

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

PROLIA 60 mg/mL
rastvor za injekciju u napunjenoj injekcionoj šprici
denosumab

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka napunjena šprica sadrži 60 mg denosumaba u 1 mL rastvora (60 mg/mL).

Denosumab je humano monoklonalno IgG2 antitijelo proizvedeno u ćelijskoj liniji sisara (stanice jajnika kineskog hrčka) rekombinantnom DNA tehnologijom.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola u jednom mL otopine.

Sve pomoćne supstance navedene su u poglavlju 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju (injekcija).

Bistar, bezbojan do blago žućkast rastvor.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze kod žena u postmenopauzi i u muškaraca koji imaju povećan rizik od pojave fraktura. Kod žena u postmenopauzi lijek Prolia značajno smanjuje rizik od vertebralnih, nevertebralnih fraktura i fraktura kuka.

Liječenje gubitka koštane mase udružene sa hormonskom ablacijom kod muškaraca sa karcinomom prostate i povećanim rizikom od pojave fraktura (vidjeti poglavlje 5.1). Kod muškaraca sa karcinomom prostate kod kojih se primjenjuje hormonska ablacija, lijek Prolia značajno smanjuje rizik od vertebralnih fraktura.

Liječenje gubitka koštane mase povezano s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikoidima kod odraslih pacijenata koji imaju povećani rizik od fraktura (vidjeti poglavlje 5.1).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza denosumaba je 60 mg primijenjena jednom na svakih 6 mjeseci u vidu pojedinačne subkutane injekcije u butinu, stomak ili zadnji dio nadlaktice.

Pacijenti moraju da prime i adekvatnu nadoknadu kalcijuma i vitamina D (vidjeti poglavlje 4.4).

Pacijenti koji primaju terapiju lijeka Prolia trebaju dobiti Uputstvo za pacijenta kao i Karticu-podsjetnik za pacijenta.

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 pojedinog pacijenta, posebno nakon 5 ili više godina primjene (vidjeti poglavlje 4.4).

Starije osobe (dob ≥ 65)

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doza kod pacijenata sa renalnom insuficijencijom (vidjeti poglavlje 4.4 za preporuke vezane za praćenje kalcijuma).

Ne postoje podaci o pacijentima s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikoidima i s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 mL/min).

Oštećenje funkcije jetre

Bezbednost i efikasnost denosumaba nisu ispitivane kod pacijenata sa oštećenjem jetre (vidjeti poglavlje 5.2).

Pedijatrijska populacija

Lijek Prolia se ne treba koristiti kod djece mlađe od 18 godina zbog sigurnosnih opasnosti od ozbiljne hiperkalcemije i moguće inhibicije rasta kostiju i nicanja zuba (vidjeti poglavlja 4.4 i 5.3). Trenutno dostupni podaci za djecu uzrasta od 2 do 17 godina opisani su u poglavljima 5.1 i 5.2.

Način primjene

Namijenjeno za subkutanu primjenu.

Primjenu lijeka treba da vrše osobe koje su adekvatno obučene u tehnikama za davanje injekcija.

Uputstva za upotrebu, rukovanje i odlaganje navedeni su u poglavlju 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1.

Hipokalcemija (vidjeti poglavlje 4.4.).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primjenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Nadoknada kalcijuma i vitamina D

Važno je da svi pacijenti unose dovoljne količine kalcijuma i vitamina D.

Mjere opreza prilikom upotrebe lijeka

Hipokalcemija

Važno je da se identificiraju pacijenti koji su pod rizikom od hipokalcemije. Prije početka terapije mora se korigovati hipokalcemija odgovarajućim unosom kalcijuma i vitamina D. Preporučuje se kliničko praćenje nivoa kalcijuma, prije svake doze i u pacijenata sa predizpozicijom za hipokalcemijom unutar dvije sedmice, nakon prvobitne doze. Ukoliko se u pacijenta jave simptomi koji ukazuju na hipokalcemiju tokom terapije (vidjeti poglavlje 4.8 za simptome) treba mjeriti nivoe kalcijuma. Pacijente treba ohrabriti da prijave simptome koji ukazuju na hipokalcemiju.

U postmarketinškoj fazi ispitivanja, prijavljena je teška simptomatska hipokalcemija (koja je ishodila hospitalizacijom, događajima koji ugrožavaju život i smrtnim slučajevima)). Iako se većina slučajeva dogodila u prvih nekoliko sedmica nakon započinjanja terapije, može se javiti i kasnije.

Istovremeno liječenje glukokortikoidima dodatni je faktor rizika za hipokalcijemiju.

Oštećenje funkcije bubrega

Pacijenti s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) ili pacijenti koji su na dijalizi imaju povećan rizik za razvoj hipokalcijemije. Rizik razvijanja hipokalcijemije te pratećeg porasta paratireoidnog hormona povećava se s povećanjem stepena oštećenja bubrega. Zabilježeni su ozbiljni i smrtni slučajevi. Dovoljan unos kalcija i vitamina D te redovito praćenje razine kalcija posebno su važni kod ovih pacijenata, vidjeti gore navedeno.

Kožne infekcije

Kod pacijenata koji su na terapiji denosumabom se mogu razviti kožne infekcije (uglavnom celulitis) koje vode ka hospitalizaciji (vidjeti poglavlje 4.8). Pacijenti moraju odmah potražiti hitnu medicinsku pomoć ako primijete razvoj znakova ili simptoma celulitisa.

Osteonekroza vilice (ONV)

ONV je rijetko prijavljena u pacijenata koji primaju lijek Prolia za osteoporozu (vidjeti poglavlje 4.8).

Početak liječenja/novi ciklus liječenja treba odgoditi u pacijenata s nezaraslim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima. Pacijentima 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 ONV kod pacijenata, 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.
- istovremene terapije: kortikosteroidi, hemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata.
- lošu oralnu higijenu, bolesti parodonta, slabo prijanjajuće zubne proteze, postojeće dentalne bolesti, invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba).

