne trećine radijusa (kod svih p<0,05). Prolia je povećala BMD lumbalne kralježnice od početnih vrijednosti kod 94,7% muškaraca unutar godine dana. Značajna povećanja BMD lumbalne kralježnice, cijelog kuka, vrata bedrene kosti i trohantera kuka zabilježena su nakon 6 mjeseci (p<0,0001).

Histologija kosti u žena u postmenopauzi i muškaraca s osteoporozom

Histologija kosti je procijenjena nakon 1 do 3 godine liječenja lijekom Prolia u 62 žene u postmenopauzi s osteoporozom ili smanjenom koštanom masom koje ili prethodno nisu imale terapiju za osteoporozu ili su nakon ranije terapije alendronatom prešle na terapiju lijekom Prolia. Pedeset devet žena je sudjelovalo u podstudiji biopsije kosti u 24. (n=41) i/ili 84. (n=22) mjesecu produžetka ispitivanja u postmenopauzalnih žena s osteoporozom. Histologija kosti je procijenjena i kod 17 muškaraca s osteoporozom nakon 1 godine liječenja lijekom Prolia. Rezultati biopsije kostiju pokazali su normalnu arhitekturu i kvalitetu kosti bez znakova defekata mineralizacije, vlaknaste kosti ili fibroze koštane srži. Nalazi histomorfometrije u produžetku ispitivanja u postmenopauzalnih žena s osteoporozom su pokazali da su antiresorptivni učinci lijeka Prolia, mjereni pomoću učestalosti aktivacije i stopa formacije kosti, održani tijekom vremena.

Klinička djelotvornost i sigurnost u bolesnika s gubitkom koštane mase povezanog s deprivacijom androgena

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Prolia jednom svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine ispitivana je u muškaraca s histološki potvrđenim nemetastazirajućim rakom prostate koji su primali ADT

(1468 muškaraca u dobi 48-97 godina) koji su imali povećan rizik od fraktura (definirano kao > 70 godina, ili < 70 godina s T-vrijednostima BMD lumbalne kralježnice, cijelog kuka ili vrata femura < -1,0 ili osteoporotična fraktura u anamnezi). Svi muškarci svakodnevno su primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 400 IU).

Na svim kliničkim mjestima mjerenja Prolia je, u usporedbi s placebom, značajno povisila BMD tijekom tri godine: 7,9% na lumbalnoj kralježnici, 5,7% na cijelom kuku, 4,9% na vratu femura, 6,9% na trohanteru kuka, 6,9% distalne trećine radijusa i 4,7% cijelog tijela (za sve $p < 0,0001$). U prospektivnoj planiranoj eksploratornoj analizi jedan mjesec nakon inicijalne doze zabilježen je značajan porast BMD-a na lumbalnoj kralježnici, cijelom kuku, vratu femura i trohanteru kuka.

Prolia je značajno smanjila relativan rizik novih fraktura kralježaka: 85% (1,6% smanjenje apsolutnog rizika) tijekom 1 godine, 69% (2,2% smanjenje apsolutnog rizika) tijekom 2 godine i 62% (2,4% smanjenje apsolutnog rizika) tijekom 3 godine (za sve $p < 0,01$).

Klinička djelotvornost i sigurnost u bolesnika s gubitkom koštane mase povezana s adjuvantnom terapijom inhibitorom aromataze

Djelotvornost i sigurnost lijeka Prolia primjenjivanog jednom svakih 6 mjeseci tijekom 2 godine ispitivane su u žena s nemetastazirajućim rakom dojke (252 žene u dobi 35-84 godine) s početnim BMD T-vrijednostima između -1,0 i -2,5 na lumbalnoj kralježnici, cijelom kuku ili vratu femura. Sve žene su svakodnevno primale dodatke kalcija (barem 1 000 mg) i vitamina D (barem 400 IU).

Primarna mjera djelotvornosti bila je promjena BMD lumbalne kralježnice u postotcima, djelotvornost s obzirom na frakture nije procjenjivana. Na svim mjerenim mjestima Prolia je u usporedbi s placebom značajno povisila BMD tijekom dvije godine: 7,6% na lumbalnoj kralježnici, 4,7% na cijelom kuku, 3,6% na vratu femura, 5,9% na trohanteru kuka, 6,1% distalne trećine radijusa i 4,2% cijelog tijela (za sve $p < 0,0001$).

Liječenje gubitka koštane mase povezano sa sustavnom terapijom glukokortikoidima

Djelotvornost i sigurnost lijeka Prolia ispitivane su u 795 bolesnika (70% žena i 30% muškaraca) u dobi od 20 do 94 godine koji su liječeni s $\geq 7,5$ mg oralnog prednizona (ili ekvivalenta) dnevno.

Ispitane su dvije subpopulacije: bolesnici koji nastavljaju liječenje glukokortikoidima ($\geq 7,5$ mg prednizona ili ekvivalenta dnevno ≥ 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje; $n = 505$) i bolesnici koji počinju liječenje glukokortikoidima ($\geq 7,5$ mg prednizona ili ekvivalenta dnevno < 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje; $n = 290$). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje 60 mg lijeka Prolia supkutano jednom svakih 6 mjeseci ili 5 mg oralnog risedronata jednom dnevno (aktivna kontrola) tijekom 2 godine. Bolesnici su dnevno primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 800 IU).

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)

U subpopulaciji bolesnika koji nastavljaju liječenje glukokortikoidima lijek Prolia više je povećao BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s risedronatom tijekom 1 godine (Prolia 3,6%, risedronat 2,0%; $p < 0,001$) i 2 godine (Prolia 4,5%, risedronat 2,2%; $p < 0,001$). U subpopulaciji bolesnika koji počinju liječenje glukokortikoidima lijek Prolia više je povećao BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s risedronatom tijekom 1 godine (Prolia 3,1%, risedronat 0,8%; $p < 0,001$) i 2 godine (Prolia 4,6%, risedronat 1,5%; $p < 0,001$).

Uz to, lijek Prolia imao je značajno veće prosječno povećanje postotka BMD-a od početne vrijednosti u usporedbi s risedronatom na cijelom kuku, vratu femura i trohanteru kuka.

Cilj ispitivanja nije bio prikazati razlike u frakturama. Tijekom 1 godine incidencija novih radioloških vertebralnih fraktura u ispitanika bila je 2,7% (denosumab) u usporedbi s 3,2% (risedronat). Incidencija novih radioloških nevertebralnih fraktura u ispitanika bila je 4,3% (denosumab) u usporedbi s 2,5% (risedronat). Tijekom 2 godine odgovarajuće brojke bile su 4,1% u usporedbi s 5,8%

za nove radiološke vertebralne frakture i 5,3% u usporedbi s 3,8% za nevertebralne frakture. Većina fraktura pojavila se u subpopulaciji bolesnika koji nastavljaju liječenje glukokortikoidima.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitavanja lijeka Prolia u svim podskupinama pedijatrijske populacije u terapiji gubitka koštane mase povezanog s terapijom smanjivanja spolnih hormona, te u podskupinama pedijatrijske populacije u dobi mlađoj od 2 godine kod terapije osteoporoze. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene doze od 1,0 mg/kg, što približno odgovara odobrenoj dozi od 60 mg, izloženost temeljem površine ispod krivulje (AUC) bila je 78%, u usporedbi s intravenskom primjenom iste doze. Za supkutanu dozu od 60 mg maksimalna koncentracija denosumaba u serumu (C_{max}) od 6 µg/ml (raspon 1-17 µg/ml) zabilježena je za 10 dana (raspon 2-28 dana).

