

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prolia 60 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 60 mg denosumabu v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

Denosumab je ľudská monoklonálna IgG2 protilátka produkovaná v línii cicavčích buniek (ovariálnych buniek čínskeho škrečka) rekombinantnou DNA technológiou.

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu v každom ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba osteoporózy u žien po menopauze a u mužov, ktorí sú vystavení zvýšenému riziku fraktúr. U žien po menopauze Prolia významne znižuje riziko vertebrálnych, nevertebrálnych fraktúr a fraktúr bedrového kĺbu.

Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti s hormonálnou abláciou u mužov s karcinómom prostaty, ktorí sú vystavení zvýšenému riziku fraktúr (pozri časť 5.1). U mužov s karcinómom prostaty, ktorí podstupujú hormonálnu abláciu, Prolia významne znižuje riziko vertebrálnych fraktúr.

Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti s dlhodobou systémovou terapiou glukokortikoidmi u dospelých pacientov pri zvýšenom riziku fraktúry (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka Prolie je 60 mg podávaná vo forme jednorazovej subkutánnej injekcie jedenkrát každých 6 mesiacov do stehna, brucha alebo hornej časti ramena.

Pacienti musia užívať primerané doplnky vápnika a vitamínu D (pozri časť 4.4).

Pacienti liečení Proliou majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a informačnú kartu pacienta.

Optimálna celková dĺžka antiresorpčnej liečby osteoporózy (vrátane denosumabu aj bisfosfonátov) sa nestanovila. Potreba pokračovať v liečbe sa má u jednotlivých pacientov pravidelne prehodnocovať na základe prínosov a možných rizík denosumabu, najmä po 5 alebo viacerých rokoch používania (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pre odporúčania týkajúce sa sledovania hladiny vápnika pozri časť 4.4).

Nie sú dostupné žiadne údaje o pacientoch s dlhodobou systémovou terapiou glukokortikoidmi a závažnou poruchou funkcie obličiek (GFR < 30 ml/min).

Porucha funkcie pečene

Bezpečnosť a účinnosť denosumabu u pacientov s poruchou funkcie pečene sa neskúmala (pozri časť 5.2).

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Pediatrická populácia

Prolia sa neodporúča u pediatrických pacientov (vo veku do 18 rokov), pretože bezpečnosť a účinnosť Prolie sa u týchto pacientov nestanovili. Inhibícia RANK/RANK ligandu (RANKL) v štúdiách na zvieratách sa spájala s inhibíciou rastu kostí a chýbajúcim prerezávaním zubov (pozri časť 5.3).

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

Podanie má uskutočniť osoba, ktorá bola adekvátne vyškolená v injekčných technikách.

Pokyny na používanie, zaobchádzanie a likvidáciu sú uvedené v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Hypokalcémia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Suplementácia vápnikom a vitamínom D

Je dôležité, aby všetci pacienti užívali adekvátne dávky vápnika a vitamínu D.

Opatrenia pri používaní

Hypokalcémia

Je dôležité identifikovať pacientov s rizikom hypokalcémie. Pred začiatkom liečby sa musí hypokalcémia upraviť primeraným príjmom vápnika a vitamínu D. Klinické sledovanie hladín vápnika sa odporúča pred každou dávkou a u pacientov s predispozíciou k hypokalcémii aj počas dvoch týždňov po úvodnej dávke. Ak je u pacienta počas liečby podozrenie na výskyt príznakov hypokalcémie (pre príznaky pozri časť 4.8), odporúča sa merať hladiny vápnika. Pacientom treba odporučiť, aby hlásili príznaky naznačujúce hypokalcémiu.

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenala závažná symptomatická hypokalcémia (pozri časť 4.8), pričom väčšina prípadov sa vyskytovala počas prvých týždňov po začatí liečby, môžu sa však vyskytnúť aj neskôr.

Súbežná liečba glukokortikoidmi je ďalším rizikovým faktorom pre hypokalcémiu.

Porucha funkcie obličiek

Pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pacienti na dialýze, sú vystavení vyššiemu riziku rozvoja hypokalciémie. Riziká vzniku hypokalciémie a sprievodných nárastov hladiny parathormónu sa zvyšujú so zvyšujúcim sa stupňom poruchy funkcie obličiek. U týchto pacientov je zvlášť dôležitý adekvátny prísun vápnika, vitamínu D a pravidelné sledovanie hladiny vápnika, pozri vyššie.

Kožné infekcie

U pacientov liečených Proliou sa môžu objaviť kožné infekcie (predovšetkým celulitída), ktoré majú za následok hospitalizáciu (pozri časť 4.8). Pacientov treba poučiť, aby okamžite vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú prejavy alebo symptómy celulitídy.

Osteonekróza čeľuste (Osteonecrosis of the Jaw, ONJ)

U pacientov liečených Proliou pri liečbe osteoporózy sa zriedkavo zaznamenala ONJ (pozri časť 4.8).

Začiatok liečby/nový liečebný cyklus sa má oddialiť u pacientov s nevyliečenými otvorenými léziami mäkkého tkaniva v ústach. Pred liečbou denosumabom u pacientov so súbežnými rizikovými faktormi sa odporúča stomatologické vyšetrenie s preventívnou stomatologickou starostlivosťou a individuálne zhodnotenie prínosu a rizika liečby.

Pri posudzovaní rizika rozvoja ONJ pre pacienta sa majú brať do úvahy tieto rizikové faktory:

- účinnosť lieku, ktorý inhibuje kostnú resorpciu (vyššie riziko pri vysokoúčinných zložkách), spôsob podávania (vyššie riziko pri parenterálnom podaní) a kumulovaná dávka antiresorpčnej liečby.
- nádorové ochorenie, pridružené ochorenia (napr. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie.
- súbežná liečba: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku.
- nedostatočná ústna hygiena, periodontálne ochorenie, slabo prichytené zubné náhrady, ochorenie zubov v anamnéze, invazívne stomatologické zákroky, napr. extrakcie zubov.

Všetkým pacientom treba odporučiť, aby dodržiavali správnu ústnu hygienu, pravidelne chodili na stomatologické prehliadky a okamžite hlásili výskyt všetkých orálnych symptómov, ako je pohyblivosť zubov, bolesť alebo opuch, prípadne neliečiacie sa bolestivé rany či výtok z úst počas liečby denosumabom. Počas liečby sa invazívne stomatologické zákroky majú vykonať až po starostlivom zvážení a bezprostredne po podaní Prolie sa im treba vyhnúť.

Plán liečby pacientov, u ktorých sa vyvinula ONJ, sa má vytvoriť v úzkej spolupráci medzi ošetrovujúcim lekárom a stomatológom alebo dentálnym chirurgom so skúsenosťami s ONJ. Ak je to možné, treba zvážiť dočasné prerušenie liečby až do ústupu ochorenia a zmiernenia prispievajúcich rizikových faktorov.

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

V súvislosti s liečbou denosumabom bola hlásená osteonekróza vonkajšieho zvukovodu. K možným rizikovým faktorom osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu patrí používanie steroidov a chemoterapia a/alebo lokálne rizikové faktory, ako je infekcia alebo trauma. Možnosť vzniku osteonekrózy vonkajšieho zvukovodu treba zvážiť u pacientov liečených denosumabom, u ktorých sa prejavujú ušné symptómy vrátane chronických infekcií ucha.

Atypické fraktúry femuru

U pacientov používajúcich denosumab sa zaznamenali atypické fraktúry femuru (pozri časť 4.8). Atypické fraktúry femuru sa môžu vyskytnúť v subtrochanterickej a diafyzálnej oblasti femuru pri malej traume alebo bez traumy. Tieto udalosti sú charakteristické špecifickými röntgenovými nálezmi. Atypické fraktúry femuru sa zaznamenali aj u pacientov s niektorými súbežnými ochoreniami (napr. nedostatok vitamínu D, reumatoidná artritída, hypofosfatázia) a u tých, ktorí používajú niektoré lieky (napr. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibítory protónovej pumpy). Tieto udalosti sa vyskytovali aj bez antiresorpčnej liečby. Podobné fraktúry zaznamenané v súvislosti s bisfosfonátmi sú často bilaterálne; preto je potrebné u pacientov liečených denosumabom s fraktúrou

femuru vyšetriť kontralaterálny femur. U pacientov s podozrením na atypickú fraktúru femuru sa má ukončenie liečby Proliou zväziť na základe individuálneho hodnotenia prínosu a rizika pre pacienta. Počas liečby denosumabom sa pacientom odporúča, aby hlásili nové alebo nezvyčajné bolesti stehna, bedra alebo slabín. Pacienti s uvedenými príznakmi sa majú vyšetriť na prítomnosť inkompletnej fraktúry femuru.

Dlhodobá antiresorpčná liečba

Dlhodobá antiresorpčná liečba (vrátane denosumabu aj bisfosfonátov) môže prispieť k zvýšenému riziku nežiaducich udalostí, ako je osteonekróza čeľuste a atypické fraktúry femuru v dôsledku výrazného potlačenia remodelácie kosti (pozri časť 4.2).

Súbežná liečba inými liekmi obsahujúcimi denosumab

Pacienti liečení Proliou sa nemajú súbežne liečiť inými liekmi obsahujúcimi denosumab (na prevenciu príhod súvisiacich so skeletom u dospelých s kostnými metastázami zo solídnych nádorov).

Suchý prírodný kaučuk

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchý prírodný kaučuk (derivát latexu), ktorý môže vyvolať alergické reakcie.

Upozornenia na pomocné látky

Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu v každom ml roztoku. Je potrebné vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných produktov s obsahom sorbitolu (alebo fruktózy) a príjmu sorbitolu (alebo fruktózy) v strave.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 60 mg, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

V interakčnej štúdií Prolia neovplyvňovala farmakokinetiku midazolamu, ktorý je metabolizovaný cytochrómom P450 3A4 (CYP3A4). To naznačuje, že Prolia nebude ovplyvňovať farmakokinetiku liekov metabolizovaných CYP3A4.

O súbežnom podávaní denosumabu a hormonálnej substitučnej liečby (estrogén) nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje, pravdepodobnosť farmakodynamickej interakcie sa však považuje za nízku.

U žien po menopauze s osteoporózou nebola farmakokinetika ani farmakodynamika zmenená predchádzajúcou liečbou alendronátom, vychádzajúc z údajov z prestavovacej štúdie (transition study) (z alendronátu na denosumab).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití denosumabu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Prolia sa neodporúča používať u gravidných žien a u žien vo fertílno-m veku nepoužívajúcich antikoncepciu. Ženám treba odporučiť, aby neotehotneli počas liečby a počas najmenej 5 mesiacov po liečbe Proliou. Akékoľvek účinky Prolie sú pravdepodobne väčšie v priebehu druhého a tretieho trimestra gravidity, pretože monoklonálne protilátky sú transportované cez placentu lineárne s vývojom gravidity, pričom najväčšie množstvo je transportované v priebehu tretieho trimestra.