Pacijente treba ohrabriti da održavaju dobru oralnu higijenu, da primaju rutinske zubarske preglede, i odmah prijave bilo koji oralni simptome kao što su dentalnu mobilnost, bol ili oticanje ili nezarastanje rana ili iscjedak tokom terapije denosumabom. Tokom liječenja invazivne stomatološke zahvate treba provesti tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene denosumaba.

Plan zbrinjavanja pacijenta kod koji se razvije ONV bi se trebao postaviti u uskoj saradnji između doktora i stomatologa ili oralnog hirurga sa iskustvom sa ONV. Privremeni prekid terapije bi se trebao razmotriti dok se stanje ne riješi i dok se ne ublaže faktori koji doprinose razvoju ONV gdje 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 kod pacijenata koji primaju denosumab, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipične frakture femura

Prijavljeni su slučajevi atipične frakture femura kod pacijenata koji su primali denosumab (vidjeti poglavlje 4.8). Atipične frakture femura se mogu desiti bez ili sa malom traumom u subtrohanternom ili u dijafizalnom dijelu femura. Ove događaje karakterišu specifični radiografski pronalasci. Atipične frakture femura su prijavljene kod pacijenata sa određenim komorbiditetima (npr. deficit vitamina D, reumatoidni artritis, hipofosfatazija) i kod upotrebe određenih medicinskih proizvoda (npr. bifosfonata, glukokortikoida, inhibitora protonske pumpe). Ovi događaji su se javljali i bez upotrebe antiresorptivne terapije. Slične frakture prijavljene sa upotrebom bifosfonata su često bilateralne; stoga je potrebno pregledati kontralateralni femur kod pacijenata koji su liječeni denosumabom koji su zadobili frakturu osovine femura. Prekid terapije denosumabom u pacijenata za koje se sumnja da su zadobili atipičnu frakturu femura se treba razmotriti u toku evaluacije pacijenta temeljene na individualnoj procjeni koristi i rizika liječenja. Za vrijeme terapije denosumabom, pacijente treba savjetovati da prijave novi, ili neuobičajeni bol u butini, kuku ili preponama. Pacijente koje osjete takve simptome treba pregledati radi isključenja nekompletne frakture femura.

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 poglavlje 4.2).

Istovremeno liječenje sa drugim preparatima koji sadrže denosumab

Pacijenti koji se liječe denosumabom ne bi smjeli istovremeno primati druge lijekove koji sadrže denosumab (za prevenciju događaja povezanih za skeletni sistem u odraslih sa koštanim metastazama solidnih tumora).

Hiperkalcemija kod pedijatrijskih pacijenata

Lijek Prolia se ne smije koristiti kod pedijatrijskih pacijenata (mlađih od 18 godina). Prijavljena je ozbiljna hiperkalcemija. Neki slučajevi kliničkih ispitivanja bili su komplikovani akutnom ozljedom bubrega.

Upozorenja za pomoćne supstance

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

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) na 60 mg, odnosno može se smatrati da ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U studiji ispitivanja interakcije, denosumab nije imao uticaj na farmakokinetiku midazolama, koji se metaboliše putem citohroma P450 3A4 (CYP3A4). Ovo ukazuje da denosumab ne bi trebao mijenjati farmakokinetiku lijekova koji se metabolišu putem CYP3A4.

Nema kliničkih podataka o istovremenoj primjeni denosumaba i hormonske supstitucione terapije (estrogena), međutim smatra se da je potencijal za farmakodinamske interakcije mali.

Na osnovu podataka tranzicionih ispitivanja (sa alendronata na denosumab), kod žena sa osteoporozom u postmenopauzi, farmakokinetika i farmakodinamika denosumaba nisu izmijenjene prethodnom terapijom sa alendronatom.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ne preporučuje se koristiti lijek Prolia kod trudnica niti kod 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 vjerovatno 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 da li se denosumab izlučuje u majčino mlijeko. Studije na genetski modifikovanim miševima u kojima je „isključen“ RANKL genetskim uklanjanjem („knockout“ miševi) ukazuju da odsustvo RANKL (ciljano mjesto za denosumab, vidjeti poglavlje 5.1) tokom trudnoće može da ometa sazrijevanje mliječnih žlijezda i da dovede do poremećaja laktacije nakon porođaja (vidjeti poglavlje 5.3). Odluku o tome da li da se odustane od dojenja, ili da se odustane od terapije lijekom Prolia, treba donijeti uzimajući u obzir koristi od dojenja za novorođenče/dojenče i koristi od terapije sa lijekom Prolia za pacijenticu.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o dejstvu denosumaba na plodnost kod ljudi. Studije na životinjama ne ukazuju na direktna ili indirektna štetna dejstva u odnosu na plodnost (vidjeti poglavlje 5.3).

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama

Lijek Prolia ne utiče na sposobnost upravljanja motornim vozilima i mašinama ili je taj uticaj zanemarljiv.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešća neželjena dejstva kod primjene denosumaba (koja se javljaju u više od jednog od deset pacijenta) su mišićnoskeletni bol i bol u ekstremitetima. Kod pacijenata koji primaju terapiju denosumabom uočeni su manje česti neželjeni efekti celulitisa; rijetki slučajevi hipokalcemije, hipersenzitivnosti, osteonekroze vilice i atipične frakture femura (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.- Opis odabranih neželjenih reakcija).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Podaci prikazani u Tabeli 1. opisuju neželjene reakcije koje su prijavljene u Fazi II i Fazi III kliničkih ispitivanja u pacijenata sa osteoporozom i pacijenata sa karcinomom dojke ili prostate kod kojih je primijenjena hormonska ablacija i/ili spontanom prijavljivanjem.

Za klasifikaciju neželjenih reakcija koristi se sljedeće pravilo (vidjeti tabelu 1): veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), veoma rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka). U okviru svake grupe učestalosti i klase sistema organa, neželjene reakcijesu prikazane po opadajućoj ozbiljnosti.