Biotransformacija

Denosumab ja sastavljen isključivo od aminokiselina i ugljikohidrata kao prirodni imunoglobulin te nije vjerojatno da će biti eliminiran putem jetrenih metaboličkih mehanizama. Očekuje se da njegov metabolizam i eliminacija slijede putove klirensa imunoglobulina rezultirajući razgradnjom na male peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Nakon vrijednosti C_{max} , razine u serumu su se smanjivale s poluvijekom od 26 dana (raspon 6-52 dana) tijekom razdoblja od 3 mjeseca (raspon 1,5-4,5 mjeseci). 6 mjeseci nakon doze 53% bolesnika nije imalo mjerljive količine denosumaba.

Nakon višekratnog supkutano doziranja od 60 mg jednom svakih 6 mjeseci tijekom vremena nije zabilježeno nakupljanje ili promjena farmakokinetike denosumaba. Stvaranje protutijela koja se vežu za denosumab nije utjecalo na farmakokinetiku denosumaba i bilo je slično u muškaraca i žena. Čini se da dob (28-87 godina), rasa i stanje bolesti (niska koštana masa ili osteoporoza, rak prostate ili dojke) ne utječu značajno na farmakoinetiku denosumaba.

Zabilježen je trend između više tjelesne mase i niže izloženosti temeljem područja ispod krivulje (AUC) i C_{max} . Međutim, taj trend se ne smatra klinički važnim s obzirom da su učinci temeljeni na markerima koštane pregradnje i povećanja BMD-a bili konzistentni unutar širokog raspona tjelesnih težina.

Linearnost/nelinearnost

U ispitivanjima raspona doza denosumab je pokazao nelinearnu farmakokinetiku ovisnu o dozi, s nižim klirensom pri većim dozama ili koncentracijama, ali s povećanjima približno proporcionalnima dozi pri dozama 60 mg i većim.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju u 55 bolesnika koji su imali različite stupnjeve bubrežne funkcije, uključujući bolesnike na dijalizi, stupanj oštećenja bubrega nije utjecao na farmakokinetiku denosumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena pojedinačna ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre. Općenito, monoklonalna protutijela se ne eliminiraju putem jetrenih metaboličkih mehanizama. Ne očekuje se da oštećenje jetre utječe na farmakokinetiku denosumaba.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetički profil u pedijatrijskoj populaciji nije procjenjivan.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti za jednu i ponavljane doze denosumaba u makaki majmuna doze denosumaba koje su imale 100 do 150 puta veću sistemsku izloženost od preporučene doze za ljude nisu utjecale na kardiovaskularnu fiziologiju, mušku ili žensku reprodukciju ili proizvele toksičnost za određeni ciljni organ.

Nisu se procjenjivale standardne pretrage za ispitivanje genotoksičnog potencijala denosumaba jer te pretrage nisu relevantne za ovu molekulu. Međutim, zbog svojih svojstava nije vjerojatno da denosumab ima ikakav genotoksični potencijal.

Kancerogeni potencijal denosumaba nije ispitivan u dugoročnim ispitivanjima u životinja.

U pretkliničkim ispitivanjima na *knockout* soju miševa kojima nedostaje RANK ili RANKL u fetusa su zabilježene smetnje u formiranju limfnih čvorova. U *knockout* soja miševa kojima nedostaje RANK ili RANKL primijećena je također i odsutnost laktacije zbog inhibicije sazrijevanja mliječne žlijezde (lobulo-alveolarni žljezdani razvoj tijekom trudnoće).

U ispitivanju u makaki majmuna izloženim denosumabu tijekom perioda ekvivalentnog prvom tromjesečju pri AUC izloženosti do 99 puta većoj od doze u ljudi (60 mg svakih 6 mjeseci) nije pokazana štetnost za majku ili fetus. U ovom ispitivanju fetalni limfni čvorovi nisu pregledani.

U drugom ispitivanju u makaki majmuna koji su primili denosumab tijekom trudnoće s AUC izloženosti 119 puta većom od doze u ljudi (60 mg svakih 6 mjeseca), zabilježeno je povećanje mrtvorodenosti i postnatalnog mortaliteta; poremećaj rasta kosti koji rezultira smanjenom snagom kosti, smanjena hematopoeza, poremećaj poretka zubi; nedostatak perifernih limfnih čvorova; smanjen neonatalni rast. Nije ustanovljena razina pri kojoj nema štetnih učinaka za reprodukciju. Tijekom 6 mjeseci nakon poroda promjene povezane uz kost pokazale su oporavak i nije bilo učinka na izbijanje zubi. Međutim, učinak na limfne čvorove i poremećen poredak zubi je ostao te je u jedne životinje zabilježena minimalna do umjerena mineralizacija u više tkiva (povezanost s liječenjem nije sigurna). Nije bilo dokaza za štetnost po majku prije poroda. Nuspojave u majke pojavile su se rijetko tijekom poroda. Razvoj majčinih mliječnih žlijezda bio je normalan.

U pretkliničkim ispitivanjima kvalitete kosti u majmuna pri dugoročnoj terapiji denosumabom smanjenje pregradnje kosti povezano je s poboljšanjem koštane čvrstoće i normalnom histologijom kosti. U majmuna s ovariektomijom koji su tretirani denosumabom zabilježeno je prolazno smanjenje razina kalcija i prolazno povišenje razina paratiroidnog hormona.

U muških miševa koji su genetski modificirani da eksprimiraju huRANKL (*knock-in* miševi), podvrgnutih transkortikalnim frakturama, denosumab je u usporedbi s kontrolom odgodio uklanjanje hrskavice i preoblikovanje frakturnog kalusa, ali nije bilo neželjenih učinaka na biomehaničku snagu.

