

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prolia 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulkostrzykawka zawiera 60 mg denozumabu w 1 ml roztworu (60 mg/ml).

Denozumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym z linii komórkowych ssaków (CHO) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 47 mg sorbitolu (E420) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań szyjki kości udowej.

Leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (patrz punkt 5.1). U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu Prolia wynosi 60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy w udo lub w brzuch lub w tylną część ramienia.

Pacjenci muszą otrzymywać odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności denozumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65)

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Populacja dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Prolia nie jest zalecany do stosowania u dzieci (w wieku < 18 lat), ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Prolia u tych pacjentów.

Zahamowanie RANK/ligand RANK (RANKL) w badaniach na zwierzętach związane było z zahamowaniem wzrostu kości i brakiem wyrzynania się zębów (patrz również punkt 5.3).

Sposób podawania

Podawanie należy wykonywać przez osobę odpowiednio przeszkoloną w zakresie techniki wstrzykiwania. Do podawania podskórnego.

Instrukcja dotycząca stosowania, postępowania z lekiem i jego usuwania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Hipokalcemia (patrz punkt 4.4).
- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Suplementacja wapnia i witaminy D

U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia należy skorygować istniejącą hipokalcemię poprzez odpowiednią podaż wapnia i witaminy D. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub otrzymujący dializoterapię są narażeni na większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Zaleca się kontrolę kliniczną stężenia wapnia u pacjentów z czynnikami predysponującymi do hipokalcemii.

U pacjentów otrzymujących produkt Prolia mogą wystąpić zakażenia skórne (głównie zapalenie tkanki łącznej) prowadzące do hospitalizacji (patrz punkt 4.8). Należy doradzić pacjentom, by jak najszybciej zgłaszali się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią u nich podmiotowe i przedmiotowe objawy zapalenia tkanki łącznej.

U pacjentów leczonych denozumabem lub bisfosfonianami, inną grupą leków przeciwresorpcyjnych, odnotowano występowanie martwicy kości szczęki (ang. ONJ – Osteonecrosis of the Jaw). Większość przypadków dotyczyła pacjentów z rakiem; jednak w niektórych przypadkach martwica kości szczęki wystąpiła u pacjentów z osteoporozą.

Odnotowano rzadkie przypadki martwicy kości szczęki w badaniach klinicznych u pacjentów otrzymujących denozumab w dawce 60 mg co 6 miesięcy z powodu osteoporozy.

W badaniach klinicznych raportowano występowanie ONJ u pacjentów z zaawansowanym rakiem, leczonych denozumabem w badanej dawce 120 mg podawanej co miesiąc. Znane czynniki ryzyka ONJ obejmują rozpoznanie raka ze zmianami kostnymi, jednoczesne schematy leczenia (np. chemioterapia, antyangiogenne leki biologiczne, kortykosteroidy, radioterapia głowy i szyi), nieodpowiednia higiena jamy ustnej, ekstrakcje zębów, zaburzenia współistniejące (np. wcześniejsze choroby zębów, niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia) oraz wcześniejsze leczenie bisfosfonianami.

Należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego z zastosowaniem stomatologii zachowawczej przed rozpoczęciem leczenia produktem Prolia u pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka. Pacjenci będący w trakcie leczenia powinni unikać inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.

Podczas leczenia produktem Prolia należy dbać o dobrą higienę jamy ustnej. U pacjentów, u których w trakcie leczenia produktem Prolia wystąpiła ONJ, zabiegi chirurgii szczękowej mogą zaostriżyć ten stan. Jeśli podczas terapii produktem Prolia wystąpi ONJ, należy ocenić stan kliniczny pacjenta i zastosować indywidualne podejście do leczenia na podstawie oceny stosunku korzyści do ryzyka.

Nasadka na igłę ampulkostrzykawki zawiera suchą naturalną gumę (pochodną lateksu), która może wywoływać reakcje alergiczne.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji fruktozy nie powinni stosować produktu leczniczego Prolia.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 60 mg tzn., że zasadniczo jest „wolny od zawartości sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania denozumabu i hormonalnej terapii zastępczej (estrogen), jednak prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji farmakodynamicznych uważa się za niewielkie.

