

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Prolia 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

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

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

### Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola u jednom ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

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

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

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

### **4.2 Doziranje i način primjene**

#### Doziranje

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

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

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

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

### *Starije osobe (dob $\geq 65$ )*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

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

### *Oštećenje funkcije jetre*

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

### *Pedijatrijska populacija*

Prolija se ne smije primjenjivati u djece u dobi  $< 18$  godina zbog sigurnosnih rizika od ozbiljne hiperkalcijemije te moguće inhibicije rasta kosti i nicanja zubi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Trenutačno dostupni podaci za djecu u dobi od 2 do 17 godina opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2.

### Način primjene

Za supkutranu primjenu.

Injekcije bi trebala davati osoba primjereno obučena za davanje injekcija.

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

Hipokalcijemija (vidjeti dio 4.4).

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

#### Sljedivost

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

#### Dodatak kalcija i vitamina D

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

#### Mjere opreza pri uporabi

##### *Hipokalcijemija*

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

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

Istodobno liječenje glukokortikoidima dodatni je faktor rizika za hipokalcijemiju.

#### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### *Infekcije kože*

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

#### *Osteonekroza čeljusti (ONČ)*

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

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

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

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

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

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

#### *Osteonekroza vanjskog slušnog kanala*

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

#### *Atipične frakture femura*

Atipične femoralne frakture zabilježene su u bolesnika koji primaju denosumab (vidjeti dio 4.8). Atipične femoralne frakture mogu se pojaviti uz slabu ozljedu ili bez ozljede u subtrohanternoj i

dijafizalnoj regiji femura. Specifični nalazi radioloških pretraga opisuju te događaje. Atipične femoralne frakture zabilježene su i kod bolesnika s određenim komorbiditetnim stanjima (npr. nedostatak vitamina D, reumatoidni artritis, hipofosfatzija) i uz upotrebu određenih lijekova (npr. bisfosfonati, glukokortikoidi, inhibitori protonke pumpe). Ti su se događaju također pojavili bez terapije za liječenje poremećaja koštane resorpcije. Slične frakture zabilježene u kombinaciji s bisfosfonatima često su bile obostrane. Stoga se u bolesnika liječenih denosumabom koji su zadobili frakturnu tijela femoralne kosti treba pregledati i nasuprotni femur. Prekid liječenja denosumabom kod bolesnika za koje se sumnja da imaju atipičnu femoralnu frakturnu treba razmotriti na temelju individualne procjene koristi i rizika za svakog pacijenta. Tijekom liječenja denosumabom bolesnike treba savjetovati da prijave novu ili neobičnu bol u području bedara, kuka ili slabina. Bolesnike s takvim simptomima treba pregledati radi nepotpune femoralne frakture.

#### *Dugoročna antiresorptivna terapija*

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

#### *Istodobno liječenje ostalim lijekovima koji sadrže denosumab*

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

#### *Hiperkalcijemija u pedijatrijskih bolesnika*

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

#### *Upozorenja o pomoćnim tvarima*

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

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

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

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

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

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

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Trudnoća

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

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

## Dojenje

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

## Plodnost

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

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

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

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

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

### Tablični prikaz nuspojava

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

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

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

MedDRA klasifikacija organskog sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često Često Manje često Manje često Manje često	Infekcija urinarnog sustava Infekcija gornjeg dišnog sustava Divertikulitis <sup>1</sup> Celulitis <sup>1</sup> Infekcija uha
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko Rijetko	Preosjetljivost na lijek <sup>1</sup> Anafilaktička reakcija <sup>1</sup>
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalcijemija <sup>1</sup>
Poremećaji živčanog sustava	Često	Išjas

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

<sup>1</sup> Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.

<sup>2</sup> Vidjeti dio 4.4.

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

### Opis odabranih nuspojava

#### *Hipokalcijemija*

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

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

#### *Infekcije kože*

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

#### *Osteonekroza čeljusti*

ONČ je rijetko prijavljivana, u 16 bolesnika, u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s osteoporozom i u bolesnika s rakom dojke ili prostate koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju, a koja su uključivala ukupno 23 148 bolesnika (vidjeti dio 4.4). Trinaest od ovih slučajeva ONČ se pojavilo u postmenopauzalnih žena s osteoporozom tijekom produžetka kliničkog ispitavanja faze III nakon

liječenja denosumabom do 10 godina. Incidencija ONČ bila je 0,04% nakon 3 godine liječenja, 0,06% nakon 5 godina liječenja te 0,44% nakon 10 godina liječenja denosumabom. Rizik od ONČ se povećao s razdobljem izloženosti denosumabu.

