PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Prolia 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 60 mg denosumabu v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

Denosumab je lidská monoklonální protilátka IgG2, produkovaná savčí buněčnou linií (ovariální buňky čínského křečíka) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu v jednom ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru.

Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené (viz bod 5.1). U mužů s rakovinou prostaty, léčených hormonální ablací, Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů.

Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka denosumabu je 60 mg, podávaná jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo horní části paže.

Pacienti musejí mít dostatečný příjem kalcia a vitaminu D (viz bod 4.4).

Pacienti léčení přípravkem Prolia mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) nebyla stanovena. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta, zejména po 5 nebo více letech používání (viz bod 4.4).

Starší osoby (≥ 65 let)
U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat.

Porucha funkce ledvin
U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat (doporučení ohledně sledování hladin vápníku viz bod 4.4).

U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace, GFR < 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje.

Porucha funkce jater
U pacientů s poruchou funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost denosumabu studována (viz bod 5.2).

Pediatrická populace
Přípravek Prolia se nemá používat u dětí ve věku do 18 let z důvodu bezpečnostních obav souvisejících se závažnou hyperkalcemií a potenciální inhibicí růstu kostí a nedostatečným prořezáváním zubů (viz body 4.4 a 5.3). V současnosti dostupné údaje týkající se dětí ve věku od 2 do 17 let jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Přípravek má podávat osoba náležitě zaškolená v aplikaci podkožních injekcí.

Návod k použití, zacházení a likvidaci je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypokalcemie (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Příjem vápníku a vitaminu D

U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitaminu D.

Opatření pro použití

Hypokalcemie
Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalcemie. Před zahájením léčby je třeba upravit hypokalcemii dostatečným příjmem vápníku a vitaminu D. Doporučuje se klinicky monitorovat hladinu vápníku před každou dávkou a u pacientů predisponovaných k hypokalcemii i do dvou týdnů po úvodní dávce. Pokud se u jakéhokoliv pacienta objeví během léčby suspektní příznaky hypokalcemie (příznaky viz bod 4.8), mají se změřit hladiny vápníku. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (vedoucí k hospitalizaci, život ohrožujícím nežádoucím účinkům a fatálním případům). I když se většina případů vyskytla během prvních týdnů po zahájení léčby, objevila se i později.

Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalcemie.

Porucha funkce ledvin
Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. Riziko vzniku hypokalcemie a průvodního vzestupu hladin parathyroidního hormonu se zvyšuje se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. Byly hlášeny závažné a fatální případy. U těchto pacientů je obzvlášť důležitý adekvátní přísun vápníku, vitaminu D a pravidelné sledování hladiny vápníku, viz výše.

Kožní infekce
U pacientů léčených denosumabem se mohou vyskytnout kožní infekce (zejména flegmóna-celulitida) vyžadující hospitalizaci (viz bod 4.8). Pacient má být poučen, že v případě výskytu známek či příznaků flegmóny musí neodkladně vyhledat lékařskou pomoc.

Osteonekróza čelisti (ONJ)
U pacientů s osteoporózou, kterým byla podávána Prolia, byla vzácně hlášena ONJ (viz bod 4.8).

Zahájení léčby/nové léčebné kúry má být odloženo u pacientů s nezhojenými lézemi měkké tkáně v ústech. Před léčbou denosumabem se pacientům se souběžnými rizikovými faktory doporučuje podstoupit preventivní zubní prohlídku s individuálním posouzením přínosu a rizika léčby.

Při posouzení rizika vzniku ONJ u pacienta je třeba zvážit následující rizikové faktory:
- účinnost léčivého přípravku, s jakou inhibuje kostní resopci (vyšší riziko u vysoce účinných. látek), cesta podání (vyšší riziko u parenterálního podávání) a kumulativní dávka léčby kostní resorpce.
- nádorové onemocnění, přidružená onemocnění (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- konkomitantní léčba: kortikoidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- špatná hygiena dutiny ústní, periodontální onemocnění, špatně zapadající zubní protéza, dentální onemocnění v anamnéze, invazivní zákroky v dutině ústní (např. extrakce zubů).

Všem pacientům je třeba doporučit, aby dbali na správnou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby denosumabem ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy či sekrece. Invazivní zákroky v dutině ústní mají být během léčby prováděny pouze po pečlivém posouzení a nemají se provádět v době blízké podání denosumabu.

Má se vytvořit plán léčby jednotlivých pacientů, u kterých se vyvine ONJ, za úzké spolupráce ošetřujícího lékaře a stomatologa nebo stomatochirurga se zkušenostmi s ONJ. Pokud je to možné, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby až do ústupu onemocnění a zmírnění přispívajících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu
V souvislosti s léčbou denosumabem byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru
U pacientů používajících denosumab byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru (viz bod 4.8). Atypické zlomeniny femuru spojené s malým traumatem nebo bez traumatu se mohou vyskytnout v subtrochanterické a diafyzální oblasti femuru a jsou charakteristické specifickými radiografickými nálezy. Atypické zlomeniny femuru byly zaznamenány také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitaminu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a spojeny s užíváním některých léčivých přípravků (např. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy). K těmto

příhodám došlo i bez antiresorpční léčby. Podobné zlomeniny zaznamenané v souvislosti s léčbou bisfosfonáty jsou často bilaterální; proto je třeba u pacientů se zlomeninou diafýzy femuru léčených denosumabem vyšetřit kontralaterální femur. Vysazení léčby denosumabem u pacientů s podezřením na atypickou zlomeninu femuru se má zvážit při současném posouzení stavu pacienta na základě individuálního hodnocení přínosu a rizika léčby. Během léčby denosumabem mají být pacienti poučeni, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. Pacienti s těmito příznaky mají být vyšetřeni s ohledem na možnost neúplné zlomeniny femuru.

Dlouhodobá antiresorpční léčba
Dlouhodobá antiresorpční léčba (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli významnému potlačení kostní remodelace (viz bod 4.2).

Souběžná léčba jinými léky obsahujícími denosumab
Pacienti léčení denosumabem nemají být zároveň léčeni jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí).

Hyperkalcemie u pediatrických pacientů
Přípravek Prolia se nemá používat u pediatrických pacientů (ve věku do 18 let). Byla hlášena závažná hyperkalcemie. Některé případy v klinických hodnoceních byly komplikované akutním poškozením ledvin.

Upozornění na pomocné látky
Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu v jednom ml roztoku. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek souběžně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 60 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V interakční studii denosumab neovlivňoval farmakokinetiku midazolamu, který je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). To naznačuje, že by denosumab neměl měnit farmakokinetiku léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4.

Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a substituční hormonální léčby (estrogen) nejsou k dispozici, nicméně potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký.

Podle údajů z přechodové studie (z alendronátu na denosumab) předchozí léčba alendronátem neovlivnila farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu u postmenopauzálních žen s osteoporózou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

O podávání denosumabu těhotným ženám nejsou dostupné žádné údaje nebo jsou dostupné omezené údaje. Ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita (viz bod 5.3).

Přípravek Prolia se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepci. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Prolia neotěhotněly. Všechny účinky přípravku Prolia jsou pravděpodobně silnější v průběhu druhého a třetího trimestru gravidity, protože monoklonální protilátky procházejí přes placentu lineárně v průběhu těhotenství, přičemž největší množství prochází během třetího trimestru.

Kojení

Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie provedené u geneticky modifikovaných myší, kterým byl RANKL vyřazen odstraněním příslušného genu (tzv. knokautované myši), naznačují, že absence RANKL (cíl denosumabu – viz bod 5.1) v průběhu těhotenství může zasahovat do procesu zrání mléčné žlázy a vést k poruše laktace po porodu (viz bod 5.3). Je třeba se rozhodnout, zda ustoupit od kojení nebo zda nepodávat přípravek Prolia, přičemž je nutno brát v úvahu přínos kojení pro novorozence/kojence a přínos léčby přípravkem Prolia pro pacientku.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu denosumabu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Prolia nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastější nežádoucí účinky denosumabu (pozorované u více než jednoho pacienta z deseti) jsou muskuloskeletální bolest a bolesti končetin. U pacientů užívajících denosumab byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalcemie, hypersenzitivity, osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru (viz body 4.4 a 4.8 – popis vybraných nežádoucích účinků).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje uvedené níže v tabulce 1 níže popisují nežádoucí účinky hlášené z klinických studií fáze II a III u pacientů s osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty podstupujících hormonální ablaci; a/nebo spontánní hlášení.

Pro klasifikaci nežádoucích účinků (viz tabulka 1) byla použita následující ustálená kritéria: velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů a skupině definované frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s osteoporózou a u pacientů s rakovinou prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací

Třída orgánových systémů podle MedDRA	**Frekvence**	**Nežádoucí účinek**
Infekce a infestace	Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté	Infekce močových cest Infekce horních cest dýchacích Divertikulitida[1] Flegmóna[1] Ušní infekce
Poruchy imunitního systému	Vzácné Vzácné	Přecitlivělost na léčivý přípravek[1] Anafylaktická reakce[1]
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hypokalcemie[1]
Poruchy nervového systému	Časté	Ischias
Gastrointestinální poruchy	Časté Časté	Zácpa Břišní obtíže

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Časté Časté Časté Méně časté Velmi vzácné	Vyrážka Ekzém Alopecie Lichenoidní erupce způsobené léky[1] Hypersenzitivní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté Velmi časté Vzácné Vzácné Není známo	Bolesti končetin Muskuloskeletální bolest[1] Osteonekróza čelisti[1] Atypické zlomeniny femuru[1] Osteonekróza zevního zvukovodu[2]

[1] Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.
[2] Viz bod 4.4.

V souhrnné analýze údajů z placebem kontrolovaných klinických hodnocení fáze II a fáze III byla přibližná frekvence výskytu onemocnění s příznaky podobnými chřipce 1,2 % při podávání denosumabu a 0,7 % u placeba. Ačkoliv souhrnná analýza zjistila výše uvedený rozdíl, stratifikovaná analýza tento rozdíl nepotvrdila.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie
Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u postmenopauzálních žen s osteoporózou byl po podání přípravku Prolia zaznamenán pokles hladiny vápníku (pod 1,88 mmol/l) přibližně u 0,05 % (2 ze 4050) pacientek. Poklesy hladin vápníku v séru (pod 1,88 mmol/l) nebyly hlášeny ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u pacientů léčených hormonální ablací ani v placebem kontrolované klinické studii fáze III u mužů s osteoporózou.