Dojčenie

Nie je známe, či sa denosumab vylučuje do ľudského mlieka. Štúdie s geneticky modifikovanými myšami, pri ktorých bol RANKL vypnutý odstránením génu („knokautovaná myš“), naznačujú, že by chýbajúci RANKL (cieľ denosumabu – pozri časť 5.1) počas gravidity mohol interferovať s vývinom prsnej žľazy, čo má za následok poruchu popôrodnej laktácie (pozri časť 5.3). Je potrebné rozhodnúť, či nedojsť, alebo nepodávať liečbu Proliou, pričom treba vziať do úvahy prínos dojčenia pre novorodenca/dojča a prínos liečby Proliou pre ženu.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve denosumabu na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Prolia nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie vedľajšie účinky v súvislosti s Proliou (pozorované u viac ako jedného pacienta z desiatich) sú muskuloskeletálna bolesť a bolesť v končatinách. U pacientov používajúcich Proliu boli pozorované menej časté prípady celulitídy, zriedkavé prípady hypokalciémie, hypersenzitivity, osteonekrózy čeľuste a atypických fraktúr femuru (pozri časť 4.4 a časť 4.8 – Opis vybraných nežiaducich reakcií).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

Údaje uvedené v tabuľke 1 nižšie popisujú nežiaduce reakcie hlásené z klinických štúdií fázy II a III u pacientov s osteoporózou a u pacientov s karcinómom prsníka alebo prostaty podstupujúcich hormonálnu abláciu a/alebo zo spontánnych hlásení.

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií bola použitá nasledujúca konvencia (pozri tabuľku 1): veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$). V rámci jednotlivých skupín frekvencií a tried orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie zaznamenané u pacientov s osteoporózou a u pacientov s karcinómom prsníka alebo prostaty podstupujúcich hormonálnu abláciu

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Trieda frekvencie	Nežiaduce reakcie
Infekcie a nákazy	Časté Časté Menej časté Menej časté Menej časté	Infekcia močových ciest Infekcia horných dýchacích ciest Divertikulitída ¹ Celulitída ¹ Infekcia ucha
Poruchy imunitného systému	Zriedkavé Zriedkavé	Precitlivenosť na liečivo ¹ Anafylaktická reakcia ¹
Poruchy metabolizmu a výživy	Zriedkavé	Hypokalciémia ¹
Poruchy nervového systému	Časté	Ischias
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté Časté	Zápcha Nepříjemné pocity v bruchu

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Trieda frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté Časté	Vyrážka Ekzém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté Veľmi časté Zriedkavé Zriedkavé Neznáme	Bolesť končatiny Muskuloskeletálna bolesť ¹ Osteonekróza čeľuste ¹ Atypické fraktúry femuru ¹ Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu ²

¹ Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií

² Pozri časť 4.4

V súhrnnej analýze údajov zo všetkých placebo kontrolovaných štúdií fázy II a III bolo zaznamenané ochorenie podobné chrípke s približnou mierou výskytu 1,2 % pre denosumab a 0,7 % pre placebo. Hoci sa táto nerovnováha zistila v súhrnnej analýze, v stratifikovanej analýze sa neidentifikovala.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalciémia

V dvoch placebo kontrolovaných klinických štúdiách fázy III u žien po menopauze s osteoporózou sa po podaní Prolie znížili sérové hladiny vápnika (menej ako 1,88 mmol/l) u približne 0,05 % (2 z 4 050) pacientok. Poklesy sérových hladín vápnika (menej ako 1,88 mmol/l) sa nezaznamenali v dvoch placebo kontrolovaných klinických štúdiách fázy III u pacientov podstupujúcich hormonálnu abláciu ani v placebo kontrolovanej klinickej štúdií fázy III u mužov s osteoporózou.

Po uvedení lieku na trh sa zaznamenali zriedkavé prípady závažnej symptomatickej hypokalciémie prevažne u pacientov vystavených zvýšenému riziku hypokalciémie používajúcich Proliu, pričom väčšina prípadov sa vyskytovala počas prvých týždňov po začatí liečby. Príklady klinických prejavov závažnej symptomatickej hypokalciémie zahŕňali predĺženie QT intervalu, tetániu, kŕče a poruchy duševného stavu (pozri časť 4.4). Príznaky hypokalciémie v klinických štúdiách s denosumabom zahŕňali parestézie alebo stuhnutosť svalov, záškľby, spazmy a svalové kŕče.

Kožné infekcie

Celkový výskyt kožných infekcií v placebo kontrolovaných klinických štúdiách fázy III bol podobný v placebovej skupine i v skupine s Proliou: u žien po menopauze s osteoporózou (placebo [1,2 %, 50 z 4 041] oproti Prolii [1,5 %, 59 z 4 050]); u mužov s osteoporózou (placebo [0,8 %, 1 zo 120] oproti Prolii [0 %, 0 zo 120]); u pacientov s karcinómom prsníka alebo prostaty podstupujúcich hormonálnu abláciu (placebo [1,7 %, 14 z 845] oproti Prolii [1,4 %, 12 z 860]). Kožné infekcie, ktoré viedli k hospitalizácii, boli zaznamenané u 0,1 % (3 z 4 041) žien po menopauze s osteoporózou dostávajúcich placebo v porovnaní s 0,4 % (16 z 4 050) žien liečených Proliou. Medzi tieto prípady patrila predovšetkým celulitída. Kožné infekcie zaznamenané ako závažné nežiaduce reakcie boli podobné v placebovej skupine (0,6 %, 5 z 845) a v skupine s Proliou (0,6 %, 5 z 860) v štúdiách s karcinómom prsníka a prostaty.

Osteonekróza čeľuste

V klinických štúdiách s osteoporózou a u pacientov s karcinómom prsníka alebo prostaty podstupujúcich hormonálnu abláciu, v ktorých bolo zaradených spolu 23 148 pacientov, sa ONJ zaznamenala zriedkavo, a to u 16 pacientov (pozri časť 4.4). Trinásť týchto udalostí ONJ sa vyskytlo u žien po menopauze s osteoporózou po liečbe Proliou v priebehu predĺženia klinického skúšania fázy III až na 10 rokov. Incidencia ONJ bola 0,04 % po 3 rokoch, 0,06 % po 5 rokoch a 0,44 % po 10 rokoch liečby Proliou. Riziko ONJ sa zvýšilo s dĺžkou pôsobenia Prolie.

Atypické fraktúry femuru

V programe klinických štúdií s osteoporózou sa zriedkavo zaznamenali atypické fraktúry femuru u pacientov liečených Proliou (pozri časť 4.4).

Divertikulitída

V jednoduchej placebom kontrolovanej klinickej štúdií fázy III u pacientov s karcinómom prostaty liečených ADT sa pozorovala nerovnováha nežiaducich udalostí divertikulitíd (denosumab 1,2 %, placebo 0 %). U žien po menopauze alebo u mužov s osteoporózou a u žien liečených inhibítorom aromatázy z dôvodu nemetastázujúceho karcinómu prsníka bola incidencia divertikulitídy porovnateľná.

Hypersenzitívne reakcie súvisiace s liekom

Po uvedení lieku na trh sa u pacientov liečených Proliou zaznamenali zriedkavé príhody precitlivenosti súvisiacej s liekom vrátane vyrážky, urtikárie, opuchu tváre, erytému a anafylaktických reakcií.

Muskuloskeletálna bolesť

U pacientov používajúcich Proliu po uvedení lieku na trh sa zaznamenala muskuloskeletálna bolesť vrátane závažných prípadov. V klinických štúdiách bola muskuloskeletálna bolesť veľmi častá v oboch skupinách, s denosumabom aj placebom. Muskuloskeletálna bolesť vedúca k prerušeniu liečby bola v klinických štúdiách menej častá.

Iné osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

V klinických štúdiách boli pacienti so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo pacienti podstupujúci dialýzu vystavení vyššiemu riziku rozvoja hypokalciémie pri chýbajúcej suplementácii vápnikom. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov podstupujúcich dialýzu je dôležitý adekvátny prísun vápnika a vitamínu D (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických štúdiách neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním. Denosumab bol podávaný v klinických štúdiách v dávkach až do 180 mg každé 4 týždne (kumulatívne dávky až do 1 080 mg počas 6 mesiacov) a nepozorovali sa žiadne ďalšie nežiaduce reakcie.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorení kostí – Iné liečivá ovplyvňujúce stavbu a mineralizáciu kostí, ATC kód: M05BX04

Mechanizmus účinku

Denosumab je humánna monoklonálna protilátka (IgG2), ktorej cieľom je RANKL a ktorá sa naň viaže s vysokou afinitou a špecifickosťou, pričom zabraňuje aktivácii jeho receptora, RANK, na povrchu osteoklastových prekursorov a osteoklastov. Prevencia RANKL/RANK interakcie inhibuje tvorbu, funkciu a prežívanie osteoklastu, a tým znižuje kostnú resorpciu v kortikálnej a trabekulárnej kosti.

Farmakodynamické účinky

Liečba Proliou rapídne znížila rýchlosť kostného obratu, pričom nadir markeru kostnej resorpcie C-telopeptidov (CTX) typu 1 v sére (zníženie o 85 %) sa dosiahol v priebehu 3 dní a poklesy pretrvávali v priebehu dávkovacieho intervalu. Na konci každého dávkovacieho intervalu boli poklesy CTX čiastočne oslabené z maximálneho zníženia o $\geq 87\%$ približne na $\geq 45\%$ (rozmedzie 45 – 80 %), čo vyjadruje reverzibilitu účinkov Prolie na remodeláciu kosti po znížení sérových hladín. Tieto účinky pretrvávali pri pokračovaní v liečbe. Markery kostného obratu zvyčajne dosiahli úroveň hladín pred liečbou v priebehu 9 mesiacov po poslednej dávke. Po opätovnom začatí liečby boli poklesy CTX vyvolané denosumabom podobné ako poklesy pozorované u pacientov, ktorí začali primárnu liečbu denosumabom.

Imunogenicitá

V klinických štúdiách sa nepozorovali neutralizujúce protilátky proti denosumabu. Pomocou senzitívneho imunologického hodnotenia sa u $< 1\%$ pacientov liečených denosumabom po dobu až 5 rokov zistili pozitívne neneutralizujúce viažuce protilátky bez dôkazu zmenenej farmakokinetiky, toxicity alebo klinickej odpovede.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u žien po menopauze s osteoporózou

Účinnosť a bezpečnosť Prolie podávanej jedenkrát každých 6 mesiacov po dobu 3 rokov sa skúmali u žien po menopauze (7 808 žien vo veku 60 – 91 rokov, z ktorých 23,6 % malo prevalentné vertebrálne fraktúry) s východiskovým T-skóre kostnej minerálnej hustoty (BMD) v lumbálnej chrbtici alebo v celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip) v rozmedzí $-2,5$ a $-4,0$ a so strednou hodnotou absolútnej pravdepodobnosti fraktúry v priebehu 10 rokov 18,60 % (decily: 7,9 – 32,4 %) pre závažnú osteoporotickú fraktúru a 7,22 % (decily: 1,4 – 14,9 %) pre fraktúru bedrového kĺbu. Ženy s inými ochoreniami alebo liečené liekmi, ktoré môžu ovplyvňovať kosť, boli vylúčené z tejto štúdie. Ženy užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 400 IU).

