

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Prolia 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mg denosumaba v 1 ml raztopine (60 mg/ml).

Denosumab je humano monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno v celični liniji sesalcev (celice jajčnikov kitajskega hrčka) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola v enem ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi in pri moških z večjim tveganjem zlomov. Pri ženskah po menopavzi zdravilo Prolia znatno zmanjša tveganje zlomov vretenc, nevretenčnih zlomov in zlomov kolka.

Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z ablacijo hormonov pri moških z rakom na prostati, ki imajo večje tveganje zlomov (glejte poglavje 5.1). Pri moških z rakom na prostati, ki prejemajo zdravljenje z ablacijo hormonov, zdravilo Prolia znatno zmanjša tveganje zlomov vretenc.

Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z dolgotrajnim sistemskim glukokortikoidnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih, ki imajo večje tveganje zlomov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 60 mg denosumaba enkrat na 6 mesecev v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali zgornji del roke.

Bolniki morajo dobivati zadostne dodatke kalcija in vitamina D (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Prolia, morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Optimalno trajanje antiresorpcijskega zdravljenja osteoporoze (vključno z denosumabom in bisfosfonati) še ni bilo potrjeno. Priporočljivo je, da se potreba po nadaljevalnem zdravljenju občasno ponovno oceni na podlagi koristi in možnih tveganj denosumaba pri individualnem bolniku, posebno po 5 ali več letih uporabe (glejte poglavje 4.4).

Starejši (stari \geq 65 let)

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (za priporočila o spremljanju kalcija glejte poglavje 4.4).

Za bolnike, ki prejemajo dolgotrajno sistemsko glukokortikoidno zdravljenje in imajo hudo okvaro ledvic (GFR < 30 ml/min), podatki niso na voljo.

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost denosumaba pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravila Prolia se ne sme uporabljati pri otrocih, starih < 18 let, zaradi pomislekov glede varnosti zaradi resne hiperkalcemije in morebitnega zavrtja rasti kosti in neizraščanja zob (glejte poglavji 4.4 in 5.3).

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Zdravilo mora aplicirati oseba, ki se je za injiciranje ustrezno usposobila.

Za navodila glede uporabe, ravnanja z zdravilom in odstranjevanja glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Dodajanje kalcija in vitamina D

Za vse bolnike je pomembno, da uživajo dovolj kalcija in vitamina D.

Previdnostni ukrepi

Hipokalcemija

Pomembno je, da identificirate bolnike s tveganjem za hipokalcemijo. Hipokalcemijo je treba še pred začetkom zdravljenja odpraviti z zadostnim uživanjem kalcija in vitamina D. Priporočljivo je klinično spremljanje koncentracije kalcija pred vsakim odmerkom, in pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipokalcemiji, v dveh tednih po prvem odmerku. Če se med zdravljenjem kateremu koli bolniku pojavijo simptomi, ki so sumljivi za hipokalcemijo (glejte poglavje 4.8 za simptome), je treba izmeriti koncentracijo kalcija. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hipokalcemijo.

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudi simptomatski hipokalcemiji (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.8), večina primerov se je pojavila v prvih tednih po uvedbi zdravljenja, a pojavi se lahko tudi pozneje.

Sočasno glukokortikoidno zdravljenje je dodaten dejavnik tveganja za hipokalcemijo.

Okvara ledvic

Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za nastanek hipokalcemije. Tveganje za pojav hipokalcemije in za spremljajoča zvišanja obščitničnega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Pri takšnih bolnikih so posebno pomembni ustrezno uživanje kalcija in vitamina D ter redne kontrole kalcija, glejte zgoraj.

Okužbe kože

Pri bolnikih, ki dobivajo denosumab, se lahko pojavijo okužbe kože (predvsem celulitis), ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki ali simptomi celulitisa.

Osteonekroza čeljustnice

Pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Prolia za osteoporozo, so redko poročali o osteonekrozi čeljustnice (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo odprte lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja/nov ciklus zdravljenja odložiti. Za bolnike s sočasnimi dejavniki tveganja je pred zdravljenjem z denosumabom priporočljiv zobozdravstveni pregled, vključno s preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja.

Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za nastanek osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pot uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljenega za zdravljenje resorpcije kosti,
- rak, sočasne bolezni (npr. anemijo, koagulopatije, okužbo), kajenje,
- sočasna zdravljenja: kortikosteroide, kemoterapijo, zaviralce angiogeneze, radioterapijo glave in vratu,
- slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilagajajoče se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege (npr. ekstrakcijo zob).

Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in med zdravljenjem z denosumabom nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, na primer mahanje zob, bolečina ali oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje denosumaba.

Načrt vodenja bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja, dokler se to stanje ne razreši in se sovpleteni dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče.

Osteonekroza zunanega slušnega kanala

Pri zdravljenju z denosumabom so poročali o osteonekrozi zunanega slušnega kanala. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejemajo denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipični zlomi stegenice

Pri bolnikih, ki so prejeli denosumab, so poročali o atipičnih zlomih stegenice (glejte poglavje 4.8). Atipični zlomi stegenice se lahko pojavijo že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanterem in diafiznem predelu stegenice. Za te dogodke so značilni specifični radiografski izvidi. O atipičnih zlomih stegenice so poročali tudi pri bolnikih z določenimi sočasnimi bolezenskimi stanji (npr. s pomanjkanjem vitamina D, revmatoidnim artritism, hipofosfatazijo) in med uporabo določenih zdravil (npr. bisfosfonatov, glukokortikoidov, zaviralcev protonске črpalke). Ti dogodki so se pojavili tudi brez antiresorpcijskega zdravljenja. Podobni zlomi, opisani v zvezi z bisfosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom in so imeli zlom srednjega dela stegenice, opraviti tudi pregled druge stegenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe denosumaba ob vrednotenju bolnika glede na individualno oceno koristi in tveganja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom zdravniku poročati o novi ali nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah. Bolnike s takšnimi simptomi je treba preiskati glede nepopolnega zloma stegenice.

Dolgoročno antiresorpcijsko zdravljenje

Dolgoročno antiresorpcijsko zdravljenje (vključno z denosumabom in bisfosfonati) lahko prispeva v povečanemu tveganju za neželene izide, kot na primer osteonekroza čeljustnice in atipični zlomi stegenice kot posledica signifikantnega zmanjševanja remodeliranja kosti (glejte poglavje 4.2).

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab

Bolnikov, zdravljenih z denosumabom, sočasno ne smete zdraviti z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab (za preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev).

Hiperkalcemija pri pediatričnih bolnikih

Zdravila Prolia se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let). Poročali so o resni hiperkalcemiji. Pri nekaterih primerih v kliničnem preskušanju je prišlo do zapletov zaradi akutne okvare ledvic.

Opozorila glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola v enem ml raztopine. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega dajanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in prehranskega vnosa sorbitola (ali fruktoze).

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 60 mg, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

V študiji medsebojnega delovanja denosumab ni vplival na farmakokinetiko midazolama, ki se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). To kaže, da denosumab ne bi spremenil farmakokinetike zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4.

Kliničnih podatkov o sočasni uporabi denosumaba in hormonskega nadomestnega zdravljenja (estrogena) ni, vendar je možnost farmakodinamičnih medsebojnih delovanj predvidoma majhna.

Po izsledkih študije, opravljene pri prehodu z alendronata na denosumab, predhodno zdravljenje z alendronatom pri ženskah po menopavzi z osteoporozo ni spremenilo farmakokinetike in farmakodinamike denosumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi denosumaba pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Prolia ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcije. Ženskam je treba naročiti, da med zdravljenjem z zdravilom Prolia in vsaj še 5 mesecev po zdravljenju ne smejo zanositi. Za vse učinke zdravila Prolia je verjetno, da so večji v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, kajti monoklonska protitelesa prehajajo skozi placento linearno, kot napreduje nosečnost, s tem da jih največja količina preide v tretjem trimesečju.

Dojenje

Ni znano, ali se denosumab izloča v materino mleko. Študije na genetsko spremenjenih miših (t.i. »knockout miši«), pri katerih je RANKL izključen z odstranitvijo gena, kažejo, da lahko odsotnost RANKL-a (ki je cilj denosumaba, glejte poglavje 5.1) med nosečnostjo moti dozorevanje mlečnih žlez in po skotitvi okvari laktacijo (glejte poglavje 5.3). Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Prolia, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za novorojenčka/otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu denosumaba na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Prolia nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najbolj pogosta neželena učinka denosumaba (pojavi se pri več kot enem bolniku od desetih) sta mišično-skeletna bolečina in bolečina v okončini. Pri bolnikih, ki uporabljajo denosumab, so opazili občasne primere celulitisa, redke primere hipokalcemije, preobčutljivosti, osteonekroze čeljustnice ter atipičnih zlomov stegenice (glejte poglavji 4.4 in 4.8 – opis izbranih neželenih učinkov).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnji preglednici 1 navajajo neželene učinke, poročane v kliničnih preskušanjih faze II in III pri bolnicah oz. bolnikih z osteoporozo ter bolnicah z rakom dojke ali bolnikih z rakom prostate, deležnih ablacije hormonov, in/ali poročane spontano.

Za razvrstitev neželenih učinkov (glejte preglednico 1) je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti in vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni v padajočem zaporedju resnosti pojava.

Preglednica 1: Neželeni učinki, poročani pri bolnicah in bolnikih z osteoporozo ter bolnicah z rakom na dojki ali bolnikih z rakom na prostati, ki so se zdravili z ablacijo hormonov

Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti pogosti občasni občasni občasni	okužba sečil okužba zgornjih dihal divertikulitis ¹ celulitis ¹ okužba ušesa
Bolezni imunskega sistema	redki redki	preobčutljivost na zdravilo ¹ anafilaktična reakcija ¹

Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Presnovne in prehranske motnje	redki	hipokalcemija ¹
Bolezni živčevja	pogosti	išias
Bolezni prebavil	pogosti pogosti	zaprtost nelagodje v trebuhu
Bolezni kože in podkožja	pogosti pogosti pogosti občasni zelo redki	izpuščaj ekcem alopecija z zdravilom povezane lihenoidne erupcije ¹ preobčutljivostni vaskulitis
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti zelo pogosti redki redki pogostnost neznana	bolečina v okončini mišično-skeletna bolečina ¹ osteonekroza čeljustnice ¹ atipični zlomi stegenice ¹ osteonekroza zunanega slušnega kanala ²

¹ Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

² Glejte poglavje 4.4.