U *knockout* miševa (vidjeti dio 4.6) kojima nedostaje RANK ili RANKL primijećena je smanjena tjelesna težina, smanjen rast kosti i nedostatak izbijanja zuba. U neonatalnih štakora je inhibicija RANKL (ciljno mjesto denosumab terapije) s visokim dozama spoja osteoprotegerina vezanog za Fc (OPG-Fc) povezana s inhibicijom koštanog rasta i nicanja zuba. U ovom modelu navedene promjene bile su djelomično reverzibilne nakon prekida doziranja s RANKL inhibitorima. Adolescenti primata

kojima je primijenjena doza denosumaba 27 i 150 puta veća (10 i 50 mg/kg doza) od kliničke izloženosti su imali abnormalne ploče rasta. Stoga, terapija denosumabom može poremetiti koštani rast u djece s otvorenim pločama rasta te može inhibirati nicanje zubi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena*

natrijev hidroksid (za podešavanje pH)*

sorbitol (E420)

polisorbat 20

voda za injekcije

* Acetatni pufer se stvara miješanjem acetatne kiseline i natrijevog hidroksida

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Jednom kada se izvadi iz hladnjaka, Prolia se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 30 dana u originalnom spremniku. Prolia se mora iskoristiti u roku od tih 30 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedan ml otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu od stakla tipa I s iglom promjera 27 G od nehrđajućeg čelika, sa ili bez štitnika za iglu.

Pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku u blisteru (napunjena štrcaljka sa ili bez štitnika za iglu) ili bez blistera (samo napunjena štrcaljka bez štitnika za iglu).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Otopinu treba pregledati prije primjene. Nemojte injicirati otopinu ako sadrži čestice ili je zamućena ili je promijenila boju.
- Ne tresite.
- Kako biste izbjegli nelagodu na mjestu injekcije, prije injiciranja dozvolite da napunjena štrcaljka postigne sobnu temperaturu (do 25 °C) te injicirajte polagano.
- Injicirajte cijeli sadržaj napunjene štrcaljke.

Neiskorišten lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. svibnja 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 16. siječnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
SAD

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

• Dodatne mjere minimizacije rizika

Nositelj odobrenja mora osigurati primjenu kartice s podsjetnikom za bolesnika u svezi osteonekroze čeljusti.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA S NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

Prolia 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
denosumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 60 mg denosumaba (60 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

Jedna napunjena štrcaljka s automatskim štitnikom za iglu.

Jedna napunjena štrcaljka.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.

Važno: pročitajte uputu o lijeku prije rukovanja napunjenom štrcaljkom.

Ne tresite.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati spremnik u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/10/618/001 1 napunjena štrcaljka (u blisteru)
EU/1/10/618/002 1 napunjena štrcaljka (bez blistera)
EU/1/10/618/003 1 napunjena štrcaljka s automatskim štitnikom za iglu (u blisteru)

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prolia

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NAPUNJENA ŠTRCALJKA U BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

Prolia 60 mg injekcija
denosumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen Europe B.V.

3. ROK VALJANOSTI

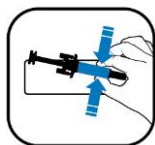
EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

s.c.



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (BEZ BLISTERA)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prolia 60 mg injekcija
denosumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI SA ILI BEZ ŠTITNIKA ZA IGLU (U
BLISTERU)**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prolia 60 mg
denosumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

TEKST NA KARTICI – PODSJETNIKU (uključena u pakiranje)

Prolia 60 mg injekcija
denosumab

s.c.

Sljedeća injekcija za 6 mjeseci:

Koristite lijek Prolia onoliko dugo koliko Vam je liječnik propisao

Amgen Europe B.V.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

Prolia 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki denosumab

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Vaš liječnik će Vam dati karticu s podsjetnikom za bolesnika, koja sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati prije i tijekom liječenja lijekom Prolia.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Prolia i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Prolia
3. Kako primjenjivati lijek Prolia
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Prolia
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Prolia i za što se koristi

Što je Prolia i kako djeluje

Prolia sadrži denosumab, bjelančevinu (monoklonsko protutijelo) koja sprječava djelovanje jedne druge bjelančevine kako bi se liječio gubitak koštane mase i osteoporoza. Liječenje lijekom Prolia čini kosti jačima i manje lomljivima.

Kost je živo tkivo i stalno se obnavlja. Estrogen pomaže da kosti ostanu zdrave. Nakon menopauze razina estrogena pada što može uzrokovati da kosti postanu tanke i krhke. Ovo može na kraju voditi do stanja zvanog osteoporoza. Osteoporoza se može javiti i kod muškaraca zbog niza uzroka koji uključuju starenje i/ili nisku razinu muškog hormona, testosterona. Može se javiti i kod bolesnika koji primaju glukokortikoide. Mnogi bolesnici s osteoporozom nemaju simptoma, ali su također pod rizikom od prijeloma kostiju, posebice kralježnice, kukova i ručnog zgloba.

Operacija ili lijekovi koji sprečavaju proizvodnju estrogena ili testosterona, a koriste se u terapiji bolesnika s rakom dojke ili prostate, mogu također uzrokovati gubitak koštane mase. Kost postanu slabije i lakše pucaju.

Za što se Prolia koristi

Prolia se koristi u liječenju:

- Osteoporoze u žena nakon menopauze (postmenopauza) i muškaraca koji imaju povećani rizik od prijeloma kosti, smanjujući rizik od prijeloma kralježaka, kuka te vertebralnih prijeloma.
- Gubitka koštane mase koji je rezultat smanjenja količine hormona (testosteron) koje je uzrokovano operacijom ili terapijom lijekovima u bolesnika s rakom prostate.
- Gubitka koštane mase koji je rezultat dugotrajnog liječenja glukokortikoidima u bolesnika koji imaju povećani rizik od fraktura.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Prolia

Nemojte primjenjivati lijek Prolia

- ako imate niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija).
- ako ste alergični na denosumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego počnete primjenjivati lijek Prolia.

Tijekom liječenja lijekom Prolia može Vam se pojaviti kožna infekcija sa simptomima kao što su natečeno područje s crvenom kožom, najčešće u području donjeg dijela noge, koje se čini vruće i osjetljivo (celulitis) i možda sa simptomima vrućice. Odmah se javite Vašem liječniku ako se pojavi bilo koji od ovih simptoma.

Tijekom liječenja lijekom Prolia biste također trebali uzimati dodatke kalcija i vitamina D. Vaš liječnik će o tome razgovarati s Vama.

Tijekom liječenja lijekom Prolia možete imati niske razine kalcija u krvi. Molimo, odmah recite liječniku ukoliko primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: spazme, trzanje ili grčeve u mišićima i/ili obamrlost ili trnce u prstima, nožnim prstima ili oko usta, i/ili napadaje, smetenost ili gubitak svijesti.

Recite liječniku ako imate ili ste ikada imali ozbiljnih problema s bubrezima, zatajenje bubrega ili ste trebali dijalizu ili da uzimate lijekove zvane glukokortikoidi (poput prednizolona ili deksametazona), što može povećati Vaš rizik od niske razine kalcija u krvi ako ne uzimate dodatke kalcija.