#### *Atipične frakture femura*

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

#### *Divertikulitis*

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

#### *Reakcije preosjetljivosti povezane s lijekom*

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

#### *Mišićno-koštana bol*

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

#### *Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom*

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

#### Ostale posebne populacije

##### *Pedijatrijska populacija*

Prolia se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (dob < 18). Prijava je ozbiljna hiperkalcijemija (vidjeti dio 5.1). U nekim slučajevima iz kliničkih ispitivanja došlo je do komplikacija zbog akutne ozljede bubrega.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

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

#### Prijava izostanka nadopune kalcija

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

## **4.9 Predoziranje**

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

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

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

#### Mehanizam djelovanja

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

#### Farmakodinamički učinci

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

#### Imunogenost

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost u žena u postmenopauzi s osteoporozom

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

#### Učinci na frakture kralježaka

Prolia je značajno smanjila rizik od novih frakturna kralježnice tijekom prve, druge i treće godine ( $p < 0,0001$ ) (vidjeti tablicu 2).

**Tablica 2. Učinak lijeka Prolia na rizik od novih frakturna kralježaka**

	Udio žena s frakturnama (%)		Apsolutno smanjenje rizika (%) (95% CI)	Relativno smanjenje rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
0-1 godina	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 godina	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 godina	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

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

#### *Učinak na frakture kuka*

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

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

#### *Učinak na sve kliničke frakture*

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

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

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

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

<sup>†</sup> Učestalost događaja temeljem Kaplan-Meierove procjene tijekom tri godine.

<sup>1</sup> Uključuje kliničke frakture kralježaka i nevertebralne frakture.

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

<sup>3</sup> Uključuje zdjelicu, distalni femur, proksimalnu tibiju, rebra, proksimalni humerus, podlakticu i kuk.

<sup>4</sup> Uključuje kliničke frakture kralježaka, kuka, podlaktice i humerusa, prema definiciji SZO.

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

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

#### *Učinak na mineralnu gustoću kostiju*

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

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

#### *Otvoreni produžetak ispitivanja liječenja postmenopausalne osteoporoze*

Ukupno 4550 žena (2343 Prolia i 2207 placebo) koje nisu propustile više od jedne doze ispitivanog lijeka u pivotalnom ispitivanju koje je opisano u prethodnom tekstu i koje su završile posjet u 36. mjesecu ispitivanja pristalo je uključiti se u 7-godišnje, multinacionalno, multicentrično, otvoreno, produljeno ispitivanje na jednoj skupini kako bi se procijenila dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost lijeka Prolia. Sve žene u produžetku ispitivanja trebale su primati lijek Prolia 60 mg

svakih 6 mjeseci, kao i svakodnevno kalcij (barem 1 g) i vitamin D (barem 400 IU). Ukupno 2626 ispitanika (58% žena uključenih u produžetak ispitivanja, tj. 34% žena uključenih u pivotalno ispitivanje) je završilo produžetak ispitivanja.

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

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

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

#### Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca s osteoporozom

Ispitivana je djelotvornost i sigurnost lijeka Prolia primjenjivanog jednom svakih šest mjeseci tijekom razdoblja od jedne godine kod 242 muškarca u dobi od 31-84 godine. Iz ovog ispitivanja isključeni su ispitanici s eGFR < 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Svi muškarci su svakodnevno primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 800 IU).

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

#### Histologija kosti u žena u postmenopauzi i muškaraca s osteoporozom

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

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

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Prolia jednom svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine ispitivana je u muškaraca s histološki potvrđenim nemetastazirajućim rakom prostate koji su primali ADT (1468 muškaraca u dobi 48-97 godina) koji su imali povećan rizik od frakturna (definirano kao > 70 godina, ili < 70 godina s T-vrijednostima BMD lumbalne kralježnice, cijelog kuka ili vrata femura < -1,0 ili osteoporotična frakturna u anamnezi). Svi muškarci svakodnevno su primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 400 IU).

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

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

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

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

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

#### Liječenje gubitka koštane mase povezano sa sustavnom terapijom glukokortikoidima

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

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

#### *Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)*

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

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

Cilj ispitivanja nije bio prikazati razlike u frakturnama. Tijekom 1 godine incidencija novih radioloških vertebralnih frakturna u ispitanih bila je 2,7% (denosumab) u usporedbi s 3,2% (risedronat).

Incidencija novih radioloških nevertebralnih frakturna u ispitanih bila je 4,3% (denosumab) u usporedbi s 2,5% (risedronat). Tijekom 2 godine odgovarajuće brojke bile su 4,1% u usporedbi s 5,8% za nove radiološke vertebralne frakture i 5,3% u usporedbi s 3,8% za nevertebralne frakture. Većina frakturna pojavila se u subpopulaciji bolesnika koji nastavljaju liječenje glukokortikoidima.

## Pedijatrijska populacija

Ispitivanje faze 3 s jednom skupinom u kojemu su procijenjene djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika provedeno je u djece koja imaju osteogenesis imperfecta, u dobi od 2 do 17 godina, od kojih je 52,3% muške djece, a 88,2% bijelaca. Ukupno je 153 ispitanika na početku supkutano (s.c.) primilo denosumab 1 mg/kg, do maksimalne doze od 60 mg svakih 6 mjeseci tijekom 36 mjeseci. Šezdeset ispitanika prešlo je na primjenu doze svaka 3 mjeseca.