Vplyv na vertebrálne fraktúry

Prolia významne znížila riziko nových vertebrálnych fraktúr v prvom, druhom a treťom roku ($p < 0,0001$) (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2. Vplyv Prolie na riziko nových vertebrálnych fraktúr

	Podiel žien s fraktúrou (%)		Zníženie absolútneho rizika (%) (95 % CI)	Zníženie relatívneho rizika (%) (95 % CI)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
0 – 1 rok	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0 – 2 roky	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0 – 3 roky	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – exploračná analýza

Vplyv na fraktúry bedrového kĺbu

Prolia preukázala 40 % zníženie (0,5 % zníženie absolútneho rizika) relatívneho rizika fraktúry bedrového kĺbu v priebehu 3 rokov ($p < 0,05$). Incidencia fraktúry bedrového kĺbu bola 1,2 % v skupine s placebom v porovnaní s 0,7 % v skupine s Proliou po 3 rokoch.

V post hoc analýze u žien vo veku > 75 rokov sa pozorovalo 62 % zníženie relatívneho rizika pri Prolii (zníženie absolútneho rizika 1,4 %, $p < 0,01$).

Vplyv na všetky klinické fraktúry

Prolia významne znížila fraktúry pri všetkých typoch/skupinách fraktúr (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3. Vplyv Prolie na riziko klinických fraktúr počas 3 rokov

	Podiel žien s fraktúrou (%) ⁺		Zníženie absolútneho rizika (%) (95 % CI)	Zníženie relatívneho rizika (%) (95 % CI)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
Akákoľvek klinická fraktúra ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinická vertebrálna fraktúra	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Nevertebrálna fraktúra ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Závažná nevertebrálna fraktúra ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Závažná osteoporotická fraktúra ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

*p ≤ 0,05; **p = 0,0106 (sekundárny koncový ukazovateľ zahrnutý v rozmanitej úprave), ***p ≤ 0,0001

⁺ Miery udalostí na základe Kaplanových-Meierových odhadov po 3 rokoch.

¹ Zahŕňa klinické vertebrálne fraktúry a nevertebrálne fraktúry.

² Okrem fraktúr stavcov, lebky, tváre, sánky, zápästia a faláng prstov rúk a nôh.

³ Zahŕňa panvu, distálny femur, proximálnu tibiú, rebrá, proximálny humerus, predlaktie a bedrový kĺb.

⁴ Zahŕňa klinické vertebrálne fraktúry, fraktúry bedrového kĺbu, predlaktia a humeru podľa WHO.

U žien s východiskovou hodnotou BMD krčka femuru ≤ -2,5 znížila Prolia riziko nevertebrálnej fraktúry (zníženie relatívneho rizika 35 %, zníženie absolútneho rizika 4,1 %, p < 0,001, exploračná analýza).

Zníženie incidencie nových vertebrálnych fraktúr, fraktúr bedrového kĺbu a nevertebrálnych fraktúr Proliou počas 3 rokov pretrvávalo bez ohľadu na 10-ročné východiskové riziko fraktúry.

Vplyv na kostnú minerálnu hustotu

Prolia významne zvýšila BMD vo všetkých klinicky meraných oblastiach oproti placebo v prvom, druhom a treťom roku. Prolia zvýšila BMD o 9,2 % v lumbálnej chrbtici, o 6,0 % v celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip), o 4,8 % v krčku femuru, o 7,9 % v trochantere bedrového kĺbu, o 3,5 % v distálnej 1/3 vretennej kosti a o 4,1 % v celom tele počas 3 rokov (celkové p < 0,0001).

V klinických štúdiách skúmajúcich účinky prerušenia liečby Proliou sa BMD vrátila na hodnoty, ktoré približne zodpovedali hodnotám pred liečbou a prevyšovali placebo počas 18 mesiacov po poslednej dávke. Tieto údaje naznačujú, že pokračovanie v liečbe Proliou je potrebné na udržanie účinku lieku. Opakované nasadenie Prolie viedlo k dosiahnutiu podobnej BMD ako pri prvom podaní Prolie.

Otvorené predĺženie štúdie v liečbe postmenopauzálny osteoporózy

Celkovo 4 550 žien (2 343 s Proliou a 2 207 s placebo), ktoré nevynechali žiadnu alebo vynechali jednu dávku skúmaného lieku v pivotnej štúdii opísanej vyššie a absolvovali návštevu v 36. mesiaci štúdie, bolo zaradených do 7-ročného, mnohonárodného, multicentrického, otvoreného predĺženia štúdie s jednou skupinou na hodnotenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti Prolie. Všetky ženy v predĺžení štúdie mali dostávať Proliu v dávke 60 mg každých 6 mesiacov, ako aj denne doplnky vápnika (minimálne 1 g) a vitamínu D (minimálne 400 IU). Celkovo 2 626 žien (58 % žien zahrnutých v predĺžení štúdie, t. j. 34 % žien zahrnutých v pivotnej štúdii) ukončilo predĺženie štúdie.

U pacientov liečených Proliou až 10 rokov sa BMD oproti východiskovej hodnote v pivotnej štúdii zvýšila o 21,7 % v lumbálnej chrbtici, o 9,2 % v celkovej oblasti proximálneho femuru, o 9,0 % v krčku femuru, o 13,0 % v trochantere a o 2,8 % v distálnej 1/3 vretennej kosti. Priemerná hodnota BMD T-skóre v lumbálnej chrbtici na konci štúdie bola -1,3 u pacientov liečených 10 rokov.

Incidencia fraktúr sa hodnotila ako koncový ukazovateľ bezpečnosti, účinnosť pri prevencii fraktúr však v dôsledku vysokého počtu prípadov prerušenia liečby a otvoreného dizajnu nebolo možné

odhadnúť. U pacientov, ktorí ostali na liečbe denosumabom 10 rokov (n = 1 278), bola kumulatívna incidencia nových vertebrálnych fraktúr približne 6,8 % a nevertebrálnych fraktúr približne 13,1 %. U pacientov, ktorí z nejakého dôvodu štúdiu nedokončili, sa zaznamenal vyšší výskyt fraktúr počas liečby.

V priebehu predĺženia štúdie sa vyskytlo trinásť hodnotených prípadov osteonekrózy čeľuste (ONJ) a dva hodnotené prípady atypických fraktúr femuru.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u mužov s osteoporózou

Účinnosť a bezpečnosť Prolie podávanej jedenkrát každých 6 mesiacov po dobu 1 roka sa skúmali u 242 mužov vo veku 31 – 84 rokov. Pacienti s eGFR < 30 ml/min/1,73 m² boli zo štúdie vylúčení. Všetci muži užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 800 IU).

Primárnym cieľom štúdie bola percentuálna zmena v BMD lumbálnej chrbtice, vplyv na fraktúry sa nehodnotil. Prolia významne zvýšila BMD vo všetkých klinicky meraných oblastiach oproti placebo po 12 mesiacoch: o 4,8 % v lumbálnej chrbtici, o 2,0 % v celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip), o 2,2 % v krčku femuru, o 2,3 % v trochantere bedrového kĺbu a o 0,9 % v distálnej 1/3 vretennej kosti (celkové p < 0,05). Prolia zvýšila BMD v lumbálnej chrbtici oproti východiskovej hodnote u 94,7 % mužov po 1 roku. Významné zvýšenia BMD v lumbálnej chrbtici, v celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip), v krčku femuru a v trochantere bedrového kĺbu sa pozorovali po 6 mesiacoch (p < 0,0001).

Histológia kosti u žien po menopauze s osteoporózou a u mužov s osteoporózou

Histológia kosti sa hodnotila u 62 žien po menopauze s osteoporózou alebo so zníženou kostnou hmotou, ktoré sa predtým neliečili na osteoporózu alebo prestúpili z predchádzajúcej liečby alendronátom na liečbu Proliou po dobu 1 – 3 rokov. V 24. mesiaci (n = 41) a/alebo v 84. mesiaci (n = 22) predĺženia štúdie u žien po menopauze s osteoporózou sa päťdesiatdeväť žien zúčastnilo na podštúdiu na biopsiu kosti. Histológia kosti sa hodnotila aj u 17 mužov s osteoporózou po ročnej liečbe Proliou. Výsledky biopsie kosti preukázali normálnu architektúru a kvalitu kosti bez preukázania defektov mineralizácie, vláknitej kosti alebo kostnej fibrózy. Histomorfometrické nálezy v predĺžení štúdie u žien po menopauze s osteoporózou preukázali, že antiresorpčné účinky Prolie merané na základe aktivačnej frekvencie a miery novotvorby kosti v priebehu času pretrvávajú.

Klinická účinnosť a bezpečnosť u pacientov s úbytkom kosti v súvislosti s androgénovou depriváciou

Účinnosť a bezpečnosť Prolie podávanej jedenkrát každých 6 mesiacov po dobu 3 rokov sa skúmala u mužov s histologicky potvrdeným nemetastázujúcim karcinómom prostaty, ktorí dostávali ADT (1 468 mužov vo veku 48 – 97 rokov) a ktorí boli vystavení zvýšenému riziku fraktúry (definovaní ako muži vo veku > 70 rokov alebo vo veku < 70 rokov s BMD T-skóre v lumbálnej chrbtici, celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip) alebo v krčku femuru < -1,0 alebo s osteoporotickou fraktúrou v anamnéze). Všetci muži užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 400 IU).

Prolia významne zvýšila BMD vo všetkých klinicky meraných oblastiach oproti placebo po 3 rokoch: o 7,9 % v lumbálnej chrbtici, o 5,7 % v celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip), o 4,9 % v krčku femuru, o 6,9 % v trochantere bedrového kĺbu, o 6,9 % v distálnej 1/3 vretennej kosti a o 4,7 % v celom tele (celkové p < 0,0001). V prospektívne plánovanej exploračnej analýze sa pozorovali významné zvýšenia BMD v lumbálnej chrbtici, v celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip), v krčku femuru a v trochantere bedrového kĺbu 1 mesiac po úvodnej dávke.

Prolia preukázala významné zníženie relatívneho rizika nových vertebrálnych fraktúr: 85 % (zníženie absolútneho rizika 1,6 %) v prvom roku, 69 % (zníženie absolútneho rizika 2,2 %) v druhom roku a 62 % (zníženie absolútneho rizika 2,4 %) v treťom roku (celkové p < 0,01).

Klinická účinnosť a bezpečnosť u pacientov s úbytkom kosti v súvislosti s adjuvantnou liečbou inhibítorom aromatázy

Účinnosť a bezpečnosť Prolie podávanej jedenkrát každých 6 mesiacov po dobu 2 rokov sa skúmali u žien s nemetastázujúcim karcinómom prsníka (252 žien vo veku 35-84 rokov) a s východiskovým BMD T-skóre v rozmedzí -1,0 až -2,5 v lumbálnej chrbtici, celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip) alebo krčku femuru. Všetky ženy užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 400 IU).