Problemi s usnom šupljinom, zubima ili čeljusti

Nuspojava zvana osteonekroza čeljusti (ONČ) (oštećenje kosti čeljusti) je rijetko prijavljivana (može se pojaviti u do 1 na 1000 osoba) u bolesnika koji primaju lijek Prolia za osteoporozu. Rizik od ONČ povećava se u bolesnika koji se liječe dugoročno (može se pojaviti u do 1 na 200 osoba ako se liječe 10 godina). ONČ se također može javiti nakon prestanka liječenja. Važno je pokušati spriječiti razvoj ONČ jer to može biti bolno stanje koje je teško liječiti. Kako bi se smanjio rizik od razvoja ONČ, poduzmite sljedeće mjere opreza:

Prije početka liječenja, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru (zdravstvenog radnika) ako:

- imate probleme sa usnom šupljinom ili zubima poput lošeg zdravlja zubi, bolesti desni ili planirano vađenje zuba.
- nemate redovite stomatološke preglede ili niste dugo vremena obavili stomatološki pregled.
- ste pušač (jer to može povećati rizik od problema sa zubima).
- ste ranije liječeni bisfosfonatima (koriste se za liječenje ili sprječavanje bolesti kostiju).
- uzimate lijekove zvane kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona).
- imate rak.

Vaš liječnik može zatražiti da obavite stomatološki pregled prije nego započnete liječenje s lijekom Prolia.

Tijekom liječenja trebate održavati dobru oralnu higijenu i odlaziti na redovite stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu trebate biti sigurni da pravilno prijanja. Ako ste u tijeku stomatološkog liječenja ili ćete biti podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenje zuba), obavijestite Vašeg liječnika o stomatološkom liječenju i recite Vašem stomatologu da se liječite lijekom Prolia.

Obratite se odmah Vašem liječniku ili stomatologu ukoliko imate bilo kakvih problema s vašim ustima ili zubima kao što su klimanje zubi, bol ili otekline, ili nezarastanje rana ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi ONČ.

Neuobičajeni prijelomi bedrene kosti

U nekih osoba pojavili su se neuobičajeni prijelomi bedrene kosti tijekom liječenja lijekom Prolia. Javite se svojem liječniku ako osjetite novu ili neobičnu bol u kuku, preponi ili bedru.

Djeca i adolescenti

Prolia se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Prolia

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebno je važno da obavijestite liječnika ako se liječite s drugim lijekom koji sadrži denosumab.

Ne smijete uzimati lijek Prolia zajedno s drugim lijekom koji sadrži denosumab.

Trudnoća i dojenje

Prolia nije ispitivana na trudnicama. Važno je da obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Ne preporuča se korištenje lijeka Prolia u trudnoći. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Prolia i najmanje 5 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Prolia.

Ako zatrudnite tijekom liječenja s lijekom Prolia ili za manje od 5 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Prolia, molimo Vas obavijestite o tome svog liječnika.

Nije poznato izlučuje li se Prolia u majčino mlijeko. Važno je da kažete Vašem liječniku ako dojite ili planirate dojiti. Tada će Vam liječnik pomoći odlučiti trebate li prestati dojiti ili prestati uzimati lijek Prolia, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi lijeka Prolia za majku.

Ako dojite tijekom liječenja lijekom Prolia, molimo Vas obavijestite Vašeg liječnika o tome.

Prije uzimanja bilo kojeg lijeka, pitajte liječnika ili ljekarnika za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Prolia nema, ili ima zanemarive učinke na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Prolia sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola u jednom ml otopine.

Prolia sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 60 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Prolia

Uobičajena doza je jedna napunjena štrcaljka od 60 mg primijenjena jednom svakih 6 mjeseci, kao pojedinačna injekcija pod kožu (supkutano). Najbolje mjesto za injekcije je gornji dio bedara i trbuh. Vaš njegovatelj također može koristiti vanjski dio nadlaktice. Upitajte Vašeg liječnika za datum sljedeće moguće injekcije. Svako pakiranje lijeka Prolia sadrži karticu s podsjetnikom koja se može otrgnuti s kutije i koristiti da sebi zabilježite datum sljedeće injekcije.

Dok ste na terapiji lijekom Prolia također biste trebali uzimati dodatke kalcija i vitamina D. Vaš liječnik će razgovarati o tome s Vama.

Vaš liječnik može odlučiti da je bolje da Vi ili Vaš njegovatelj dajete injekcije lijeka Prolia. Vaš će liječnik ili pružatelj medicinske skrbi pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako primjenjivati lijek Prolia. Za upute kako injicirati lijek Prolia, molimo pročitajte odjeljak na kraju ove upute.

Ne tresite.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Prolia

Ako ste propustili dozu lijeka Prolia, injekciju treba primiti što je prije moguće. Nakon toga, injekcije treba planirati svakih šest mjeseci od datuma zadnje injekcije.

Ako prestanete primjenjivati lijek Prolia

Kako biste dobili najviše koristi od svoje terapije za smanjenje rizika od prijeloma, važno je da koristite lijek Prolia toliko dugo koliko Vam je liječnik propisao. Nemojte prekinuti terapiju prije nego što razgovarate s Vašim liječnikom.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Manje često, bolesnici koji primaju lijek Prolia mogu razviti kožne infekcije (najčešće celulitis).

Molimo da odmah obavijestite Vašeg liječnika ako se pojave bilo koji od ovih simptoma dok ste na terapiji lijekom Prolia: natečeno, crveno područje kože, najčešće u donjem dijelu noge, koje je vruće i osjetljivo, uz moguće simptome vrućice.

Rijetko, bolesnici koji primaju lijek Prolia mogu razviti bol u ustima i/ili čeljusti, oticanje ili rane koje ne cijele u ustima ili čeljusti, iscjedak, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, ili gubitak zuba. Ovo može biti znak oštećenja kosti u čeljusti (osteonekroza). Ukoliko osjetite takve simptome tijekom liječenja lijekom Prolia ili nakon prestanka liječenja, **odmah recite svom liječniku ili stomatologu.**

Rijetko, bolesnici koji primaju lijek Prolia mogu imati niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija). Simptomi uključuju spazme, trzaje ili grčeve u mišićima i/ili utrnulost ili trnce u prstima, nožnim prstima ili oko usta, i/ili napadaje, smetenost ili gubitak svijesti. Ukoliko se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **recite odmah svom liječniku.** Niska razina kalcija u krvi može također dovesti do promjene u srčanom ritmu koja se zove produženje QT intervala i može se uočiti na elektrokardiogramu (EKG).

Rijetko, u bolesnika koji primaju lijek Prolia mogu se pojaviti neuobičajeni prijelomi bedrene kosti. **Javite se svojem liječniku** ako osjetite novu ili neobičnu bol u kuku, preponi ili bedru jer to može biti rani znak mogućeg prijeloma bedrene kosti.

Rijetko, u bolesnika koji primaju lijek Prolia mogu se pojaviti alergijske reakcije. Simptomi uključuju oticanje lica, usana, jezika, grla ili drugih dijelova tijela; osip, svrbež ili urtike na koži, piskanje ili otežano disanje. **Molimo obavijestite svog liječnika** ako se pojave bilo koji od ovih simptoma dok ste na terapiji lijekom Prolia.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u kostima, zglobovima i/ili mišićima koja je ponekad teška,
- bol u ruci ili nozi (bol u udovima).