Tabela 1. Neželjena dejstva prijavljena kod pacijenatasa osteoporozom, pacijentima sa kancerom dojke ili prostate, a kod kojih je primijenjena hormonska ablacija

MedDRA klasifikacija sistema organa	Učestalost pojavljivanja	Neželjena dejstva
Infekcije i infestacije	Često Često Manje često Manje često Manje često	Urinarne infekcije Infekcije gornjeg respiratornog trakta Divertikulitis ¹ Celulitis ¹ Infekcije uha
Poremećaji imunog sistema	Rijetko Rijetko	Preosjetljivost na lijek ¹ Anafilaktička reakcija ¹
Poremećaji metabolizma i ishrane	Rijetko	Hipokalcemija ¹
Poremećaji nervnog sistema	Često	Išijas
Gastrointestinalni poremećaji	Često Često	Opstipacija Abdominalna nelagoda

MedDRA klasifikacija sistema organa	Učestalost pojavljivanja	Neželjena dejstva
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Često Često Manje često Veoma rijetko	Osip Ekcem Alopecija Izbijanje lichenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom ¹ Hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji mišića, skeleta i vezivnog tkiva	Veoma često Veoma često Rijetko Rijetko Nepoznato	Bol u ekstremitetima Mišićnoskeletni bol ¹ Osteonekroza vilice ¹ Atipična fraktura femura ¹ Osteonekroza vanjskog slušnog kanala ²

¹ Pogledajte poglavlje Opis odabranih neželjenih reakcija.

² Vidjeti poglavlje 4.4.

U sveobuhvatnoj analizi podataka iz svih placebo-kontrolisanih studija Faze II i Faze III, oboljenje slično gripi prijavljeno je sa opštom stopom incidencije od 1,2% i 0,7% za placebo. Iako je ova nesrazmjernost otkrivena u ukupnoj analizi, u stratifikovanim analizama nije identifikovana.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hipokalcemija

U dvije placebo kontrolisane kliničke studije Faze III, kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom, kod približno 0,05% (2 od 4050) pacijentkinja došlo je do pada nivoa kalcijuma u serumu (manje od 1,88 mmol/L) praćeno poslije primjene lijeka Prolia. Pad nivoa kalcijuma u serumu (manje od 1,88 mmol/L) nije opisan ni u dva placebo kontrolisana klinička ispitivanja Faze III kod pacijenata kod kojih je primjenjena hormonska ablacija, ni u Fazi III placebo-kontrolisanoj kliničkoj studiji u muškarcima sa osteoporozom.

U postmarketinškoj fazi, prijavljeni su rijetki slučajevi teške simptomatske hipokalcemije koji su rezultirali hospitalizacijom, događajima opasnim po život i smrtnim slučajevima pretežno kod pacijenata sa povišenim rizikom od hipokalcemije koji primaju denosumab, sa najviše slučajeva koji se dešavaju u prvoj sedmici od započinjanja terapije. Primjeri kliničke manifestacije ozbiljne simptomatske hipokalcemije su uključivali produženje QT intervala, tetaniju, napade i izmijenjeno mentalno stanje (vidjeti poglavlje 4.4). Simptomi hipokalcemije u kliničkim studijama sa denosumabom uključivali su paraesteziju ili mišićnu ukočenost, trzanje, spazam i mišićne grčeve.

Infekcije kože

U Fazi III placebo kontrolisanih kliničkih studija, ukupna učestalost infekcije kože bila je slična u placebo i grupi sa lijekom denosumab: kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom (placebo [1,2%, 50 od 4041] u odnosu na lijek Prolia [1,5%, 59 od 4050]); kod muškaraca sa osteoporozom (placebo [0,8% 1 od 120] naspram Prolia [0%, 0 od 120]); kod pacijenata sa karcinomom dojke ili prostate koji primaju hormonsku ablaciju (placebo [1,7%, 14 od 845] u odnosu na lijek Prolia [1,4%, 12 od 860]). Infekcije kože koje su zahtijevale hospitalizaciju opisane su kod 0,1% (3 od 4041) žena sa osteoporozom u postmenopauzi koje su primale placebo, u odnosu na 0,4% (16 od 4050) onih koje su primale lijek Prolia. Ovi slučajevi su se uglavnom odnosili na celulitis. Infekcije kože prijavljene kao ozbiljne neželjene reakcije su bile slične u placebo grupi (0,6%, 5 od 845) i grupi ispitanika na lijeku Prolia (0,6%, 5 od 860) u ispitivanjima karcinoma dojke i prostate.

Osteonekroza vilice

ONV je rijetko prijavljivana, kod 16 pacijenata, u kliničkim studijama u pacijanata sa osteoporozom, rakom dojke ili prostate koji primaju hormonsku ablaciju, a koja su uključivala ukupno 23 148 pacijenata (vidjeti poglavlje 4.4). Trinaest od ovih slučajeva ONV se pojavilo u postmenopauzalnih žena s osteoporozom tijekom produžetka kliničkog ispitivanja faze III nakon liječenja denosumabom do 10 godina. Incidencija ONV bila je 0,04% nakon 3 godine liječenja, 0,06% nakon 5 godina liječenja te 0,44% nakon 10 godina liječenja denosumabom. Rizik od ONV se povećao s razdobljem izloženosti denosumabu.

Atipične frakture femura

U programu kliničkih ispitivanja osteoporoze, prijavljeni su rijetki slučajevi atipične frakture femura u pacijenata liječenih denosumabom (vidjeti poglavlje 4.4).

Divertikulitis

U jednom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju Faze III kod pacijenata sa karcinomom prostate koji su primali terapiju deprivacije androgena (ADT), primijećen je disbalans u pojavi divertikulitisa kao neželjenog događaja (1,2% denosumab, 0% placebo). Učestalost divertikulitisa je bila ravnomjerno zastupljena u obje terapijske grupe pacijenata kod žena u postmenopauzi sa osteoporozom ili muškaraca i kod žena sa nemetastatskim karcinomom dojke koje primaju inhibitore aromataze.