Po uvedení přípravku na trh byla převážně u pacientů se zvýšeným rizikem výskytu hypokalcemie dostávajících denosumab vzácně hlášena závažná symptomatická hypokalcemie, která měla za následek hospitalizaci, život ohrožující nežádoucí účinky a fatální případy. Většina případů se vyskytla během prvních týdnů úvodní léčby. Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, křeče a poruchy duševního stavu (viz bod 4.4). Příznaky hypokalcemie v klinických studiích s denosumabem zahrnovaly parestézie nebo svalovou ztuhlost, záškuby, spazmy a svalové křeče.

Kožní infekce
V placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III byl celkový výskyt kožních infekcí podobný v placebové skupině i ve skupině léčené denosumabem: u postmenopauzálních žen s osteoporózou (placebo [1,2 %, 50 ze 4041] versus Prolia [1,5 %, 59 ze 4050]); u mužů s osteoporózou (placebo [0,8 %, 1 ze 120] versus Prolia [0 %, 0 ze 120]); u pacientů s rakovinou prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací (placebo [1,7 %, 14 z 845] versus Prolia [1,4 %, 12 z 860]). Kožní infekce vyžadující hospitalizaci byly hlášeny u 0,1 % (3 ze 4041) postmenopauzálních žen s osteoporózou užívajících placebo, oproti 0,4 % (16 ze 4050) žen léčených přípravkem Prolia. V těchto případech se jednalo převážně o flegmónu-celulitidu. V klinických hodnoceních u pacientů s rakovinou prsu nebo prostaty byl výskyt kožních infekcí, hlášených jako závažný nežádoucí účinek, ve skupině léčené placebem (0,6 %, 5 z 845) i ve skupinách léčených přípravkem Prolia (0,6 %, 5 z 860) podobný.

Osteonekróza čelisti
ONJ byla hlášena vzácně u 16 pacientů v klinických studiích s osteoporózou a u pacientů s rakovinou prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací zahrnujících celkem 23148 pacientů (viz bod 4.4). Třináct z těchto případů ONJ se vyskytlo u postmenopauzálních žen s osteoporózou v průběhu prodloužení fáze III klinického hodnocení po léčbě denosumabem po dobu až 10 let. Incidence ONJ byla 0,04 % u 3leté, 0,06 % u 5leté a 0,44 % u 10leté léčby denosumabem. Riziko výskytu ONJ se zvyšovalo s dobou trvání expozice denosumabu.

Riziko výskytu ONJ bylo také hodnoceno v retrospektivní kohortové studii u 76 192 postmenopauzálních žen, u kterých byla nově zahájena léčba přípravkem Prolia. Incidence ONJ byla 0,32 % (95% interval spolehlivosti [CI]: 0,26; 0,39) u pacientek používajících denosumab po dobu až 3 let a 0,51 % (95% CI: 0,39; 0,65) u pacientek používajících denosumab po dobu až 5 let v rámci následného sledování.

Atypické zlomeniny femuru
V programu klinických studií s osteoporózou byly vzácně hlášeny atypické zlomeniny femuru u pacientů léčených denosumabem (viz bod 4.4).

Divertikulitida
V jednom placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III u pacientů s rakovinou prostaty léčených androgen deprivační terapií (ADT) byl pozorován rozdílný výskyt divertikulitidy jako nežádoucího účinku (1,2 % denosumab, 0 % placebo). Incidence divertikulitidy ve skupině postmenopauzálních žen nebo mužů s osteoporózou a ve skupině žen léčených inhibitory aromatázy pro nemetastazující rakovinu prsu byla srovnatelná.

Hypersenzitivní reakce související s lékem
Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů používajících přípravek Prolia vzácně hlášena hypersenzitivita související s lékem, včetně vyrážky, urtikarie, otoku obličeje, erytému a anafylaktických reakcí.

Muskuloskeletální bolest
Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů užívajících přípravek Prolia hlášena muskuloskeletální bolest včetně závažných případů. V klinických studiích byla muskuloskeletální bolest velmi častá v obou skupinách jak s denosumabem, tak s placebem. Muskuloskeletální bolest vedoucí k přerušení léčby ve studii byla méně častá.

Lichenoidní erupce způsobené léky
Lichenoidní erupce způsobené léky (např. reakce odpovídající obrazu lichen ruber planus) byly hlášeny u pacientů po uvedení přípravku na trh.

Jiné zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace
Přípravek Prolia se nemá používat u pediatrických pacientů (ve věku do 18 let). Byla hlášena závažná hyperkalcemie (viz bod 5.1). Některé případy v klinických hodnoceních byly komplikované akutním poškozením ledvin.

Porucha funkce ledvin
V klinických hodnoceních byli hypokalcemií více ohroženi pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti, pokud neužívali vápník. Dostatečný příjem vápníku a vitaminu D je důležitý u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo u dialyzovaných pacientů (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Neexistují zkušenosti s předávkováním v klinických hodnoceních. Denosumab byl podáván v rámci klinických hodnocení v dávkách až 180 mg každé 4 týdny (kumulativní dávky až 1 080 mg za 6 měsíců) a žádné další nežádoucí účinky nebyly pozorovány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí – jiná léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kosti, ATC kód: M05BX04

Mechanismus účinku

Denosumab je lidská monoklonální protilátka (IgG2), která se s vysokou afinitou i specificitou zaměřuje a váže na RANKL a zabraňuje aktivaci jeho receptoru, RANK, na povrchu osteoklastů a jejich prekurzorů. Zabráněním interakce RANKL/RANK inhibuje tvorbu, funkci a životnost osteoklastů, a tím snižuje resorpci kortikální a trabekulární kosti.

Farmakodynamické účinky

Léčba přípravkem Prolia rychle snížila rychlost kostního obratu (*bone turnover*), nejnižších hladin sérového markeru kostní resorpce, C-telopeptidu typu 1 (CTX) (85 % pokles), bylo dosaženo do 3 dnů a tento pokles přetrval po celou dobu intervalu dávkování. Na konci každého dávkovacího intervalu byl pokles CTX méně výrazný, z maxima ≥87 % na přibližně ≥45 % (rozmezí 45-80 %), což odráží reverzibilitu účinku přípravku Prolia na remodelaci kosti, jakmile dojde k poklesu jeho sérové hladiny. Tyto účinky při pokračující léčbě přetrvávaly. Markery kostního obratu obecně dosáhly hladin před zahájením léčby během 9 měsíců po poslední dávce. Při znovuzahájení léčby byl pokles CTX vlivem denosumabu podobný poklesu pozorovanému u pacientů na začátku primární léčby denosumabem.

Imunogenita

V klinických hodnoceních nebyl pozorován výskyt neutralizujících protilátek pro denosumab. S použitím citlivé imunoanalýzy byly u < 1 % pacientů léčených denosumabem po dobu až 5 let nalezeny non-neutralizující vazebné protilátky, přičemž nebyly pozorovány změny ve farmakokinetice, toxicitě nebo klinické odpovědi.

Klinická účinnost a bezpečnost u postmenopauzálních žen s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 3 let byla studována u postmenopauzálních žen (7 808 žen ve věku 60-91 let, z nichž 23,6 % mělo převážně zlomeniny obratlů) se vstupním T-skóre denzity kostního minerálu (BMD) bederní páteře nebo celkového proximálního femuru v rozmezí −2,5 až −4,0 a průměrnou absolutní pravděpodobností zlomeniny za 10 let 18,60 % (decily: 7,9-32,4 %) pro velké osteoporotické zlomeniny 7,22 % (decily: 1,4-14,9 %) pro zlomeninu celkového proximálního femuru. Ženy, které měly jiná onemocnění, nebo kterým byla podávána jiná léčba, která mohla mít účinky na kost, byly z klinického hodnocení vyřazeny. Ženy každý den užívaly vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU).

Účinek na zlomeniny obratlů
Přípravek Prolia významně snížil riziko vzniku nových zlomenin obratlů po 1, 2 a 3 letech ($p < 0,0001$) (viz tabulka 2).

Tabulka 2. Účinek přípravku Prolia na riziko nových zlomenin obratlů

	Podíl žen se zlomeninou (%)		Absolutní snížení rizika (%) (95% CI)	Relativní snížení rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
0–1 rok	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0–2 roky	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0–3 roky	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

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

Účinek na zlomeniny celkového proximálního femuru
Přípravek Prolia prokázal 40% relativní snížení rizika (0,5% absolutní snížení rizika) zlomenin celkového proximálního femuru (p < 0,05) po dobu 3 let. Incidence zlomenin celkového proximálního femuru za tříleté období činil ve skupině léčené placebem 1,2 %, v porovnání s 0,7 % ve skupině léčené přípravkem Prolia.

V post-hoc analýze u žen ve věku > 75 let bylo při podávání přípravku Prolia pozorováno 62% relativní snížení rizika (1,4% absolutní snížení rizika, p < 0,01).

Účinek na všechny klinické zlomeniny
Přípravek Prolia signifikantně snížil výskyt zlomenin všech typů/skupin (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Účinek přípravku Prolia na riziko vzniku klinických zlomenin za období 3 let

	Podíl žen se zlomeninou (%)+		Absolutní snížení rizika (%) (95% CI)	Relativní snížení rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
Jakákoliv klinická zlomenina[1]	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinická zlomenina obratle	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Nevertebrální zlomenina[2]	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Velká nevertebrální zlomenina[3]	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Velká osteoporotická zlomenina[4]	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 *(sekundární cíl zahrnut v úpravě pro multiplicitu),* ***p ≤ 0,0001
+ Výskyt příhod založený na Kaplan-Meierových odhadech za období 3 let.
[1] Zahrnuje klinické zlomeniny obratů a nevertebrální zlomeniny.
[2] Nepatří sem zlomeniny obratlů, lebky, obličejových kostí, mandibuly, metakarpů, falangů prstů ruky a nohy.
[3] Zahrnuje pánev, distální femur, proximální tibii, žebra, proximální humerus, předloktí a kyčel.
[4] Zahrnuje klinické zlomeniny obratlů, zlomeniny kyčle, předloktí a humeru, dle definice WHO.