V kumulativni analizi podatkov vseh s placebom kontroliranih študij faze II in III je bila gripi podobna bolezen opisana z okvirno stopnjo incidence 1,2 % za denosumab in 0,7 % za placebo. Čeprav so to razliko ugotovili s kumulativno analizo, pa se ni pokazala pri stratificirani analizi.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

V dveh kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih faze III pri ženskah po menopavzi z osteoporozo so po uporabi zdravila Prolia ugotovili zmanjšanje koncentracije kalcija (manj kot 1,88 mmol/l) pri približno 0,05 % (2 od 4.050) bolnic. V nobenem od dveh kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanj faze III pri bolnikih, ki so se zdravili z ablacijo hormonov, ali kliničnem, s placebom kontroliranim preskušanjem faze III pri moških z osteoporozo, niso ugotovili zmanjšanja koncentracije kalcija v serumu (manj kot 1,88 mmol/l).

V obdobju trženja zdravila so pretežno pri bolnikih s povečanim tveganjem za hipokalcemijo, ki so dobivali denosumab, poročali o redkih primerih hude simptomatske hipokalcemije, večina primerov se je pojavila v prvih tednih po uvedbi zdravljenja. Med kliničnimi manifestacijami hude simptomatske hipokalcemije so bili podaljšanje intervala QT, tetanija, konvulzije in spremenjeno duševno stanje (glejte poglavje 4.4). Med simptomi hipokalcemije v kliničnih študijah denosumaba so bile parestezije ali togost mišic, trzanje, spazmi in mišični krči.

Okužbe kože

V kliničnih, s placebom kontroliranih preskušanjih faze III, je bila skupna incidenca okužb kože pri ženskah po menopavzi z osteoporozo primerljiva pri skupinah s placebom in denosumabom (placebo: 1,2 %, 50 od 4.041; zdravilo Prolia: 1,5 %, 59 od 4.050); pri moških z osteoporozo (placebo: 0,8 %, 1 od 120; zdravilo Prolia: 0 %, 0 od 120); pri bolnicah oz. bolnikih z rakom na dojki ali na prostati, zdravljenih z ablacijo hormonov (placebo: 1,7 %, 14 od 845; zdravilo Prolia: 1,4 %, 12 od 860). Okužbe kože, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico, so pri ženskah po menopavzi z osteoporozo zabeležili pri 0,1 % (3 od 4.041) uporabnic placeba in 0,4 % (16 od 4.050) uporabnic zdravila Prolia. V teh primerih je šlo v glavnem za celulitis. Okužbe kože, opisane kot resni neželeni učinki, so bile v skupinah bolnikov z rakom na dojki ali na prostati med uporabo placeba podobno pogoste (0,6 %, 5 od 845) kot med uporabo zdravila Prolia (0,6 %, 5 od 860).

Osteonekroza čeljustnice

O osteonekrozi čeljustnice so poročali redko, in sicer pri 16 bolnikih v kliničnih preskušanjih pri osteoporozni in raku dojke ali prostate pri bolnikih, zdravljenih z ablacijo hormonov, ki so vključevala skupno 23.148 bolnikov (glejte poglavje 4.4). Trinajst od teh primerov osteonekroze čeljustnice se je

pojavi pri ženskah po menopavzi z osteoporozo med podaljšanjem kliničnega preskušanja faze III po zdravljenju z denosumabom do 10 let. Incidenca osteonekroze čeljustnice je bila 0,04 % po 3 letih zdravljenja, 0,06 % po 5 letih zdravljenja in 0,44 % po 10 letih zdravljenja z denosumabom. Tveganje za osteonekrozo čeljustnice se poveča s povečanjem časa izpostavljenosti denosumabu.

Atipični zlomi stegenice

V programu kliničnih preskušanj pri osteoporozni so pri bolnikih, zdravljenih z denosumabom, redko poročali o atipičnih zlomih stegenice (glejte poglavje 4.4).

Divertikulitis

V enem samem s placebom kontroliranim kliničnem preskušanju faze III pri bolnikih z rakom prostate, ki so prejeli zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (ADT – *androgen deprivation therapy*), so ugotovili razliko v pojavnosti neželenega učinka divertikulitisa (denosumab 1,2 %, placebo 0 %). V terapevtskih skupinah žensk po menopavzi ali moških z osteoporozo in žensk, ki so se zdravile z zaviralcem aromataze zaradi nemetastatskega raka dojke, je bila incidenca divertikulitisa primerljiva.

Z zdravilom povezane preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Prolia, poročali o redkih primerih z zdravilom povezane preobčutljivosti, vključno z izpuščajem, urtikarijo, otekanjem obraza, eritemom in anafilaktičnimi reakcijami.

Mišično-skeletna bolečina

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali zdravilo Prolia, poročali o mišično-skeletni bolečini, vključno s hudimi primeri. V kliničnih preskušanjih je bila mišično-skeletna bolečina zelo pogosta tako v skupini z denosumabom kot v skupini s placebom. Mišično-skeletna bolečina, ki bi povzročila prenehanje uporabe preskušane zdravila, je bila občasna.

Z zdravilom povezane lihenoidne erupcije

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih poročali o z zdravilom povezanih lihenoidnih erupcijah (npr. reakcijah, podobnih lichen planus).

Druge posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Zdravila Prolia se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let). Poročali so o resni hiperkalcemiji. Pri nekaterih primerih v kliničnem preskušanju je prišlo do zapletov zaradi akutne okvare ledvic.

Okvara ledvic

V kliničnih študijah so ugotovili, da je tveganje za pojav hipokalcemije brez dodajanja kalcija večje pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolnikih na dializi. Zadostno uživanje kalcija in vitamina D je pomembno za vse bolnike s hudo okvaro ledvic in za bolnike na dializi (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem iz kliničnih študij ni. Denosumab so v kliničnih študijah uporabljali v odmerkih do 180 mg na 4 tedne (kumulativni odmerki do 1.080 mg v 6 mesecih) in ob tem niso ugotovili nobenih dodatnih neželenih učinkov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje bolezni kosti – druga zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti. Oznaka ATC: M05BX04

Mehanizem delovanja

Denosumab je humano monoklonsko protitelo (IgG2). Usmerjeno je na ligand RANK (RANKL), na katerega se veže z veliko afiniteto ter zelo specifično. Tako prepreči aktivacijo receptorja RANK na površini predhodnikov osteoklastov in samih osteoklastov. Preprečitev medsebojnega delovanja RANKL/RANK zavre nastajanje, delovanje in preživetje osteoklastov. S tem zmanjša resorpcijo kosti v kortikalnem in trabekularnem kostnem tkivu.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z zdravilom Prolia je hitro zmanjšalo hitrost prenove kostnega tkiva, kar je razvidno iz koncentracije serumskega označevalca resorpcije kosti, C-telopeptida (CTX) tipa 1, ki je v 3 dneh dosegla najnižjo vrednost (85-odstotno znižanje), znižanje pa se je ohranilo v celotnem odmernem intervalu. Na koncu posameznega intervala odmerjanja je znižanje koncentracije CTX deloma izzvenelo (od največjega znižanja $\geq 87\%$ na približno $\geq 45\%$ [razpon: 45 do 80 %]), kar kaže na to, da so vplivi zdravila Prolia na remodeliranje kosti po znižanju koncentracije v serumu reverzibilni. Ti vplivi so se med nadaljevanjem zdravljenja ohranili. Označevalci prenove kosti so na splošno dosegli raven, kakršna je bila pred zdravljenjem, v 9 mesecih po zadnjem odmerku. Po ponovni uvedbi zdravljenja z denosumabom je bilo znižanje koncentracije CTX podobno kot pri bolnikih, ki so prvič začeli z zdravljenjem z denosumabom.

Imunogenost

V kliničnih študijah niso ugotovili nevtralizirajočih protiteles proti denosumabu. Uporaba občutljivega imunskega testa je pokazala pozitiven izvid za nenevtralizirajoča protitelesa pri $< 1\%$ bolnikov, ki so se zdravili z denosumabom v obdobju do 5 let; pri tem ni bilo nobenih znakov sprememb farmakokinetike, toksičnosti ali kliničnega odziva.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah po menopavzi z osteoporozo

Učinkovitost in varnost denosumaba so raziskovali pri ženskah po menopavzi (7.808 žensk v starosti od 60 do 91 let, od katerih jih je 23,6 % imelo pogoste zlome vretenc), ki so jim zdravilo Prolia dajali 3 leta enkrat na 6 mesecev. Ženske so imele izhodiščno T-vrednost mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice ali celotnem kolkcu med $-2,5$ in $-4,0$ ter povprečno absolutno 10-letno verjetnost zlomov 18,60 % (decili: 7,9 – 32,4 %) za hujši osteoporotični zlom in 7,22 % (decili: 1,4 – 14,9 %) za zlom kolka. V to študijo niso vključili žensk z drugimi boleznimi ali zdravljenji, ki bi lahko vplivala na kosti. Ženske so vsak dan dobivale dodatke kalcija (vsaj 1.000 mg) in vitamina D (vsaj 400 i.e.).

Vpliv na zlome vretenc

Zdravilo Prolia je znatno zmanjšalo tveganje za nove zlome vretenc po 1, 2 in 3 letih ($p < 0,0001$) (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Vpliv zdravila Prolia na tveganje novih zlomov vretenc

	Delež žensk z zlomom (%)		Absolutno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)	Relativno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)
	Placebo n = 3.906	Zdravilo Prolia n = 3.902		
0–1 leto	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0–2 leti	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0–3 leta	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

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

Vpliv na zlome kolkov

Pri zdravljenju z zdravilom Prolia se je izkazalo 40 % relativno zmanjšanje (0,5 % absolutno zmanjšanje) tveganja zloma kolka v 3-letnem obdobju (p < 0,05). Po 3 letih je bila incidenca zloma kolka v skupini s placebom 1,2 % in v skupini z zdravilom Prolia 0,7 %.