Nakon 12 mjeseci primjene doze svaka 3 mjeseca, promjena srednje vrijednosti metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) (standardna pogreška, SE) od početne vrijednosti za Z-vrijednost BMD lumbalne kralježnice iznosila je 1,01 (0,12).

Najčešći štetni događaji prijavljeni tijekom primjene doze svakih 6 mjeseci bili su artralgija (45,8%), bol u ekstremitetima (37,9%), bol u leđima (32,7%) i hiperkalciurija (32,0%). Hiperkalcijemija je prijavljena tijekom primjene doze svakih 6 mjeseci (19%) i tijekom primjene doze svaka 3 mjeseca (36,7%). Ozbiljni štetni događaji hiperkalcijemije (13,3%) prijavljeni su tijekom primjene doze svaka 3 mjeseca.

U produžetku ispitivanja ( $N = 75$ ) ozbiljni štetni događaji hiperkalcijemije (18,5%) zabilježeni su tijekom primjene doze svaka 3 mjeseca.

Ispitivanja su prekinuta ranije zbog pojave događaja opasnih po život i hospitalizacija zbog hiperkalcijemije (vidjeti dio 4.2).

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

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Apsorpcija

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

### Biotransformacija

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

### Eliminacija

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

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

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

#### Linearnost/nelinearnost

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

#### Oštećenje funkcije bubrega

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

#### Oštećenje funkcije jetre

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

#### Pedijatrijska populacija

Prolije se ne smije primjenjivati u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

U ispitivanju faze 3 u pedijatrijskih bolesnika koji imaju osteogenesis imperfecta ( $N = 153$ ), maksimalna koncentracija denosumaba u serumu zabilježena je 10. dan za sve dobne skupine. Pri primjeni doze svaka 3 mjeseca i svakih 6 mjeseci srednje vrijednosti zabilježene koncentracije denosumaba u serumu neposredno prije sljedeće doze (engl. *trough*) bile su više za djecu u dobi od 11 do 17 godina, dok su u djece u dobi od 2 do 6 godina zabilježene najniže srednje vrijednosti koncentracije neposredno prije sljedeće doze.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

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

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

Kancerogeni potencijal denosumaba nije ispitivan u dugoročnim ispitivanjima u životinja.

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

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

U drugom ispitivanju u makaki majmuna koji su primili denosumab tijekom trudnoće s AUC izloženosti 119 puta većom od doze u ljudi (60 mg svakih 6 mjeseca), zabilježeno je povećanje

mrtvorodenosti i postnatalnog mortaliteta; poremećaj rasta kosti koji rezultira smanjenom snagom kosti, smanjena hematopoeza, poremećaj poretka zubi; nedostatak perifernih limfnih čvorova; smanjen neonatalni rast. Nije ustanovljena razina pri kojoj nema štetnih učinaka za reprodukciju. Tijekom 6 mjeseci nakon poroda promjene povezane uz kost pokazale su oporavak i nije bilo učinka na izbijanje zubi. Međutim, učinak na limfne čvorove i poremećen poredak zubi je ostao te je u jedne životinje zabilježena minimalna do umjerena mineralizacija u više tkiva (povezanost s liječenjem nije sigurna). Nije bilo dokaza za štetnost po majku prije poroda. Nuspojave u majke pojatile su se rijetko tijekom poroda. Razvoj majčinih mlijecnih žljezda bio je normalan.

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

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

U *knockout* miševa (vidjeti dio 4.6) kojima nedostaje RANK ili RANKL primjećena je smanjena tjelesna težina, smanjen rast kosti i nedostatak izbijanja zuba. U neonatalnih štakora je inhibicija RANKL (ciljno mjesto denosumab terapije) s visokim dozama spoja osteoprotegerina vezanog za Fc (OPG-Fc) povezana s inhibicijom koštanog rasta i nicanja zuba. U ovom modelu navedene promjene bile su djelomično reverzibilne nakon prekida doziranja s RANKL inhibitorima. Adolescenti primata kojima je primijenjena doza denosumaba 27 i 150 puta veća (10 i 50 mg/kg doza) od kliničke izloženosti su imali abnormalne ploče rasta. Stoga, terapija denosumabom može poremetiti koštani rast u djece s otvorenim pločama rasta te može inhibirati nicanje zubi.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena\*  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)\*  
sorbitol (E420)  
polisorbat 20  
voda za injekcije

\* Acetatni pufer se stvara miješanjem acetatne kiseline i natrijevog hidroksida

### 6.2 Inkompatibilnosti

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

### 6.3 Rok valjanosti

3 godine.

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

### 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

## **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

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

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

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

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

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

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

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

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

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

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

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

## **PRILOG II.**

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

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

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

Amgen Singapore Manufacturing  
1 Tuas View Drive  
Singapur 637026

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

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

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

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

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

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

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

Ažurirani RMP treba dostaviti:

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

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

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU****KUTIJA S NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM****1. NAZIV LIJEKA**

Prolia 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki  
denosumab

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

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

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

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

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ****Otopina za injekciju**

Jedna napunjena štrcaljka s automatskim štitnikom za iglu.