Přípravek Prolia snížil riziko nevertebrálních zlomenin u žen se vstupní BMD krčku stehenní kosti ≤ -2,5 (35% snížení relativního rizika, 4,1% snížení absolutního rizika, p < 0,001, explorativní analýza).

Snížení incidence nových zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru při léčbě přípravkem Prolia bylo během 3letého období konzistentní, bez ohledu na vstupní 10leté riziko zlomeniny.

Účinek na denzitu kostního minerálu
Přípravek Prolia (v porovnání s placebem) po 1, 2 a 3 letech významně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech. Přípravek Prolia zvýšil během 3 let BMD bederní páteře o 9,2 %, celkového proximálního femuru o 6,0 %, krčku kosti stehenní o 4,8 %, trochanteru kosti stehenní o 7,9 %, distální třetiny radia o 3,5 % a v celém těle o 4,1 % (všechna p < 0,0001).

V klinických hodnoceních zjišťujících účinky vysazení přípravku Prolia se hodnota BMD vrátila přibližně do hladin před léčbou a zůstala vyšší než u placeba během 18 měsíců po poslední dávce. Tyto údaje ukazují, že k udržení účinku je třeba přípravek Prolia podávat kontinuálně. Znovuzahájení léčby přípravkem Prolia vedlo k podobnému vzestupu BMD, jako když byl přípravek Prolia podán poprvé.

Otevřená prodloužená studie u léčby postmenopauzální osteoporózy
Do 7letého, mezinárodního, multicentrického, nezaslepeného, jednoramenného prodloužení studie hodnotící dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku Prolia bylo zařazeno celkem 4 550 pacientek (2 343 Prolia a 2 207 placebo), u kterých byla vynechána maximálně jedna dávka testovaného léku v pivotní studii popsané výše a které dokončily 36. měsíc studie. V prodloužení studie všechny pacientky dostávaly přípravek Prolia 60 mg každých 6 měsíců a rovněž každý den užívaly vápník (nejméně 1 g) a vitamin D (nejméně 400 IU). Celkem 2 626 subjektů (58 % žen zahrnutých do prodloužení studie, tj. 34 % žen zahrnutých do pivotní studie) dokončilo prodloužení studie.

U pacientek léčených přípravkem Prolia po dobu až 10 let se hodnota BMD oproti výchozím hodnotám na začátku pivotní studie zvýšila o 21,7 % v bederní páteři, o 9,2 % v celkovém proximálním femuru, o 9,0 % v krčku femuru, o 13,0 % v trochanteru a o 2,8 % v distální 1/3 radia. Průměrné T-skóre BMD v bederní páteři na konci studie bylo –1,3 u pacientek léčených po dobu 10 let.

Ukazatelem bezpečnosti bylo hodnocení incidence zlomenin, avšak účinnost prevence zlomenin nelze odhadnout vzhledem k velkému počtu přerušení léčby a otevřenému designu studie. Kumulativní incidence nových vertebrálních a nevertebrálních zlomenin byla přibližně 6,8 %, resp. 13,1 % u pacientek, které zůstaly na léčbě denosumabem 10 let (n = 1278). Pacientky, které nedokončily studii z jakéhokoli důvodu, měly při léčbě vyšší míru zlomenin.

Během prodloužení studie se objevilo třináct hodnocených případů osteonekrózy čelisti (ONJ) a dva hodnocené případy atypické zlomeniny femuru.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost přípravku Prolia podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 1 roku byla studována u 242 mužů ve věku 31-84 let. Subjekty s eGFR < 30 ml/min/1,73 m^2 byly ze studie vyřazeny. Všichni muži každý den užívali vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 800 IU).

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna BMD v bederní páteři, účinek na výskyt fraktur nebyl hodnocen. Prolia během 12 měsíců signifikantně zvýšila BMD ve všech měřených klinických místech oproti placebu: o 4,8 % v bederní páteři, o 2,0 % v celkovém proximálním femuru, o 2,2 % v krčku kosti stehenní, o 2,3 % v trochanteru kosti stehenní a o 0,9 % v distální 1/3 radia (všechna $p < 0,05$). Prolia zvýšila BMD v bederní páteři oproti výchozí hodnotě u 94,7 % mužů po 1 roce. Signifikantní vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku kosti stehenní a trochanteru kosti stehenní byl pozorován po 6 měsících ($p < 0,0001$).

Histologické vyšetření kosti u postmenopauzálních žen a mužů s osteoporózou

Histologické vyšetření kosti bylo provedeno u 62 postmenopauzálních žen s osteoporózou nebo s úbytkem kostní hmoty, které se dříve neléčily s osteoporózou nebo přešly z předchozí léčby alendronátem na 1-3letou léčbu přípravkem Prolia. V rámci prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou se padesát devět žen zúčastnilo podstudie s kostní biopsií v měsíci 24 (n = 41) a/nebo v měsíci 84 (n = 22). Histologické vyšetření kosti bylo rovněž provedeno u 17 mužů s osteoporózou po roční léčbě přípravkem Prolia. Výsledky kostní biopsie vykazovaly normální architekturu a kvalitu kosti bez průkazu defektů mineralizace, vláknité kosti či fibrózy kostní dřeně. Výsledky histomorfometrie v prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou ukázaly, že antiresorpční účinky přípravku Prolia byly, dle měření aktivační frekvence a rychlosti tvorby kosti, po dobu studie stejné.

Klinická účinnost a bezpečnost u pacientů s úbytkem kostní hmoty, vzniklým v souvislosti s androgenní deprivací

Účinnost a bezpečnost přípravku Prolia, podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 3 let, byla studována u mužů s histologicky potvrzenou nemetastazující rakovinou prostaty léčených ADT (1 468 mužů ve věku 48-97 let) se zvýšeným rizikem vzniku zlomeniny (definováno jako věk > 70 let, nebo věk < 70 let s T-skóre BMD bederní páteře, celkového proximálního femuru nebo krčku kosti stehenní < −1,0 nebo osteoporotická zlomenina v anamnéze). Všichni muži každý den užívali vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU).

Přípravek Prolia za 3 roky léčby signifikantně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech oproti léčbě placebem: o 7,9 % v bederní páteři, o 5,7 % v celkovém proximálním femuru, o 4,9 % v krčku stehenní kosti, o 6,9 % v trochanteru, o 6,9 % v distální 1/3 radia a o 4,7 % v celém těle (všechna p < 0,0001). V prospektivně plánované explorativní analýze byl zaznamenán signifikantní vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku kosti stehenní a trochanteru kosti stehenní za 1 měsíc po podání úvodní dávky.

Přípravek Prolia vykazoval signifikantní relativní snížení rizika nových zlomenin obratlů: 85 % (1,6 % absolutní snížení rizika) po 1 roce, 69 % (2,2 % snížení absolutního rizika) po 2 letech a 62 % (2,4 % snížení absolutního rizika) po 3 letech (všechna p < 0,01).

Klinická účinnost a bezpečnost u pacientů s úbytkemkostní hmoty, vzniklým v souvislosti s adjuvantní léčbou inhibitory aromatázy

Účinnost a bezpečnost přípravku Prolia podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 2 let byly studovány u žen s nemetastázující rakovinou prsu (252 žen ve věku 35-84 let) a vstupním T-skóre BMD v rozmezí -1,0 až -2,5 v bederní páteři, celkovém proximálním femuru a krčku femuru. Všechny ženy užívaly vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU) denně.

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna BMD v bederní páteři, účinnost na výskyt fraktur nebyla hodnocena. Přípravek Prolia v porovnání s placebem signifikantně zvýšil během 2 let BMD ve všech měřených klinických místech: o 7,6 % v bederní páteři, o 4,7 % v celkovém proximálním femuru, o 3,6 % v krčku kosti stehenní, o 5,9 % v trochanteru kosti stehenní, o 6,1 % v distální 1/3 radia a o 4,2 % v celém těle (všechna p < 0,0001).

Léčba ztráty kostní hmoty související se systémovou léčbou glukokortikoidy

Účinnost a bezpečnost přípravku Prolia byla zkoumána u 795 pacientů (70 % žen a 30 % mužů) ve věku 20 až 94 let léčených ≥ 7,5 mg perorálně podávaného prednisonu denně (nebo ekvivalentu).

Byly studovány dvě subpopulace: soustavně užívající glukokortikoidy (≥ 7,5 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně ≥ 3 měsíce před zařazením do studie, n = 505) a nově nasazené glukokortikoidy (≥ 7,5 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně < 3 měsíce před zařazením do studie, n = 290). Pacienti byli randomizováni (1:1) buď k přípravku Prolia 60 mg podávanému subkutánně jednou za 6 měsíců, nebo k perorálně podávanému risedronátu 5 mg jednou denně (aktivní kontrola) po dobu 2 let. Pacienti dostávali denní dávku vápníku (nejméně 1 000 mg) a vitaminu D (nejméně 800 IU).

Účinek na denzitu kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD)
V subpopulaci soustavně užívající glukokortikoidy prokázal přípravek Prolia větší zvýšení BMD bederní páteře v porovnání s risedronátem za 1 rok (Prolia 3,6 %, risedronát 2,0 %; p < 0,001) a za 2 roky (Prolia 4,5 %, risedronát 2,2 %; p < 0,001). V subpopulaci s nově nasazenými glukokortikoidy prokázal přípravek Prolia větší zvýšení BMD bederní páteře v porovnání s risedronátem za 1 rok (Prolia 3,1 %, risedronát 0,8 %; p < 0,001) a za 2 roky (Prolia 4,6 %, risedronát 1,5 %; p < 0,001).

Kromě toho přípravek Prolia prokázal signifikantně vyšší průměrné procento zvýšení BMD oproti výchozím hodnotám v porovnání s risedronátem v celkovém proximálním femuru, krčku femuru a trochanteru femuru.