V post hoc analizi pri ženskah, starih > 75 let, so pri zdravljenju z zdravilom Prolia ugotovili 62 % relativno zmanjšanje tveganja (1,4 % absolutno zmanjšanje tveganja, p < 0,01).

Učinek na vse klinične zlome

Zdravilo Prolia je znatno zmanjšalo število zlomov po vseh vrstah/skupinah (glejte preglednico 3).

Preglednica 3: Vpliv zdravila Prolia na tveganje kliničnih zlomov v 3-letnem obdobju

	Delež žensk z zlomom (%) ⁺		Absolutno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)	Relativno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)
	Placebo n = 3.906	Zdravilo Prolia n = 3.902		
Katerikoli klinični zlom ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klinični zlom vretenc	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Nevretenčni zlom ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Hujši nevretenčni zlom ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Hujši osteoporotični zlom ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (sekundarna končna točka, vključena v korekcijo za multipla testiranja), ***p ≤ 0,0001

⁺ Pogostnost dogodkov na podlagi Kaplan-Meierjevih ocen po 3 letih.

¹ Vključuje klinične zlome vretenc in nevretenčne zlome.

² Izključuje zlome vretenc, lobanje, obraza, spodnje čeljusti, metakarpalne zlome in zlome prstnic na rokah in nogah.

³ Vključuje zlome medenice, distalne stegenice, proksimalne golenice, reber, proksimalne nadlahtnice, podlakta in kolka.

⁴ Vključuje klinične zlome vretenc, kolka, podlakta in nadlahtnice, kot jih opredeljuje Svetovna zdravstvena organizacija.

Pri ženskah, ki so imele izhodiščno mineralno kostno gostoto stegneničnega vratu ≤ -2,5, je zdravilo Prolia zmanjšalo tveganje nevretenčnih zlomov (35 % relativno zmanjšanje tveganja; 4,1 % absolutno zmanjšanje tveganja, p < 0,001, eksploratorna analiza).

Zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, kolkov in nevretenčnih zlomov je bilo z zdravilom Prolia v 3-letnem obdobju dosledno, ne glede na izhodiščno 10-letno tveganje zlomov.

Vpliv na mineralno kostno gostoto

Zdravljenje z zdravilom Prolia je v primerjavi s placebom po 1, 2 in 3 letih znatno povečalo mineralno kostno gostoto na vseh merjenih kliničnih mestih. Zdravilo Prolia je v 3-letnem obdobju povečalo mineralno kostno gostoto v ledvenem delu hrbtenice za 9,2 %, v celotnem kolku za 6,0 %, v stegneničnem vratu za 4,8 %, v kolčnem trohantru za 7,9 %, v distalni 1/3 koželjnice za 3,5 % in v celotnem telesu za 4,1 % (vsi p < 0,0001).

V kliničnih študijah, ki so raziskovale učinke prenehanja zdravljenja z zdravilom Prolia, se je vrednost mineralne kostne gostote v 18 mesecih po zadnjem odmerku vrnila na približno enako raven kot pred zdravljenjem ter ostala višja kot pri uporabi placeba. Ti podatki kažejo, da je za vzdrževanje učinka zdravila Prolia potrebno stalno zdravljenje. Ponovna uvedba zdravila Prolia je povzročila podobna povečanja mineralne kostne gostote kot po prvi uporabi zdravila Prolia.

Odprta podaljšana študija pri zdravljenju pomenopavzalne osteoporoze

Skupaj 4.550 žensk (2.343 prejemnic zdravila Prolia in 2.207 prejemnic placeba), ki v zgoraj opisani ključni študiji niso izpušile več kot enega odmerka raziskovanega zdravila, in so zaključile obisk študije v 36. mesecu, je privolilo v sodelovanje v nadaljevalni 7-letni multinacionalni, multicentrični, odprti študiji z enim krakom za oceno dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Prolia. V nadaljevalni študiji naj bi vse ženske prejele zdravilo Prolia 60 mg vsakih 6 mesecev, tako kot tudi dnevno kalcij (vsaj 1 g) in vitamin D (vsaj 400 i.e.). Podaljšanje študije je dokončalo skupaj 2.626 bolnic (58 % žensk, vključenih v podaljšanje študije, to je 34 % žensk, ki so bile vključene v ključno študijo).

Bolnicam, ki so se zdravile z zdravilom Prolia do 10 let, se je mineralna gostota kosti v primerjavi z mineralno gostoto na začetku ključne študije povečala za 21,7 % v ledveni hrbtenici, 9,2 % v celotnem kolku, 9,0 % v vratu stegenice, 13,0 % v trohantru in 2,8 % v distalni tretjini koželjnice. Pri bolnicah, zdravljenih 10 let, je bila ob zaključku študije povprečna T-vrednost mineralne gostote kosti v ledvenem delu hrbtenice $-1,3$.

Incidenca zlomov je bila ocenjena kot končna točka varnosti, učinkovitosti v preprečevanju zlomov pa ni možno oceniti zaradi visokega števila prekinitiv in odprtega tipa študije. Pri bolnicah, ki so prejemale zdravljenje z denosumabom 10 let ($n = 1.278$) je bila kumulativna incidenca novih vretenčnih zlomov približno 6,8 %, novih nevretenčnih zlomov pa približno 13,1 %. Bolnice, ki študije zaradi katerega koli razloga niso zaključile, so imele večjo pogostnost zlomov med zdravljenjem.

V nadaljevalni študiji se je pojavilo trinajst zdravih prisojenih primerov osteonekroze čeljustnice in dva zdravih prisojena primera atipičnega zloma stegenice.

Klinična učinkovitost pri moških z osteoporozo

Učinkovitost in varnost zdravila Prolia, uporabljenega enkrat na 6 mesecev v obdobju 1 leta, so raziskali pri 242 moških, starih od 31 do 84 let. Preiskovanci z ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ so bili izključeni iz študije. Vsi moški so vsak dan dobivali dodatke kalcija (vsaj 1.000 mg) in vitamina D (vsaj 800 i.e.).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil odstotek spremembe mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, učinkovitost glede zlomov ni bila ocenjena. Zdravilo Prolia je po 12 mesecih v primerjavi s placebom na vseh merjenih kliničnih mestih značilno povečalo mineralno kostno gostoto: v ledvenem delu hrbtenice za 4,8 %, celotnem kolku za 2,0 %, v stegeničnem vratu za 2,2 %, v kolčnem trohantru za 2,3 %, v distalni 1/3 koželjnice za 0,9 % (vsi $p < 0,05$). Zdravilo Prolia je po 1 letu v primerjavi z izhodiščem povečalo mineralno kostno gostoto v ledvenem delu hrbtenice pri 94,7 % moških. Značilno povečanje mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku, stegeničnem vratu in kolčnem trohantru so opazili pri 6 mesecih ($p < 0,0001$).

Histologija kosti pri ženskah po menopavzi in moških z osteoporozo

Po 1 do 3 letih zdravljenja z zdravilom Prolia so histološko ocenili kosti pri 62 ženskah po menopavzi z osteoporozo ali majhno kostno maso, ki se še niso zdravile za osteoporozo ali ki so prešle s predhodnega zdravljenja z alendronatom. V podštudiji biopsije kosti, opravljene po 24 in/ali 84 mesecih nadaljevalne študije pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, je sodelovalo 59 žensk ($n = 41$ po 24 mesecih, $n = 22$ po 84 mesecih). Histologijo kosti so ocenili tudi pri 17 moških z osteoporozo po 1 letu zdravljenja z zdravilom Prolia. Rezultati biopsije kosti so pokazali normalno kostno arhitekturo in kakovost, brez znakov mineralizacijskih defektov, prepletene kostnine ali fibroze

kostnega mozga. Histomorfometrični izsledki v podaljšanju študije pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, so pokazali, da so se antiresorpcijski učinki zdravila Prolia, merjeni s pogostnostjo aktivacije in hitrostjo tvorbe kosti, ohranili skozi čas.

Klinična učinkovitost in varnost pri bolnikih z izgubljanjem kostnine, povezanim z odtegnitvijo androgenov

Učinkovitost in varnost zdravila Prolia, uporabljenega enkrat na 6 mesecev v obdobju 3 let, so raziskovali pri moških s histološko potrjenim nemetastatskim rakom prostate, zdravljenih z ADT (1.468 moških, starih od 48 do 97 let), ki so imeli večje tveganje zlomov (kar je bilo opredeljeno kot starost > 70 let ali starost < 70 let in T-vrednost mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku ali stegneničnem vratu < -1,0 ali anamneza osteoporotičnega zloma). Vsi moški so vsak dan dobivali dodatke kalcija (vsaj 1.000 mg) in vitamina D (vsaj 400 i.e.).

Zdravljenje z zdravilom Prolia je v 3 letih v primerjavi s placebom na vseh merjenih kliničnih mestih znatno povečalo mineralno kostno gostoto: v ledvenem delu hrbtenice za 7,9 %, v celotnem kolku za 5,7 %, v stegneničnem vratu za 4,9 %, v kolčnem trohantru za 6,9 %, v distalni 1/3 koželjnici za 6,9 % in v celotnem telesu za 4,7 % (vsi $p < 0,0001$). V prospektivno načrtovani eksploratorni analizi so ugotovili znatno povečanje mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku, vratu stegenice in kolčnem trohantru 1 mesec po začetnem odmerku.

Pri zdravljenju z zdravilom Prolia se je izkazalo znatno relativno zmanjšanje novih zlomov vretenc: 85 % (1,6 % absolutno zmanjšanje tveganja) po 1 letu, 69 % (2,2 % absolutno zmanjšanje tveganja) po 2 letih in 62 % (2,4 % absolutno zmanjšanje tveganja) po 3 letih (vsi $p < 0,01$).