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- bolno mokrenje, često mokrenje, krv u urinu, nemogućnost zadržavanja urina,
- infekcije gornjeg dišnog sustava,
- bol, trnci ili utrnulost koja se širi niz nogu (išijas),
- zatvor,
- nelagoda u trbuhu,
- osip,
- promjene na koži sa svrbežom, crvenilom i/ili suhoćom (ekcem),
- gubitak kose (alopecija).

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- vrućica, povraćanje i bol u trbuhu te nelagoda u trbuhu (divertikulitis),
- infekcija uha,
- osip koji se može pojaviti na koži ili rane u ustima (izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba):

- alergijska reakcija koja može oštetiti krvne žile uglavnom u koži (npr. ljubičaste ili smečkasto-crvene mrlje, urtike ili rane na koži) (hipersenzitivni vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- obratite se Vašem liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Prolia

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“/ „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati spremnik u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjenu štrcaljku možete ostaviti izvan hladnjaka kako bi prije injiciranja dostigla sobnu temperaturu (do 25 °C). Ovo će injekciju učiniti ugodnijom. Jednom kada je napunjena štrcaljka ostavljena kako bi dostigla sobnu temperaturu (do 25 °C), mora se iskoristiti unutar 30 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Prolia sadrži

- Djelatna tvar je denosumab. Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 60 mg denosumaba (60 mg/ml).
- Pomoćne tvari su ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbitat 20 i voda za injekcije.

Kako Prolia izgleda i sadržaj pakiranja

Prolia je bistra, bezbojna do žućkasta otopina za injekcije dostupna u napunjenim štrcaljkama spremnim za upotrebu.

Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku sa štitnikom za iglu.

Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irska

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 2 21 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

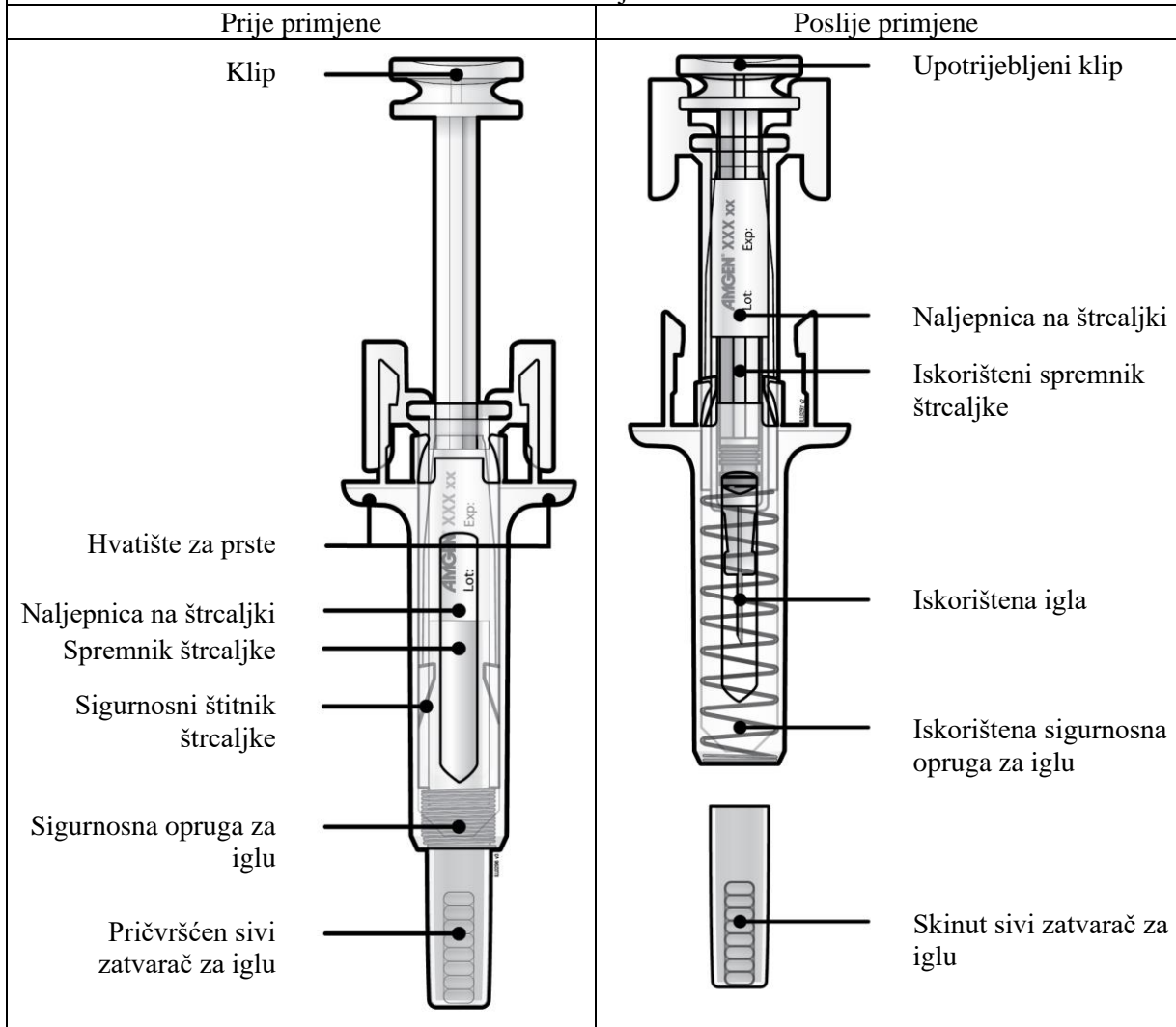
Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/>

Upute za primjenu:

Priručnik o dijelovima



Važno

Prije korištenja Prolia napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom za iglu, pročitajte ove važne informacije:

- Važno je da ne pokušavate dati sebi injekciju ukoliko niste prošli obuku kod svojeg liječnika ili zdravstvenog radnika.
- Prolia se daje u obliku injekcije u tkivo odmah ispod kože (potkožna injekcija).
- ✗ Ne uklanjajte sivi zatvarač igle s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni injicirati.
- ✗ Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku ukoliko je prethodno pala na tvrdu površinu. Upotrijebite novu napunjenu štrcaljku i pozovite svog liječnika ili zdravstvenog radnika.
- ✗ Ne pokušavajte aktivirati napunjenu štrcaljku prije injiciranja.
- ✗ Ne pokušavajte ukloniti prozirni sigurnosni štitnik štrcaljke s napunjene štrcaljke.

Ukoliko imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku.