Primárnym cieľom štúdie bola percentuálna zmena v BMD lumbálnej chrbtice, vplyv na fraktúry sa nehodnotil. Prolia významne zvýšila BMD vo všetkých klinicky meraných oblastiach oproti placebo po 2 rokoch: o 7,6 % v lumbálnej chrbtici, o 4,7 % v celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip), o 3,6 % v krčku femuru, o 5,9 % v trochantere bedrového kĺbu, o 6,1 % v distálnej 1/3 vretennej kosti a o 4,2 % v celom tele (celkové $p < 0,0001$).

Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti so systémovou terapiou glukokortikoidmi

Účinnosť a bezpečnosť Prolie sa skúmali u 795 pacientov (70 % žien a 30 % mužov) vo veku 20 až 94 rokov liečených perorálnym prednizónom (alebo jeho ekvivalentom) $\geq 7,5$ mg denne.

Boli skúmané dve subpopulácie: subpopulácia pokračujúca s terapiou glukokortikoidmi (denne $\geq 7,5$ mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu po dobu ≥ 3 mesiace pred zaradením do štúdie; $n = 505$) a subpopulácia začínajúca s terapiou glukokortikoidmi (denne $\geq 7,5$ mg prednizónu alebo jeho ekvivalentu po dobu < 3 mesiace pred zaradením do štúdie; $n = 290$). Pacienti boli randomizovaní (1:1) a dostávali buď Proliu v dávke 60 mg podkožne raz za 6 mesiacov alebo perorálne podávaný risedronát v dávke 5 mg jedenkrát denne (aktívna kontrola) počas 2 rokov. Pacienti užívali denne doplnky vápnika (minimálne 1 000 mg) a vitamínu D (minimálne 800 IU).

Vplyv na kostnú minerálnu hustotu (BMD)

V subpopulácii pokračujúcej s terapiou glukokortikoidmi vykazovala Prolia väčšie zvýšenie BMD v lumbálnej chrbtici v porovnaní s risedronátom po 1 roku (Prolia 3,6 %, risedronát 2,0 %; $p < 0,001$) a po 2 rokoch (Prolia 4,5 %, risedronát 2,2 %; $p < 0,001$). V subpopulácii začínajúcej s terapiou glukokortikoidmi vykazovala Prolia väčšie zvýšenie BMD v lumbálnej chrbtici v porovnaní s risedronátom po 1 roku (Prolia 3,1 %, risedronát 0,8 %; $p < 0,001$) a po 2 rokoch (Prolia 4,6 %, risedronát 1,5 %; $p < 0,001$).

Okrem toho vykazovala Prolia v celkovej oblasti proximálneho femuru (total hip), v krčku femuru a v trochantere bedrového kĺbu značne vyšší priemerný percentuálny nárast BMD oproti východiskovej hodnote v porovnaní s risedronátom.

Štúdia nebola zameraná na to, aby ukázala rozdiely vo fraktúrach. Po 1 roku bola incidencia nových rádiologických vertebrálnych fraktúr u pacienta 2,7 % (denosumab) oproti 3,2 % (risedronát). Incidencia nevertebrálnych fraktúr u pacienta bola 4,3 % (denosumab) oproti 2,5 % (risedronát). Po 2 rokoch boli príslušné hodnoty na úrovni 4,1 % oproti 5,8 % v prípade nových rádiologických vertebrálnych fraktúr a 5,3 % oproti 3,8 % v prípade nevertebrálnych fraktúr. Väčšina fraktúr sa vyskytovala v subpopulácii pokračujúcej s terapiou glukokortikoidmi.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Proliou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe úbytku kostnej hmoty v súvislosti s ablatívnou liečbou pohlavnými hormónmi a v podskupinách pediatrickej populácie vo veku do 2 rokov v liečbe osteoporózy. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po subkutánnom podaní dávky 1,0 mg/kg, ktorá sa približuje k schválenej dávke 60 mg, bola expozícia na základe AUC 78 % v porovnaní s intravenóznym podaním tej istej dávky. Pre subkutánnu dávku 60 mg sa maximálne sérové koncentrácie denosumabu (C_{max}) 6 µg/ml (rozmedzie 1 – 17 µg/ml) dosiahli po 10 dňoch (rozmedzie 2 – 28 dní).

Biotransformácia

Denosumab, rovnako ako prirodzené imunoglobulíny, tvoria výhradne aminokyseliny a sacharidy a je nepravdepodobné, že by bol eliminovaný prostredníctvom metabolických mechanizmov pečene. Predpokladá sa, že jeho metabolizmus a eliminácia prebiehajú rovnakým spôsobom a dráhami ako klírens imunoglobulínov, čo vedie k degradácii na malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminácia

Po dosiahnutí C_{max} sérové koncentrácie klesali s polčasom 26 dní (rozmedzie 6 – 52 dní) v priebehu 3 mesiacov (rozmedzie 1,5 – 4,5 mesiaca). Päťdesiattri percent (53 %) pacientov nemalo merateľné množstvá denosumabu namerané 6 mesiacov po dávke.

Po subkutánnom viacnásobnom podaní dávky 60 mg jedenkrát každých 6 mesiacov sa nepozorovala žiadna akumulácia ani zmena vo farmakokinetike denosumabu s časom. Farmakokinetika denosumabu nebola ovplyvnená tvorbou viažucich protilátok na denosumab a bola podobná u mužov a žien. Nezdá sa, že by vek (28–87 rokov), rasa a stav ochorenia (nízka kostná hmota alebo osteoporóza; karcinóm prostaty alebo prsníka) významne ovplyvňovali farmakokinetiku denosumabu.

Medzi vyššou telesnou hmotnosťou a nižšou expozíciou na základe AUC a C_{max} sa pozoroval vzťah. Vzťah sa však nepovažuje za klinicky významný, pretože farmakodynamické účinky na základe markerov kostného obratu a zvýšenia BMD sa zhodovali v rámci širokého rozmedzia telesnej hmotnosti.

Linearita/nelinearita

V štúdiách zameraných na stanovenie dávky vykazoval denosumab nelineárnu, od dávky závislú farmakokinetiku s nižším klírensom pri vyšších dávkach alebo koncentráciách, ale pri dávkach 60 mg a vyšších sa expozície zvyšovali približne v závislosti od veľkosti dávky.

Porucha funkcie obličiek

V štúdií s 55 pacientmi s rôznymi stupňami renálnej funkcie vrátane pacientov na dialýze nemal stupeň poruchy funkcie obličiek žiadny vplyv na farmakokinetiku denosumabu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnila žiadna špecifická štúdia. Vo všeobecnosti nie sú monoklonálne protilátky eliminované prostredníctvom metabolických mechanizmov pečene. Nepredpokladá sa, že by farmakokinetika denosumabu bola ovplyvnená poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil u pediatrických populácií sa nestanovil.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po jednorazovom a opakovanom podávaní opiciam rodu *Cynomolgus* dávky denosumabu, ktoré mali za následok systémovú expozíciu 100- až 150-krát vyššiu, ako je odporúčaná dávka u ľudí, nemali žiadny vplyv na kardiovaskulárnu fyziológiu, samčiu alebo samičiu fertilitu ani nespôsobili špecifickú toxicitu cieľového orgánu.

Štandardné testy na preskúmanie genotoxického potenciálu denosumabu sa nehodnotili, pretože takéto testy nie sú dôležité pre túto molekulu. Vzhľadom na svoju povahu je však nepravdepodobné, že by mal denosumab nejaký genotoxický potenciál.

V dlhodobých štúdiách na zvieratách sa nehodnotil karcinogénny potenciál denosumabu.

V predklinických štúdiách uskutočnených na knokautovaných myšiach, ktorým chýba RANK alebo RANKL, sa pozorovala porucha vývinu lymfatických uzlín plodu. Pri knokautovaných myšiach, ktorým chýba RANK alebo RANKL, sa tiež pozorovala chýbajúca laktácia z dôvodu inhibície vývinu prsnej žľazy (vývin lobulo-alveolárnej žľazy počas gravidity).

V štúdiách s opicami rodu *Cynomolgus*, ktoré dostávali denosumab počas obdobia zodpovedajúceho prvému trimestru v expozíciách AUC až 99-násobne vyšších, ako je dávka u ľudí (60 mg každých 6 mesiacov), sa nedokázala porucha fertility ani fetálne poškodenie. V tejto štúdii sa nevyšetrovali fetálne lymfatické uzliny.

V ďalšej štúdii s opicami rodu *Cynomolgus*, ktoré dostávali denosumab počas gravidity v expozíciách AUC až 119-násobne vyšších, ako je dávka u ľudí (60 mg každých 6 mesiacov), sa zistil zvýšený výskyt narodených mŕtvych plodov a postnatálnej mortality, abnormálny rast kostí, čo má za následok zníženú pevnosť kostí, zníženú hematopoézu a chybné postavenie zubov, chýbajúce periférne lymfatické uzliny a zníženie neonatálneho rastu. Nepozoroval sa žiadny nežiaduci vplyv na reprodukciu. Po 6 mesiacoch po pôrode kostné zmeny ustúpili a nezistil sa žiadny vplyv na prerezávanie zubov. Účinky na lymfatické uzliny a chybné postavenie zubov pretrvávali a pri jednom zvierati sa pozorovala minimálna až stredná mineralizácia v mnohých tkanivách (neistá súvislosť s liečbou). Nezistil sa žiadny dôkaz o riziku pre matku pred pôrodom; počas pôrodu sa zriedkavo vyskytovali nežiaduce účinky u matky. Vývin mliečnej žľazy u matky bol normálny.

V predklinických štúdiách skúmajúcich kvalitu kostí pri opiciach dlhodobo liečených denosumabom boli zníženia kostného obratu spojené so zlepšením pevnosti kostí a normálnou histológiou kostí. Hladiny vápnika sa pri opiciach po ovariektómii liečených denosumabom prechodne znížili a hladiny parathormónu sa prechodne zvýšili.

Pri samcoch geneticky modifikovaných myši exprimujúcich huRANKL („knock-in“ myši), ktoré boli vystavené transkortikálnej fraktúre, denosumab oneskoril odstránenie chrupky a remodeláciu kalusu fraktúry v porovnaní s kontrolou, biomechanická sila však nebola negatívne ovplyvnená.