Studie nebyla zaměřena na prokázání rozdílu u jednotlivých zlomenin. Po 1 roce byla incidence nové radiologicky prokázané vertebrální zlomeniny u pacientů 2,7 % (denosumab) oproti 3,2 % (risedronát). Incidence nevertebrální zlomeniny u pacientů činila 4,3 % (denosumab) oproti 2,5 % (risedronát). Po 2 letech byly odpovídající hodnoty 4,1 % oproti 5,8 % u nových radiologicky prokázaných vertebrálních zlomenin a 5,3 % oproti 3,8 % u nevertebrálních zlomenin. Většina zlomenin se vyskytla v subpopulaci soustavně užívající glukokortikoidy.

Pediatrická populace

Jednoramenná studie fáze 3 hodnotila účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku u dětí s osteogenesis imperfecta ve věku 2 až 17 let, z čehož bylo 52,3 % mužského pohlaví a 88,2 % bělochů. Celkem 153 pacientům byl zpočátku denosumab podáván subkutánně (s.c.) v dávce 1 mg/kg (maximálně 60 mg) každých 6 měsíců po dobu 36 měsíců. U 60 pacientů byl později změněn interval podání na každé 3 měsíce.

Ve 12. měsíci při podávání každé 3 měsíce byla hodnota nejmenších čtverců (LS) průměrné (standardní chyba, SE) změny oproti výchozí hodnotě BMD podle Z-skóre bederní páteře 1,01 (0,12).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými při podávání každých 6 měsíců byly artralgie (45,8 %), bolest v končetině (37,9 %), bolest zad (32,7 %) a hyperkalciurie (32,0 %). Hyperkalcemie byla hlášena při podávání každých 6 měsíců (19 %) a každé 3 měsíce (36,7 %). Závažná forma hyperkalcemie (13,3 %) byla hlášena při podávání každé 3 měsíce.

V prodloužené studii (n = 75) byla pozorována závažná forma hyperkalcemie (18,5 %) při podávání každé 3 měsíce.

Studie byly předčasně ukončeny kvůli výskytu život ohrožujících nežádoucích účinků a nutných hospitalizací následkem hyperkalcemie (viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Prolia u všech podskupin pediatrické populace v léčbě úbytku kostní tkáně spojeného s hormonální ablativní léčbou a u podskupin pediatrické populace mladší 2 let v léčbě osteoporózy. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání dávky 1,0 mg/kg, která se přibližuje schválené/doporučované dávce 60 mg, dosáhla expozice založená na AUC 78 % hodnoty, které bylo dosaženo po intravenózním podání stejné dávky. Při subkutánním podání dávky 60 mg bylo dosaženo maximální sérové koncentrace denosumabu (C_{max}) 6 µg/ml (rozmezí 1-17 µg/ml) za 10 dní (rozmezí 2-28 dní).

Biotransformace

Denosumab se skládá, stejně jako přirozené imunoglobuliny, pouze z aminokyselin a karbohydrátů a není proto pravděpodobné, že by byl eliminován metabolickými mechanismy v játrech. Předpokládá se, že jeho metabolismus a eliminace probíhají stejným způsobem a drahami jako clearance imunoglobulinů a výslednými produkty jsou nakonec malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

Po dosažení C_{max} klesaly sérové hladiny s poločasem 26 dní (rozmezí 6-52 dní) během období 3 měsíců (rozmezí 1,5-4,5 měsíce). U padesáti tří procent (53 %) pacientů nebyla za 6 měsíců po podání hladina denosumabu měřitelná.

Při subkutánním podání 60 mg dávek, aplikovaných opakovaně jednou za 6 měsíců, nebyla zaznamenána žádná kumulace nebo změna farmakokinetiky denosumabu. Farmakokinetika denosumabu nebyla ovlivněna tvorbou protilátek vázajících se na denosumab a u mužů i žen byla podobná. Nezdá se, že by věk (28-87 let), rasa či stav onemocnění (úbytek kostní hmoty nebo osteoporóza, rakovina prostaty nebo prsu) významně ovlivňovaly farmakokinetiku denosumabu.

Byl pozorován trend mezi vyšší tělesnou hmotností a nižší expozicí, hodnocenou podle AUC a C_{max}. Tento trend však není považován za klinicky významný, jelikož farmakodynamické účinky, posuzované dle markerů kostního obratu a vzestupu BMD, byly v širokém rozmezí tělesných hmotností konzistentní.

Linearita/nelinearita

Ve studiích zaměřených na stanovení dávky přípravku vykazoval denosumab nelineární, na dávce závislou farmakokinetiku, s nižší clearance při vyšších dávkách nebo koncentracích, ale při dávkách 60 mg a vyšších se expozice zvyšovaly přibližně v závislosti na velikosti dávek.

Porucha funkce ledvin

Ve studii, která hodnotila 55 pacientů s různými stupni funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, neměl stupeň poruchy funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku denosumabu.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné specifické studie. Monoklonální protilátky nejsou obecně vylučovány prostřednictvím jaterního metabolismu. Neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila farmakokinetiku denosumabu.

Pediatrická populace

Přípravek Prolia se u pediatrické populace nesmí používat (viz body 4.2 a 5.1).

Ve studii fáze 3, do které byli zařazeni pediatričtí pacienti s osteogenesis imperfecta (n = 153), byly maximální koncentrace denosumabu v séru pozorovány 10. den u všech věkových skupin. Při podávání každé 3 měsíce a každých 6 měsíců bylo zjištěno, že průměrné minimální koncentrace denosumabu v séru jsou vyšší u dětí ve věku 11 až 17 let, zatímco nejnižší průměrné minimální koncentrace byly zjištěny u dětí ve věku 2 až 6 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity jednorázových a opakovaných dávek u makaků jávských neměly dávky denosumabu, které vedly k 100 až 150krát vyšší systémové expozici, než jaké je dosahováno po podání doporučených dávek u člověka, žádný vliv na fyziologii kardiovaskulární soustavy, mužskou ani ženskou fertilitu a nevyvolaly ani žádnou specifickou toxickou reakci v cílových orgánech.

Standardní vyšetření genotoxického potenciálu denosumabu nebyla provedena, neboť tato vyšetření nejsou pro tuto molekulu relevantní. Vzhledem k charakteru denosumabu je nepravděpodobné, že by měl jakýkoliv potenciál genotoxicity.

Kancerogenní potenciál denosumabu nebyl v dlouhodobých studiích na zvířatech hodnocen.

V preklinických studiích na knokautovaných myších postrádajících RANK nebo RANKL bylo pozorováno poškození tvorby lymfatických uzlin u plodu. U knokautovaných myší postrádajících RANK nebo RANKL byla pozorována také absence laktace v důsledku inhibice zrání mléčné žlázy (lobuloalveolární vývoj žlázy v průběhu březosti).

Ve studii u makaků jávských, kteří dostávali denosumab v období odpovídajícímu prvnímu trimestru při expozici AUC až 99krát vyšší než je dávka u člověka (60 mg každých 6 měsíců), nebylo prokázáno žádné poškození matky ani plodu. V této studii nebyly vyšetřovány lymfatické uzliny plodu.

V další studii u makaků jávských, kteří dostávali denosumab po dobu březosti v expozicích AUC až 119krát vyšších, než je dávka u člověka (60 mg každých 6 měsíců), byl zjištěn zvýšený výskyt narozených mrtvých plodů a postnatální mortality; abnormální růst kostí vedoucí k jejich nižší pevnosti, snížená hematopoeza a chybné postavení zubů; chybějící periferní lymfatické uzliny; a pomalejší neonatální růst. Nebyla stanovena hladina, při níž ještě nebyly zjištěny reprodukční nežádoucí účinky. Po 6 měsících po narození se kostní změny upravily a nebyl zjištěn žádný vliv na prořezávání zubů. Účinky na lymfatické uzliny a chybné postavení zubů však přetrvávaly a u jednoho zvířete byla pozorována minimální až střední mineralizace v různých tkáních (souvislost s léčbou není jasná). Nebylo prokázáno poškození matek před porodem; nežádoucí účinky se při porodu vyskytly u matek vzácně. Vývoj mléčné žlázy u matek byl normální.

V preklinických studiích, zabývajících se kvalitou kostí u opic dlouhodobě léčených denosumabem, bylo snížení kostního obratu spojeno se zlepšením pevnosti kosti a normálním histologickým obrazem kosti. U opic po ovarektomii, léčených denosumabem, byly hladiny vápníku přechodně nižší a hladiny parathormonu se přechodně zvýšily.

U samců myší geneticky modifikovaných k expresi humánního RANKL (tzv. „knock-in myši"), kteří byli vystaveni transkortikální fraktuře, denosumab zpomalil (oproti kontrole) odbourání chrupavky a remodelaci kostního svalku, biomechanická pevnost ale nebyla nepříznivě ovlivněna.

Knokautované myši (viz bod 4.6) postrádající RANK nebo RANKL měly nižší tělesnou hmotnost, snížený růst kosti a nedostatečné prořezávání zubů. U novorozených potkanů byla inhibice RANKL (cíl léčby denosumabem) vysokými dávkami komplexu osteoprotegerinu vázaného na Fc (OPG-Fc) spojena s inhibicí růstu kosti a prořezávání zubů. V tomto modelu byly tyto změny částečně reverzibilní po přerušení dávek inhibitorů RANKL. Dospívající primáti, kterým byl podáván denosumab ve 27 a 150násobku klinické expozice (dávka 10 a 50 mg/kg), měli abnormality růstových plotének. Léčba denosumabem může tedy narušit růst kostí u dětí s otevřenými růstovými ploténkami a může i bránit prořezávání zubů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová*
Hydroxid sodný (k úpravě pH)*
Sorbitol (E420)
Polysorbát 20
Voda pro injekci
* Acetátový (octanový) pufr vznikne smícháním kyseliny octové a hydroxidu sodného

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Jakmile je přípravek Prolia vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původním obalu. Musí být použit během těchto 30 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jeden mililitr roztoku v jednorázové předplněné injekční stříkačce vyrobené ze skla třídy I, s jehlou 27 gauge z nerezové oceli, s chráničem nebo bez chrániče jehly.

Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku v blistru (předplněná injekční stříkačka s chráničem nebo bez chrániče jehly) nebo bez blistru (pouze předplněná stříkačka bez chrániče jehly).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Roztok před podáním pečlivě prohlédněte. Roztok nepodávejte, pokud obsahuje částice, je zakalen nebo má odlišnou barvu.
- Přípravkem netřepejte.
- Předplněnou injekční stříkačku nechte před podáním přípravku ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C) a roztok aplikujte pomalu – předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu.
- Aplikujte celý obsah předplněné injekční stříkačky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 26. května 2010
Datum posledního prodloužení registrace: 16. ledna 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese http://www.ema.europa.eu.