Klinična učinkovitost in varnost pri bolnicah z izgubljanjem kostnine, povezanim z adjuvantnim zdravljenjem z zaviralcem aromataze

Učinkovitost in varnost zdravila Prolia enkrat na 6 mesecev v obdobju 2 let so raziskovali pri ženskah z nemetastatskim rakom dojke (252 žensk, starih od 35 do 84 let) in izhodiščno T-vrednostjo mineralne kostne gostote med -1,0 do -2,5 v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku ali stegneničnem vratu. Vse ženske so vsak dan dobivale dodatke kalcija (vsaj 1.000 mg) in vitamina D (vsaj 400 i.e.).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil odstotek spremembe mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice; učinkovitost glede zlomov ni bila ocenjena. Zdravljenje z zdravilom Prolia je po 2 letih v primerjavi s placebom na vseh merjenih kliničnih mestih znatno povečalo mineralno kostno gostoto: v ledvenem delu hrbtenice za 7,6 %, v celotnem kolku za 4,7 %, v stegneničnem vratu za 3,6 %, v kolčnem trohantru za 5,9 %, v distalni 1/3 koželjnici za 6,1 % in v celotnem telesu za 4,2 % (vsi $p < 0,0001$).

Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega s sistemskim glukokortikoidnim zdravljenjem

Učinkovitost in varnost zdravila Prolia so proučevali pri 795 bolnikih (70 % žensk in 30 % moških), starih od 20 do 94 let, zdravljenih s 7,5 mg ali več peroralnega prednizona (ali ekvivalenta) dnevno.

Študija je vključevala dve subpopulaciji: bolnike, ki so zdravljenje s prednizonom ali njegovim ekvivalentom nadaljevali ($\geq 7,5$ mg prednizona dnevno ali ekvivalent tri mesece ali več pred vključitvijo v študijo; $n = 505$), in bolnike, ki so glukokortikoidno zdravljenje začeli ($\geq 7,5$ mg prednizona dnevno ali ekvivalent manj kot tri mesece pred vključitvijo v študijo; $n = 290$). Bolniki so bili randomizirani (1 : 1) na subkutano prejetje 60 mg zdravila Prolia enkrat na vsakih šest mesecev ali dveletno peroralno prejetje 5 mg risedronata enkrat dnevno (aktivna kontrola). Bolniki so dnevno dobivali dodatke kalcija (vsaj 1.000 mg) in vitamina D (vsaj 800 IE).

Vpliv na mineralno kostno gostoto (MKG)

V subpopulaciji, ki je glukokortikoidno zdravljenje nadaljevala, je zdravilo Prolia povzročilo večje povečanje MKG v ledvenem delu hrbtenice v primerjavi z risedronatom po 1 letu (zdravilo Prolia

3,6 %, risedronat 2,0 %, $p < 0,001$) in po 2 letih (zdravilo Prolia 4,5 %, risedronat 2,2 %, $p < 0,001$). V subpopulaciji, ki je glukokortikoidno zdravljenje začela, je zdravilo Prolia povzročilo večje povečanje MKG v ledvenem delu hrbtenice v primerjavi z risedronatom po 1 letu (zdravilo Prolia 3,1 %, risedronat 0,8 %, $p < 0,001$) in po 2 letih (zdravilo Prolia 4,6 %, risedronat 1,5 %, $p < 0,001$).

Poleg tega je zdravilo Prolia pokazalo značilno večje povečanje povprečnega odstotka MKG od izhodiščne vrednosti v primerjavi z risedronatom pri celotnem kolku, stegneničnem vratu in kolčnem trohantru.

Študija ni bila zasnovana tako, da bi pokazala razliko v zlomih. Po 1 letu je bila incidenca novih radioloških zlomov vretenc 2,7 % (denosumab) v primerjavi s 3,2 % (risedronat). Incidenca nevretenčnih zlomov je bila 4,3 % (denosumab) v primerjavi z 2,5 % (risedronat). Po 2 letih sta bili ustrezni števili 4,1 % v primerjavi s 5,8 % za nove radiološke zlome vretenc in 5,3 % v primerjavi s 3,8 % za nevretenčne zlome. Večina zlomov se je pojavila v subpopulaciji, ki je glukokortikoidno zdravljenje nadaljevala.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Prolia za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje izgubljanja kostnine, povezanega s terapevtsko ablacijo spolnih hormonov, in za podskupine pediatrične populacije, mlajše od 2 let, za zdravljenje osteoporoze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanem dajanju odmerka 1,0 mg/kg, ki približno ustreza odobrenemu odmerku 60 mg, je bila izpostavljenost ocenjena na podlagi AUC 78 % tiste po intravenskem dajanju enakega odmerka. Pri dajanju subkutanega odmerka 60 mg je denosumab dosegel najvišjo koncentracijo v serumu (C_{max}) 6 µg/ml (razpon: 1-17 µg/ml) v 10 dneh (razpon: 2-28 dni).

Biotransformacija

Denosumab je naraven imunoglobulin in je tako sestavljen zgolj iz aminokislin in ogljikovih hidratov. Odstranjevanje z jetrnimi presnovnimi mehanizmi zato ni verjetno. Pričakovati je, da njegova presnova in odstranjevanje potekata po poteh očistka imunoglobulinov, ki vodijo v razgradnjo do majhnih peptidov in posameznih aminokislin.

Izločanje

Po doseženi C_{max} je koncentracija v serumu upadala z razpolovnim časom 26 dni (razpon: 6 – 52 dni) v obdobju 3 mesecev (razpon: 1,5 – 4,5 meseca). Šest mesecev po odmerku pri triinpetdesetih odstotkih (53 %) bolnikov niso zaznali merljive koncentracije denosumaba.

Po večkratnem subkutanem dajanju 60 mg vsakih 6 mesecev niso opazili kopičenja ali sprememb farmakokinetike denosumaba skozi čas. Nastajanje protiteles, ki se vežejo na denosumab, ni vplivalo na farmakokinetične lastnosti zdravila, ki so bile pri ženskah in moških podobne. Kaže, da starost (28 – 87 let), rasa in stanje bolezni (majhna kostna masa ali osteoporoza; rak na prostati ali dojki) ne vplivajo pomembno na farmakokinetiko denosumaba.

Opazili so povezanost med večjo telesno maso in manjšo izpostavljenostjo, ocenjeno z AUC in C_{max} . Vendar ta trend ne velja za klinično pomembnega: farmakodinamični učinki, ocenjeni z označevalci presnove kostnega tkiva in povečanja mineralne kostne gostote, so bili namreč primerljivi pri zelo različnih telesnih masah.

Linearnost/Nelinearnost

Rezultati študij za določanje optimalnih odmerkov so pokazali nelinearno od odmerka odvisno farmakokinetiko denosumaba, z očistkom, ki je bil manjši pri višjih odmerkih oziroma koncentracijah zdravila, izpostavljenost zdravilu pri odmerjanju 60 mg ali več pa se je povečevala približno sorazmerno z višino odmerka.

Okvara ledvic

V študiji 55 bolnikov z različno stopnjo delovanja ledvic, vključno z bolniki na dializi, stopnja okvare ledvic ni vplivala na farmakokinetiko denosumaba.

Okvara jeter

Specifičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter ni bilo. Na splošno se monoklonska protitelesa ne odstranijo z jetrnimi presnovnimi mehanizmi. Ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko denosumaba.

Pediatrična populacija

Farmakokinetičnih značilnosti pri pediatrični populaciji niso ocenjevali.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Odmerki denosumaba, ki so povzročili od 100- do 150-krat večjo sistemsko izpostavljenost kot priporočeni odmerek za človeka, v študijah toksičnosti enkratnega in ponavljajočih se odmerkov pri opicah cynomolgus niso vplivali na kardiovaskularno fiziologijo ali na plodnost samcev in samic; prav tako niso povzročili specifičnih toksičnih učinkov na ciljnih organih.

Standardni testi za preučevanje genotoksičnega potenciala denosumaba niso bili opravljeni, ker takšni testi za to molekulo niso pomembni. Vendar glede na značilnosti denosumaba ni verjetno, da bi bil genotoksičen.

Kancerogenega potenciala denosumaba v dolgoročnih študijah na živalih niso ocenili.

V predkliničnih študijah pri knockout miših brez RANK ali RANKL, so ugotovili motnjo razvoja bezgavk pri plodu. Prav tako so pri knockout miših brez RANK ali RANKL opazili odsotnost laktacije zaradi zavrtja dozorevanja mlečnih žlez (razvoj lobulo-alveolarnih žlez med brejstjo).

V študiji opic cynomolgus, ki so prejemale denosumab med obdobjem, ki ustreza prvemu trimesečju nosečnosti, tako, da je bila izpostavljenost glede na AUC 99-krat večja kot odmerek pri človeku (60 mg vsakih 6 mesecev), ni bilo znakov škodljivosti za mater ali plod. V tej študiji niso pregledali bezgavk pri plodih.

V drugi študiji opic cynomolgus, ki so med nosečnostjo prejemale toliko denosumaba, da je bila izpostavljenost glede na AUC 119-krat večja kot z odmerkom za človeka (60 mg vsakih 6 mesecev), so ugotovili več mrtvorojenosti in večjo poporodno umrljivost, nenormalno rast kosti, ki je povzročila manjšo moč kosti, zmanjšano hematopoezo in neuravnanost zob, odsotnost perifernih bezgavk in upočasnjeno neonatalno rast. Ravni odmerka brez ugotovljenih neželenih učinkov niso ugotovili. Med 6-mesečnim obdobjem po rojstvu so se kostne spremembe popravile in vpliva na izraščanje zob ni bilo. Toda vpliv na bezgavke in neuravnanost zob je ostal, pri eni živali pa so ugotovili minimalno do zmerno mineralizacijo v več tkivih (povezanost z zdravljenjem je negotova). Znakov škodljivosti za samice-matere pred porodom ni bilo; neželeni učinki za samice-matere so se v redkih primerih pojavili med porodom. Razvoj mlečnih žlez pri samicah-materah je bil normalen.

V predkliničnih študijah kakovosti kosti pri opicah, ki so dolgoročno dobivale denosumab, je bilo zmanjšanje kostne preнове povezano z večjo čvrstostjo kosti in njihovo normalno histologijo. Pri

ovariektomiranih opicah, ki so dobivale denosumab, se je koncentracija kalcija prehodno zmanjšala, koncentracija paratiroidnega hormona pa prehodno zvečala.

Pri mišjih samcih z genskoinženirsko doseženim izražanjem huRANKL (t. i. knock-in miši), ki so jim povzročili transkortikalni zlom, je denosumab v primerjavi s primerjalnimi živalmi upočasnil odstranjevanje hrustanca in preoblikovanje kalusa, biomehanična čvrstost pa ni bila prizadeta.