Knokautované myši (pozri časť 4.6), ktorým chýba RANK alebo RANKL, vykazovali zníženú telesnú hmotnosť, znížený rast kostí a poruchu prerezávania zubov. Pri neonatálnych potkanoch inhibícia RANKL (cieľ liečby denosumabom) vysokými dávkami osteoprotegerínu viazaného na Fc (OPG-Fc) súvisela s inhibíciou rastu kostí a prerezávania zubov. Tieto zmeny boli čiastočne reverzibilné v tomto modeli po prerušení dávkovania inhibítorov RANKL. Dospievajúce primáty, ktorým sa podávali 27- a 150-násobne vyššie dávky denosumabu (dávka 10 a 50 mg/kg), ako je klinická expozícia, vykazovali abnormálne rastové platničky. Preto môže liečba denosumabom poškodiť rast kostí u detí s otvorenými rastovými platničkami a môže brániť prerezávaniu zubov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľadová kyselina octová*

hydroxid sodný (na úpravu pH)*

sorbitol (E420)

polysorbát 20

voda na injekciu

* acetátový tlmivý roztok je tvorený zmiešaním kyseliny octovej s hydroxidom sodným

6.2 Inkompatibility

Nevykonalí sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Po vybratí z chladničky sa Prolia môže uchovávať pri izbovej teplote (do 25 °C) do 30 dní v pôvodnom obale. Musí sa použiť v priebehu 30 dní.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávať vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jeden ml roztoku v naplnenej injekčnej striekačke na jednorazové použitie zo skla typu I s ihlou 27G z nerezavajúcej ocele, s chráničom ihly alebo bez neho.

Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje suchú prírodnú gumu, ktorá je derivátom latexu (pozri časť 4.4).

Balenie po jednej naplnenej injekčnej striekačke v pretlačovacom balení (naplnená injekčná striekačka s chráničom ihly alebo bez neho) alebo bez pretlačovacieho balenia (iba naplnená injekčná striekačka bez chrániča ihly).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

- Pred podaním sa má roztok skontrolovať. Roztok neaplikujte, ak obsahuje častice, je zakalený alebo zmenil sfarbenie.
- Netraste.
- Pred aplikáciou injekcie nechajte naplnenú injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu (do 25 °C), aby ste zabránili reakcii v mieste podania a aplikujte pomaly.
- Aplikujte celý obsah naplnenej injekčnej striekačky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. januára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí zavedenie informačnej karty pacienta o osteonekróze čeľuste.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU

Prolia 60 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke
denosumab

2. LIEČIVO

1 ml naplnená injekčná striekačka obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Ladová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 20, voda na injekciu.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

Jedna naplnená injekčná striekačka s automatickým chráničom ihly.

Jedna naplnená injekčná striekačka.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Subkutánne použitie.

Dôležité: pred použitím naplnenej injekčnej striekačky si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Netraste.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.

Neuchovávajúce v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajúce vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/10/618/001 1 naplnená injekčná striekačka (v pretlačovacom balení)

EU/1/10/618/002 1 naplnená injekčná striekačka (bez pretlačovacieho balenia)

EU/1/10/618/003 1 naplnená injekčná striekačka s automatickým chráničom ihly (v pretlačovacom balení)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Prolia

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

PRETLAČOVACIE BALENIE NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY

1. NÁZOV LIEKU

Prolia 60 mg injekcia
denosumab

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Amgen Europe B.V.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

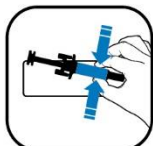
EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

s.c.



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKO NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY (BEZ PRETLAČOVACIEHO
BALENIA)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Prolia 60 mg injekcia
denosumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 ml

6. INÉ

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NAPLNENEJ INJEKČNEJ STRIEKAČKY S AUTOMATICKÝM CHRÁNIČOM
IHLY ALEBO BEZ NEHO (V PRETLAČOVACOM BALENÍ)**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Prolia 60 mg
denosumab
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

1 ml

6. INÉ

PRIPOMIENKOVÉ ŠTÍTKY S TEXTOM (vložené v balení)

Ďalšia injekcia

Prolia 60 mg injekcia
denosumab

s.c.

Každých 6 mesiacov

Amgen Europe B.V.

<.../.../...>

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Prolia 60 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke denosumab

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Váš lekár vám poskytne informačnú kartu pacienta obsahujúcu dôležité informácie o bezpečnosti, ktoré potrebujete vedieť pred svojou liečbou Proliou a počas nej.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Prolia a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Proliu
3. Ako používať Proliu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Proliu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Prolia a na čo sa používa

Čo je Prolia a ako pôsobí

Prolia obsahuje denosumab, bielkovinu (monoklonálnu protilátku), ktorá zasahuje do pôsobenia inej bielkoviny, s cieľom liečby úbytku kostnej hmoty a osteoporózy. Liečba Proliou posilňuje kosti a znižuje pravdepodobnosť ich zlomenia.

Kosť je živé tkanivo a celý čas sa obnovuje. Estrogén pomáha udržiavať kosti zdravé. Po menopauze hladina estrogénu klesá, čo môže spôsobiť, že kosti rednú a stávajú sa krehkými. Toto môže napokon viesť k ochoreniu nazývanému osteoporóza. Osteoporóza sa môže vyskytovať aj u mužov v dôsledku rôznych príčin vrátane starnutia a/alebo nízkej hladiny mužského pohlavného hormónu, testosterónu. Môže sa vyskytovať aj u pacientov, ktorí dostávajú glukokortikoidy. Veľa pacientov s osteoporózou nemá žiadne príznaky, sú však neustále vystavení riziku zlomenia kostí, hlavne v chrbtici, bedrách a zápästiach.

Operácia alebo lieky, ktoré zastavujú tvorbu estrogénu alebo testosterónu, používané na liečbu pacientov s nádorovým ochorením prsníka alebo prostaty, môžu tiež viesť k úbytku kostnej hmoty. Kostí sa stávajú slabšími a ľahšie sa zlomia.

Na čo sa Prolia používa

Prolia sa používa na liečbu:

- osteoporózy u žien po menopauze (postmenopauzálna) a u mužov so zvýšeným rizikom fraktúr (zlomených kostí), u ktorých znižuje riziko zlomenín chrbtice, zlomenín mimo chrbtice a zlomenín bedier.
- úbytku kostnej hmoty, ktorý je dôsledkom zníženia hladiny hormónu (testosterónu) spôsobeného operáciou alebo liečbou liekmi u pacientov s nádorovým ochorením prostaty.
- úbytku kostnej hmoty, ktorý je dôsledkom dlhodobej liečby glukokortikoidmi u pacientov so zvýšeným rizikom fraktúry.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Proliu

Nepoužívajte Proliu

- ak máte nízke hladiny vápnika v krvi (hypokalciémia).
- ak ste alergický na denosumab alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Proliu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Počas liečby Proliou sa u vás môžu vyskytnúť kožné infekcie s príznakmi, ako je opuchnutie, sčervenanie oblasti kože, najčastejšie v predkolení, ktoré je horúce a citlivé (celulitída), prípadne s príznakmi horúčky. Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto príznakov, okamžite to oznámte svojmu lekárovi.

Ak máte alergiu na latex (kryt ihly na naplnenej injekčnej striekačke obsahuje derivát latexu), oznámte to, prosím, svojmu lekárovi.

Počas liečby Proliou je potrebné, aby ste užívali aj doplnky vápnika a vitamínu D. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

Počas liečby Proliou môžete mať nízke hladiny vápnika v krvi. Okamžite informujte svojho lekára, ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov: kŕče, zášklby alebo svalové kŕče a/alebo znečítlivenie alebo mravčenie v prstoch na rukách, nohách alebo v okolí úst a/alebo záchvaty, zmätenosť alebo stratu vedomia.

Oznámte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali závažné problémy s obličkami, zlyhanie obličiek alebo ste potrebovali dialýzu, alebo užívate lieky nazývané glukokortikoidy (ako je prednizolón alebo dexametazón), čo môže zvýšiť riziko výskytu nízkej hladiny vápnika v krvi, ak neužívate doplnky vápnika.

Problémy s ústnou dutinou, zubami alebo čeľusťou

U pacientov užívajúcich Proliu na osteoporózu bol vedľajší účinok nazývaný osteonekróza čeľuste (ONJ) (poškodenie kosti čeľuste) hlásený zriedkavo (môže postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb). Riziko ONJ sa zvyšuje u pacientov liečených dlhý čas (môže postihovať až 1 z 200 osôb, ak boli liečení 10 rokov). ONJ sa môže vyskytnúť aj po ukončení liečby. Je dôležité pokúsiť sa zabrániť vzniku ONJ, pretože môže ísť o bolestivý stav, ktorý sa dá ťažko liečiť. Aby ste znížili riziko rozvoja ONJ, mali by ste dodržať niekoľko opatrení.

Pred začatím liečby povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (zdravotníckemu pracovníkovi), ak:

- máte nejaký problém s ústnou dutinou alebo zubami, ako je nedostatočná hygiena ústnej dutiny, ochorenie ďasien alebo plánované vytrhnutie zuba.
- nedostávate bežnú stomatologickú starostlivosť alebo ste dlho nepodstúpili stomatologické vyšetrenie.
- ste fajčiar (pretože to môže zvýšiť riziko vzniku problémov so zubami).
- ste sa v minulosti liečili bisfosfonátom (používaným na liečbu alebo prevenciu chorôb kostí).
- užívate lieky nazývané kortikosteroidy (ako je prednizolón alebo dexametazón).
- máte nádorové ochorenie.

Váš lekár vás pred začiatkom liečby Proliou môže požiadať, aby ste podstúpili stomatologické vyšetrenie.

Počas liečby musíte dodržiavať správnu ústnu hygienu a pravidelne absolvovať prehliadky zubov. Ak nosíte zubné náhrady, zabezpečte, aby boli správne nasadené. Ak podstupujete stomatologickú liečbu alebo podstúpíte stomatologický chirurgický zákrok (napr. vytrhnutie zuba), informujte svojho lekára o stomatologickej liečbe a svojmu zubárovi oznámte, že ste liečený Proliou.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek problém v ústnej dutine alebo so zubami, ako je pohyblivosť zubov, bolesť alebo opuch, prípadne nehojace sa bolestivé rany či výtok z úst, okamžite kontaktujte svojho lekára alebo zubára, pretože môže ísť o prejavy ONJ.

Nezvyčajné zlomeniny stehennej kosti

U niektorých osôb môžu počas liečby Proliou vzniknúť nezvyčajné zlomeniny stehennej kosti. Ak sa u vás vyskytne nová alebo nezvyčajná bolesť v bedre, slabinách alebo stehne, kontaktujte svojho lekára.

Deti a dospelávajúci

Prolia sa neodporúča používať u detí a dospelávajúcich vo veku do 18 rokov. Používanie Prolie u detí a dospelávajúcich sa neskúmalo.

Iné lieky a Prolia

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je mimoriadne dôležité, aby ste informovali svojho lekára, ak sa liečite iným liekom obsahujúcim denosumab.

Nepoužívajte Proliu spolu s iným liekom obsahujúcim denosumab.

Tehotenstvo a dojčenie

Prolia sa neskúšala u tehotných žien. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, ak ste tehotná, ak si myslíte, že môžete byť tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť. Prolia sa neodporúča používať, ak ste tehotná. Ženy v reprodukčnom veku majú používať účinnú metódu antikoncepcie počas liečby Proliou a minimálne počas 5 mesiacov po skončení liečby Proliou.

Ak otehotniete počas liečby Proliou alebo v priebehu menej ako 5 mesiacov od ukončenia liečby Proliou, informujte svojho lekára.

Nie je známe, či sa Prolia vylučuje do materského mlieka. Je dôležité, aby ste svojmu lekárovi oznámili, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte prestať dojčiť, alebo prestať používať Proliu, pričom vezme do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos Prolie pre matku.