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapur 637026

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí zavedení informační karty pacienta týkající se osteonekrózy čelisti.

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prolia 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
denosumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E420), polysorbát 20, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok
Jedna předplněná injekční stříkačka s automatickým chráničem jehly.
Jedna předplněná injekční stříkačka.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Důležité: než začnete používat předplněnou injekční stříkačku, přečtěte si příbalovou informaci.
Přípravkem netřepejte.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.
Chraňte před mrazem.
Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/10/618/001 1 předplněná injekční stříkačka (v blistru)
EU/1/10/618/002 1 předplněná injekční stříkačka (bez blistru)
EU/1/10/618/003 1 předplněná injekční stříkačka s automatickým chráničem jehly (v blistru)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Prolia

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA V BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Prolia 60 mg injekce
denosumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Amgen Europe B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA (BEZ BLISTRU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prolia 60 mg injekce
denosumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA S NEBO BEZ CHRÁNIČE JEHLY (V BLISTRU)

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Prolia 60 mg
denosumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

TEXT NA UPOMÍNACÍCH KARTÁCH (vloženo v balení)

Prolia 60 mg injekce
denosumab

s.c.

Další injekce za 6 měsíců:

Přípravek Prolia používejte tak dlouho, jak Vám lékař předepíše.

Amgen Europe B.V.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Prolia 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
denosumab

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože pro Vás obsahuje důležité údaje.
- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vám dá informační kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete vědět před léčbou a během léčby přípravkem Prolia.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Prolia a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prolia používat
3. Jak se přípravek Prolia používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Prolia uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Prolia a k čemu se používá

Co je přípravek Prolia a jak účinkuje

Přípravek Prolia obsahuje denosumab, bílkovinu (monoklonální protilátku), která zasahuje do účinku jiné bílkoviny s cílem léčit úbytek kostní hmoty a osteoporózu. Léčba přípravkem Prolia zpevňuje kosti a zabraňuje jejich snadné lomivosti.

Kost je živá a stále se obnovující tkáň. Estrogen napomáhá udržovat kosti zdravé. Po menopauze (u žen v přechodu po ukončení pravidelného menstruačního krvácení) hladiny estrogenu klesají, což může vést k zeslabení a zvýšené křehkosti kostí. Může tak vzniknout onemocnění zvané osteoporóza. Osteoporóza se může vyskytnout také u mužů z mnoha důvodů včetně stárnutí a/nebo nízké hladiny mužského hormonu testosteronu. Může se také vyskytnout u pacientů užívajících glukokortikoidy. Mnoho pacientů s osteoporózou nemá žádné příznaky, přesto jsou však ohroženy zlomeninami, zejména páteře, kyčlí a zápěstí.

Operační zákroky nebo podávání léků, které zastavují tvorbu estrogenu nebo testosteronu a jsou určeny k léčbě pacientů s rakovinou prostaty nebo prsu, způsobují také úbytek kostní hmoty. Kosti slábnou a snadněji se lámou.

K čemu se přípravek Prolia používá

Přípravek Prolia se používá k léčbě:
- osteoporózy u žen po menopauze a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin, pro snížení rizika zlomenin páteře, zlomenin v oblasti kyčle a zlomenin jiných kostí než obratlů.
- úbytku kostní hmoty, který nastává při snížení hladiny hormonů (testosteronu) v důsledku operace nebo podávání léků pacientům s rakovinou prostaty.
- ztráty kostní hmoty v důsledku dlouhodobé léčby glukokortikoidy u pacientů, kteří mají zvýšené riziko zlomenin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Prolia používat

Nepoužívejte přípravek Prolia

- pokud máte nízkou hladinu vápníku v krvi (hypokalcemie).
- jestliže jste alergický(á) na denosumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Prolia se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě přípravkem Prolia se může objevit infekce kůže s příznaky jako je otok a zarudnutí kůže, nejčastěji na dolních končetinách, přičemž postižená oblast je horká a citlivá na dotek (tzv. flegmóna - zánět kůže a podkožní tkáně) a stav může být doprovázen horečkou. Informujte, prosím, neodkladně svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z těchto příznaků.

Při léčbě přípravkem Prolia byste měl(a) užívat také doplněk vápníku a vitaminu D. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Pokud užíváte přípravek Prolia, můžete mít nízkou hladinu vápníku v krvi. Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků: křeče, záškuby nebo svalové křeče, a/nebo znecitlivění nebo mravenčení prstů na rukou, nohou nebo v okolí úst, a/nebo záchvaty, zmatenost nebo ztrátu vědomí.

Ve vzácných případech byly hlášeny velmi nízké hladiny vápníku v krvi, které vedly k hospitalizaci, a dokonce k život ohrožujícím reakcím. Z tohoto důvodu Vám budou hladiny vápníku v krvi kontrolovány (pomocí krevních testů) před každou dávkou a u pacientů se sklonem k hypokalcemii do dvou týdnů po úvodní dávce.

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy měl(a) závažné potíže s ledvinami, selhání ledvin nebo jste potřeboval(a) dialýzu či užíváte léky nazývané glukokortikoidy (jako je prednisolon nebo dexamethason), které mohou zvýšit riziko výskytu nízké hladiny vápníku v krvi, pokud neužíváte vápník.

<u>Potíže s ústy, zuby nebo čelistmi</u>
U pacientů léčených přípravkem Prolia na osteoporózu byl hlášen vzácně (může postihnout až 1 z 1000 pacientů) nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (ONJ) (poškození kosti v čelisti). Riziko výskytu ONJ se zvyšuje u pacientů léčených dlouhou dobu (může postihnout až 1 z 200 pacientů, pokud je léčen 10 let). ONJ se může rovněž vyskytnout po ukončení léčby. Je důležité pokusit se vzniku ONJ zabránit, protože může být bolestivá a její léčba může být složitá. Aby se snížilo riziko vzniku ONJ, proveďte tato opatření.

Před zahájením léčby řekněte svému lékaři nebo zdravotní sestře (zdravotnickému pracovníkovi) pokud:

- máte problémy v ústech nebo se zuby jako je špatný stav zubů, parodontóza nebo plánované trhání zubu.
- nechodíte pravidelně k zubaři nebo jste dlouho nebyl(a) na prohlídce u zubaře.
- jste kuřák (jelikož to může zvyšovat riziko vzniku problémů se zuby).
- jste dříve byl(a) léčen(a) bisfosfonáty (používanými k léčbě nebo prevenci onemocnění kostí).
- užíváte léky nazývané kortikosteroidy (jako prednisolon nebo dexamethason).
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Prolia podstoupil(a) zubní prohlídku.

Při léčbě musíte pečlivě udržovat hygienu dutiny ústní a pravidelně chodit na zubní prohlídky. Pokud máte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře zapadá. Jestliže jste aktuálně léčen(a) u zubaře nebo pokud se chystáte podstoupit stomatologický zákrok (např. vytržení zubu), informujte o tom svého lékaře a sdělte svému zubaři, že jste léčen(a) přípravkem Prolia.

Pokud se u Vás objeví jakýkoliv problém v ústech nebo se zuby, jako je vypadávání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se vředy či výtok, kontaktujte ihned svého lékaře a zubaře, protože to mohou být příznaky ONJ.

Neobvyklé zlomeniny stehenní kosti
Při léčbě přípravkem Prolia se u některých pacientů vyskytly neobvyklé zlomeniny stehenní kosti. Pokud se u Vás vyskytne nová nebo neobvyklá bolest v oblasti kyčle, třísla nebo stehna, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Prolia se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a Prolia

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je obzvlášť důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud užíváte jiný přípravek obsahující denosumab.

Přípravek Prolia nepoužívejte zároveň s jiným přípravkem obsahujícím denosumab.

Těhotenství a kojení

Přípravek Prolia nebyl zkoušen u těhotných žen. Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět. Přípravek Prolia se nedoporučuje podávat těhotným ženám. Ženy v plodném věku musí při léčbě přípravkem Prolia a minimálně po dobu 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem Prolia používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud při léčbě přípravkem Prolia nebo v období kratším než 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem Prolia otěhotníte, informujte, prosím, svého lékaře.

Není známo, zda se přípravek Prolia vylučuje do mateřského mléka. Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud kojíte nebo se chystáte kojit. Váš lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda přestat kojit nebo zda zastavit léčbu přípravkem Prolia. Je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Prolia pro matku.

Pokud při léčbě přípravkem Prolia kojíte, informujte, prosím, svého lékaře.

Poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete užívat jakýkoliv lék.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Prolia nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Prolia obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu v jednom ml roztoku.

Prolia obsahuje sodík

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) na 60 mg, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Prolia používá

Doporučená dávka je jedna předplněná injekční stříkačka s 60 mg přípravku, podávaná jednou za 6 měsíců ve formě jednorázové podkožní (subkutánní) injekce. Nejlepším místem pro aplikaci je horní část stehen a břicho. Osoba, která o Vás pečuje, může k aplikaci použít rovněž vnější plochu horní části Vaší paže. O datu možného podání další injekce se prosím poraďte se svým lékařem. Každé balení přípravku Prolia obsahuje upomínací kartu, kterou lze vyjmout z krabičky a použít k zaznamenání data podání další injekce.

Při léčbě přípravkem Prolia byste měl(a) užívat také vápník a vitamin D. Váš lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Váš lékař může rozhodnout, zda bude pro Vás lepší, když si budete injekce přípravku aplikovat sám/sama, případně osoba, která o Vás pečuje. Váš lékař nebo zdravotní sestra Vám (nebo osobě, která o Vás pečuje) ukážou, jak přípravek Prolia používat. Přečtěte si, prosím, pokyny, jak podávat přípravek Prolia, uvedené v příslušném bodě na konci této příbalové informace.