Hipersenzitivne reakcije na lijekove

U postmarketinskoj fazi prijavljeni su rijetki slučajevi hipersenzitivnosti na lijekove, uključujući osip, urtikarije, oticanje lica, eritem i anafilaktičke reakcije kod pacijenata koji primaju terapiju lijekom Prolia.

Mišićnoskeletni bol

Mišićnoskeletni bol, uključujući ozbiljne slučajeve, je prijavljen u pacijenata koji primaju lijek Prolia u postmarketinškoj fazi. U kliničkim studijama, mišićnoskeletni bol je bio jako čest u obje ispitivane grupe, i u placebo i u denosumab grupi. Mišićni bol koji je dovodio do prekida tretmana u studiji nije bio čest.

Lihenoidne kožne promjene uzrokovane lijekom

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

Druge specijalne populacije

Pedijatrijska populacija

Lijek Prolia se ne smije koristiti kod pedijatrijskih pacijenata (mlađih od 18 godina). Prijavljena je ozbiljna hiperkalcemija (vidjeti poglavlje 5.1). Neki slučajevi kliničkih ispitivanja bili su komplikovani akutnom ozljedom bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkim studijama, pacijenti sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina < 30 mL/min) ili pacijenti koji su na dijalizi bili su pod većim rizikom od razvoja hipokalcemije u odsustvu dodatnog uzimanja kalcijuma. Adekvatan unos kalcijuma i vitamina D je važan kod pacijenata sa teškim poremećajem funkcije bubrega ili kod onih koji su na dijalizi (vidjeti poglavlje 4.4).

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Nema saznanja o predoziranju u kliničkim studijama. U kliničkim ispitivanjima denosumab lijek se primjenjivao u dozama do 180 mg svake 4 sedmice (kumulativne doze do 1080 mg tokom 6 mjeseci), i nisu prijavljene nikakve dodatne neželjene reakcije.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Prolia je biološki lijek.

Farmakoterapijska grupa: lijekovi za terapiju oboljenja kostiju - drugi lijekovi koji utiču na strukturu kostiju i mineralizaciju.

ATC kod: M05BX04

Mehanizam djelovanja

Denosumab je humano monoklonalno antitijelo (IgG2) koje se ciljno, sa visokim afinitetom i specifičnošću vezuje za RANKL, sprječavajući na taj način aktivaciju njegovog receptora, RANK na površini prekursora osteoklasta i osteoklasta. Sprječavanje interakcije RANKL/RANK sprječava formiranje, funkciju i preživljavanje osteoklasta, i na taj način smanjuje resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti.

Farmakodinamski efekti

Terapija lijekom Prolia naglo usporava metabolizam kostiju i resorpcija serumskog markera tipa 1 C-telopeptida (CTX) u kostima dostiže minimum (85% smanjenja) nakon 3 dana i takvo smanjenje se održava u toku intervala doziranja lijeka. Na kraju svakog intervala doziranja, smanjenje CTX bilo je djelimično oslabljeno u odnosu na maksimalno smanjenje od $\geq 87\%$ na približno $\geq 45\%$ (u opsegu 45-80%), što ukazuje na reverzibilnost dejstva lijeka Prolia na remodelovanje kosti, nakon smanjenja nivoa lijeka u serumu. Navedena dejstva su se održavala tokom trajanja terapije. Marker metabolizma kostiju dostigli su pre-terapijske nivoe unutar 9 mjeseci nakon posljednje primljene doze. Kada se ponovo uvede terapija (re-inicijacija), denosumab na sličan način smanjuje CTX kao kod pacijenata koji tek započinju terapiju.

Imunogenost

U kliničkim studijama, nije zapažena pojava neutrališućih antitijela za denosumab. Upotrebom osjetljivog imunotesta, < 1% pacijenata koji su liječeni denosumabom do 5 godina bili su pozitivni na testu na neutralizirajuća vezujuća antitijela, bez dokaza o promijenjenoj farmakokinetici, toksičnosti ili kliničkom odgovoru.

Klinička efikasnost i sigurnost kod žena u postmenopauzi s osteoporozom

Efikasnost i bezbjednost primjene denosumaba jednom na svakih 6 mjeseci, tokom 3 godine, ispitivana je kod žena u postmenopauzi (7808 žena starosti od 60-91 godinu, od kojih je 23,6% imalo frakture kičmenih pršljenova) sa T-skorom koštane mineralne gustine (BMD) na početku, mjenim na lumbalnom dijelu kičme ili na kuku, između -2,5 -4,0 i sa srednjom vrijednosti apsolutne 10-godišnje vjerovatnoće nastanka fraktura od 18,60% (decili: 7,9-32,4%) za velike osteoporotičke frakture i 7,22% (decili: 1,4-14,9%) za prijelome kuka. Žene sa drugim oboljenjima ili one koje su primale terapiju koja može uticati na kosti, nisu uključene u ovo ispitivanje. Žene su dnevno dobijale nadoknadu kalcijuma (najmanje 1000 mg) i vitamin D (najmanje 400 IU) dnevno.

Uticaj na frakture kičmenih pršljenova

Prolia značajno smanjuje rizik od pojave novih fraktura kičmenih pršljenova u 1., 2., i 3. godini ($p < 0,0001$) (vidjeti tabelu 2).

Tabela 2. Efekat lijeka Prolia na rizik od novih vertebralnih fraktura

	Procenat žena sa frakturama (%)		Smanjenje apsolutnog rizika (%) (95% IP)	Smanjenje relativnog rizika (%) (95% IP)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
0-1 godina	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 godine	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 godine	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

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

Uticaj na frakture kuka

Prolia je pokazala 40% smanjenje relativnog rizika (0,5% smanjenje apsolutnog rizika) od fraktura kuka tokom 3 godine (p < 0,05). Incidenca frakture kuka je bila 1,2% u placebo grupi u poređenju sa 0,7% u grupi koja je primala lijek Prolia u 3. godini.

U *post-hoc* analizi kod žena > 75 godina, primijećeno je 62% smanjenje relativnog rizika sa lijekom Prolia (1,4% smanjenje apsolutnog rizika, p < 0,01).