Korak 1: Priprema

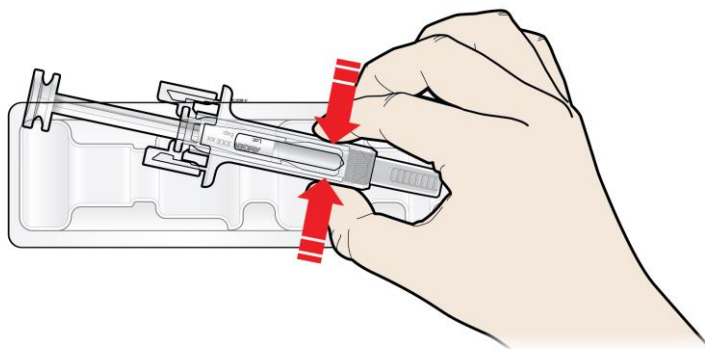
- | | |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | Izvadite podlogu napunjene štrcaljke iz pakiranja i prikupite pribor potreban za davanje injekcije: blazinice natopljene alkoholom, pamučnu vatu ili jastučić gaze, flaster i spremnik za odlaganje oštrih predmeta (nije uključeno u pakiranje). |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Za ugodniju primjenu, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi oko 30 minuta prije injiciranja. Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

Položite novu napunjenu štrcaljku i ostali pribor na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu.

- ✗ Ne pokušavajte ugrijati štrcaljku korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica.
- ✗ Ne izlažite napunjenu štrcaljku izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- ✗ Ne tresite napunjenu štrcaljku.
- Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.

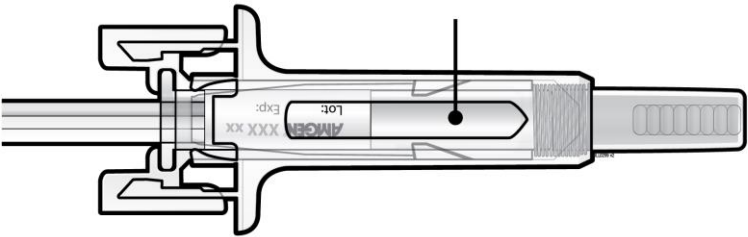
- | | |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| B | Otvorite podlogu skidanjem omota. Uхватite napunjenu štrcaljku za sigurnosni štitnik kako biste je izvadili iz podloge. |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

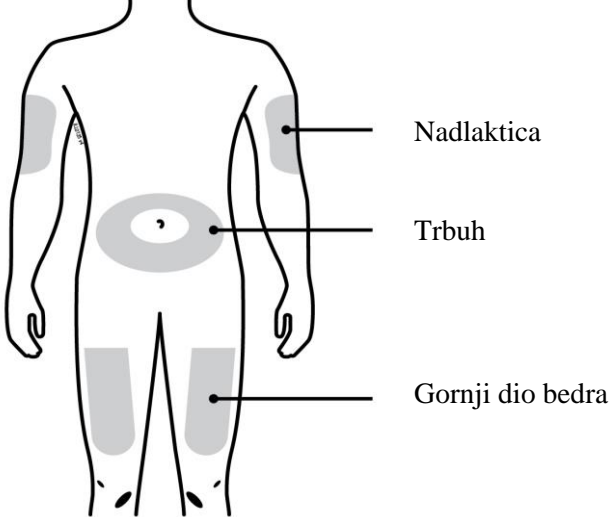


Uхватite ovdje

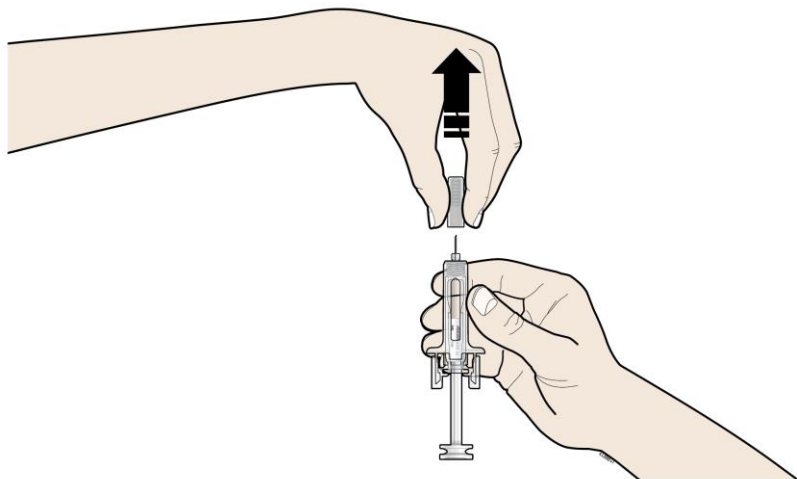
Zbog sigurnosti:

- ✗ Ne hvatajte klip.
- ✗ Ne hvatajte sivi zatvarač igle.

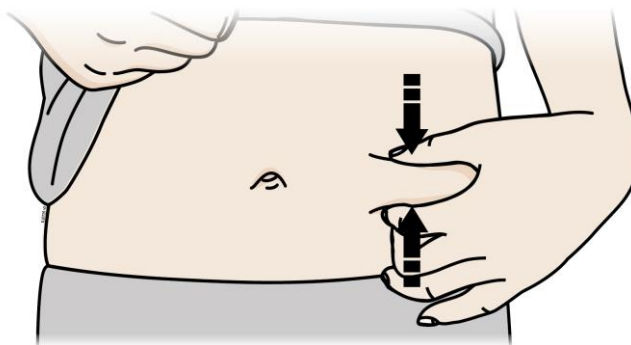
C	Provjerite lijek i napunjenu štrcaljku.
<p style="text-align: center;">Lijek</p> 	
<p>✘ Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ukoliko lijek izgleda mutan ili su u njemu vidljive čestice. Lijek treba biti bistra, bezbojna do blago žuta tekućina. • Ukoliko bilo koji dio štrcaljke izgleda napuknut ili slomljen. • Ukoliko nema sivog zatvarača za iglu ili nije dobro pričvršćen. • Ukoliko je rok valjanosti otisnut na naljepnici istekao, odnosno ako je prošao posljednji dan navedenog mjeseca. <p>U svim navedenim slučajevima, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku.</p>	

Korak 2: Pripremite se	
A	Temeljito operite ruke. Pripremite i očistite mjesto injiciranja.
	
<p>Možete injicirati na sljedeća mjesta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gornji dio bedra. • Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka. • Vanjsko područje nadlaktice (samo ako vam netko drugi daje injekciju). <p>Očistite mjesto injiciranja vatom natopljenom alkoholom. Pustite da se koža osuši.</p> <p>✘ Ne dirajte očišćeno mjesto prije injiciranja.</p> <p>! Ne primjenjujte injekciju na područjima gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injicirati u područja s ožiljcima ili strijama.</p>	

B Pažljivo ravno povucite sivi zatvarač s igle i dalje od Vašeg tijela.