Přípravkem netřepejte.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Prolia

Pokud zapomenete použít přípravek Prolia, je třeba injekci podat co nejdříve. Poté pokračujte v pravidelném podávání injekcí každých 6 měsíců po poslední injekci.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Prolia

Pro co největší přínos léčby ke snížení rizika zlomenin je důležité používat přípravek Prolia tak dlouho, jak Vám lékař předepsal. Nepřestávejte s léčbou bez předchozí porady s Vaším lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Méně často se mohou u pacientů léčených přípravkem Prolia vyskytnout kožní infekce (hlavně tzv. flegmóna – zánět kůže a podkožní tkáně). **Informujte, prosím, neodkladně svého lékaře**, vyskytne-li se u Vás během léčby přípravkem Prolia některý z těchto příznaků: oteklá a zarudlá oblast kůže, nejčastěji na dolních končetinách, která je horká a citlivá a může být doprovázena příznaky horečky.

Vzácně se může u pacientů léčených přípravkem Prolia vyskytnout bolest v ústech a/nebo čelisti, otok nebo nehojící se rány v ústech nebo na čelisti, výtok, ztuhlost nebo pocit tíže v čelisti nebo vypadnutí zubu. Může se jednat o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás objeví takové příznaky během léčby přípravkem Prolia nebo po jejím ukončení, **řekněte to ihned svému lékaři a zubaři.**

Vzácně mohou mít pacienti léčení přípravkem Prolia nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie); velmi nízké hladiny vápníku v krvi mohou vést k hospitalizaci a mohou být i život ohrožující. Příznaky zahrnují křeče nebo záškuby svalů a/nebo znecitlivění nebo brnění prstů na rukou, nohou nebo okolo úst, a/nebo záchvaty, zmatenost nebo ztrátu vědomí. Pokud se u Vás objeví některý z těchto příznaků, **oznamte to ihned svému lékaři.** Nízká hladina vápníku v krvi může vést ke změně

srdečního rytmu, nazývané prodloužení QT intervalu, které lze pozorovat na elektrokardiogramu (EKG).

Vzácně se mohou u pacientů léčených přípravkem Prolia vyskytnout neobvyklé zlomeniny stehenní kosti. Pokud zaznamenáte novou nebo neobvyklou bolest v oblasti kyčle, třísla nebo stehna, **kontaktujte svého lékaře**, protože se může jednat o časný příznak možné zlomeniny stehenní kosti.

Vzácně se mohou u pacientů léčených přípravkem Prolia vyskytnout alergické reakce. Příznaky zahrnují otok obličeje, rtů, jazyka, krku nebo jiných částí těla; vyrážku, svědění nebo kopřivku, sípání nebo dechové obtíže. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Prolia objeví některý z těchto příznaků, **řekněte to prosím svému lékaři**.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- bolesti kostí, kloubů a/nebo svalů, které jsou někdy závažné,
- bolesti paží nebo nohou (bolesti končetin).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- bolestivé močení, časté močení, krev v moči, neschopnost udržet moč,
- infekce horních cest dýchacích,
- bolest, snížená citlivost nebo brnění vystřelující do nohy (ischias),
- zácpa,
- břišní obtíže,
- vyrážka,
- svědění, zarudnutí a/nebo suchost kůže (ekzém),
- vypadávání vlasů (alopecie).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- horečka, zvracení, bolest břicha nebo nepříjemné pocity v břiše (divertikulitida),
- infekce ucha,
- vyrážka, která se může objevit na kůži, nebo vředy v ústech (lichenoidní erupce způsobené léky).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):

- alergická reakce, která může poškodit krevní cévy hlavně v kůži (např. fialové nebo hnědočervené skvrny, kopřivka nebo vředy na kůži) (hypersenzitivní vaskulitida).

Není známo (z dostupných údajů nelze četnost určit):

- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Prolia uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte ve vnějším obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněnou injekční stříkačku můžete po vyjmutí z chladničky nechat před podáním přípravku ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C). Předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu. Jakmile přípravek Prolia v předplněné injekční stříkačce ponecháte při pokojové teplotě (do 25 °C), musíte jej použít během 30 dní.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Prolia obsahuje

- Léčivou látkou je denosumab. Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).
- Pomocnými látkami jsou ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 20 a voda pro injekci.

Jak přípravek Prolia vypadá a co obsahuje toto balení

Prolia je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý injekční roztok, dodávaný v předplněné injekční stříkačce, připravené k přímému použití.

Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku s chráničem jehly.
Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemsko

Držitel rozhodnutí o registraci
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nizozemsko

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

Výrobce
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: + 385 (0)1 562 57 20

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

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

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

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

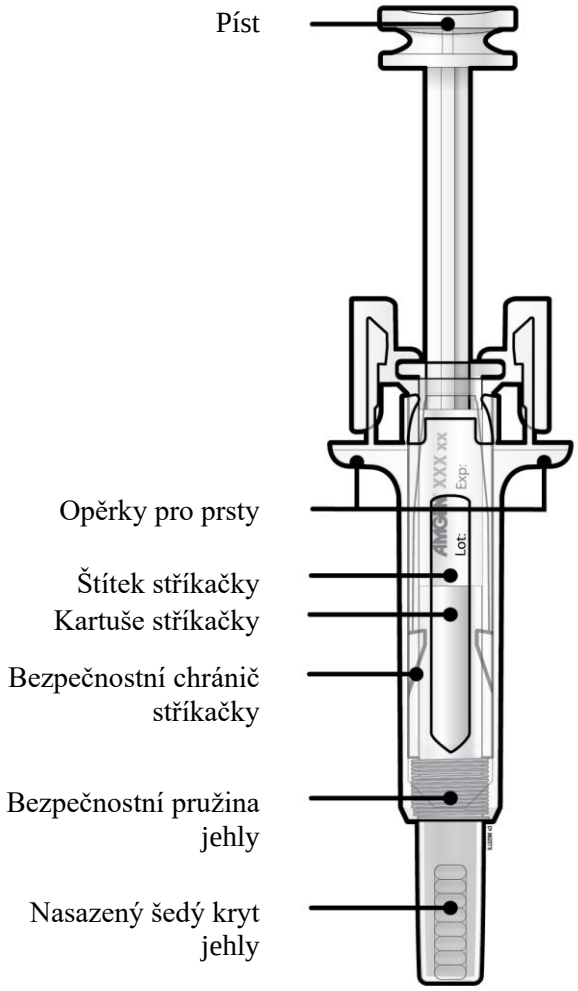
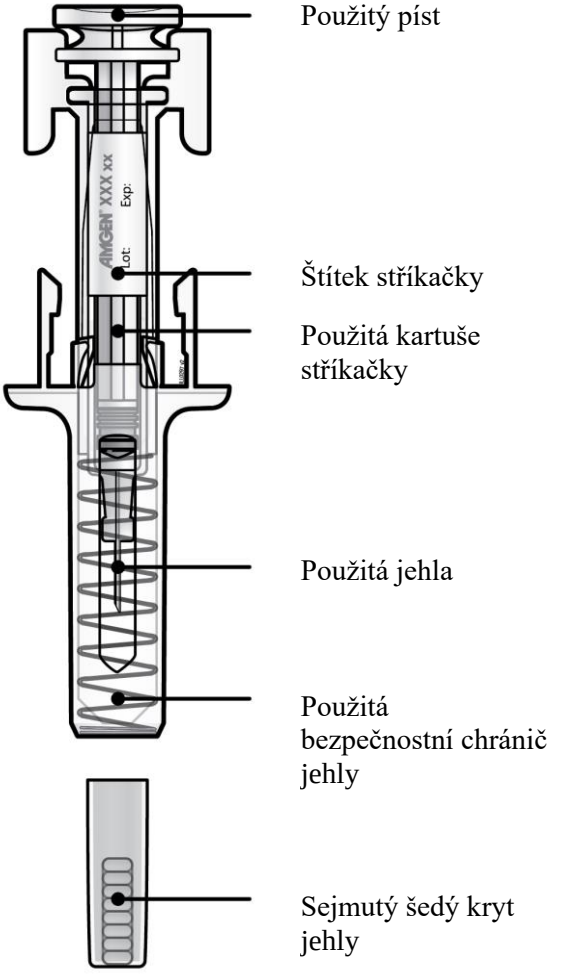
United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

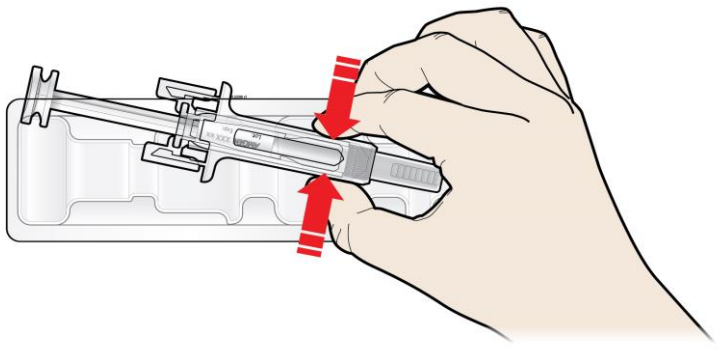
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese: http://www.ema.europa.eu/

Návod k použití:

Popis jednotlivých částí	
Před použitím	Po použití
	

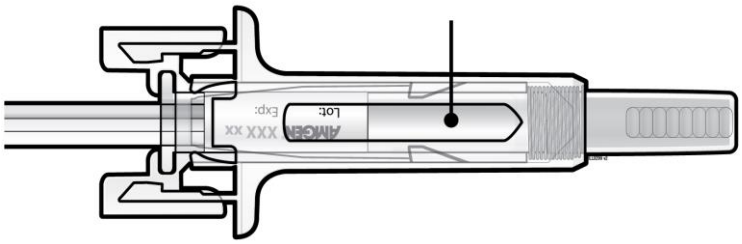
Důležité
Před použitím Prolia předplněné injekční stříkačky s automatickým chráničem jehly si přečtěte tyto důležité informace: • Je důležité, abyste se nepokoušel(a) podat si sám(sama) injekci, dokud Vás neproškolí Váš lékař nebo zdravotnický pracovník. • Prolia je podávána jako injekce do tkáně těsně pod kůží (podkožní injekce). ✘ **Nesnímejte** z předplněné injekční stříkačky šedý kryt jehly, dokud nejste připraven(a) na podání injekce. ✘ **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud Vám upadla na tvrdý povrch. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku a informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka. ✘ **Nepokoušejte se** aktivovat předplněnou injekční stříkačku před podáním injekce. ✘ **Nepokoušejte se** z předplněné injekční stříkačky odstranit průhledný bezpečnostní chránič. V případě otázek zavolejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.