Uticaj na sve kliničke frakture

Lijek Prolia značajno smanjuje sve tipove/grupe fraktura (vidjeti tabelu 3).

Tabela 3. Uticaj lijeka Prolia na rizik od pojave kliničkih prijeloma preko 3 godine

	Procenat žena sa frakturama (%) ⁺		Smanjenje apsolutnog rizika (%) (95% IP)	Smanjenje relativnog rizika (%) (95% IP)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
Bilo koja klinička fraktura ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Klinička vertebralna fraktura	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Nevertebralna fraktura ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Veća nevertebralna fraktura ³	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Veća osteoporotična fraktura ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (sekundarni cilj uključen u višestruko prilagodavanje), ***p ≤ 0,0001

⁺ Stope događaja zasnovane na Kaplan-Meier procjenama za 3 godine.

¹ Obuhvata kliničke frakture pršljenova i nevertebralne frakture.

² Isključuje frakture kičmenih pršljenova, lobanje, kostiju lica, mandibule, metakarpalnih kostiju i falangi prstiju šaka i stopala.

³ Obuhvata karlicu, distalni dio femura, proksimalnu tibiju, rebra, proksimalni humerus, podlakticu i kuk.

⁴ Obuhvata kliničke frakture kičmenih pršljenova, kuka, podlakticu i frakture humerusa, prema definiciji SZO.

Kod žena kod kojih početna vrijednost BMD vrata femura iznosi ≤ -2,5, lijek Prolia smanjuje rizik od nevertebralnih fraktura (35% smanjenje relativnog rizika, 4,1% smanjenje apsolutnog rizika, p < 0,001, eksplorativne analize).

Smanjenje incidence novih fraktura kičmenih pršljenova, fraktura kuka i nevertebralnih fraktura primjenom lijeka Prolia tokom 3 godine, bila je postojana bez obzira na početni 10-godišnji rizik od fraktura.

Dejstvo na košanu mineralnu gustinu

Lijek Prolia je značajno povećao BMD mjereno na svim kliničkim mjestima, nasuprot placebo, u 1, 2. i 3. godini. Lijek Prolia je povećao BMD za 9,2% na lumbalnoj kičmi, 6,0% na cijelom kuku, 4,8% na vratu femura, 7,9% na trohanteru kuka, 3,5% na distalnoj trećini radijusa i 4,1% tijela u cjelini, tokom 3 godine (sve sa p < 0,0001).

U kliničkim ispitivanjima u kojima su ispitivani efekti prekida terapije lijekom Prolia, BMD se vratio približno na nivoe prije terapije i ostao viši od placeba unutar 18 mjeseci poslije posljednje primljene doze. Ovi podaci ukazuju da je nastavak terapije lijekom Prolia neophodan radi održavanja dejstva lijeka. Ponovno uvođenje lijeka Prolia dovelo je do porasta BMD, slično onom kada je Prolia po prvi put uvedena u terapiju.

Otvorena, produžena studija u terapiji postmenopauzalne osteoporoze

Ukupno 4550 žena (2343 liječene lijekom Prolia i 2207 koje su tretirane placebom) koje nisu propustile više od jedne doze lijeka koji se istraživao u pivotalnoj studiji opisanoj iznad i koje su završili studijsku posjetu u 36. mjesecu, pristale su da se uključe u sedmogodišnju, multinacionalnu, multicentričnu, otvorenu, jednostruku produženu studiju kako bi se procijenila dugoročna efikasnost i sigurnost lijeka Prolia. Sve žene su u produženoj studiji su trebale primati lijek Prolia 60 mg svakih 6 mjeseci, kao i dnevnu dozu kalcijuma (najmanje 1 g) i vitamina D (najmanje 400 IU). Ukupno 2626 ispitanika (58% žena uključenih u produžetak ispitivanja, tj. 34% žena uključenih u pivotalno ispitivanje) je završilo produžetak ispitivanja.

Kod pacijenata 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 kod pacijenata liječenih 10 godina.

Kao krajnji cilj sigurnosti je procijenjena incidenca loma, no efikasnost u sprječavanju prijeloma se ne može procijeniti zbog velikog broja prekida terapije i ispitivanja otvorenog tipa. Kumulativna incidencija novih vertebralnih i nevertebralnih prijeloma bila je približno 6,8%, odnosno 13,1% kod pacijenata koji su ostali na terapiji denosumabom 10 godina (n = 1278). Pacijenti koji nisu završili ispitivanje, iz bilo kojeg razloga, imali su više stope prijeloma na terapiji.

Trinaest dokazanih slučajeva osteonekroze vilice (ONV) i dva dokazana slučaja atipične frakture femura su se desili tokom produženih studija.

Klinička efikasnost i sigurnost kod muškaraca s osteoporozom

Efikasnost i sigurnost lijeka Prolia primijenjenog jednom u svakih 6 mjeseci 1 godinu, su ispitivana u 242 muškarca u dobi 31-84 godine. Ispitanici sa eGFR < 30 mL/min/1,73 m² su isključeni iz studije. Svi muškarci su primali kalcijum (najmanje 1000 mg) i vitamin D (najmanje 800 IU) u skopu suplementarne terapije.

Primarna efikasnost varijable je bila procentna izmjena BMD-a u lumbalnom dijelu kičme, efikasnost frakture nije evaluirana. Prolia je značajno povećala BMD na svim mjerenim kliničkim mjestima, u odnosu na placebo u 12. mjesecu: 4,8% u lumbalnom dijelu kičme, 2,0% u cjelokupnom kuku, 2,2% u vratu femura, 2,3% u trohanteru kuka, i 0,9% na distalnoj 1/3 radijusa (sve p < 0,05). Prolia je povećala BMD lumbalnog dijela kičme sa osnovne vrijednosti u 94,7% muškaraca nakon 1 godine. Značajno povećanje BMD-a u lumbalnom dijelu kičme, ukupnog kuka, vrata femura i trohantera kuka su posmatrane do 6 mjeseci (p < 0,0001).