Knockout miši (glejte poglavje 4.6) brez RANK oz. RANKL so imele manjšo telesno maso, upočasnjeno rast kosti in niso jim izrasli zobje. Pri novoscotenih podganah je bilo zavrtje RANKL (ki je cilj zdravljenja z denosumabom) z velikimi odmerki skupka osteoprotegerina, vezanega na Fc (OPG-Fc), povezano z zavrtjem rasti kosti in izraščanja zob. Pri tem modelu so bile te spremembe po prenehanju odmerjanja zaviralcev RANKL delno reverzibilne. Pri adolescentnih primatih, ki so dobivali denosumab v odmerkih 27- in 150-kratne (odmerek 10 in 50 mg/kg) klinične izpostavljenosti, so ugotovili nenormalne rastne ploščice. Zdravljenje z denosumabom torej lahko prizadene rast kosti pri otrocih z odprtimi ravnimi ploščicami in lahko zavre izraščanje zob.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Ledocet*

Natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)*

Sorbitol (E420)

Polisorbat 20

Voda za injekcije

*Acetatni pufer nastane z mešanjem očetne kisline z natrijevim hidroksidom

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Ko vzamete zdravilo Prolia iz hladilnika, ga lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 30 dni v originalnem vsebniku. Uporabiti ga morate v 30 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

En mililiter raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, izdelani iz stekla tipa I in opremljeni z nerjavno jekleno iglo številka 27, s ščitnikom igle ali brez njega.

Velikost pakiranja z eno napolnjeno injekcijsko brizgo v pretisnem omotu (napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle ali brez njega) ali nepretisnem pakiranju (samo napolnjena injekcijska brizga brez ščitnika igle).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

- Raztopino je treba pred injiciranjem pregledati. Raztopine ne smete injicirati, če vsebuje delce, če je motna ali obarvana.
- Ne stresajte.
- Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da napolnjena injekcijska brizga pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25 °C), zdravilo pa je treba injicirati počasi.
- Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. maj 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 16. januar 2020

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev biološke učinkovine

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti uvedbo opozorilne kartice za bolnika v zvezi z osteonekrozo čeljustnice.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO

1. IME ZDRAVILA

Prolia 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
denosumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mg denosumaba (60 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Ledocet, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 20, voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

Ena napolnjena injekcijska brizga z avtomatičnim ščitnikom za iglo.

Ena napolnjena injekcijska brizga.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

za subkutano uporabo

Pomembno: Pred rokovanjem z napolnjeno injekcijsko brizgo preberite priloženo navodilo.

Ne stresajte.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/618/001 1 napolnjena injekcijska brizga (v pretisnem omotu)
EU/1/10/618/002 1 napolnjena injekcijska brizga (brez pretisnega omota)
EU/1/10/618/003 1 napolnjena injekcijska brizga s ščitnikom igle (v pretisnem omotu)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Prolia

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA V PRETISNEM OMOTU

1. IME ZDRAVILA

Prolia 60 mg injekcija
denosumab

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amgen Europe B.V.

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

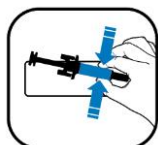
EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

s.c.



PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO (NE V PRETISNIH OMOTIH)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prolia 60 mg injekcija
denosumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO S ŠČITNIKOM IGLE ALI BREZ NJEGA (V PRETISNIH OMOTIH)

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Prolia 60 mg
denosumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

BESEDILO KARTICE Z OPOMNIKOM (priložena v pakiranju)

Prolia 60 mg injekcija
denosumab

s.c.

Naslednje injiciranje čez 6 mesecev:

Zdravilo Prolia morate uporabljati toliko časa, kot vam predpiše zdravnik.

Amgen Europe B.V.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Prolia 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi denosumab

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Prolia.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Prolia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Prolia
3. Kako uporabljati zdravilo Prolia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Prolia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Prolia in za kaj ga uporabljamo

Kaj je zdravilo Prolia in kako deluje

Zdravilo Prolia vsebuje denosumab. Denosumab je beljakovina (monoklonsko protitelo), ki ovira delovanje neke druge beljakovine in tako zdravi izgubljanje kostne mase in osteoporozo. Zdravljenje z zdravilom Prolia okrepi kosti in zmanjša verjetnost zlomov.

Kost je živo tkivo in se ves čas obnavlja. Estrogen pomaga ohranjati zdrave kosti. Po menopavzi se koncentracija estrogena zmanjša, kar lahko povzroči krhke kosti z manjšo kostno maso. Končna posledica je lahko bolezen, ki jo imenujemo osteoporozo. Osteoporozo se lahko pojavi tudi pri moških, in sicer iz številnih razlogov, med katerimi sta staranje in/ali nizka koncentracija moškega hormona testosterona. Pojavi se lahko tudi pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide. Številni bolniki z osteoporozo nimajo simptomov, a jih kljub temu ogrožajo zlomi kosti, zlasti hrbtenice, kolkov in zapestij.

Izgubljanje kostne mase lahko povzročijo tudi operacija ali zdravila, ki preprečijo nastajanje estrogena ali testosterona in se uporabljajo za zdravljenje raka na dojki ali raka na prostati. Kost postanejo šibkejša in se lažje zlomijo.

Kaj zdravimo z zdravilom Prolia

Z zdravilom Prolia zdravimo:

- osteoporozo pri ženskah po menopavzi (postmenopavzalno) in moških, ki imajo povečano tveganje zlomov (zlomljenih kosti), tako da se zmanjša tveganje zlomov hrbtenice, nehrbteničnih zlomov in zlomov kolka,
- izgubljanje kostne mase, ki nastane zaradi manjše koncentracije hormonov (testosterona) kot posledica operacije ali zdravljenja z zdravili pri bolnikih z rakom na prostati,
- izgubljanje kostne mase, ki nastane zaradi dolgotrajnega glukokortikoidnega zdravljenja, pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje zlomov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Prolia

Ne uporabljajte zdravila Prolia

- če imate nizko koncentracijo kalcija v krvi (hipokalcemijo).
- če ste alergični na denosumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Prolia se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Med zdravljenjem z zdravilom Prolia se lahko pojavi okužba kože s simptomi, kot je otekel, pordel predel kože, najpogosteje nastane na goleni, ki je vroč in občutljiv (celulitis) in ga lahko spremljajo znaki zvišane telesne temperature. Zdravniku morate takoj povedati, če se vam pojavi kateri koli od teh znakov.

Med zdravljenjem z zdravilom Prolia morate jemati dodatke kalcija in vitamina D. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Med prejetjem zdravila Prolia imate lahko nizko koncentracijo kalcija v krvi. Zdravniku morate takoj povedati, če opazite katerega koli od naslednjih znakov: spazme, trzanje ali krče v mišicah in/ali omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust in/ali napade krčev, zmedenost ali izgubite zavest.

Zdravniku morate tudi povedati, če imate ali ste kdaj imeli resne težave z ledvicami, ledvično odpoved ali ste potrebovali dializo ali jemljete zdravila, imenovana glukokortikoidi (kot sta prednizolon ali deksametazon), ker to lahko poveča vaše tveganje za pojav nizke vrednosti kalcija v krvi, če ne jemljete dodatkov kalcija.

Težave z usti, zobmi ali čeljustnico

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Prolia za osteoporozo, so redko (pojavi se pri največ 1 od 1.000 bolnikov) poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnice (odmiranje kosti v čeljusti). Tveganje za osteonekrozo čeljustnice se poveča pri bolnikih, ki se zdravijo dlje časa (pojavi se lahko pri največ 1 od 200 bolnikov, če so bili zdravljeni 10 let). Osteonekroza čeljustnice se lahko pojavi tudi po končanju zdravljenja. Pomembno si je prizadevati, da bi preprečili nastanek osteonekroze čeljustnice, ker gre za stanje, ki lahko boli in ga je težko zdraviti. Da boste zmanjšali tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice, upoštevajte naslednje previdnostne ukrepe:

Preden dobite zdravilo, morate zdravniku ali medicinski sestri (zdravstvenemu delavcu) povedati, če:

- imate kakšne težave v ustih ali z zobmi kot na primer slabo zdravje zob, bolezen dlesni ali predvideno izdrtje zob,
- niste deležni redne zobozdravstvene oskrbe ali dlje časa niste opravili zobozdravniškega pregleda,
- ste kadilec (to lahko poveča tveganje za zobozdravstvene težave),
- ste predhodno dobivali zdravilo iz skupine bisfosfonatov (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje kostnih bolezni),
- jemljete zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon),
- imate raka.

Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Prolia opravite zobozdravniški pregled.

Med zdravljenjem morate vzdrževati dobro ustno higieno in opravljati redne zobozdravniške preglede. Če imate zobno protezo, morate preveriti, da se dobro prilega. Če se trenutno zdravite pri

zobozdravniku ali imate predviden kirurški poseg v ustni votlini (npr. izdrtje zob), obvestite svojega zdravnika o zobnem zdravljenju, svojemu zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Prolia.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če se vam pojavijo težave z usti ali zobmi, kot so manjanje zob, bolečina ali oteklina, razjede, ki se ne celijo, ali izcedek, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnice.

Neobičajni zlomi stegenice

Pri nekaterih bolnikih so se med zdravljenjem z zdravilom Prolia pojavili neobičajni zlomi stegenice. Če se vam med zdravljenjem z zdravilom Prolia pojavi nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravila Prolia se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

Druga zdravila in zdravilo Prolia

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če se zdravite z drugim zdravilom, ki vsebuje denosumab.

Zdravila Prolia ne smete jemati skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje denosumab.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Prolia ni preizkušeno pri nosečnicah. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Če ste noseči, uporaba zdravila Prolia ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Prolia in vsaj še 5 mesecev po koncu zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Prolia ali manj kot 5 mesecev po koncu zdravljenja z zdravilom Prolia, o tem obvestite svojega zdravnika.

Ni znano, ali se zdravilo Prolia izloča v materino mleko. Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojiti. Na podlagi upoštevanja koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Prolia za vas vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi, ali prenehati z dojenjem ali prenehati z jemanjem zdravila Prolia.