Krok 1: **Příprava**	
A	Vyjměte z obalu vaničku s předplněnou injekční stříkačkou a připravte si všechny pomůcky pro podání injekce: lihové tampóny, buničinový nebo gázový polštářek, náplast a nádobu na ostrý odpad (nejsou součástí balení).
Aby byla injekce příjemnější, ponechte předplněnou injekční stříkačku při pokojové teplotě po dobu asi 30 minut. Pečlivě si umyjte ruce vodou a mýdlem. Novou předplněnou injekční stříkačku a ostatní pomůcky dejte na čistou, dobře osvětlenou plochu. ✘ **Neohřívejte** předplněnou injekční stříkačku pomocí zdrojů tepla, např. v horké vodě nebo v mikrovlnné troubě. ✘ **Nenechávejte** předplněnou injekční stříkačku na přímém slunečním světle. ✘ **Netřepte** předplněnou injekční stříkačkou. • **Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku mimo dohled a dosah dětí.**	

B	Otevřete vaničku odtržením fólie. Uchopte bezpečnostní kryt stříkačky a předplněnou injekční stříkačku vyjměte z vaničky.
 **Uchopit zde** Z důvodu bezpečnosti: ✘ **Neberte** stříkačku za píst. ✘ **Neberte** stříkačku za šedý kryt jehly.	

C	Kontrola léku a předplněné injekční stříkačky.

Lék

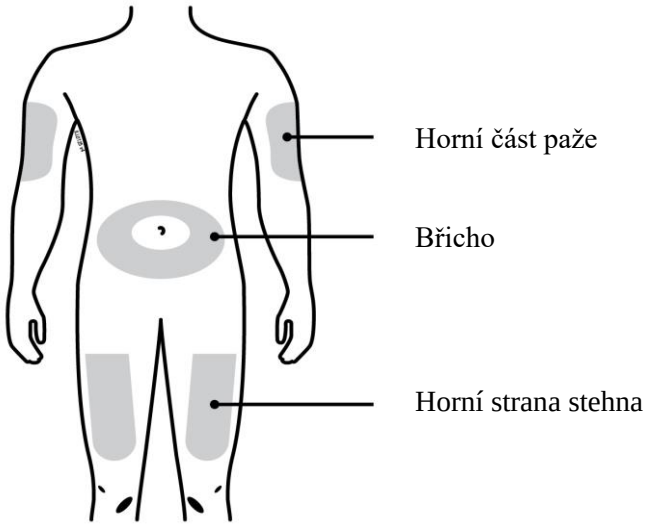


✘ **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud:

- Je lék zakalen nebo obsahuje pevné částice. Musí to být čirá, bezbarvá až mírně nažloutlá tekutina.
- Se některá část zdá být prasklá nebo rozbitá.
- Chybí šedý kryt jehly nebo není bezpečně nasazen.
- Uplynul poslední den měsíce uvedeného u doby použitelnosti na štítku.

Ve všech těchto případech volejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.

Krok 2: **Před podáním injekce**	
A	Pečlivě si umyjte ruce. Připravte si a očistěte místo pro aplikaci injekce.



Můžete použít:

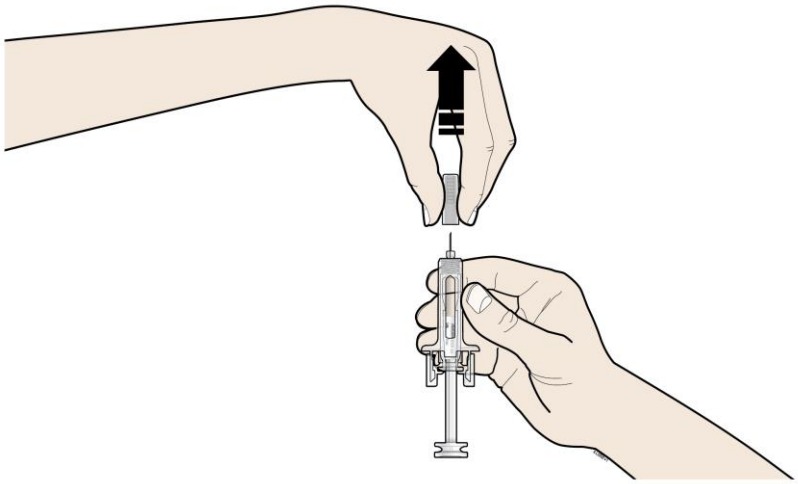
- Horní část stehna.
- Břicho kromě oblasti 5 cm okolo pupku.
- Vnější stranu horní části paže (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný).

Místo aplikace očistěte lihovým tamponem. Pokožku nechte uschnout.

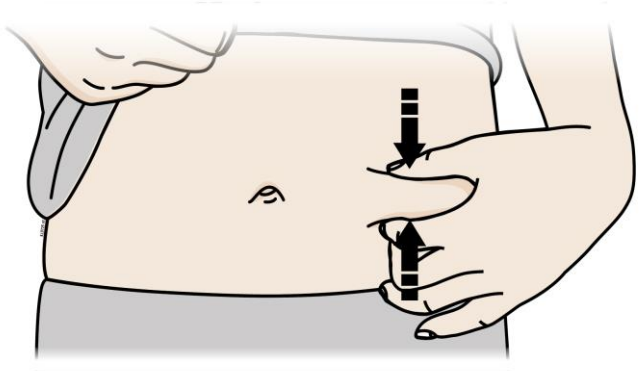
✘ Před aplikací se **nedotýkejte** místa injekce.

Injekci **nepodávejte** do míst, kde je kůže jemná, pohmožděná, červená nebo tvrdá. Nepodávejte injekci do oblastí s jizvami nebo strijemi.

B	Opatrně odstraňte šedý kryt jehly rovným tahem směrem od těla.

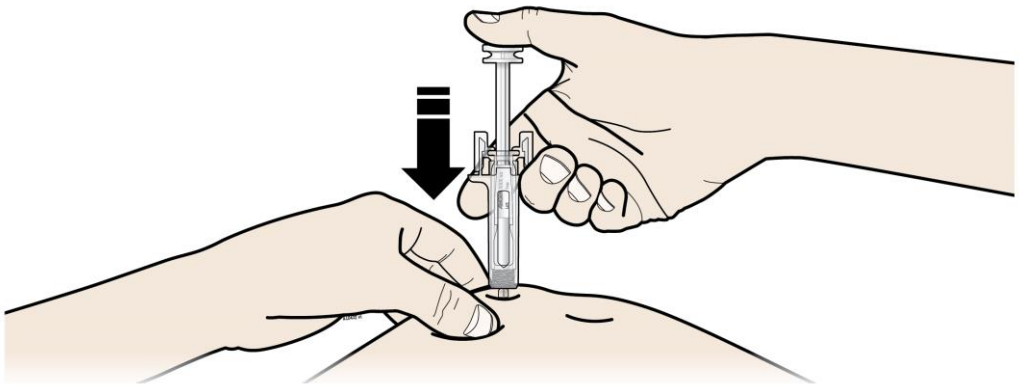


C	Vytvořte kožní řasu v místě pro podání injekce, aby vznikl pevný povrch.



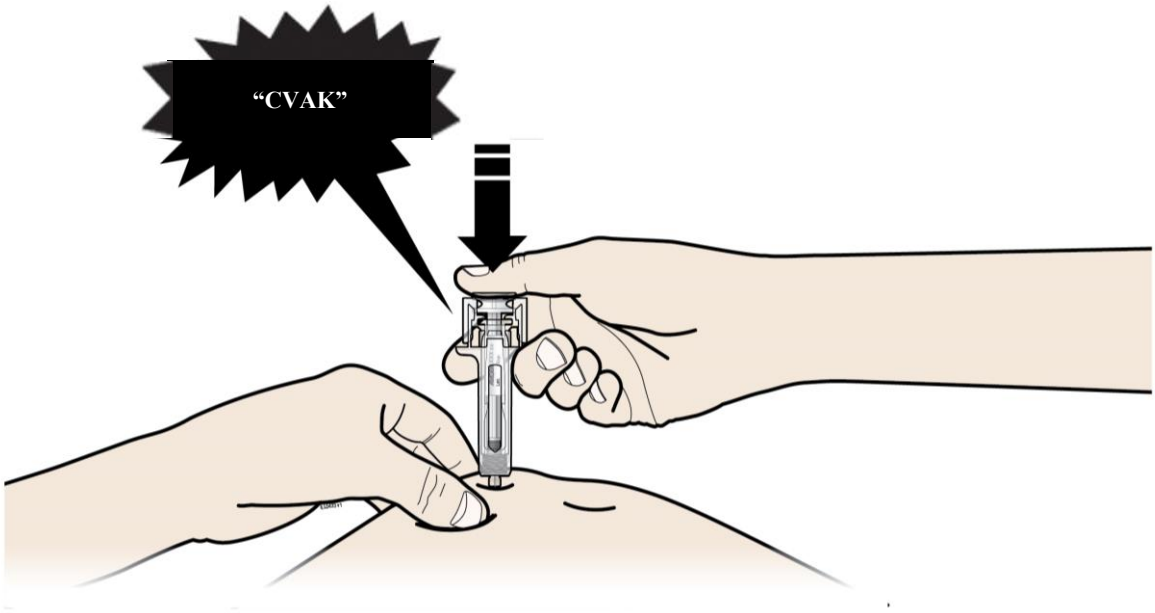
Při aplikaci injekce je důležité držet kožní řasu.

Krok 3: **Podání injekce**	
A	Udržujte kožní řasu. VPÍCHNĚTE jehlu do kůže.