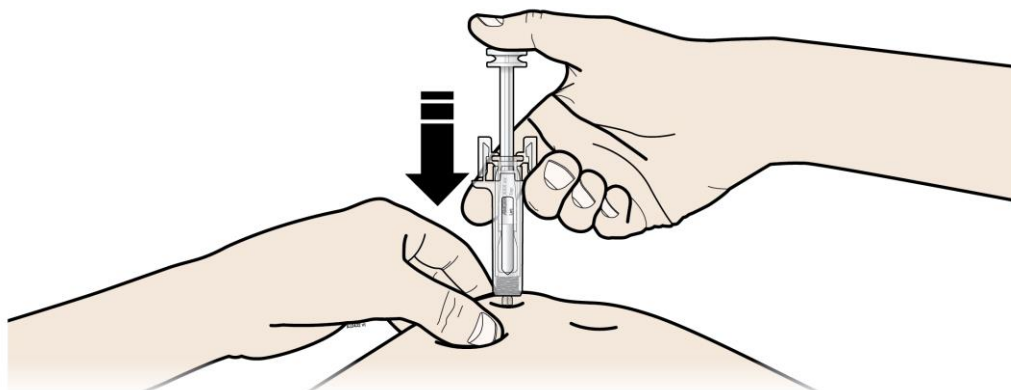
C Uхватite nabor kože na mjestu injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.



Važno je držati nabor kože za vrijeme davanja injekcije.

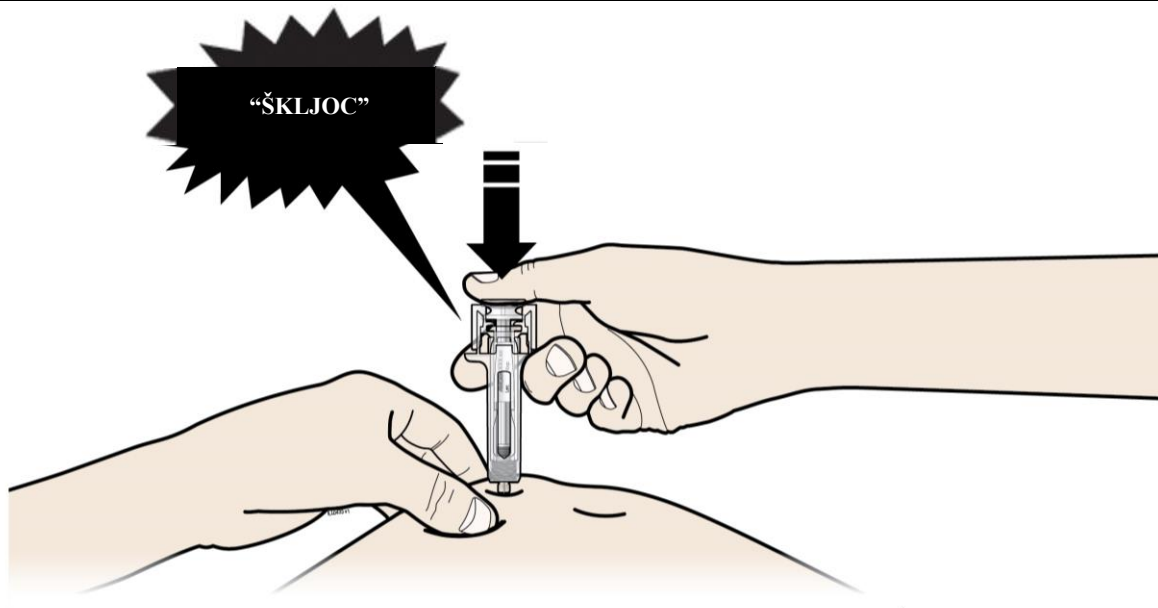
Korak 3: Injiciranje

A Držite nabor kože. UVEDITE iglu u kožu.



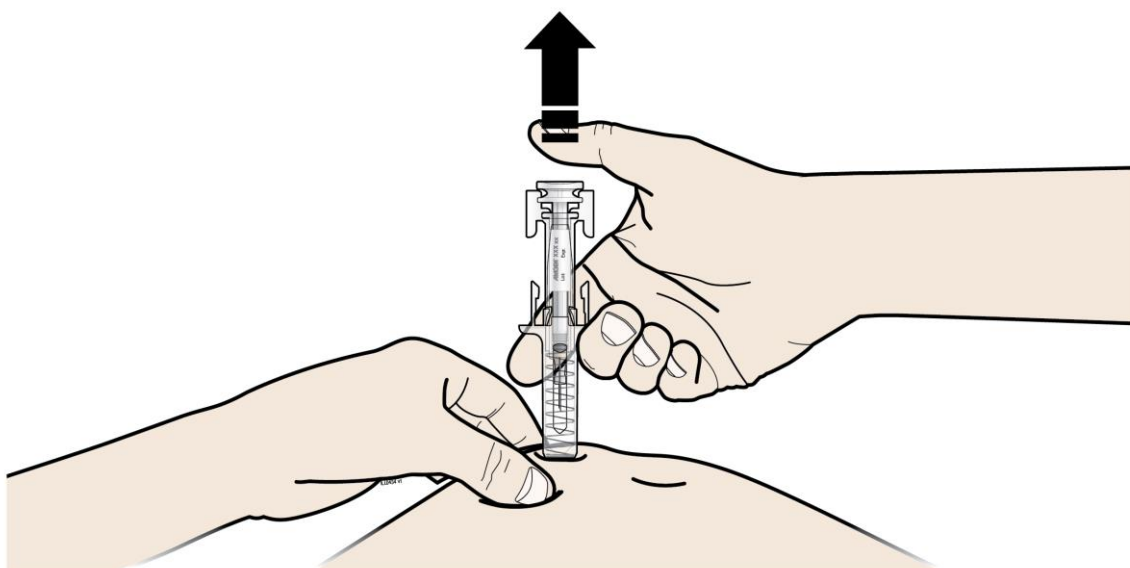
✘ Ne dirajte očišćeni dio kože.

B POGURNITE klip polaganim i postojanim pritiskom dok ne osjetite ili ne čujete “škljoc”.
Gurajte sve do kraja uz škljocanje.



Važno je gurati do kraja uz škljocanje kako bi se primijenila cijela doza.

C OTPUSTITE palac. Zatim ODVOJITE štrcaljku od kože.

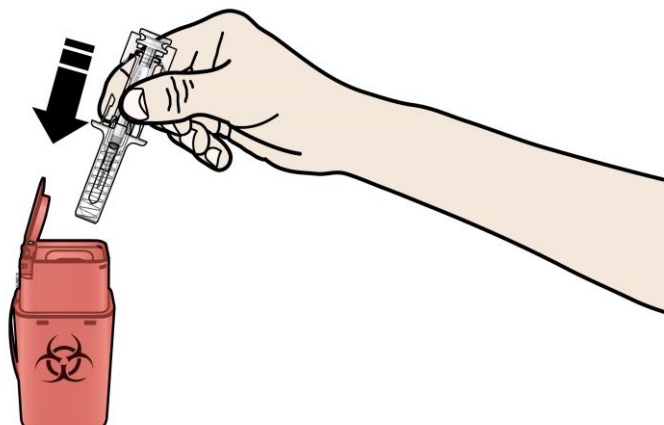


Nakon što ste oslobodili klip, sigurnosni štitnik napunjene štrcaljke će prekriti iglu za injekciju.