Jedna napunjena štrcaljka.

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutano primjenu.

**Važno:** pročitajte uputu o lijeku prije rukovanja napunjrenom štrcaljkom.

Ne tresite.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

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

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati spremnik u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

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

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

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

**13. BROJ SERIJE**

Broj serije

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prolia

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**NAPUNJENA ŠTRCALJKA U BLISTERU**

**1. NAZIV LIJEKA**

Prolia 60 mg injekcija  
denosumab

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Amgen Europe B.V.

**3. ROK VALJANOSTI**

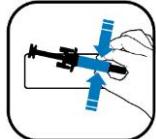
EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

s.c.



**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (BEZ BLISTERA)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prolia 60 mg injekcija  
denosumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI SA ILI BEZ ŠITNIKA ZA IGLU (U BLISTERU)**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prolia 60 mg  
denosumab  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1 ml

**6. DRUGO**

**TEKST NA KARTICI – PODSJETNIKU (uključena u pakiranju)**

Prolia 60 mg injekcija  
denosumab

s.c.

Sljedeća injekcija za 6 mjeseci:

Koristite lijek Prolia onoliko dugo koliko Vam je liječnik propisao

Amgen Europe B.V.

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## **Uputa o lijeku: Informacija za korisnika**

### **Prolia 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki denosumab**

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

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

#### **Što se nalazi u ovoj uputi**

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

#### **1. Što je Prolia i za što se koristi**

#### **Što je Prolia i kako djeluje**

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

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

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

#### **Za što se Prolia koristi**

Prolia se koristi u liječenju:

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

## **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Prolia**

### **Nemojte primjenjivati lijek Prolia**

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

### **Upozorenja i mjere opreza**

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

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

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

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

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

### **Problemi s usnom šupljinom, zubima ili čeljusti**

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

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

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

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

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

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

### Neuobičajeni prijelomi bedrene kosti

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

### **Djeca i adolescenti**

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

### **Drugi lijekovi i Prolia**

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

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

### **Trudnoća i dojenje**

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

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

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

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

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

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

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

### **Prolia sadrži sorbitol**

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola u jednom ml otopine.

### **Prolia sadrži natrij**

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

## **3. Kako primjenjivati lijek Prolia**

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

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

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

Ne tresite.

### **Ako ste zaboravili primijeniti lijek Prolia**

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

### **Ako prestanete primjenjivati lijek Prolia**

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

## **4. Moguće nuspojave**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Prijava nuspojave**

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

## **5. Kako čuvati lijek Prolia**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati spremnik u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

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

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

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Prolia sadrži**

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

### **Kako Prolia izgleda i sadržaj pakiranja**

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

Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku sa štitnikom za iglu.

**Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku.**

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nizozemska

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

### **Proizvođač**

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irska

### **Proizvođač**

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

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

#### **België/Belgique/Belgien**

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

#### **Lietuva**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

#### **България**

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

#### **Luxembourg/Luxemburg**

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

**Česká republika**

Amgen s.r.o.

Tel: +420 2 21 773 500

**Danmark**

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

**Deutschland**

Amgen GmbH

Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG 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 Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

**Magyarország**

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

**Malta**

Amgen S.r.l.

Italy

Tel: +39 02 6241121

**Nederland**

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

**Norge**

Amgen AB

Tlf: +47 23308000

**Österreich**

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

**Polska**

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

**România**

Amgen România SRL

Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

AMGEN zdravila d.o.o.