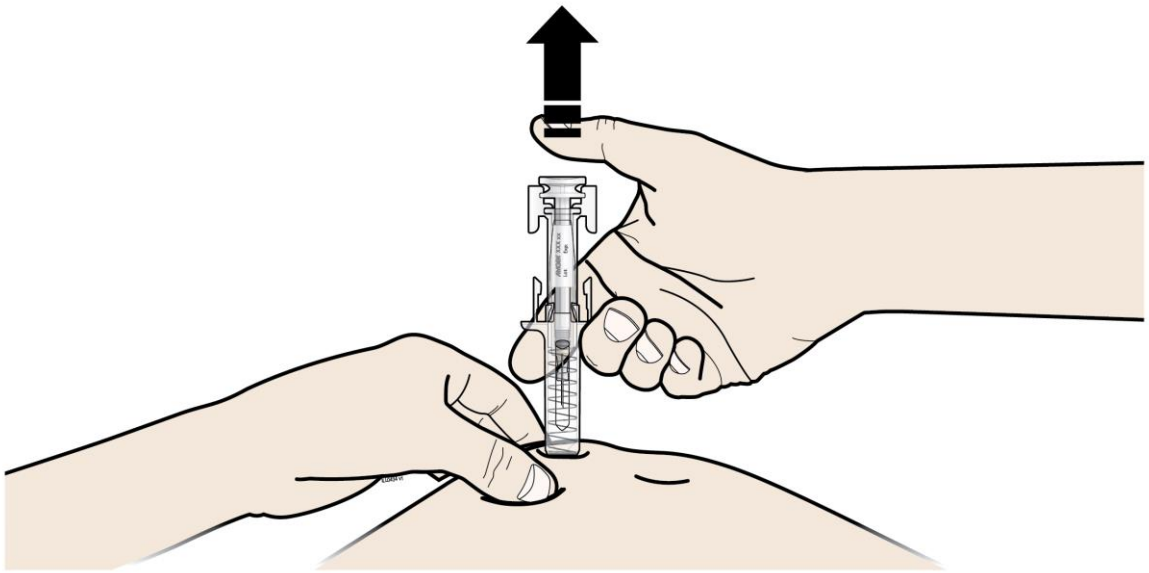
✘ **Nedotýkejte se** oblasti s očištěnou kůží.

B	STLAČUJTE píst pomalu a rovnoměrně, dokud neucítíte nebo neuslyšíte “cvaknutí”. Píst stlačte zcela dolů až do cvaknutí.



Je důležité stlačit píst zcela dolů až do “cvaknutí”, aby byla podána celá Vaše dávka.

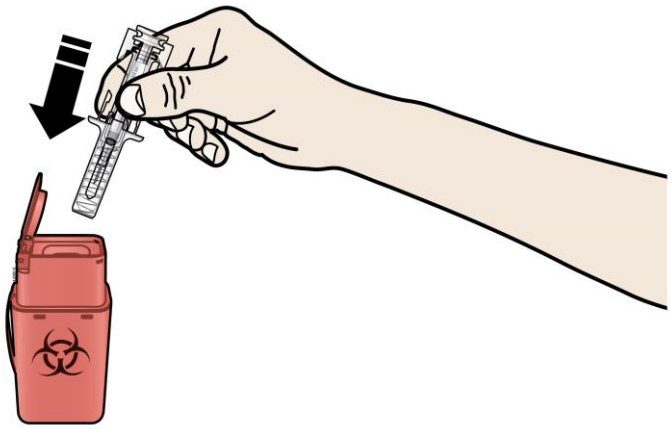
C	UVOLNĚTE palec. Pak VYTÁHNĚTE stříkačku z pokožky.



Po uvolnění pístu bezpečnostní chránič předplněné injekční stříkačky bezpečně zakryje jehlu.

✘ **Nenasazujte** šedý kryt jehly zpět na použitou předplněnou injekční stříkačku.

Krok 4: **Dokončení**	
A	Předplněnou injekční stříkačku a další potřeby vyhoďte do nádoby na ostrý odpad.



Léky musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak zlikvidovat léky, které už nepotřebujete. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

Injekční stříkačku a nádobu na ostrý odpad uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

✘ Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte** znovu.

✘ Předplněné injekční stříkačky **nerecyklujte,** ani je nevyhazujte do domácího odpadu.

B	Zkontrolujte místo vpichu.

Pokud se objeví krev, přiložte na místo vpichu buničinový nebo gázový polštářek. Místo vpichu **netřete**. Pokud je třeba, přelepte místo vpichu náplastí.

Instrukce pro podání přípravku Prolia v předplněné injekční stříkačce

Tato část obsahuje informace o tom, jak používat přípravek Prolia v předplněné injekční stříkačce. **Je důležité, abyste Vy nebo osoba, která o Vás pečuje, injekci nepodávali, pokud Vás lékař nebo zdravotní sestra neproškolili v technice podávání injekcí.** Před každou injekcí si vždy pečlivě umyjte ruce. Pokud si nejste jist(a), jakým způsobem lék v předplněné injekční stříkačce aplikovat, obraťte se na svého lékaře nebo zdravotní sestru a požádejte je o pomoc.

Dříve než začnete

Před použitím předplněné injekční stříkačky si pozorně přečtěte všechny pokyny.

Předplněnou injekční stříkačku **NEPOUŽÍVEJTE**, pokud z ní byl odstraněn kryt jehly.

Jak budete předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Prolia používat?

Lékař Vám předepsal přípravek Prolia v předplněné injekční stříkačce, určené k podání léku do podkoží (podkožní injekce). Musíte aplikovat celý obsah (1 ml) předplněné injekční stříkačky Prolia a aplikaci je pak třeba opakovat každých 6 měsíců podle pokynů lékaře.

Vybavení:

K podání injekce budete potřebovat:

1. Novou předplněnou injekční stříkačku s přípravkem Prolia

2. Alkoholové čtverečky nebo podobný desinfekční prostředek.

Co je třeba udělat před podáním podkožní injekce přípravku Prolia

1. Předplněnou injekční stříkačku vyndejte z chladničky.
   NEDRŽTE přitom stříkačku za píst nebo kryt jehly. Mohl(a) byste ji poškodit.

2. Předplněnou injekční stříkačku můžete ponechat mimo chladničku, aby se ohřála na pokojovou teplotu. Injekce pak bude příjemnější.
   Předplněnou injekční stříkačku **NEOHŘÍVEJTE** žádným jiným způsobem, například v mikrovlnné troubě nebo pod horkou vodou.
   Předplněnou injekční stříkačku **NENECHÁVEJTE** na přímém slunečním světle.

3. Přípravkem **NETŘEPEJTE**.

4. Z předplněné stříkačky **NESUNDÁVEJTE** kryt jehly dříve, než budete připraven(a) k aplikaci.

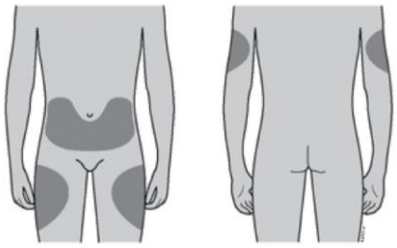
5. Zkontrolujte datum použitelnosti uvedené na štítku předplněné injekční stříkačky (EXP:). Přípravek **NEPOUŽÍVEJTE**, pokud již uplynul poslední den měsíce uvedeného na štítku stříkačky.

6. Zkontrolujte vzhled přípravku Prolia. Roztok musí být čirý, bezbarvý nebo slabě nažloutlý. Roztok nepodávejte, pokud obsahuje částice, je zakalen nebo jinak zabarven.

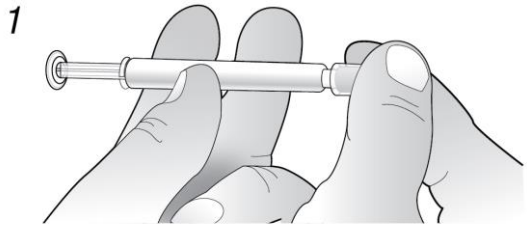
7. Najděte si pohodlné, dobře osvětlené, čisté místo, kam si připravíte všechny pomůcky k podání injekce, abyste jej měl(a) v dosahu.

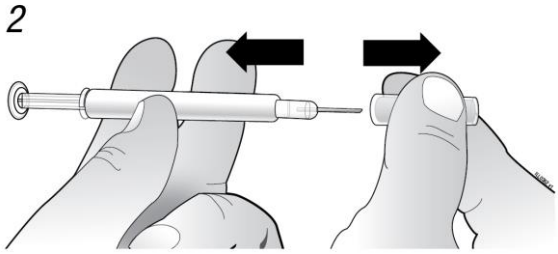
8. Důkladně si umyjte ruce.

Kam injekci aplikovat?
Nejlepšími místy pro aplikaci přípravku je horní část stehen a břicho.
Osoba, která o Vás pečuje, může použít také vnější část Vaší paže.



Jak injekci podat?





1. Kůži vydezinfikujte alkoholovým čtverečkem.

2. Aby se jehla neohnula, stáhněte z ní kryt opatrně přímým tahem bez kroucení, jak je znázorněno na obrázku č. 1 a 2.
NEDOTÝKEJTE se jehly a netlačte na píst injekční stříkačky.

3. V předplněné injekční stříkačce se mohou nacházet malé bublinky. Vzduchové bublinky se nemusí odstraňovat, podání roztoku se vzduchovými bublinkami do podkoží je neškodné.

4. Uchopte (bez velkého stisku) kůži mezi palec a ukazováček. Celou jehlu zaveďte do kůže, jak Vám to předvedl lékař nebo zdravotní sestra.

5. Píst stříkačky stiskněte **pomalým,** stálým tlakem a kožní řasu přitom držte stále zdviženou. Píst zasuňte úplně až na doraz, abyste podal/a **všechen roztok.**

6. Vytáhněte jehlu z kůže.

7. Objeví-li se v místě vpichu kapka krve, jemně na ni přiložte tampón nebo mulový čtvereček, aby se vsákla. Místo vpichu netřete. Je-li to potřeba, zakryjte místo vpichu náplastí s polštářkem.

8. Předplněnou injekční stříkačku používejte pouze jednou. NEPOUŽÍVEJTE přípravek Prolia, který zbyl v použité injekční stříkačce.

Pamatujte: Pokud budete mít jakékoliv problémy, požádejte prosím o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

Likvidace použitých injekčních stříkaček

- Kryt jehly nikdy **NENASAZUJTE** zpět na použitou injekční stříkačku.
- Použité injekční stříkačky uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.
- Použité injekční stříkačky musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky. Zeptejte se svého lékárníka, jak máte likvidovat přípravky, které již nepotřebujete. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.