Če med zdravljenjem z zdravilom Prolia dojite, o tem obvestite zdravnika.

Preden vzamete katero koli zdravilo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Prolia nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Prolia vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola v enem ml raztopine.

Zdravilo Prolia vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 60 mg, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Prolia

Priporočeni odmerek je ena napolnjena injekcijska brizga s 60 mg, ki se vsakih 6 mesecev daje kot enkratna injekcija pod kožo (subkutano). Najprimernejši mesti za injiciranje sta zgornji del stegen in trebuh. Oseba, ki za vas skrbi, lahko uporabi tudi zunanjo stran vašega nadlaktka. Glede datuma morebitnega naslednjega injiciranja se posvetujte s svojim zdravnikom. Vsako pakiranje zdravila Prolia vsebuje kartico z opomnikom, ki jo je mogoče odstraniti s škatle in jo uporabiti za evidenco o datumu naslednjega injiciranja.

Med zdravljenjem z zdravilom Prolia morate jemati dodatke kalcija in vitamina D. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Zdravnik lahko presodi, da je najbolje, če si zdravilo Prolia injicirate sami oz. vam ga injicira oseba, ki za vas skrbi. Zdravnik ali drugo zdravstveno osebje bodo vam (ali osebi, ki za vas skrbi) pokazali, kako uporabljati zdravilo Prolia. Za navodila o injiciranju zdravila Prolia preberite poglavje na koncu tega navodila za uporabo.

Ne stresajte.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Prolia

Če ste izpustili odmerek zdravila Prolia, morate injekcijo dobiti čim prej. Nato morate injekcije dobivati na 6 mesecev od datuma zadnje injekcije.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Prolia

Da vam bo zdravljenje čim bolj koristilo pri zmanjšanju tveganja zlomov, morate zdravilo Prolia uporabljati toliko časa, kot vam predpiše zdravnik. Ne prenehajte z zdravljenjem, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Občasno se lahko pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Prolia, pojavijo okužbe kože (predvsem celulitis). **Zdravniku morate nemudoma povedati**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Prolia pojavi kateri od naslednjih simptomov: otekel, pordel predel kože, najpogosteje nastane na goleni, ki je vroč in občutljiv in ga lahko spremljajo znaki zvišane telesne temperature.

Redko se lahko bolnikom, ki prejemajo zdravilo Prolia, pojavijo bolečine v ustih in/ali čeljusti, oteklost ali razjede v ustih ali na čeljusti, ki se ne celijo, izcedek, omrtvičenost ali občutek teže v čeljusti, ali majanje zoba. To so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroze). **Zdravniku in zobozdravniku takoj povejte**, če se vam takšni znaki pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Prolia ali po končanju zdravljenja.

Redko imajo lahko bolniki, ki prejemajo zdravilo Prolia, nizko koncentracijo kalcija v krvi (hipokalcemija). Znaki tega so spazmi, trzljaji ali krči v mišicah in/ali omrtvelost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okoli ust in/ali napadi krčev, zmedenost ali izguba zavesti. Če kaj od naštetega velja za vas, to **takoj povejte zdravniku**. Nizek kalcij v krvi lahko povzroči tudi motnjo srčnega ritma, imenovano podaljšanje QT, ki je vidna na elektrokardiogramu (EKG).

Redko se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Prolia, pojavijo neobičajni zlomi stegenice. **Posvetujte se z zdravnikom**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Prolia pojavi nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu, kajti to je lahko zgoden znak možnega zloma stegenice.

Redko se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Prolia, pojavijo alergijske reakcije. Simptomi vključujejo otekanje obraza, ustnic, jezika, grla ali drugih delov telesa, izpuščaj, srbenje ali koprivnico na koži, piskajoče dihanje ali oteženo dihanje. **Zdravniku povejte**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Prolia pojavi kateri koli od teh simptomov.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki je včasih huda
- bolečina v rokah ali nogah (bolečina v udih)

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- boleče uriniranje, pogosto uriniranje, kri v urinu, nezmožnost zadrževanja urina
- okužba zgornjih dihal
- bolečine, mravljinčenje ali omtvelost, ki se širi navzdol po nogi (išias)
- zaprtost
- nelagodje v trebuhu
- izpuščaj
- kožno obolenje s srbenjem, pordelostjo in/ali suhostjo (ekcem)
- izguba las in dlak (alopecija)

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- zvišana telesna temperatura, bruhanje in bolečine ali nelagodje v trebuhu (divertikulitis)
- okužba ušesa
- izpuščaj, ki se lahko pojavi na koži, ali razjede v ustih (z zdravilom povezane lihenoidne erupcije)

Zelo redki neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov):

- alergijske reakcije, ki lahko poškodujejo krvne žile, večinoma v koži (npr. vijolične ali rjavkastordeče lise, koprivnica ali rane na koži (preobčutljivostni vaskulitis).

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- V primeru pojava bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Prolia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vsebnik shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred injiciranjem lahko napolnjeno injekcijsko brizgo pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko brizga enkrat doseže sobno temperaturo (do 25 °C), jo morate uporabiti v 30 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Prolia

- Učinkovina je denosumab. Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mg denosumaba (60 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so ledocet, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 20 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Prolia in vsebina pakiranja

Zdravilo Prolia je bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina za injiciranje, ki je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi, pripravljene za uporabo.

Eno pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo s ščitnikom za iglo.

Eno pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Proizvajalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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 Vilnius filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά ΕΠΕ.
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

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius 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 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

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 (Northern Ireland)

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

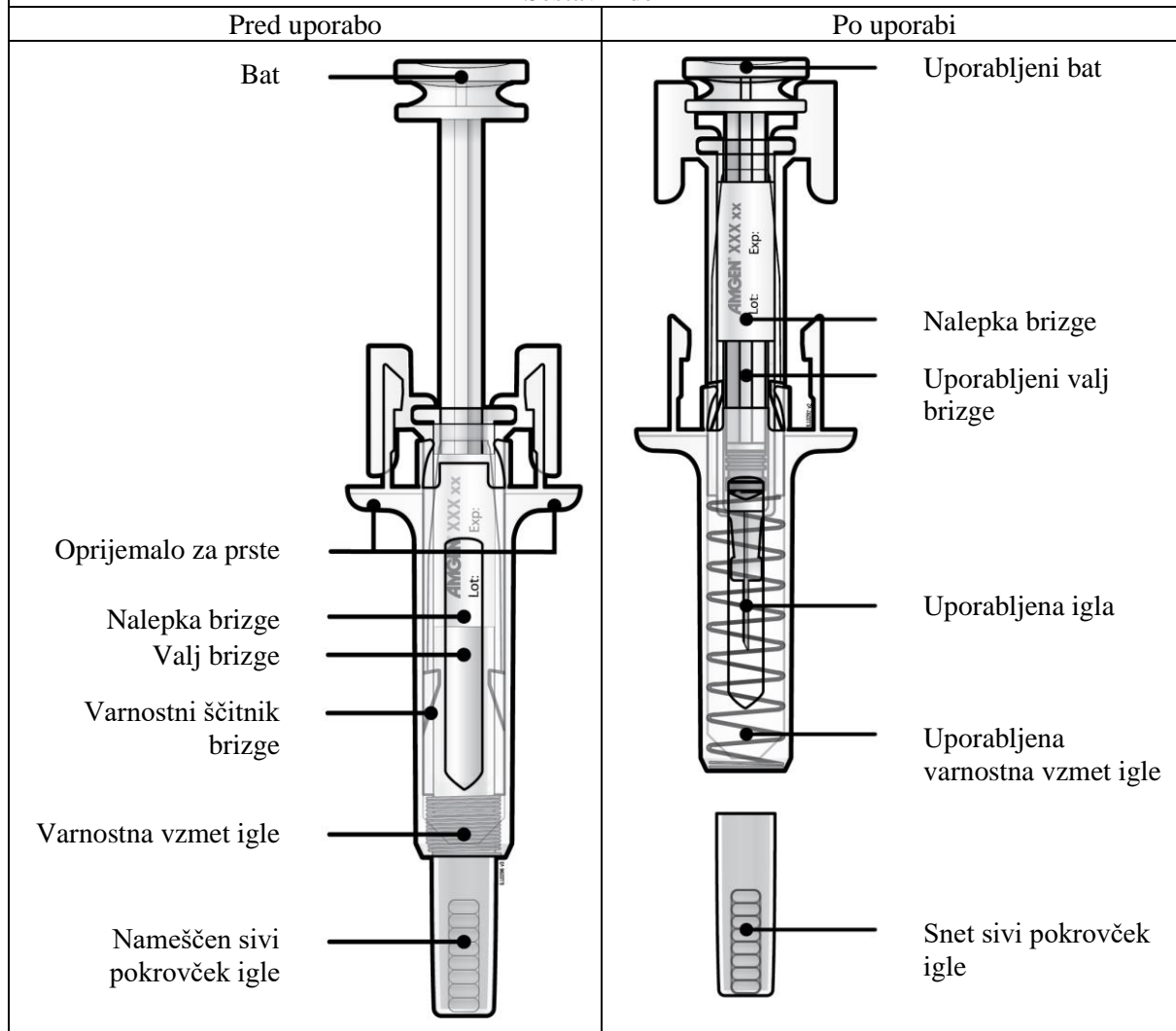
Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu/>

Navodilo za uporabo:

Sestavni deli



Pomembno

Pred uporabo zdravila Prolia v napoljnjeni injekcijski brizgi z avtomatskim ščitnikom igle preberite te pomembne informacije:

- Pomembno je, da si injekcij ne poskušate dajati sami, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali zdravstveni delavec.
- Zdravilo Prolia se daje kot injekcija v tkivo tik pod kožo (subkutano injiciranje).
- ✗ **Ne odstranite** sivega pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
- ✗ **Ne uporabite** napolnjene injekcijske brizge, če je ta pred tem padla na trdo površino. Uporabite novo napolnjeno injekcijsko brizgo in se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.
- ✗ **Ne poskušajte** aktivirati napolnjene injekcijske brizge pred injiciranjem.
- ✗ **Ne poskušajte** odstraniti prozornega varnostnega ščitnika z napolnjene injekcijske brizge.