Na podstawie danych z badania ze zmianą leczenia (przejście z alendronianu na denozumab) u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną stwierdzono, że farmakokinetyka i farmakodynamika denozumabu nie uległa zmianie pod wpływem wcześniejszego leczenia alendronianem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Prolia u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Badania prowadzone na genetycznie zmodyfikowanych myszach z wyłączonym RANKL w wyniku usunięcia odpowiedniego genu (ang. „a knockout mouse”) sugerują, że brak RANKL (docelowe miejsce działania denozumabu – patrz punkt 5.1) może zaburzać rozwój węzłów chłonnych u płodu oraz prowadzić do pourodzeniowych zaburzeń wyrzynania się zębów i wzrostu kości (patrz punkt 5.3). Produkt Prolia nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy denozumab przenika do mleka kobiecego. Badania prowadzone na myszach z usuniętym genem sugerują, że brak RANKL podczas ciąży może zaburzać dojrzewanie gruczołów sutkowych prowadząc do poporodowych zaburzeń laktacji (patrz punkt 5.3). Decyzję o ewentualnym powstrzymaniu się od karmienia piersią albo leczenia produktem Prolia należy podjąć na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla noworodka/niemowlęcia oraz korzyści z leczenia produktem Prolia dla kobiety.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu denozumabu na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Prolia nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania produktu Prolia oceniano w grupie 10 534 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (trwającą do 5 lat) oraz u pacjentów z rakiem piersi lub rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną w badaniach klinicznych II i III fazy kontrolowanych placebo.

Działania niepożądane obserwowane w tych badaniach klinicznych II i III fazy klasyfikowano według następującej konwencji (patrz tabela 1): bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) na podstawie częstości występowania tych zdarzeń w ciągu 1 roku. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania i układów narządowych, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 1. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych II i III fazy kontrolowanych placebo u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną.

Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często Często Niezbyt często Niezbyt często Niezbyt często	Zakażenie układu moczowego Zakażenie górnych dróg oddechowych Zapalenie uchyłka jelita grubego ¹ Zapalenie tkanki łącznej ¹ Zakażenie ucha
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo rzadko	Hipokalcemia ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Rwa kulszowa
Zaburzenia oka	Często	Zaćma ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Niezbyt często	Wysypka Wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból kończyn

¹Patrz punkt Omówienie wybranych działań niepożądanych

W zbiorczej analizie danych ze wszystkich badań II i III fazy kontrolowanych placebo stwierdzono występowanie objawów grypo-podobnych z częstością 0,006 na pacjento-rok w grupach denozumabu oraz 0,003 na pacjento-rok w grupach placebo. Mimo iż różnicę tę stwierdzono w zbiorczej analizie wyników, nie była ona widoczna w analizie warstwowej stosowanej do oceny działań niepożądanych wymienionych w tabeli 1. Wspomnianej różnicy nie stwierdzano w poszczególnych badaniach analizowanych oddzielnie.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Hipokalcemia

W dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem kobiet z osteoporozą pomenopauzalną u około 0,05% (2 z 4050) pacjentek stwierdzono spadek stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,88 mmol/l) po podaniu produktu Prolia. Zmniejszenia stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,88 mmol/l) nie zgłaszano w dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów otrzymujących ablację hormonalną.

Zakażenia skóry

W badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo całkowita częstość występowania zakażeń skóry była podobna w grupie placebo i w grupie produktu Prolia u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (placebo [1,2%, 50 z 4041] w porównaniu z produktem Prolia [1,5%, 59 z 4050]) oraz u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego otrzymujących ablację hormonalną (placebo [1,7%, 14 z 845] w porównaniu z produktem Prolia [1,4%, 12 z 860]). Zakażenia skórne prowadzące do hospitalizacji zgłaszano u 0,1% (3 z 4041) kobiet z osteoporozą pomenopauzalną otrzymujących placebo w porównaniu z 0,4% (16 z 4050) kobiet otrzymujących produkt Prolia. Przypadki te

dotyczyły głównie zapalenia tkanki łącznej. Zakażenia skórne zgłaszane jako ciężkie działania niepożądane były podobne w grupie placebo (0,6%, 5 z 845) oraz w grupie otrzymującej produkt Prolia (0,6%, 5 z 860) w badaniach z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego.