Ak dojčíte počas liečby Proliou, informujte, prosím, svojho lekára.

Predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Prolia nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Prolia obsahuje sorbitol

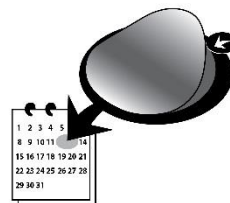
Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu v každom ml roztoku.

Prolia obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 60 mg, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Proliu

Odporúčaná dávka je jedna naplnená injekčná striekačka 60 mg podaná jedenkrát každých 6 mesiacov vo forme jednorazovej injekcie pod kožu (subkutánne – s.c.). Najvhodnejšie miesta na podanie sú vrchná časť stehien a brucho. Váš opatrovateľ môže použiť aj vonkajšiu časť vášho nadlaktia. Každé balenie Prolie obsahuje pripomienkovú kartičku so samolepkami, ktoré sa dajú odlepiť zo škatuľky. Odlepené samolepky použite na označenie dátumu nasledujúcej injekcie vo vašom osobnom kalendári a/alebo na pripomienkovej kartičke, aby ste si zaznamenali dátum nasledujúcej injekcie.



Počas liečby Proliou je potrebné, aby ste užívali aj doplnky vápnika a vitamínu D. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

Váš lekár sa môže rozhodnúť, že bude najlepšie, ak si Proliu podáte sami alebo ak vám ju podá opatrovateľ. Váš lekár alebo zdravotnícky pracovník vám alebo vášmu opatrovateľovi ukáže, ako používať Proliu. Pokyny, ako podávať Proliu, si prečítajte, prosím, v časti na konci tejto písomnej informácie.

Ak zabudnete použiť Proliu

Ak vynecháte dávku Prolie, injekcia sa má podať čo najskôr. Ďalšie injekcie sa potom majú naplánovať každých 6 mesiacov od dátumu poslednej injekcie.

Ak prestanete používať Proliu

Na dosiahnutie najlepšieho prínosu z liečby je dôležité používať Proliu tak dlho, ako vám to predpíše váš lekár. Predtým, ako budete uvažovať o ukončení liečby, sa porozprávajte, prosím, so svojim lekárom.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Menej často sa u pacientov liečených Proliou objavili kožné infekcie (predovšetkým celulitída). **Okamžite oznámte svojmu lekárovi**, ak sa u vás počas liečby Proliou objaví ktorýkoľvek z týchto príznakov: opuchnutá, sčervenená oblasť kože, najčastejšie v dolnej časti nohy, ktorá je rozpálená a citlivá a prípadne s príznakmi horúčky.

U pacientov používajúcich Proliu sa môže zriedkavo vyvinúť bolesť v ústach a/alebo čeľusti, výtok z úst, opuch alebo nehojace sa rany v ústach alebo čeľusti, necitlivosť alebo pocit ťažoby v čeľusti alebo vypadávanie zubov. Môžu to byť prejavy poškodenia kosti čeľuste (osteonekróza). Ak sa u vás počas liečby Proliou alebo po jej ukončení vyskytnú takéto príznaky, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi alebo zubárovi**.

Pacienti používajúci Proliu môžu mať zriedkavo nízke hladiny vápnika v krvi (hypokalciémiu). Medzi príznaky patria kŕče alebo zášklby v svaloch a/alebo znecitlivenie alebo mravčenie v prstoch na rukách, nohách alebo okolo úst a/alebo záchvaty, zmätenosť alebo strata vedomia. Ak sa u vás niektoré z uvedeného týka, **okamžite to oznámte svojmu lekárovi**. Nízka hladina vápnika v krvi môže viesť

k zmene srdcového rytmu nazývanej predĺženie QT intervalu, ktoré možno pozorovať na elektrokardiograme (EKG).

U pacientov používajúcich Proliu sa zriedkavo môžu vyskytnúť nezvyčajné zlomeniny stehennej kosti. Ak sa u vás vyskytne nová alebo nezvyčajná bolesť v bedre, slabínach alebo stehne, **kontaktujte svojho lekára**, pretože môže ísť o prvý náznak možnej zlomeniny stehennej kosti.

U pacientov používajúcich Proliu sa môžu zriedkavo vyvinúť alergické reakcie. Medzi príznaky patrí opuch tváre, pier, jazyka, hrdla alebo iných častí tela; vyrážka, svrbenie alebo žihľavka na koži, sipot alebo ťažkosti s dýchaním. Ak sa u vás počas liečby Proliou vyskytnú tieto príznaky, **oznámte to svojmu lekárovi**.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- bolesť kostí, kĺbov a/alebo svalov, ktorá je niekedy silná,
- bolesť rúk alebo nôh (bolesť v končatinách).

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- bolestivé močenie, časté močenie, krv v moči, neschopnosť udržať moč,
- infekcia horných dýchacích ciest,
- bolesť, pálenie alebo znecitlivenie, ktoré smerujú vašou nohou nadol (ischias),
- zápcha,
- nepríjemné pocity v bruchu,
- vyrážka,
- ochorenie kože so svrbením, sčervenáním a/alebo suchosťou (ekzém).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- horúčka, vracanie a bolesť brucha alebo pocit nepohodlia v oblasti brucha (divertikulitída),
- infekcia ucha.

Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- ak máte bolesť ucha, výtok z ucha a/alebo infekciu ucha, obráťte sa na svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia kosti v uchu.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe VP](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Proliu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchováajte v mrazničke.

Naplnenú injekčnú striekačku uchováajte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Netraste.

Pred podaním si môžete naplnenú injekčnú striekačku vybrať z chladničky, aby dosiahla izbovú teplotu (do 25 °C). Injekcia bude pre vás príjemnejšia. Ak vaša injekčná striekačka dosiahla izbovú teplotu (do 25 °C), musí sa použiť do 30 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Prolia obsahuje

- Liečivo je denosumab. Každý 1 ml naplnenej injekčnej striekačky obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú ľadová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 20 a voda na injekciu.

Ako vyzerá Prolia a obsah balenia

Prolia je číry, bezfarebný až svetložltý injekčný roztok dodávaný v naplnenej injekčnej striekačke pripravenej na použitie.

Každé balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku s chráničom ihly.

Každé balenie obsahuje jednu naplnenú injekčnú striekačku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus 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 Limited
United Kingdom
Tel: +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

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 4220550

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

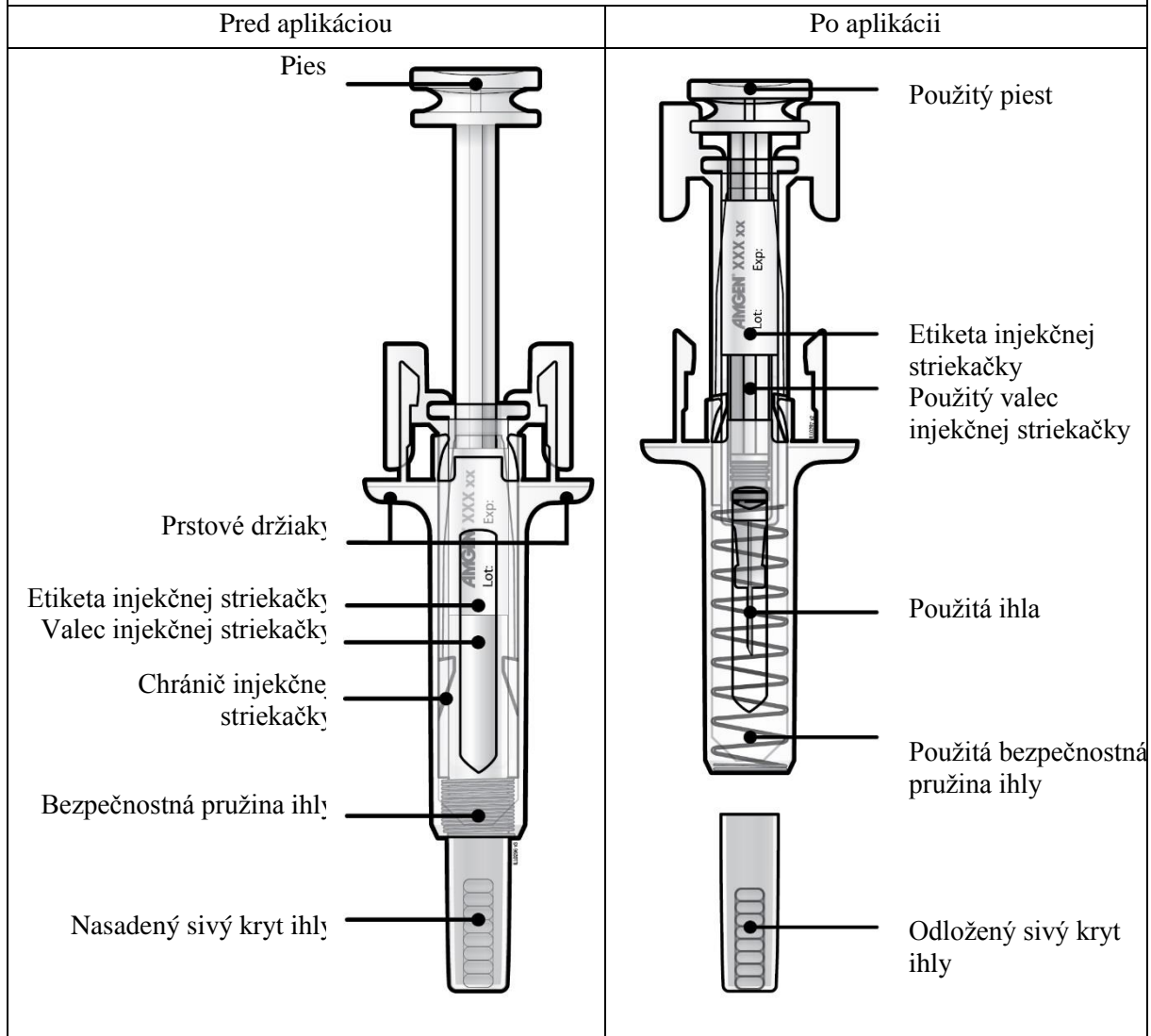
Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

Pokyny na používanie:

Opis jednotlivých častí



Dôležité

Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky Prolia s automatickým chráničom ihly si prečítajte tieto dôležité informácie:

- Je dôležité, aby ste sa nepokúšali podať si injekciu sami, ak ste neboli zvlášť poučený vašim lekárom alebo zdravotníckym pracovníkom.
- Prolia sa podáva vo forme injekcie do tkaniva priamo pod kožu (subkutánna injekcia).
- Informujte svojho lekára, ak ste alergický na latex. Kryt ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje derivát latexu a môže spôsobiť závažné alergické reakcie.
- ✗ **Neodstraňujte** sivý kryt ihly z naplnenej injekčnej striekačky, pokiaľ nie ste pripravený na podanie.
- ✗ **Nepoužívajte** naplnenú injekčnú striekačku, ak spadla na tvrdý povrch. Použite novú naplnenú injekčnú striekačku a zavolajte svojmu lekárovi alebo zdravotníckemu pracovníkovi.
- ✗ **Nepokúšajte sa** aktivovať naplnenú injekčnú striekačku pred podaním injekcie.
- ✗ **Nepokúšajte sa** odstrániť priehľadný chránič naplnenej injekčnej striekačky z naplnenej injekčnej striekačky.