Če imate kakšna vprašanja, se obrnite na svojega zdravnika ali zdravstvenega delavca.

1. korak: Priprava

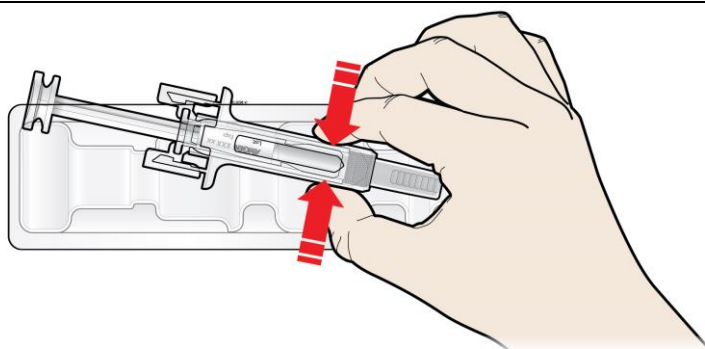
A Vzemite podlogo z napolnjeno injekcijsko brizgo iz pakiranja in pripravite opremo, potrebno za injiciranje: alkoholne zložence, kosem vate ali zloženc gaze, obliž in vsebnik za ostre odpadke (ni priloženo).

Da injiciranje ne bo neprijetno, pustite napolnjeno injekcijsko brizgo približno 30 minut pred injiciranjem na sobni temperaturi. Temeljito si umijte roke z milom in vodo.

Novo napolnjeno injekcijsko brizgo in ostalo opremo položite na čisto, dobro osvetljeno delovno površino.

- ✗ **Ne poskušajte** ogrevati brizge z viri toplote kot sta vroča voda ali mikrovalovna pečica.
- ✗ Napolnjene injekcijske brizge **ne puščajte** izpostavljene neposredni sončni svetlobi.
- ✗ Napolnjene injekcijske brizge **ne stresajte**.
- **Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte nedosegljivo otrokom!**

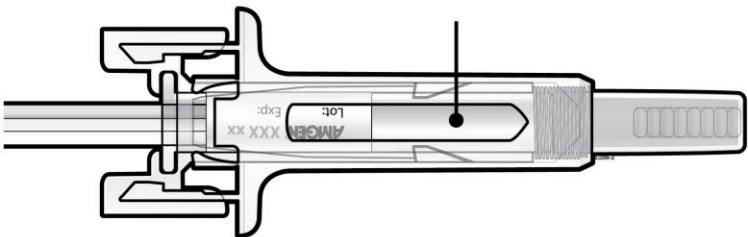
B Odprite podlogo, tako da z nje odlepите pokrovno folijo. Napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz podloge tako, da jo primete za njen varnostni ščitnik.

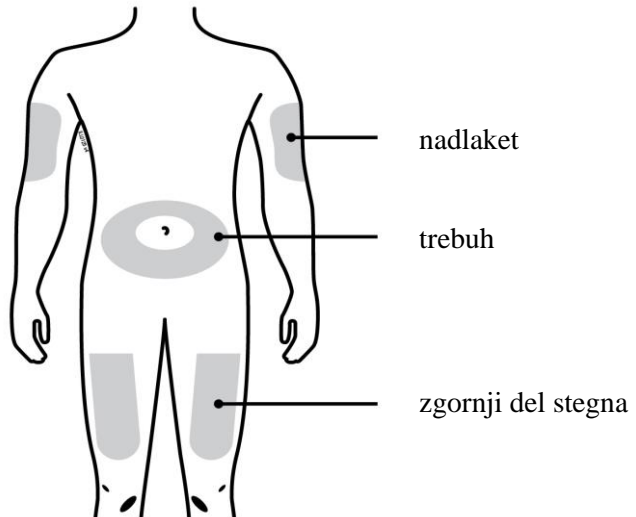


Primite tukaj

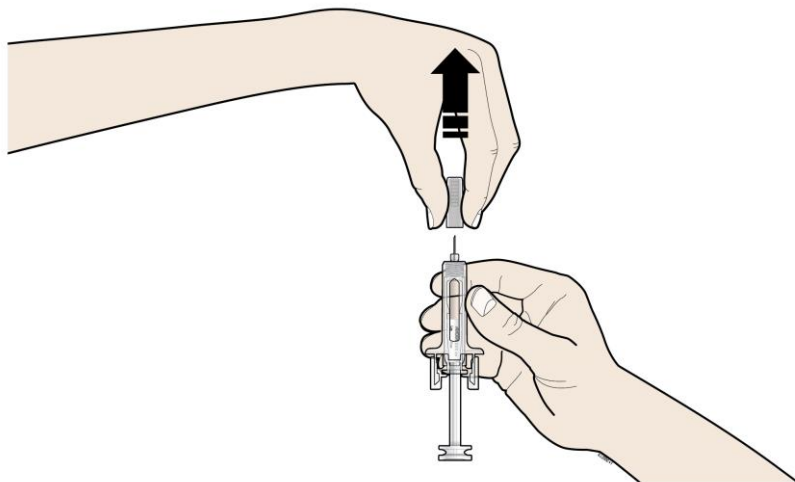
Zaradi varnosti:

- ✗ **Ne primite** brizge za bat.
- ✗ **Ne primite** brizge za sivi pokrovček igle.

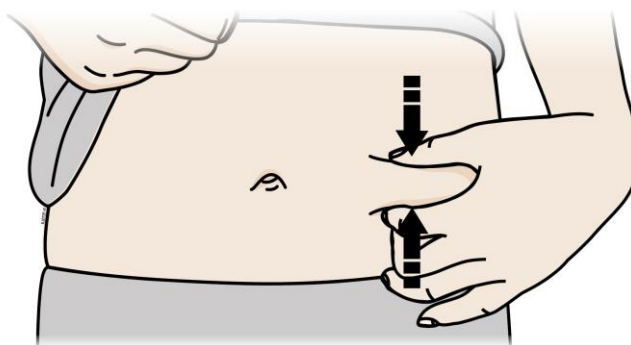
C	Preglejte zdravilo in napolnjeno injekcijsko brizgo.
<p style="text-align: center;">zdravilo</p> 	
<p>✘ Napolnjene injekcijske brizge ne uporabite, če:</p> <ul style="list-style-type: none"> • je zdravilo motno ali so v njem delci. Biti mora bistra, brezbarvna do rahlo rumena raztopina, • se kateri koli del zdi počen ali zlomljen, • sivi pokrovček igle manjka ali ni trdno nameščen, • je že pretekel zadnji dan meseca, navedenega v datumu izteka roka uporabnosti, ki je natisnjen na nalepki. <p>V vsakem od teh primerov se posvetujte s svojim zdravnikom ali zdravstvenim delavcem.</p>	

2. korak: Pripravite se	
A	Temeljito si umijte roke. Pripravite in očistite mesto za injiciranje.
	
<p>Zdravilo lahko injicirate v:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgornji del stegna. • trebuh, razen v predelu 5 cm okrog popka. • zunanji del nadlakta (le v primeru, če vam injekcijo da kdo drug). <p>Mesto injiciranja očistite z alkoholnim zložencem. Pustite, da se koža posuši.</p> <p>✘ Pred injiciranjem se ne dotikajte mesta injiciranja.</p> <p>! Ne injicirajte v predele, kjer je koža občutljiva, podpluta, pordela ali trda. Izognite se injiciranju v predele, kjer so brazgotine ali strije.</p>	

B Previdno potegnite sivi pokrovček igle naravnost z nje in proč od vašega telesa.



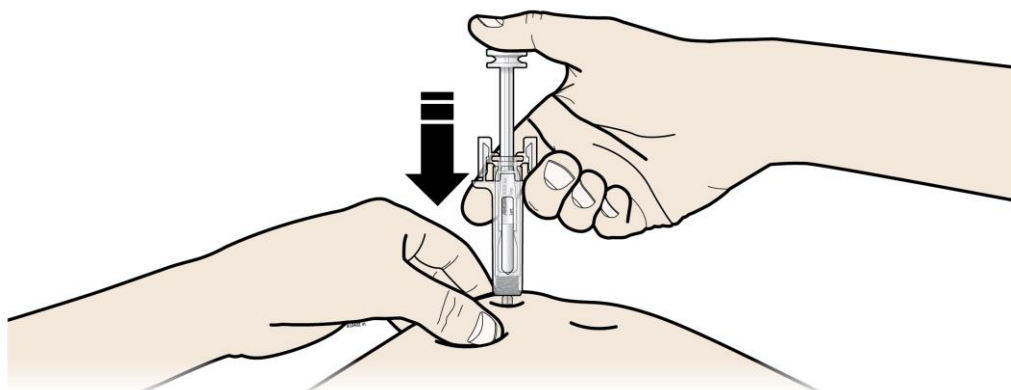
C Stisnite mesto injiciranja, da boste ustvarili trdno površino.



Pomembno je, da držite kožo med injiciranjem stisnjeno.

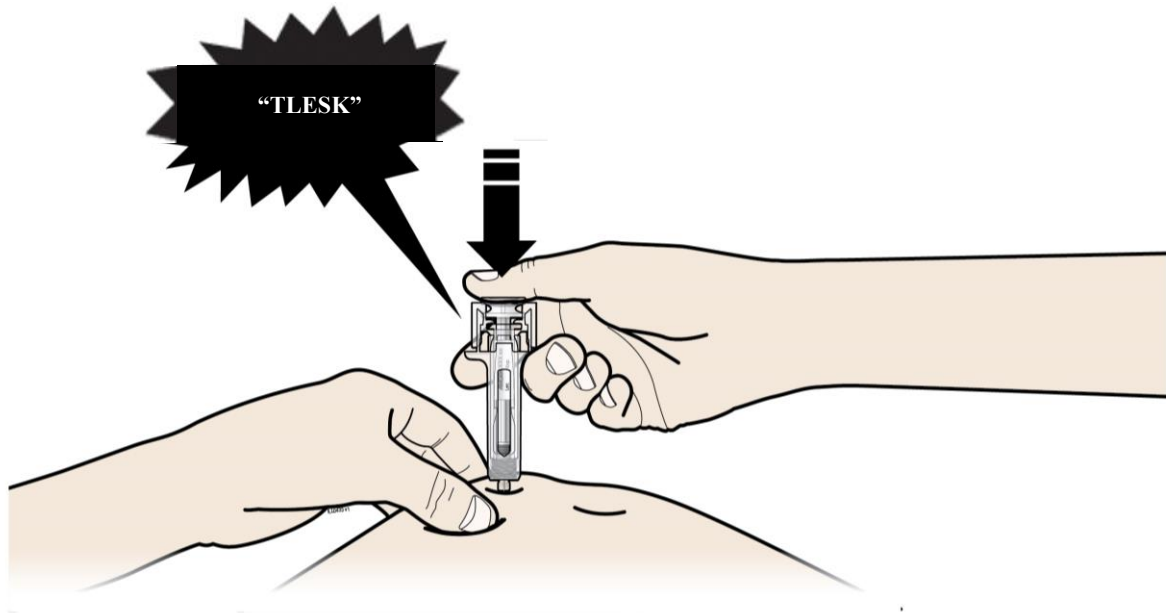
3. korak: Injiciranje

A Držite kožno gubo. ZABODITE iglo v kožo.