Martwica kości szczęki

W programie badań klinicznych w osteoporozie (8710 pacjentów leczonych ≥ 1 roku) ONJ była rzadko zgłaszana w czasie leczenia produktem Prolia (patrz punkt 4.4).

Przypadki zaćmy

W pojedynczym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących terapię antyandrogenową (ang. ADT) obserwowano różnicę w częstości występowania zaćmy jako działania niepożądanego (4,7% w grupie denozumabu; 1,2% w grupie placebo). Różnicy takiej nie obserwowano u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną lub u kobiet przyjmujących inhibitory aromatazy z powodu raka piersi bez przerzutów.

Zapalenie uchyłka jelita grubego

W pojedynczym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących ADT obserwowano różnicę w częstości występowania zapalenia uchyłka jako działania niepożądanego (1,2% w grupie denozumabu, 0% w grupie placebo). Częstość występowania zapalenia uchyłka była porównywalna w obu grupach kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz u kobiet przyjmujących inhibitory aromatazy w leczeniu raka piersi bez przerzutów.

Inne szczególne populacje pacjentów

W badaniach klinicznych u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub u pacjentów dializowanych występowało większe ryzyko pojawienia się hipokalcemii w przypadku braku suplementacji wapnia. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub u pacjentów dializowanych ważne jest zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem w badaniach klinicznych. Produkt Prolia podawano w badaniach klinicznych w dawkach do 180 mg co 4 tygodnie (dawki skumulowane do 1080 mg przez 6 miesięcy), nie obserwując żadnych dodatkowych działań niepożądanych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach kości – Inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX04

Mechanizm działania

Denozumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając aktywacji jego receptora, RANK, na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję warstwy korowej kości i kości beleczkowatej.

Działania farmakodynamiczne

Leczenie produktem Prolia powodowało szybkie spowolnienie obrotu kostnego, osiągając po 3 dniach nadir stężenia C-telopeptydów typu 1 w surowicy (CTX), będących markerem resorpcji kości (85% spadek wartości); zmniejszenie tych wartości utrzymywało się przez cały okres pomiędzy podaniem kolejnych dawek. Pod koniec każdego okresu dawkowania zmniejszenie wartości CTX było

częściowo osłabione względem maksymalnego spadku wynoszącego $\geq 87\%$ do około $\geq 45\%$ (zakres 45-80%), co świadczy o odwracalności działania produktu Prolia na przebudowę kości po zmniejszeniu jego stężenia w surowicy. Działania te utrzymywały się w przypadku kontynuacji leczenia. Po 9 miesiącach od podania ostatniej dawki, markery obrotu kostnego na ogół powracały do wartości sprzed leczenia. Po wznowieniu leczenia zmniejszenie stężenia CTX pod wpływem denozumabu było podobne do tego, jaki obserwowano u pacjentów rozpoczynających leczenie denozumabem.

Immunogenność

W badaniach klinicznych nie stwierdzono obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko produktowi Prolia. Po zastosowaniu czułego testu immunologicznego u $< 1\%$ pacjentów leczonych denozumabem przez okres do 5 lat stwierdzono dodatni wynik na obecność nieneutralizujących przeciwciał wiążących przy braku dowodów świadczących o zmianach w farmakokinetyce, toksyczności lub odpowiedzi klinicznej.

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Prolia podawanego raz na 6 miesięcy przez 3 lata badano u kobiet po menopauzie (7808 kobiet w wieku 60-91 lat, z których 23,6% miało przebyte złamanie kręgu) z wyjściowym wskaźnikiem gęstości mineralnej kości (ang. BMD – Bone Mineral Density) T-score kręgosłupa lędźwiowego lub całego stawu biodrowego wynoszącym pomiędzy -2,5 a -4,0 oraz średnim bezwzględnym 10-letnim prawdopodobieństwem złamania wynoszącym 18,60% (decyle: 7,9-32,4%) w przypadku dużego złamania w przebiegu osteoporozy oraz 7,22% (decyle: 1,4-14,9%) w przypadku złamania w obrębie stawu biodrowego. Z badania wykluczono kobiety z innymi chorobami lub stosujące inne leczenie o możliwym wpływie na kości. Pacjentki otrzymywały codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1000 mg) i witaminy D (co najmniej 400 j.m.).