Zavolajte svojmu lekárovi alebo zdravotníckemu pracovníkovi, ak máte akékoľvek otázky.

1. krok: **Príprava**

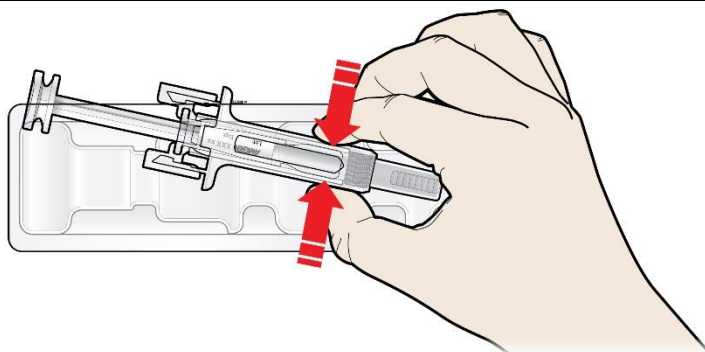
- A Vyberte blister s naplnenou injekčnou striekačkou z obalu a pripravte si pomôcky potrebné na podanie injekcie: liehové tampóny, kúsok vaty alebo štvorec gázy, náplast' a kontajner na ostré predmety (nie je priložený).

Na príjemnejšie podanie injekcie nechajte naplnenú injekčnú striekačku pred aplikáciou stáť pri izbovej teplote približne 30 minút. Poriadne si umyte ruky mydlom a vodou.

Novú naplnenú injekčnú striekačku a ostatné pomôcky si položte na čisté, dobre osvetlené pracovné miesto.

- ✗ **Nezohrievajte** injekčnú striekačku v horúcej vode ani v mikrovlnnej rúre.
- ✗ **Nevystavujte** naplnenú injekčnú striekačku priamemu slnečnému svetlu.
- ✗ Naplnenú injekčnú striekačku **netraste**.
- **Naplnenú injekčnú striekačku uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.**

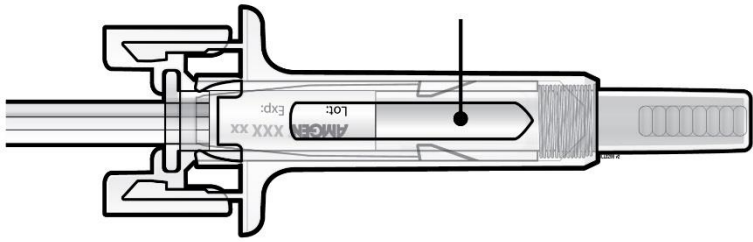
- B Otvorte blister odtrhnutím krytu. Na vybratie naplnenej injekčnej striekačky z blistra uchopte chránič naplnenej injekčnej striekačky.

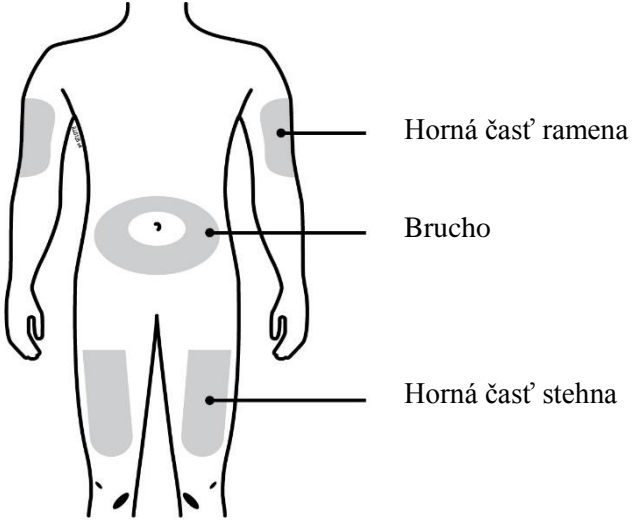


Tu uchopte

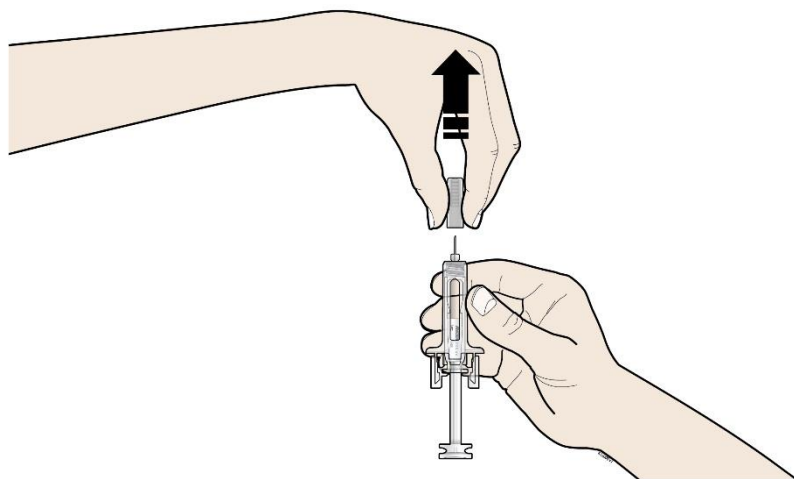
Z bezpečnostných dôvodov:

- ✗ **Nedržte** za piest.
- ✗ **Nedržte** za sivý kryt ihly.

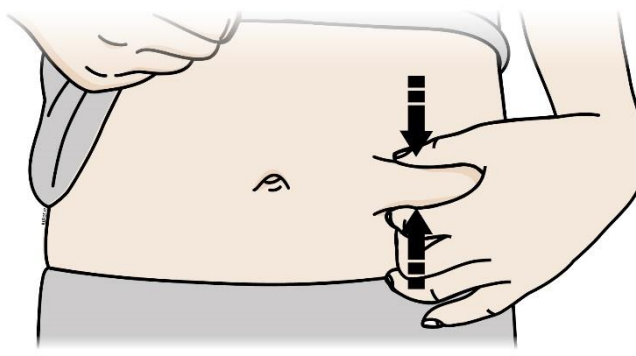
C	Skontrolujte liek a naplnenú injekčnú striekačku.
<p style="text-align: center;">Liek</p> 	
<p>✘ Nepoužívajte naplnenú injekčnú striekačku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ak je liek zakalený alebo obsahuje častice. Musí to byť číry, bezfarebný až svetložltý roztok. • Ak sa niektoré časti zdajú prasknuté alebo poškodené. • Ak chýba sivý kryt ihly alebo nie je bezpečne nasadený. • Ak uplynul posledný deň mesiaca dátumu expirácie uvedeného na etikete. <p>Vo všetkých prípadoch volajte svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.</p>	

2. krok: Dokončenie prípravy	
A	Dôkladne si umyte ruky. Pripravte si a vyčistite miesto vpichu.
	
<p>Môžete použiť:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hornú časť stehna. • Brucho, okrem oblasti 5 cm okolo pupka. • Vonkajšiu oblasť hornej časti ramena (len, ak vám injekciu podáva niekto iný). <p>Vyčistite miesto injekcie liehovým tampónom. Kožu nechajte vysušiť.</p> <p>✘ Nedotýkajte sa miesta vpichu pred podaním.</p> <p>! Neaplikujte do oblastí, kde je koža citlivá, červená, stvrdnutá alebo s podliatinami. Vyhýbajte sa aplikácii do oblastí s jazvami alebo striami.</p>	

B Opatrne rovno a smerom od tela odstráňte sivý kryt z ihly.



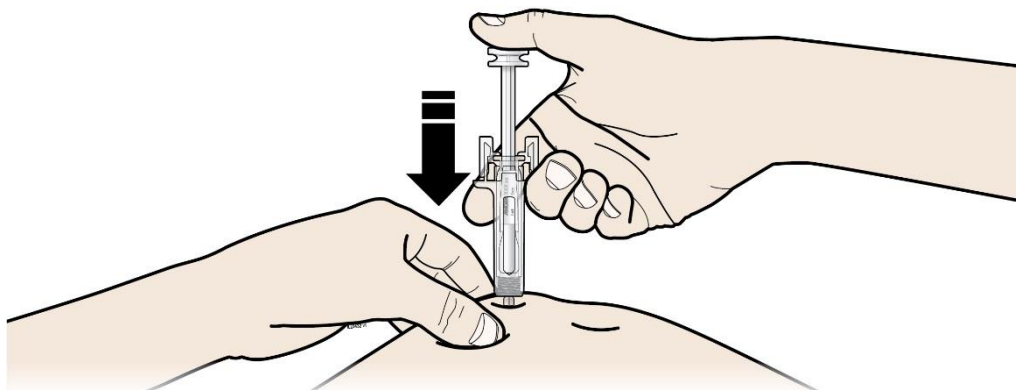
C Uchopte miesto vpichu tak, aby ste vytvorili pevný povrch.



Je dôležité vytvorenú riasu počas aplikácie stále držať.

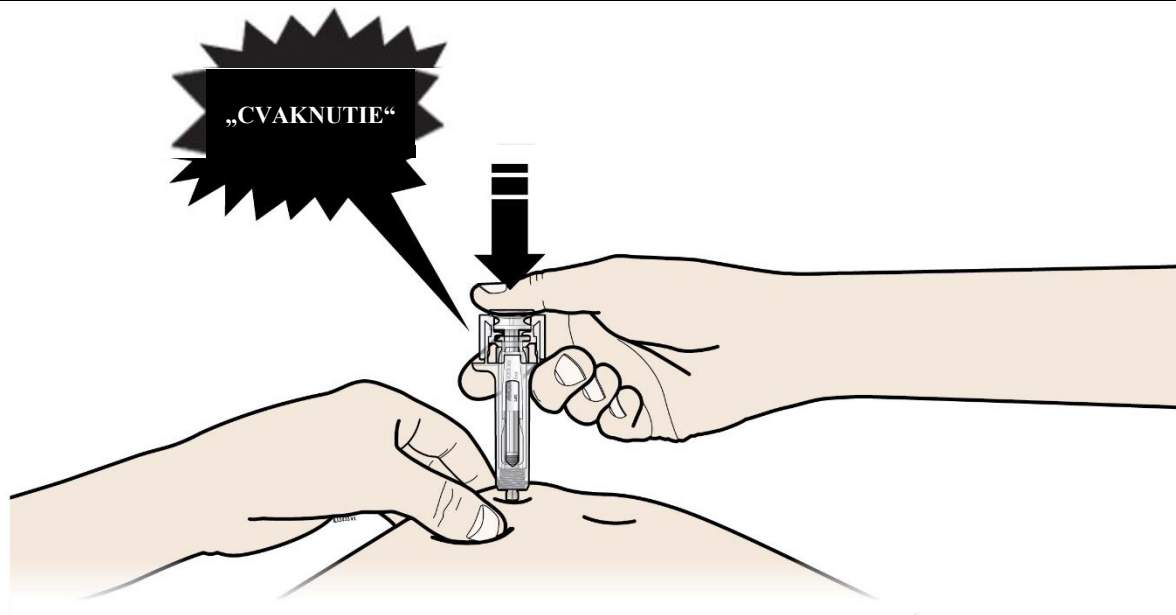
3. krok: Injekčná aplikácia

A Riasu držte. VPICHNITE ihlu do kože.