Tel: +386 (0)1 585 1767

**Slovenská republika**

Amgen Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 321 114 49

**Suomi/Finland**

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

**Sverige**

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Amgen Limited

Tel: +44 (0)1223 420305

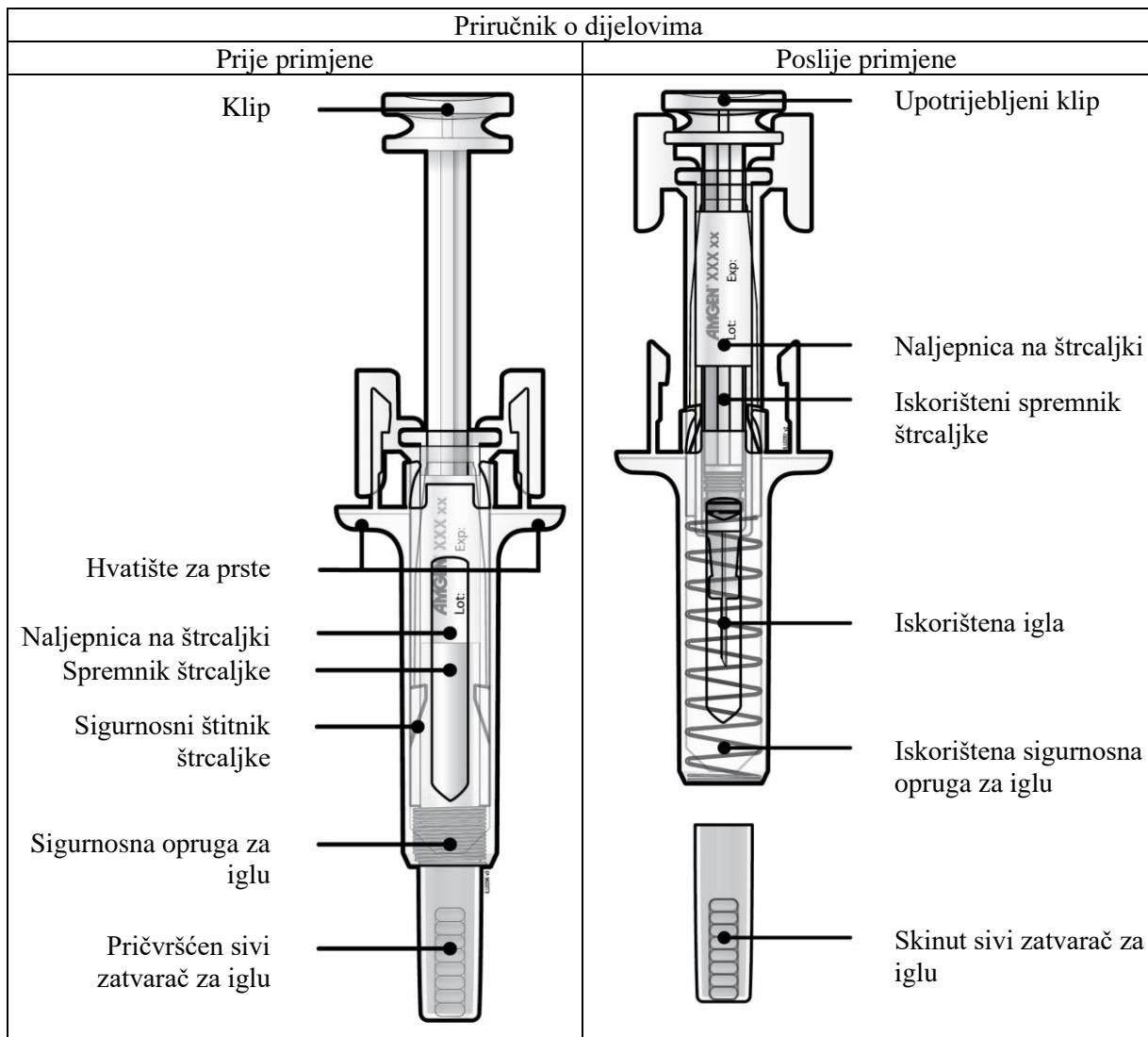
**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

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

---

Upute za primjenu:



## Važno

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

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

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

### Korak 1: Priprema

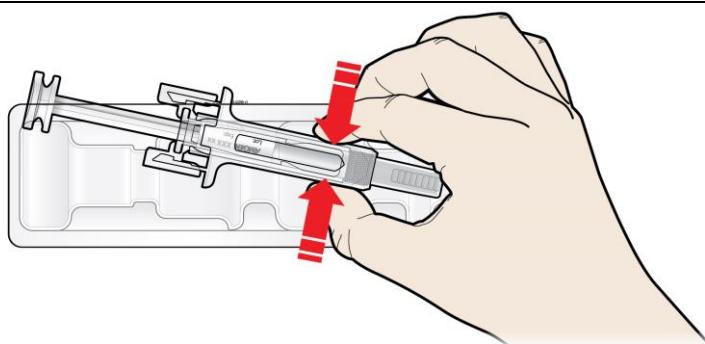
A	Izvadite podlogu napunjene štrcaljke iz pakiranja i prikupite pribor potreban za davanje injekcije: blazinice natopljene alkoholom, pamučnu vatu ili jastučić gaze, flaster i spremnik za odlaganje oštih predmeta (nije uključeno u pakiranje).
---	--

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

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

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

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



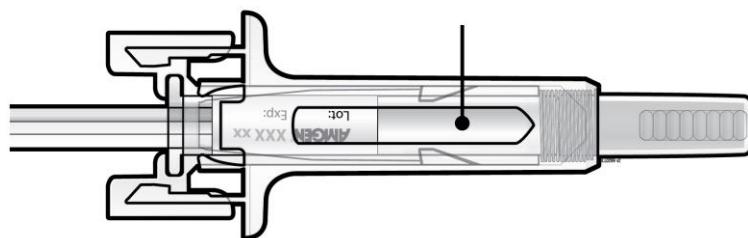
### Uhvatite ovdje

Zbog sigurnosti:

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

C Provjerite lijek i napunjenu štrcaljku.