Histologija kostiju kod žena u postmenopauzi i kod muškaraca s osteoporozom

Histologija kostiju je procjenjivana kod 62 žene u postmenopauzi sa osteoporozom ili sa niskom koštanom masom, koje ili nisu prethodno primale terapiju za osteoporozu ili koje su prebačene sa terapije alendronatom, na terapiju lijekom Prolia u trajanju od 1-3 godine. Pedeset devet žena je učestvovalo u podstudiji biopsije kostiju, u 24 mjesecu (n = 41) i/ili 84 mjesecu (n = 22) ekstenzivne studije kod postmenopauzalnih žena s osteoporozom. Histologija kosti je takođe evaluirana u 17 muškaraca sa osteoporozom nakon 1 godine terapije sa lijekom Prolia. Rezultati biopsije kostiju pokazali su normalnu građu i kvalitet kostiju, bez dokaza o postojanju defekta mineralizacije, vlaknastih kostiju 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 efikasnost i sigurnost kod pacijenata s gubitkom koštane mase povezanim sa smanjenjem androgena

Efikasnost i bezbjednost lijeka Prolia, kada se primjenjuje jednom na svakih 6 mjeseci tokom 3 godine, ispitivana je kod muškaraca kod kojih je histološki potvrđen nemetastatski karcinom prostate i koji su primali ADT (1468 muškaraca starosti 48-97 godina) kod kojih je bio povećan rizik od nastanka frakture (definisan kao > 70 godina ili < 70 godina, čiji je BMD T-skor mjeran na lumbalnom dijelu kičme, cijelom kuku ili vratu femura iznosio < -1,0 ili postojanje anamnestičkog podatka o

osteoporotičnoj frakturi). Svi muškarci su primali nadoknadu kalcijuma (najmanje 1000 mg) i vitamina D (najmanje 400 IU) dnevno.

Lijek Prolia značajno povećava BMD izmjeren na svim kliničkim mjestima, u poređenju sa terapijom placeboom poslije 3 godine: 7,9% na lumbalnom dijelu kičme, 5,7% na cijelom kuku, 4,9% na vratu femura, 6,9% na trohanteru kuka, 6,9% na distalnoj trećini radijusa i 4,7% na tijelu u cjelini (sve sa $p < 0,0001$). U prospektivno planiranoj eksplorativnoj analizi, značajan porast BMD zapažen je na lumbalnom dijelu kičme, cijelom kuku, vratu femura i trohanteru kuka, 1 mjesec nakon prve doze.

Lijek Prolia je pokazao značajno smanjenje relativnog rizika od pojave novih vertebralnih fraktura: 85% (1,6% smanjenja apsolutnog rizika) tijekom 1 godine, 69% (2,2% smanjenja apsolutnog rizika) tijekom 2 godine i 62% (2,4% smanjenja apsolutnog rizika) tijekom 3 godine (sve sa $p < 0,01$).

Klinička efikasnost i sigurnost kod pacijenata s gubitkom koštane mase povezanim sa adjuvantnom terapijom inhibitorom aromataze

Efikasnost i bezbjednost lijeka Prolia, kada se primjenjuje jednom na svakih 6 mjeseci tokom 2 godine, je ispitivana kod žena sa nemetastatskim karcinomom dojke (252 žene starosti 35-84 godine) i početnim BMD T-skorom između -1,0 do -2,5 na lumbalnom dijelu kičme, cijelom kuku ili vratu femura. Sve žene su dobijale nadoknadu kalcijuma (najmanje 1000 mg) i vitamina D (najmanje 400 IU) dnevno.

Varijabla kojom je mjerena primarna efikasnost bila je procenat promjene BMD na lumbalnom dijelu kičme, efikasnost kod fraktura nije procjenjivana. Lijek Prolia je značajno povećao BMD, mjenen na svim kliničkim mjestima, u poređenju sa terapijom placeboom, poslije 2 godine: 7,6% na lumbalnoj kičmi, 4,7% na cijelom kuku, 3,6% na vratu femura, 5,9% na trohanteru kuka, 6,1% na distalnoj trećini radijusa i 4,2% na cijelom tijelu (sve sa $p < 0,0001$).

Liječenje gubitka koštane mase povezano sa sustavnom terapijom glukokortikoidima

Efikasnost i sigurnost lijeka Prolia ispitivane su kod 795 pacijenata (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: pacijenti koji nastavljaju liječenje glukokortikoidima ($\geq 7,5$ mg prednizona ili ekvivalenta dnevno ≥ 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje; $n = 505$) i pacijenti koji počinju liječenje glukokortikoidima ($\geq 7,5$ mg prednizona ili ekvivalenta dnevno < 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje; $n = 290$). Pacijenti su bili randomizirani (1:1) za primanje 60 mg lijeka Prolia subkutano jednom svakih 6 mjeseci ili 5 mg oralnog risedronata jednom dnevno (aktivna kontrola) tijekom 2 godine. Pacijenti su dnevno primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 800 IU).

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)

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

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

Cilj ispitivanja nije bio prikazati razlike u frakturama. Tijekom 1 godine incidencija novih radioloških vertebralnih fraktura kod ispitanika bila je 2,7% (denosumab) u usporedbi s 3,2% (risedronat). Incidencija novih radioloških nevertebralnih fraktura kod ispitanika bila je 4,3% (denosumab) u usporedbi s 2,5% (risedronat). Tijekom 2 godine odgovarajuće brojke bile su 4,1% u usporedbi s 5,8% za nove radiološke vertebralne frakture i 5,3% u usporedbi s 3,8% za nevertebralne frakture. Većina fraktura pojavila se u subpopulaciji pacijenata koji nastavljaju liječenje glukokortikoidima.

Pedijatrijska populacija

Studija faze 3 s jednom grupom koja je procijenila efikasnost, sigurnost i farmakokinetiku provedena je kod djece s bolešću osteogenesis imperfecta, uzrasta od 2 do 17 godina, 52,3% muškarci, 88,2% bijele rase. Ukupno 153 ispitanika je prvobitno primalo subkutani (s.c.) denosumab 1 mg/kg, do maksimalno 60 mg, svakih 6 mjeseci tokom 36 mjeseci. Šezdeset ispitanika je prešlo na doziranje svaka 3 mjeseca.