✘ Ne vraćajte sivi zatvarač za iglu na iskorištenu napunjenu štrcaljku.

Korak 4: Završni korak

A Odložite iskorištenu napunjenu štrcaljku i ostali pribor u spremnik za odlaganje oštih predmeta.



Lijekovi se trebaju odlagati u skladu s lokalnim propisima. Pitajte Vašeg ljekarnika kako odložiti lijek koji više ne trebate. Ove mjere pomažu očuvanju okoliša.

Čuvajte štrcaljku i spremnik za odlaganje oštih predmeta daleko od pogleda i dohvata djece.

- ✘ **Nemojte** ponovno upotrebljavati iskorištenu štrcaljku.
- ✘ **Nemojte** reciklirati iskorištene štrcaljke ili ih bacati u kućni otpad.

B Pregledajte mjesto injiciranja.

Ukoliko ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. **Nemojte** trljati mjesto injiciranja. Upotrijebite flaster ako je potrebno.

Upute za injiciranje s Prolia napunjenom štrcaljkom

Ovaj dio sadrži informacije o tome kako koristiti Prolia napunjenu štrcaljku. **Važno je da niti Vi niti Vaš njegovatelj ne dajete injekcije ako niste obučeni od strane svog liječnika ili zdravstvenog radnika.** Uvijek perite ruke prije svake injekcije. Ako imate pitanja o tome kako injicirati, molimo pitajte Vašeg liječnika ili drugog zdravstvenog radnika za pomoć.

Prije nego što počnete

Prije korištenja napunjene štrcaljke detaljno pročitajte sve upute.

NE koristite napunjenu štrcaljku ako je uklonjen poklopac igle.

Kako koristiti napunjenu štrcaljku lijeka Prolia?

Vaš liječnik Vam je propisao Prolia napunjenu štrcaljku za injekciju u tkivo točno ispod kože (supkutano). Morate ubrizgati cijeli sadržaj (1 ml) Prolia napunjene štrcaljke te je treba injicirati jednom svakih 6 mjeseci kako Vam je propisao liječnik.

Oprema:

Za davanje injekcije trebat ćete:

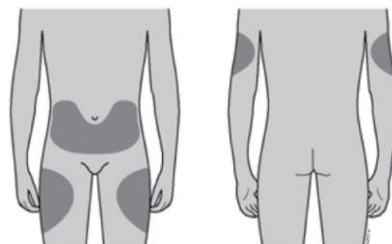
1. novu napunjenu štrcaljku lijeka Prolia
2. alkoholne blazinice ili slično.

Što treba učiniti prije davanje potkožne injekcije lijeka Prolia

1. Izvadite napunjenu štrcaljku iz hladnjaka.
NEMOJTE primiti napunjenu štrcaljku za klip ili poklopac igle. To može oštetiti napravu.
2. Napunjenu štrcaljku možete ostaviti van hladnjaka kako bi dosegla sobnu temperaturu. To će učiniti injekciju ugodnijom.
NEMOJTE je grijati na bilo koji drugi način, na primjer, u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi.
NE ostavljajte štrcaljku izloženu direktnoj sunčevoj svjetlosti.
3. **NE** tresite napunjenu štrcaljku.
4. **NEMOJTE** uklanjati poklopac igle sa napunjene štrcaljke prije nego što ste spremni za injiciranje.
5. Provjerite rok valjanosti na oznaci napunjene štrcaljke (EXP).
NE koristite ju ako je prošao posljednji dan naznačenog mjeseca.
6. Provjerite izgled lijeka Prolia. Mora biti bistra, bezbojna do žućkasta tekućina. Ne smijete ju injicirati ako sadrži čestice, ako je zamućena ili ako je promijenila boju.
7. Nađite udobnu, dobro osvijetljenu, čistu površinu i stavite svu opremu na dohvat ruke.
8. Dobro operite ruke.

Gdje trebate davati injekciju?

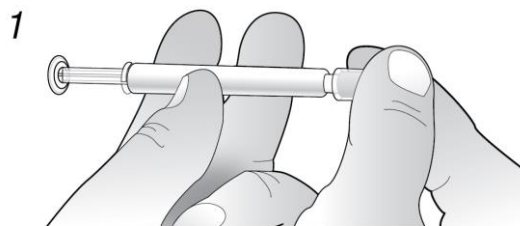
Najbolja mjesta za injiciranje su gornji dio bedara i trbuh. Vaš njegovatelj također može koristiti vanjsko područje nadlaktice.



Kako davati injekciju?

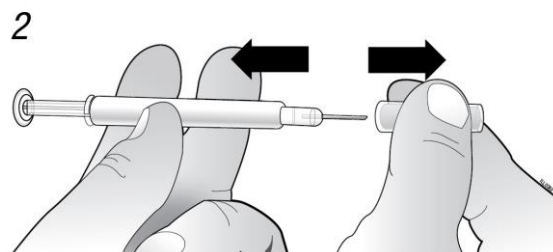
1. Očistite kožu koristeći alkoholnu blazinicu.

2. Kako biste izbjegli savijanje igle, nježno izvucite poklopac igle ravno s igle, bez izvijanja, kako je pokazano na slikama 1 i 2. **NE** dirajte iglu te ne pritišćite klip.



3. Možete primijetiti mali mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki. Mjehurić zraka ne morate uklanjati prije injiciranja. Injiciranje tekućine s mjehurićem zraka je bezopasno.

4. Uхватite (bez stiskanja) kožu palcem i kažiprstom. Uvedite iglu potpuno u kožu kako Vam je pokazao Vaš liječnik ili zdravstveni radnik.



5. Pritisnite klip **polaganim** stalnim pritiskom, stalno držeći kožu uštignutom. Pritisnite klip do kraja, dokle ide, kako biste injicirali **svu otopinu**.

6. Izvucite iglu iz kože i pustite kožu.

7. Ako uočite kapljicu krvi, možete ju nježno ukloniti pamučnom vaticom ili maramicom. Ne trljajte mjesto uboda. Ako je potrebno, možete mjesto uboda pokriti flasterom.

8. Koristite svaku napunjenu štrcaljku samo za jednu injekciju. **NE** koristite lijek Prolia koji je preostao u štrcaljki.

Zapamtite: Ako imate ikakvih problema, upitajte Vašeg liječnika ili zdravstvenog radnika za pomoć i savjet.

Odlaganje iskorištenih štrcaljki

- **NEMOJTE** stavljati poklopac igle natrag na upotrijebljene štrcaljke.
- Držite upotrijebljene štrcaljke izvan dohvata i pogleda djece.
- Iskorištena štrcaljka treba se zbrinuti u skladu s lokalnim propisima. Pitajte Vašeg ljekarnika kako ukloniti lijekove koji Vam više nisu potrebni. Ove mjere će pomoći u očuvanju okoliša.