Lijek



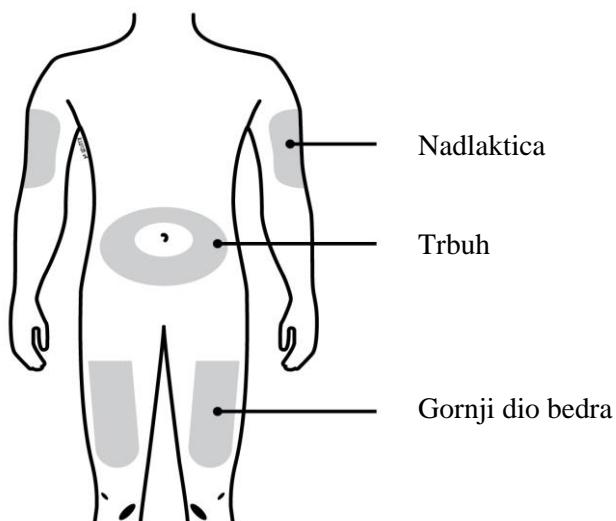
✗ Ne upotrebljavajte napunjenu štrcaljku:

- Ukoliko lijek izgleda mutan ili su u njemu vidljive čestice. Lijek treba biti bistra, bezbojna do blago žuta tekućina.
- Ukoliko bilo koji dio štrcaljke izgleda napuknut ili slomljen.
- Ukoliko nema sivog zatvarača za iglu ili nije dobro pričvršćen.
- Ukoliko je rok valjanosti otisnut na naljepnici istekao, odnosno ako je prošao posljednji dan navedenog mjeseca.

U svim navedenim slučajevima, obratite se svom liječniku ili zdravstvenom radniku.

### Korak 2: Pripremite se

A Temeljito operite ruke. Pripremite i očistite mjesto injiciranja.



**Možete injicirati na sljedeća mesta:**

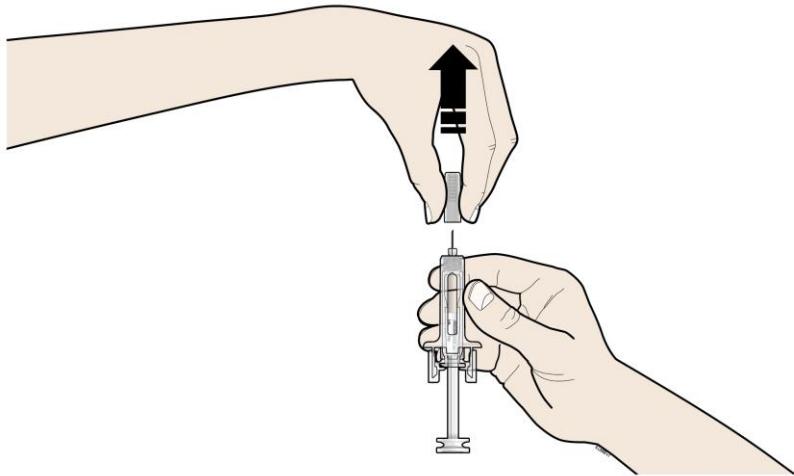
- Gornji dio bedra.
- Trbuš, osim u području od 5 cm oko pupka.
- Vanjsko područje nadlaktice (samo ako vam netko drugi daje injekciju).

Očistite mjesto injiciranja vatom natopljenom alkoholom. Pustite da se koža osuši.

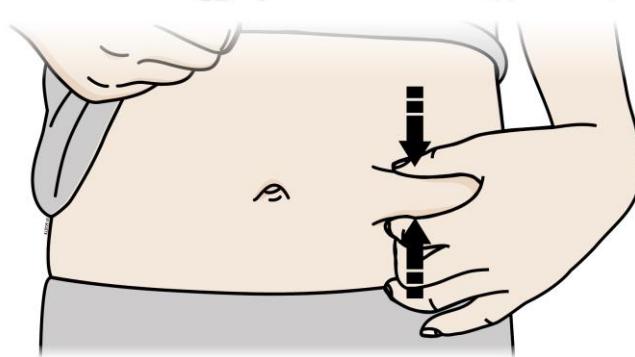
✗ Ne dirajte očišćeno mjesto prije injiciranja.

! Ne primjenjujte injekciju na područjima gdje je koža osjetljiva, s modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injicirati u područja s ožiljcima ili strijama.

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



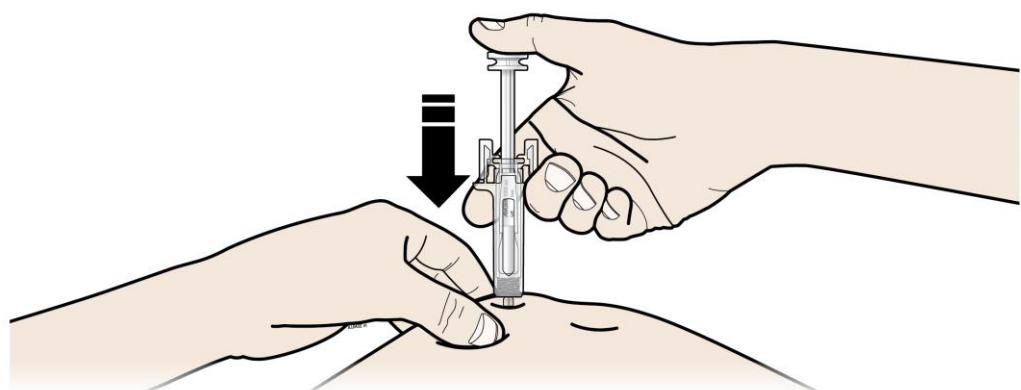
C Uhvatite nabor kože na mjestu injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.