U 12. mjesecu doziranja svaka 3 mjeseca, promjena srednje vrijednosti najmanjih kvadrata (LS) (standardna greška, SE) u odnosu na početnu liniju Z-rezultata BMD lumbalne kičme bila je 1,01 (0,12).

Najčešći neželjeni događaji prijavljeni tokom doziranja svakih 6 mjeseci bili su artralgiya (45,8%), bol u ekstremitetima (37,9%), bol u leđima (32,7%) i hiperkalciurija (32,0%). Hiperkalcemija je prijavljena tokom doziranja svakih 6 mjeseci (19%) i svaka 3 mjeseca (36,7%). Ozbiljni neželjeni događaji hiperkalcemije (13,3%) prijavljeni su tokom doziranja svaka 3 mjeseca.

U nastavku studije (N = 75), ozbiljni neželjeni događaji hiperkalcemije (18,5%) su uočeni tokom doziranja svaka 3 mjeseca.

Studije su rano prekinute zbog pojave po život opasnih događaja i hospitalizacija zbog hiperkalcemije (vidjeti poglavlje 4.2).

Evropska agencija za lijekove nije zahtijevala dostavljanje rezultata ispitivanja primjene lijeka Prolia u svim podgrupama pedijatrijske populacije u terapiji gubitka kostiju udruženog sa terapijskom ablacijom polnih hormona, i u podskupovima pedijatrijske populacije mlađe od 2 godine u terapiji osteoporoze. Vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o upotrebi lijeka u pedijatrijskoj populaciji.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Poslije subkutane primjene doze od 1,0 mg/kg, koja je približna dozvoljenoj dozi od 60 mg, izloženost zasnovana na AUC bila je 78% u poređenju sa intravenskom primjenom iste doze. Za subkutanu dozu od 60 mg, maksimalne koncentracije denosumaba u serumu (C_{max}) od 6 mcg/mL (opseg od 1-17 mcg/mL) su dostignute u toku 10 dana (opseg 2-28 dana).

Metabolizam

Denosumab sadrži samo aminokiseline i ugljene hidrate, kao prirodni imunoglobulin i malo je vjerovatno da će se eliminacija vršiti putem metabolizma jetre. Očekuje se da će metabolizam i eliminacija denosumaba pratiti puteve eliminacije imunoglobulina, što dovodi do razlaganja na male peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Poslije C_{max} , koncentracija u serumu opada sa poluzivotom od 26 dana (opseg od 6-52 dana) tokom 3 mjeseca (opseg 1,5- 4,5 mjeseca). Pedeset tri procenta (53%) pacijenata nije imalo mjerljive količine denosumaba 6 mjeseci poslije dobijanja doze lijeka.

Poslije primjene više subkutanih doza od 60 mg, jednom na svakih 6 mjeseci, nije zapaženo nakupljanje ni promjena farmakokinetike denosumaba tokom vremena. Stvaranje antitijela koja vezuju denosumab nije uticalo na farmakokinetiku denosumaba, što je bilo slično kod muškaraca i žena. Godine starosti (28-87), rasa i stanje bolesti (niska koštana masa ili osteoporoza, karcinom prostate ili dojke) nisu pokazali značajan uticaj na farmakokinetiku denosumaba.

Zapažena je povezanost između povećane tjelesne mase i manje izloženosti zasnovane na AUC i C_{max} . Ova povezanost međutim, nije smatrana klinički značajnom, pošto su farmakodinamska dejstva zasnovana na markerima metabolizma kostiju i porastu BMD stabilna u širokom opsegu tjelesne mase.

Linearnost/nelinearnost

U studijama određivanja doze, denosumab je pokazao nelinearnu, dozno-zavisnu farmakokinetiku, sa nižim klirensom pri višim dozama ili koncentracijama, ali približno dozno-srazmjerni porast kod izloženosti dozama od 60 mg i više.

Oštećenje bubrega

U ispitivanju 55 pacijenata sa različitim stepenom poremećaja bubrežne funkcije, uključujući i pacijente na dijalizi, stepen poremećaja bubrežne funkcije nije imao uticaja na farmakokinetiku denosumaba.

Oštećenje jetre

Nisu sprovedena posebna ispitivanja kod pacijenata koji pate od poremećaja funkcije jetre. Generalno, monoklonska antitijela se ne eliminišu mehanizmima metabolizma jetre. Ne očekuje se da poremećaj funkcije jetre utiče na farmakokinetiku denosumaba.

Pedijatrijska populacija

Proila se ne smije koristiti kod pedijatrijske populacije (vidjeti poglavlja 4.2 i 5.1).

U studiji faze 3 pedijatrijskih pacijenata s bolešću osteogenesis imperfecta (N = 153), maksimalne koncentracije denosumaba u serumu su primijećene 10. dana u svim starosnim grupama. Za doziranja svaka 3 mjeseca i svakih 6 mjeseci, uočeno je da su srednje vrijednosti koncentracije denosumaba u serumu neposredno prije sljedeće doze bile veće kod djece od 11 do 17 godina, dok su djeca od 2 do 6 godina imala najniže srednje vrijednosti koncentracije neposredno prije sljedeće doze.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U studijama toksičnosti pojedinačnih i ponavljanih doza denosumaba na *cinomolgus* majmunima, došlo je do sistemske izloženosti dozama koje su 100-150 puta veće od preporučenih doza za ljude, ali nije uticala na kardiovaskularnu fiziologiju, sposobnost reprodukcije ni kod mužjaka ni kod ženki, niti je imala specifično toksično dejstvo na neki od ciljnih organa.

Standardni testovi pomoću kojih je ispitivan genotoksični potencijal denosumaba nisu procjenjivani, pošto isti nisu relevantni za ovaj molekul. Zbog svog karaktera, malo je vjerovatno da denosumab ima bilo kakav potencijal za genotoksičnost.

