

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Prolia 60 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

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

Pomocná látka so známym účinkom

Tento liek obsahuje 47 mg sorbitolu v každom ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia).

Číry, bezfarebný až svetložltý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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

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

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

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

Starší pacienti (vo veku ≥ 65 rokov)

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

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

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Prolia sa nemá používať u detí vo veku < 18 rokov z dôvodu bezpečnostných obáv zo závažnej hyperkalciémie a potenciálnej inhibície rastu kostí a chýbajúceho prerezávania zubov (pozri časti 4.4 a 5.3).

Spôsob podávania

Na subkutánne použitie.

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

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

4.3 Kontraindikácie

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

Hypokalciémia (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Suplementácia vápnikom a vitamínom D

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

Opatrenia pri používaní

Hypokalciémia

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

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

Súbežná liečba glukokortikoidmi je ďalším rizikovým faktorom pre hypokalciémiu.

Porucha funkcie obličiek

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

Kožné infekcie

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

Osteonekróza čeľuste (Osteonecrosis of the jaw, ONJ)

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

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

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

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

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

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

Osteonekróza vonkajšieho zvukovodu

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

Atypické fraktúry femuru

U pacientov používajúcich denosumab sa zaznamenali atypické fraktúry femuru (pozri časť 4.8). Atypické fraktúry femuru sa môžu vyskytnúť v subtrochanterickej a diafyzálnej oblasti femuru pri malej traume alebo bez traumy. Tieto udalosti sú charakteristické špecifickými röntgenovými nálezmi. Atypické fraktúry femuru sa zaznamenali aj u pacientov s niektorými súbežnými ochoreniami (napr. nedostatok vitamínu D, reumatoidná artritída, hypofosfatázia) a u tých, ktorí používajú niektoré

lieky (napr. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibítory protónovej pumpy). Tieto udalosti sa vyskytovali aj bez antiresorpčnej liečby. Podobné fraktúry zaznamenané v súvislosti s bisfosfonátmi sú často bilaterálne; preto je potrebné u pacientov liečených denosumabom s fraktúrou femuru vyšetriť kontralaterálny femur. U pacientov s podozrením na atypickú fraktúru femuru sa má ukončenie liečby denosumabom zväziť na základe individuálneho hodnotenia prínosu a rizika pre pacienta. Počas liečby denosumabom sa pacientom odporúča, aby hlásili nové alebo nezvyčajné bolesti stehna, bedra alebo slabín. Pacienti s uvedenými príznakmi sa majú vyšetriť na prítomnosť inkompletnej fraktúry femuru.

Dlhodobá antiresorpčná liečba

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

Súbežná liečba inými liekmi obsahujúcimi denosumab

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

Hyperkalciémia u pediatrických pacientov

Prolia sa nemá používať u pediatrických pacientov (vek < 18). Boli hlásené závažné prípady hyperkalciémie. Niekoľko prípadov v klinických skúšaniach bolo skomplikovaných akútnou poruchou funkcie obličiek.

Upozornenia na pomocné látky

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

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

4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Zoznam nežiaducich reakcií uvedených v tabuľke

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

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

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

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

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

¹ Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií.

² Pozri časť 4.4.

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalciémia

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

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

Kožné infekcie

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

Osteonekróza čeľuste

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

Atypické fraktúry femuru

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

Divertikulitída

V jednom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III u pacientov s karcinómom prostaty liečených androgén-deprivačnou liečbou (ADT) sa pozorovala nerovnováha nežiaducich udalostí divertikulitíd (denosumab 1,2 %, placebo 0 %). U žien po menopauze alebo u mužov s osteoporózou a u žien liečených inhibítorom aromatázy z dôvodu nemetastázujúceho karcinómu prsníka bola incidencia divertikulitídy porovnateľná.

Hypersenzitívne reakcie súvisiace s liekom

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

Muskuloskeletálna bolesť

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

Lichenoidné liekové erupcie

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov zaznamenané lichenoidné liekové erupcie (napr. reakcie typu lichen planus).

Iné osobitné populácie

Pediatrická populácia

Prolia sa nemá používať u pediatrických pacientov (vek < 18). Boli hlásené závažné prípady hyperkalcémie. Niekoľko prípadov v klinických skúšaníach bolo skomplikovaných akútnou poruchou funkcie obličiek.

Porucha funkcie obličiek

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

Imunogenicitá

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť u žien po menopauze s osteoporózou

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

Vplyv na vertebrálne fraktúry

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

Tabuľka 2. Vplyv Prolie na riziko nových vertebrálnych fraktúr

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

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

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

Vplyv na fraktúry bedrového kĺbu

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

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

Vplyv na všetky klinické fraktúry

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

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

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

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

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

¹ Zahŕňa klinické vertebrálne fraktúry a nevertebrálne fraktúry.

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

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

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

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

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

Vplyv na kostnú minerálnu hustotu

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

V klinických štúdiách skúmajúcich účinky prerušenia liečby Proliou sa BMD vrátila na hodnoty, ktoré približne zodpovedali hodnotám pred liečbou a prevyšovali placebo počas 18 mesiacov po poslednej

dávke. Tieto údaje naznačujú, že pokračovanie v liečbe Proliou je potrebné na udržanie účinku lieku. Opakované nasadenie Prolie viedlo k dosiahnutiu podobnej BMD ako pri prvom podaní Prolie.

Otvorené predĺženie štúdie v liečbe postmenopauzálny osteoporózy

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

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

Incidencia fraktúr sa hodnotila ako koncový ukazovateľ bezpečnosti, účinnosť pri prevencii fraktúr však v dôsledku vysokého počtu prípadov prerušenia liečby a otvoreného dizajnu nebolo možné odhadnúť. U pacientov, ktorí ostali na liečbe denosumabom 10 rokov (n = 1 278), bola kumulatívna incidencia nových vertebrálnych fraktúr približne 6,8 % a nevertebrálnych fraktúr približne 13,1 %. U pacientov, ktorí z nejakého dôvodu štúdiu nedokončili, sa zaznamenal vyšší výskyt fraktúr počas liečby.

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

Klinická účinnosť a bezpečnosť u mužov s osteoporózou

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Liečba úbytku kostnej hmoty v súvislosti so systémovou terapiou glukokortikoidmi

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

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

Vplyv na kostnú minerálnu hustotu (BMD)

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

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

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

Pediatrická populácia

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Biotransformácia

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

Eliminácia

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

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

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

Linearita/nelinearita

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

Porucha funkcie obličiek

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

Porucha funkcie pečene

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

Pediatrická populácia

Farmakokinetický profil u pediatrických populácií sa nestanovil.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

V dlhodobých štúdiách na zvieratách sa nehodnotil karcinogénny potenciál denosumabu.

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

ľadová kyselina octová*

hydroxid sodný (na úpravu pH)*

sorbitol (E420)

polysorbát 20

voda na injekciu

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

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

Neuchovávajúte v mrazničke.

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

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

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

- Pred podaním sa má roztok skontrolovať. Roztok neaplikujte, ak obsahuje častice, je zakalený alebo zmenil sfarbenie.
- Netraste.

- Pred aplikáciou injekcie nechajte naplnenú injekčnú striekačku dosiahnuť izbovú teplotu (do 25 °C), aby ste zabránili reakcii v mieste podania a aplikujte pomaly.
- Aplikujte celý obsah naplnenej injekčnej striekačky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. mája 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. januára 2020

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

máj 2022

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