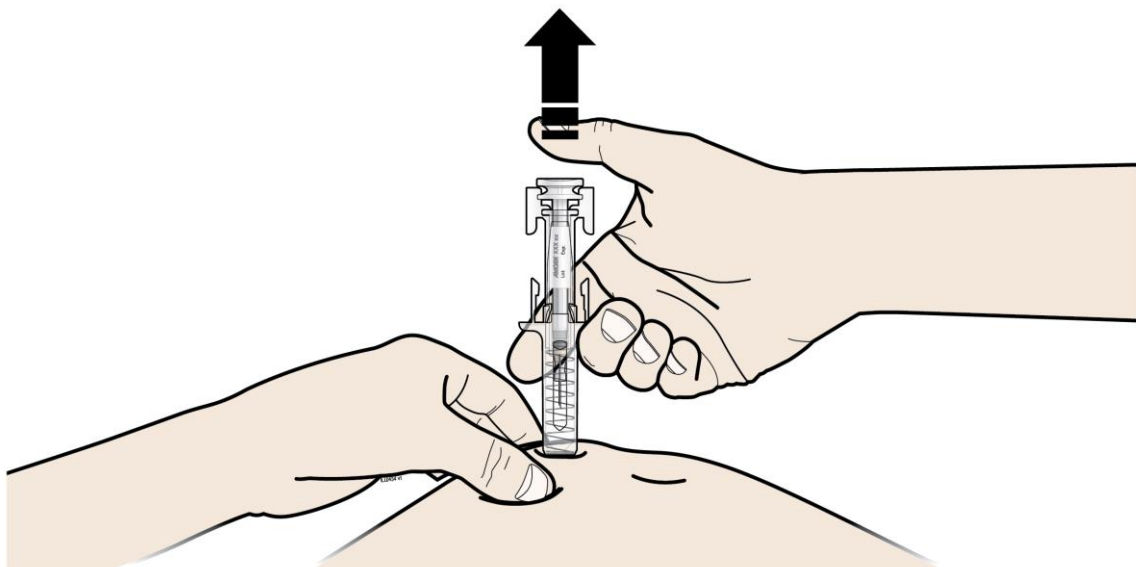
✘ Ne dotikajte se očiščenega predela kože.

B POTISKAJTE bat počasi in s stalnim pritiskom povsem do konca, dokler ne začutite ali zaslišite "tlesk".



Pomembno je, da potisnete vse do "tleska", saj le tako injicirate celotni odmerek.

C DVIGNITE palec. Potem brizgo ODMAKNITE s kože.

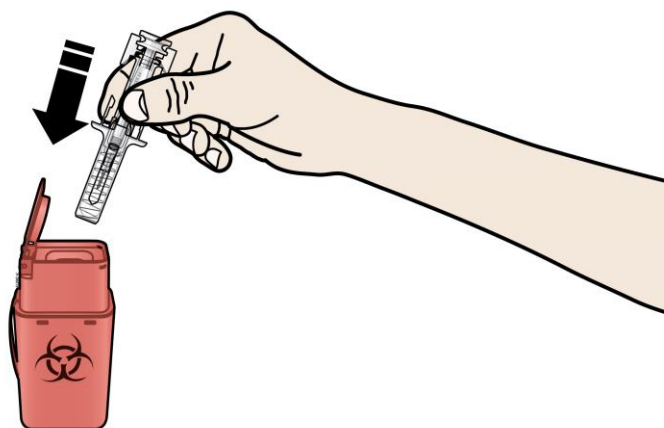


Ko boste bat sprostili, bo varnostni ščitnik injekcijske brizge varno pokril injekcijsko iglo.

✘ Sivega pokrovčka igle **ne nameščajte** nazaj na uporabljeno injekcijsko brizgo.

4. korak: **Zaključek**

A | Zavrzite uporabljeno injekcijsko brizgo in drugo opremo v vsebnik za ostre odpadke.



Zdravila morate zavreči v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

Brizgo in vsebnik za ostre odpadke shranjujte nedosegljivo otrokom!

- ✘ Napolnjene injekcijske brizge **ne smete** uporabiti znova.
- ✘ Napoljenih injekcijskih brizg **ne smete** reciklirati ali jih zavreči med gospodinjske odpadke.

B | Preglejte mesto injiciranja.

Če opazite kri, na mesto injiciranja pritisnite s kosom vate ali zložencem gaze. Mesta injiciranja **ne drgnite**. Če je potrebno, namestite obliž.

Navodila za injiciranje zdravila Prolia v napolnjeni injekcijski brizgi

To poglavje obsega informacije o uporabi napolnjene injekcijske brizge zdravila Prolia. **Pomembno je, da vi ali oseba, ki za vas skrbi, ne injicirate zdravila, dokler vas tega ne nauči zdravnik ali drugo zdravstveno osebje.** Vedno si umijte roke pred injiciranjem. Če imate vprašanja o injiciranju zdravila, se za pomoč obrnite na zdravnika ali drugo zdravstveno osebje.

Preden začnete

Pred uporabo napolnjene injekcijske brizge natančno preberite vsa navodila.

NE uporabite napolnjene injekcijske brizge, če je bil njen pokrovček odstranjen.

Kako uporabiti napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Prolia?

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Prolia v napolnjeni injekcijski brizgi, da si ga boste injicirali tik pod kožo (subkutano). Injicirati morate celotno vsebino (1 ml) napolnjene injekcijske brizge Prolia in injicirati jo morate enkrat vsakih 6 mesecev, kot vam je naročil zdravnik.

Oprema:

Za injiciranje boste potrebovali:

1. novo napolnjeno injekcijsko brizgo zdravila Prolia
2. alkoholne zložence ali podobno.

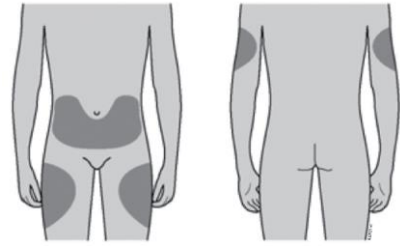
Kaj morate storiti, preden zdravilo Prolia injicirate pod kožo

1. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo iz hladilnika.
NE prijemajte napolnjene injekcijske brizge za bat ali pokrovček igle. S tem jo lahko poškodujete.
2. Napolnjeno injekcijsko brizgo lahko pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo.
Tako bo injiciranje manj neprijetno.
NE ogrevajte zdravila kako drugače, npr. v mikrovalovni pečici ali vroči vodi.
NE izpostavljajte brizge neposredni sončni svetlobi.
3. Napolnjene injekcijske brizge **NE** stresajte.
4. **NE** odstranite pokrovčka igle z napolnjene injekcijske brizge, dokler niste pripravljeni za injiciranje.
5. Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki napolnjene injekcijske brizge (EXP).
NE uporabite je, če je že pretekel zadnji dan navedenega meseca.
6. Preverite videz zdravila Prolia. Biti mora bistra, brezbarvna do rumenkasta raztopina. Raztopine ne smete injicirati, če vsebuje delce, če je obarvana ali motna.
7. Poiščite primerno, dobro osvetljeno, čisto površino. Vso opremo položite tako, da jo boste imeli na dosegu roke.
8. Temeljito si umijte roke.

Kam injicirati zdravilo?

Najprimernejši mesti za injiciranje sta zgornji del stegen in trebuh.

Oseba, ki za vas skrbi, lahko zdravilo injicira tudi v zadnjo stran nadlaktov.



Kako dati injekcijo?

1. Uporabite alkoholni zloženec in z njim razkužite kožo.

2. Da ne boste zvili igle, previdno snemite pokrovček igle naravnost z nje, ne da bi ga upogibali, tako kot prikazujeta sliki 1 in 2. **NE** dotikajte se igle in ne pritiskajte bata.

3. V napolnjeni injekcijski brizgi boste morda opazili majhen zračni mehurček. Tega mehurčka vam pred injiciranjem ni treba odstraniti. Injiciranje raztopine z mehurčkom zraka je neškodljivo.

4. Primite kožo med palec in kazalec, ne da bi jo stiskali. Zabodite iglo do konca v kožo, kot vam je pokazal zdravnik ali drugo zdravstveno osebje.

5. **S počasnim** in stalnim pritiskom potiskajte bat; kožo še naprej držite s prstoma. Potisnite bat povsem do konca, dokler gre, da boste injicirali **vsoto raztopino**.

6. Izvlecite iglo in kožo spustite.

7. Če opazite kapljico krvi, jo lahko previdno popivnate s kosmo vate ali papirnati robčkom. Mesta injiciranja ne drgnite. Če je treba, lahko mesto injiciranja pokrijete z obližem.

8. Vsako napolnjeno injekcijsko brizgo uporabite samo za eno injiciranje. **NE** uporabljajte preostanka zdravila Prolia, ki ostane v brizgi.

Ne pozabite: Če imate kakršne koli težave, prosite za pomoč in nasvet zdravnika ali drugo zdravstveno osebje.

Odlaganje uporabljenih brizg

- **NE** nameščajte pokrovčka nazaj na uporabljene igle.
- Uporabljene brizge shranjujte nedosegljive otrokom.
- Uporabljeno brizgo je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