Wpływ na złamania kręgów

Leczenie produktem Prolia istotnie zmniejszało ryzyko nowych złamań kręgów po 1, 2 i 3 latach ($p < 0,0001$) (patrz tabela 2).

Tabela 2 Wpływ produktu Prolia na ryzyko nowych złamań kręgów

	Odsetek kobiet ze złamaniem (%)		Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (%) (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka (%) (95% CI)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
0-1 rok	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 lata	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61,79)**
0-3 lata	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – analiza eksploracyjna

Wpływ na złamania w obrębie stawu biodrowego

Wykazano, że produkt Prolia powodował 40% względne zmniejszenie ryzyka (0,5% bezwzględne zmniejszenie ryzyka) złamania w okresie 3 lat ($p < 0,05$). Częstość występowania złamań w obrębie stawu biodrowego wyniosła 1,2% w grupie placebo w porównaniu z 0,7% w grupie produktu Prolia po 3 latach.

W analizie *post-hoc* u kobiet w wieku > 75 lat obserwowano 62% względne zmniejszenie ryzyka po zastosowaniu produktu Prolia (1,4% bezwzględne zmniejszenie ryzyka, $p < 0,01$).

Wpływ na wszystkie złamania kliniczne

Produkt Prolia znacznie zmniejszał ryzyko wszystkich rodzajów złamań/we wszystkich grupach (patrz tabela 3).

Tabela 3 Wpływ produktu Prolia na ryzyko złamań klinicznych w okresie 3 lat

	Odsetek kobiet ze złamaniem (%) ⁺		Bezwzględne zmniejszenie ryzyka (%) (95% CI)	Względne zmniejszenie ryzyka (%) (95% CI)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
Wszystkie złamania kliniczne ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Kliniczne złamania kręgow	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Złamania pozakręgowe ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Duże złamania pozakręgowe ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Duże złamania osteoporotyczne ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

*p ≤ 0,05; **p = 0,0106 (drugorzędowy punkt końcowy włączony do korekty poziomu istotności uwzględniającej liczebność porównań), ***p ≤ 0,0001

+ Częstość występowania zdarzeń na podstawie analizy Kaplana-Meiera po 3 latach.

- (1) Włączając kliniczne złamania kręgow i złamania pozakręgowe.
- (2) Z wyjątkiem złamań kręgow, czaszki, twarzy, żuchwy, śródreczę oraz paliczków palców dłoni i stóp.
- (3) Włączając miednicę, dalszą nasadę kości udowej, bliższą nasadę kości piszczelowej, żebra, bliższą nasadę kości ramiennej, przedramię i staw biodrowy.
- (4) Włączając kliniczne złamania kręgow, złamania w obrębie stawu biodrowego, przedramienia i kości ramiennej, zgodne z definicją WHO.

U kobiet z początkowymi wartościami BMD szyjki kości udowej ≤ -2,5 produkt Prolia zmniejszał ryzyko złamań pozakręgowych (35% względne zmniejszenie ryzyka, 4,1% bezwzględne zmniejszenie ryzyka, p < 0,001, analiza eksploracyjna).

Zmniejszenie częstości występowania nowych złamań kręgow, złamań szyjki kości udowej lub złamań pozakręgowych pod wpływem produktu Prolia w okresie 3 lat było zgodne, niezależnie od początkowego ryzyka złamania w okresie 10 lat.