Važno je držati nabor kože za vrijeme davanja injekcije.

### Korak 3: Injeciranje

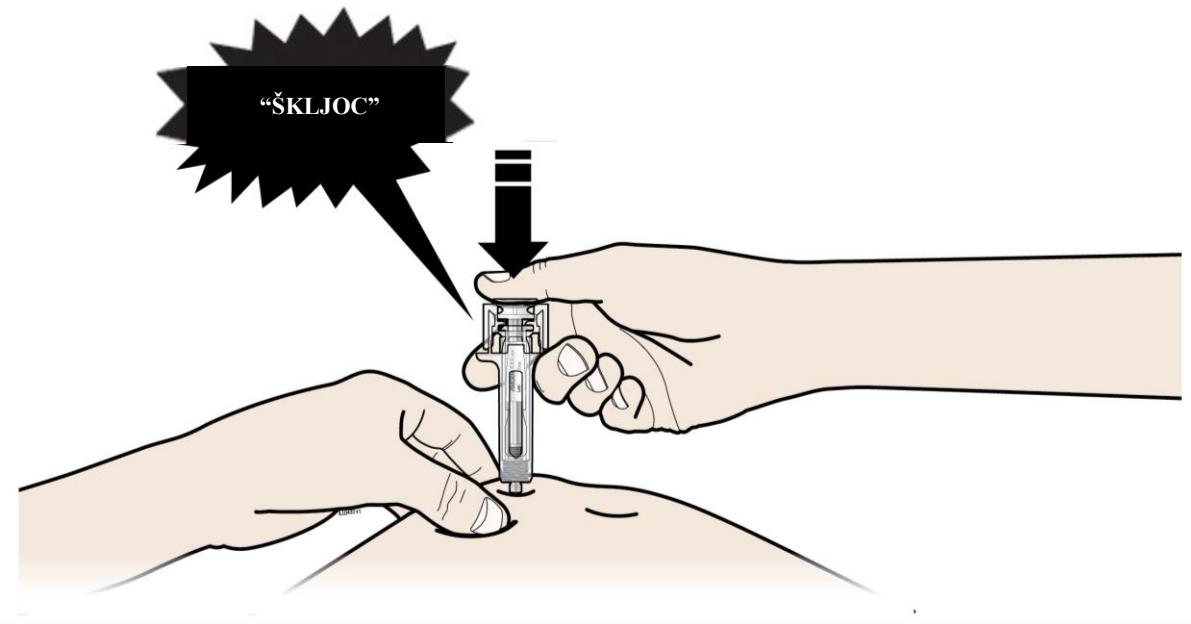
A Držite nabor kože. UVEDITE iglu u kožu.



**X** Ne dirajte očišćeni dio kože.

B

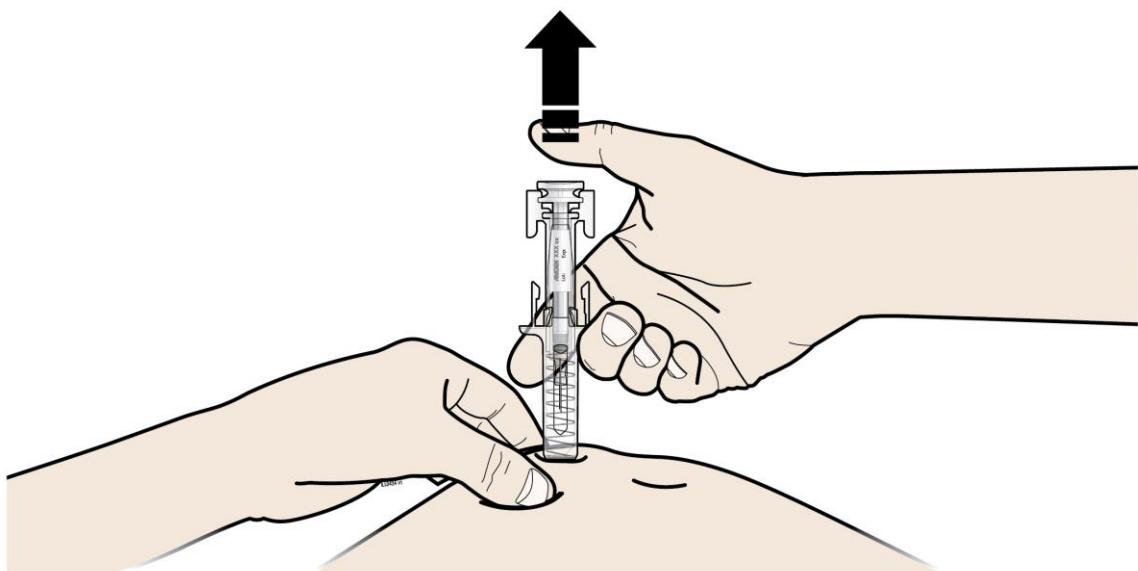
POGURNITE klip polaganim i postojanim pritiskom dok ne osjetite ili ne čujete "škljoc". Gurajte sve do kraja uz škljocanje.