Kancerogeni potencijal denosumaba nije procjenjivan u dugoročnim studijama na životinjama.

U pretkliničkim studijama sprovedenim kod "knockout" miševa kojima nedostaje RANK ili RANKL, zapažen je poremećaj stvaranja limfnih čvorova kod fetusa. Kod "knockout" miševa kojima nedostaje RANK ili RANKL, takođe je zapažen izostanak laktacije kao posljedica inhibicije sazrijevanja mliječnih žlijezda (razvoj lobulo-alveolarnih žlijezda u toku trudnoće).

U studiji sa *cinomolgus* majmunima tretiranim denosumabom tokom perioda ekvivalentnog prvom trimestru pri vrijednostima AUC izloženosti do 99 puta većim u odnosu na dozu kod ljudi (60 mg svakih 6 mjeseci), nije bilo dokaza štetnog efekta po majku ili po fetus. U ovoj studiji nisu pregledani fetalni limfni čvorovi.

U drugoj studiji provedenoj na *cinomolgus* majmunima tretiranim denosumabom tokom trudnoće sa AUC izloženosti 119 puta većom u odnosu na dozu kod ljudi (60 mg svakih 6 mjeseci), pokazano je povišenje mrtvorodne mladunčadi i postnatalne smrtnosti; abnormalni rast kosti dovodeći do smanjene jačine kosti, smanjene hematopoeze, nepravilan raspored zuba; odsustvo perifernih limfnih čvorica; smanjen neonatalni rast. Nisu ustanovljeni nivoi neželjenih efekata za reproduktivnu toksičnost koji nisu posmatrani. 6 mjeseci nakon rođenja, došlo je do oporavka promjena vezanih za kosti i nije bilo efekata na nicanje zuba. Međutim, efekti na limfnim čvorovima i nepravilan raspored zuba su se zadržali, i minimalnan do ozbiljan stepen mineralizacije više različitih tkiva je primijećen u jedne životinje (povezanost sa liječenjem nije sigurna). Nije bilo dokaza o šteti po ženku prije

porođaja; neučestali neželjeni efekti po ženku su zabilježeni tokom porođaja. Razvoj mliječnih žlijezdi u ženki je bio normalan.

U pretkliničkim studijama kvaliteta kostiju kod majmuna koji su dugoročno primali denosumab, smanjenje metabolizma kostiju bilo je udruženo sa poboljšanjem čvrstine kostiju i normalnom histologijom kostiju. Smanjenje nivoa kalcijuma je bilo prolazno kao i porast nivoa paratiroidnog hormona kod ovariektomisanih miševa koji su liječeni denosumabom.

Kod mužjaka miševa kod kojih je genetskim inženjeringom postignuta ekspresija huRANKL (*"knock-in"* miševi), nakon transkortalne frakture, u odnosu na kontrolnu grupu, primjenom denosumaba odloženo je uklanjanje hrskavice i remodelovanje kalusa na mjestu preloma, ali nije bilo nepovoljnog uticaja na biomehaničku snagu.

Kod *"knockout"* miševa (vidjeti poglavlje 4.6) koji nemaju RANK ili RANKL, zapaženo je smanjenje tjelesne težine, usporen rast kostiju i izostanak nicanja zuba. Kod neonatusa pacova, inhibicija RANKL (cilj denosumab terapije) visokim dozama osteoprotegerina vezanog za Fc (OPG-Fc) bila je udružena sa inhibicijom rasta kostiju i nicanja zuba. Ove promjene su bile djelimično reverzibilne nakon prestanka terapije sa RANKL inhibitorima. Odrasli primati kojima je primjenjivan denosumab u dozama koje su 27 i 150 puta (10 i 50 mg/kg doza) veće od kliničkih doza, imali su abnormalne ploče za rast kostiju. Dakle, terapija denosumabom kod djece može da poremeti rast kostiju sa otvorenim pločama rasta i da inhibira nicanje zuba i denticiju.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Glacijalna sirćetna kiselina*
Natrijum-hidroksid (za prilagođavanje pH)*
Sorbitol (E420)
Polisorbat 20
Voda za injekcije

* Acetatni pufer pravi se miješanjem sirćetne kiseline sa natrijum-hidroksidom.

6.2. Inkompatibilnosti

U odsustvu studija kompatibilnosti, preporučuje se da se ovaj lijek ne smije miješati sa drugim lijekovima.

6.3. Rok trajanja

36 mjeseci.

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

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2°C - 8°C.
Ne zamrzavati.
Napunjenu injekcionu špricu čuvati u vanjskoj ambalaži, zaštićeno od svjetlosti.

6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Jedan mL rastvora u jednoj napunjenoj injekcionoj šprici, napravljenoj od stakla tipa I, sa iglom od nerđajućeg čelika veličine 27, sa automatskom zaštitom za iglu.

Pakovanje sadrži jednu prethodno napunjenu špricu, koji se nalazi u blisteru sa zaštitom za iglu.

6.6. Posebne mjere za odlaganje i druga rukovanja lijekom

- Prije primjene, potrebno je pregledati rastvor lijeka. Rastvor koji sadrži čestice koji je zamućen ili je promjenio boju, ne smije se ubrizgavati.
- Ne smije se mućkati.
- Kako bi se izbjegao bol na mjestu primjene, prije ubrizgavanja, neophodno je napunjenu injekcionu špricu ostaviti da se zagrije do sobne temperature (do 25°C) i polako ubrizgati.
- Neophodno je ubrizgati cjelokupan sadržaj napunjene injekcione šprice.

Neupotrebljeni lijek ili otpadni materijal uništava se u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja (ZU/Rp).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište:

Amgen (Europe) GmbH
Suurstoffi 22, 6343 Risch-Rotkreuz, Švicarska

Mjesta proizvodnje:

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

Nositelj odobrenja:

Amicus Pharma doo
Fra Anđela Zvizdovića 1, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. DATUM I BROJ RJEŠENJA

Broj i datum dozvole za stavljanje lijeka u promet:
04-07.3-2-4102/21 od 24.02.2022.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA

15.07.2024.godine