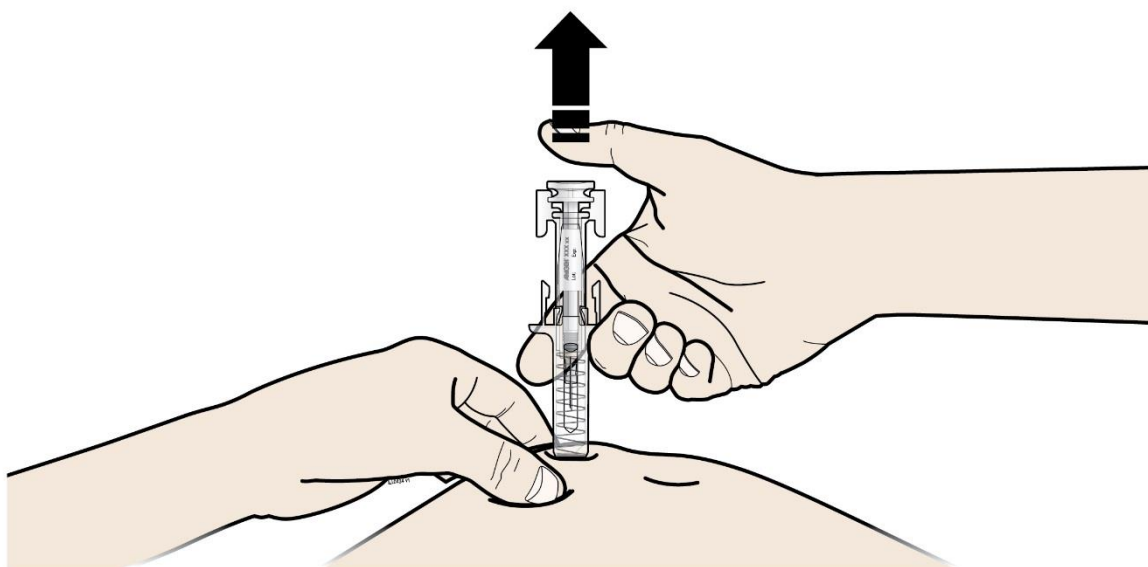
✘ **Nedotýkajte** sa očistenej oblasti kože.

B ZATLAČTE piest pomalým a rovnomerným tlakom, až kým nepocítite alebo nebudete počuť „cvaknutie“. Stláčajte úplne nadol až po cvaknutie.



Je dôležité piest zatlačiť nadol po „cvaknutie“, aby ste podali celú dávku.

C UVOĽNITE palec. Potom VYTIAHNITE injekčnú striekačku z kože.

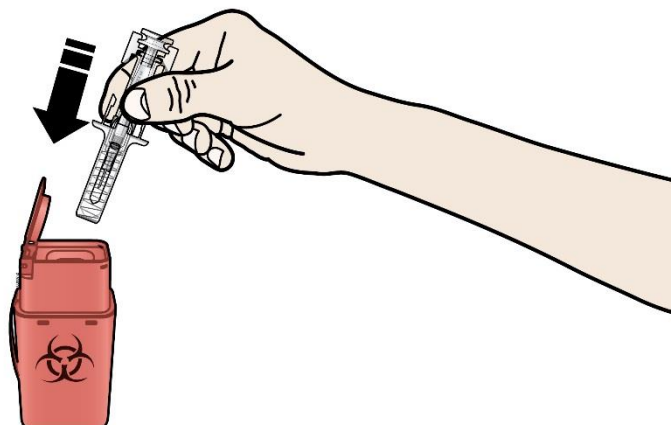


Po uvoľnení piestu chránič naplnenej injekčnej striekačky bezpečne zakryje injekčnú ihlu.

✘ **Nedávajte** sivý kryt ihly späť na použité naplnené injekčné striekačky.

4. krok: Ukončenie

A Použitú naplnenú injekčnú striekačku a ostatné pomôcky zlikvidujte do kontajnera na ostré predmety.



Lieky sa majú likvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

Injekčnú striekačku a kontajner na ostré predmety uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

- ✘ Naplnenú injekčnú striekačku **nepoužívajte** opakovane.
- ✘ Naplnené injekčné striekačky **nerecyklujte** ani neodhadzujte do domového odpadu.

B Skontrolujte miesto vpichu.

Ak spozorujete krv, pritlačte kúsok vaty alebo štvorec gázy na miesto vpichu. Miesto vpichu **nemasírujte**. V prípade potreby prelepte náplast'ou.

Pokyny na injekčné podanie Prolie naplnenej v injekčnej striekačke

Táto časť obsahuje informácie o tom, ako používať Proliu naplnenú v injekčnej striekačke. **Je dôležité, aby ste si vy alebo váš opatrovateľ nepodávali injekciu, pokiaľ ste neboli zaškolení vaším lekárom alebo zdravotníckym pracovníkom.** Pred každou injekciou si vždy umyte ruky. Ak máte otázky o tom, ako podať injekciu, požiadajte, prosím, o pomoc vášho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Predtým ako začnete

Pred použitím naplnenej injekčnej striekačky si pozorne prečítajte všetky pokyny.

NEPOUŽÍVAJTE naplnenú injekčnú striekačku, ak bol odstránený kryt ihly.

Ako používať Proliu naplnenú injekčnú striekačku?

Váš lekár vám predpísal Proliu naplnenú v injekčnej striekačke, ktorá sa podáva do tkaniva tesne pod kožu (subkutánne). Vstreknúť musíte celý obsah (1 ml) Prolie naplnenej injekčnej striekačky a podávať sa má každých 6 mesiacov podľa pokynov vášho lekára.

Pomôcky:

Na podanie injekcie budete potrebovať:

1. novú naplnenú injekčnú striekačku Prolie
2. liehové tampóny alebo podobnú pomôcku.

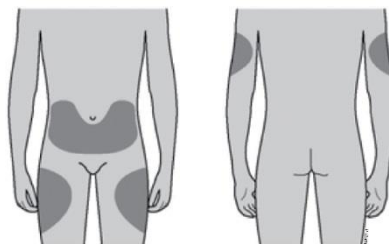
Čo treba urobiť pred podaním Prolie pod kožu (subkutánne podanie)

1. Vyberte naplnenú injekčnú striekačku z chladničky.
NECHYTAJTE naplnenú injekčnú striekačku za piest alebo kryt ihly. Mohlo by to poškodiť injekčnú striekačku.
2. Naplnenú injekčnú striekačku môžete vybrať z chladničky, aby dosiahla izbovú teplotu. Injekcia bude pre vás príjemnejšia.
NEZOHRIEVAJTE ju žiadnym iným spôsobom, napríklad v mikrovlnnej rúre alebo v horúcej vode.
NENECHÁVAJTE injekčnú striekačku vystavenú priamemu slnečnému svetlu.
3. Naplnenú injekčnú striekačku **NETRASTE**.
4. **NEODSTRAŇUJTE** kryt ihly z naplnenej injekčnej striekačky, ak nie ste pripravený na podanie.
5. Skontrolujte dátum expirácie na štítku naplnenej injekčnej striekačky (EXP).
NEPOUŽÍVAJTE ju, ak dátum prekročil posledný deň vyznačeného mesiaca.
6. Skontrolujte vzhľad Prolie. Musí to byť číry, bezfarebný až svetložltý roztok. Roztok sa nemá podávať, ak obsahuje častice alebo ak je zakalený či zafarbený.
7. Nájdite si pohodlnú a dobre osvetlenú čistú plochu a položte na ňu všetky pomôcky tak, aby ste ich mali na dosah.
8. Dôkladne si umyte ruky.

Kde si máte podať injekciu?

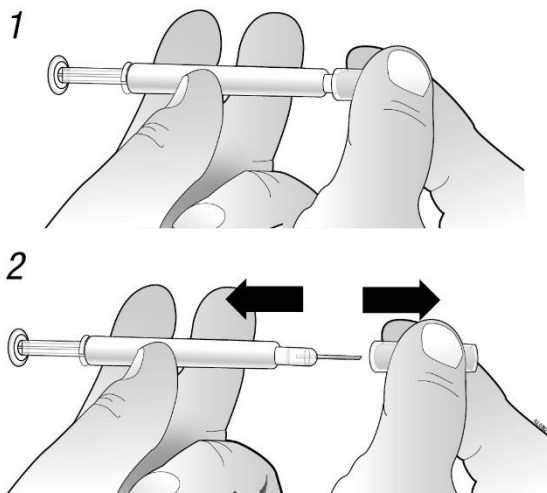
Najvhodnejšie miesta na podanie sú vrchná časť stehien a brucho.

Váš opatrovateľ môže použiť aj vonkajšiu časť vašich nadlaktí.



Ako si podať injekciu?

1. Dezinfikujte si kožu liehovým tampónom.
2. Aby ste zabránili ohnutiu ihly, jemne vytiahnite kryt z ihly rovno bez toho, aby ste ho otáčali, ako je zobrazené na obrázkoch 1 a 2.
NEDOTÝKAJTE sa ihly ani nestláčajte piest.
3. V naplnenej injekčnej striekačke možno spozorujete malú bublinku. Vzduchovú bublinku nemusíte pred vpichnutím odstraňovať. Podanie roztoku so vzduchovou bublinkou je neškodné.
4. Uchopte kožu (bez stláčania) medzi váš palec a ukazovák. Vpichnete ihlu úplne do kože tak, ako vám to ukázal váš lekár alebo zdravotnícky pracovník.
5. **Pomalým** stálym tlakom stláčajte piest, pričom stále držte uchopenú kožu. Stláčajte piest až úplne na doraz, aby ste podali **všetok roztok**.
6. Vytiahnite ihlu z kože a kožu pustite.
7. Ak spozorujete kvapku krvi, môžete ju jemne odstrániť vatovým tampónom alebo vreckovkou. Miesto vpichu nemasírujte. Ak je potrebné, miesto vpichu môžete prelepiť náplast'ou.
8. Každú naplnenú injekčnú striekačku použite len na jedno podanie. **NEPOUŽÍVAJTE** Proliu, ktorá zostala v injekčnej striekačke.



Zapamätajte si: Ak máte akékoľvek problémy, prosím, požiadajte o pomoc a radu svojho lekára alebo zdravotníckeho pracovníka.

Likvidácia použitých injekčných striekačiek

- Na použité ihly **NENASADZUJTE** kryt späť.
- Použité injekčné striekačky uchovávajte mimo dosahu a dohľadu detí.
- Použitá injekčná striekačka sa má likvidovať v súlade s národnými požiadavkami. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.