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

C

OTPUTSTITE palac. Zatim ODVOJITE štrcaljku od kože.

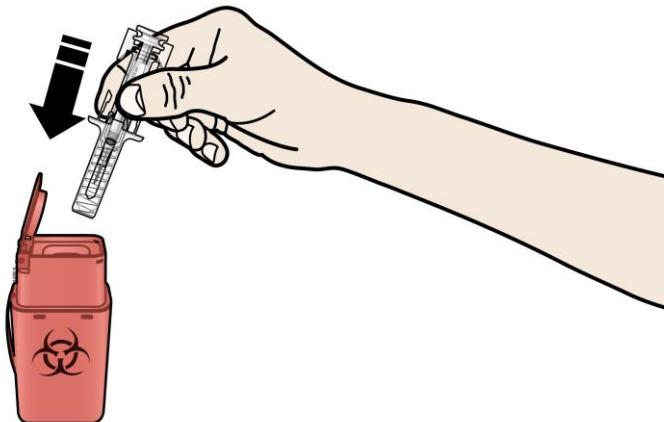


Nakon što ste oslobodili klip, sigurnosni štitnik napunjene štrcaljke će prekriti iglu za injekciju.

**X** Ne vraćajte sivi zatvarač za iglu na iskorištenu napunjenu štrcaljku.

#### Korak 4: Završni korak

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



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

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

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

- B Pregledajte mjesto injiciranja.

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

## **Upute za injiciranje s Prolia napunjrenom štrcaljkom**

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

### **Prije nego što počnete**

**Prije korištenja napunjene štrcaljke detaljno pročitajte sve upute.**

**NE** koristite napunjenu štrcaljku ako je uklonjen poklopac igle.

### **Kako koristiti napunjenu štrcaljku lijeka Prolia?**

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

#### **Oprema:**

Za davanje injekcije trebat će se:

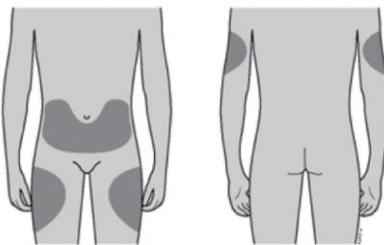
1. novu napunjenu štrcaljku lijeka Prolia
2. alkoholne blazinice ili slično.

### **Što treba učiniti prije davanje potkožne injekcije lijeka Prolia**

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

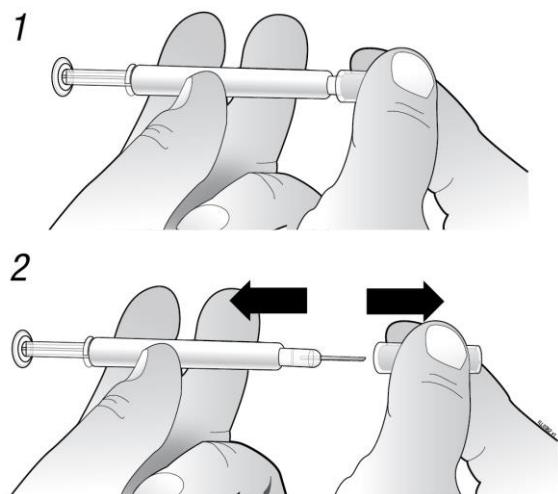
### Gdje trebate davati injekciju?

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



### Kako davati injekciju?

1. Očistite kožu koristeći alkoholnu blazinicu.
2. Kako biste izbjegli savijanje igle, nježno izvucite poklopac igle ravno s igle, bez izvijanja, kako je pokazano na slikama 1 i 2.  
**NE** dirajte iglu te ne pritišćite klip.
3. Možete primijetiti mali mjehurić zraka u napunjenoj štrcaljki. Mjehurić zraka ne morate uklanjati prije injiciranja. Injiciranje tekućine s mjehurićem zraka je bezopasno.
4. Uhvatite (bez stiskanja) kožu palcem i kažiprstom. Uvedite iglu potpuno u kožu kako Vam je pokazao Vaš liječnik ili zdravstveni radnik.
5. Pritisnite klip **polaganim** stalnim pritiskom, stalno držeći kožu uštipnutom. Pritisnite klip do kraja, dokle ide, kako biste injicirali **svu otopinu**.
6. Izvucite iglu iz kože i pustite kožu.
7. Ako uočite kapljicu krvi, možete ju nježno ukloniti pamučnom vaticom ili maramicom. Ne trljajte mjesto uboda. Ako je potrebno, možete mjesto uboda pokriti flasterom.
8. Koristite svaku napunjenu štrcaljku samo za jednu injekciju. **NE** koristite lijek Prolia koji je preostao u štrcaljki.



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

### Odlaganje iskorištenih štrcaljki

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