Wpływ na gęstość mineralną kości

W porównaniu z placebo produkt Prolia istotnie zwiększał BMD we wszystkich oznaczanych punktach klinicznych po 1, 2 i 3 latach. Produkt Prolia powodował wzrost BMD o 9,2% w kręgosłupie lędźwiowym, 6,0% w całym stawie biodrowym, 4,8% w szyjce kości udowej, 7,9% w krętarzu, 3,5% w 1/3 nasady dalszej kości promieniowej oraz 4,1% w całym ciele w okresie 3 lat (wszystkie wartości p < 0,0001).

W badaniach klinicznych oceniających wpływ przerwania terapii produktem Prolia, wartość BMD powróciła w przybliżeniu do wartości sprzed leczenia i utrzymywała się na poziomie wyższym niż w grupie placebo w okresie 18 miesięcy od podania ostatniej dawki. Dane te wskazują, że w celu utrzymania działania produktu konieczne jest kontynuowanie leczenia produktem Prolia. Wznowienie terapii produktem Prolia spowodowało wzrost wartości BMD podobny do tego, jaki obserwowano po pierwszym podaniu leku.

Ocena histologii kości

Histologię kości oceniano u 62 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną lub małą masą kostną, które przeszły z wcześniejszego leczenia alendronianem na terapię produktem Prolia prowadzoną przez 1-3 lata. Wyniki biopsji kości uzyskane w obu badaniach wykazały prawidłową strukturę i jakość kości oraz brak dowodów wskazujących na ubytki mineralizacji, występowanie kości splotowatej lub zwłóknienia szpiku.

Leczenie ubytków kości związanych z terapią antyandrogenową

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Prolia podawanego raz na 6 miesięcy przez 3 lata badano u mężczyzn z histologicznie potwierdzonym rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów, leczonych ADT (1468 mężczyzn w wieku 48-97 lat), u których stwierdzono zwiększone ryzyko

złamań (zdefiniowane jako > 70 lat lub < 70 lat z BMD T-score kręgosłupa lędźwiowego, całego stawu biodrowego lub szyjki kości udowej $< -1,0$ lub złamaniem osteoporotycznym w wywiadzie). Wszyscy mężczyźni otrzymywali codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1000 mg) i witaminy D (co najmniej 400 j.m.).

Produkt Prolia po 3 latach spowodował istotne zwiększenie BMD we wszystkich oznaczanych miejscach klinicznych, w porównaniu z zastosowaniem placebo: 7,9% w kręgosłupie lędźwiowym, 5,7% w całym stawie biodrowym, 4,9% w szyjce kości udowej, 6,9% w krętarzu, 6,9% w 1/3 nasady dalszej kości promieniowej oraz 4,7% w całym ciele (wszystkie wartości $p < 0,0001$). W prospektywnej analizie eksploracyjnej istotny wzrost BMD obserwowano w kręgosłupie lędźwiowym, całym stawie biodrowym, szyjce kości udowej i krętarzu już po upływie 1 miesiąca od podania dawki początkowej.

Wykazano, że produkt Prolia spowodował istotne względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowych złamań kręgów już po upływie 1 roku: 85% (1,6% bezwzględne zmniejszenie ryzyka) po 1 roku, 69% (2,2% bezwzględne zmniejszenie ryzyka) po 2 latach i 62% (2,4% bezwzględne zmniejszenie ryzyka) po 3 latach (wszystkie wartości $p < 0,01$).

Leczenie ubytków kości związanych z leczeniem adjuwantowym inhibitorami aromatazy

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Prolia podawanego raz na 6 miesięcy przez 2 lata badano u kobiet z rakiem piersi bez przerzutów (252 kobiety w wieku 35-84 lata) i początkowymi wartościami BMD T-score pomiędzy -1,0 a -2,5 w kręgosłupie lędźwiowym, całym stawie biodrowym i szyjce kości udowej. Wszystkie kobiety otrzymywały codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1000 mg) i witaminy D (co najmniej 400 j.m.).

Pierwszorzędną zmienną skuteczności była zmiana procentowa w BMD kręgosłupa lędźwiowego, nie oceniano skuteczności w odniesieniu do złamań. Produkt Prolia powodował znaczny wzrost BMD we wszystkich ocenianych miejscach klinicznych, względem grupy placebo, po 2 latach: o 7,6% w kręgosłupie lędźwiowym, 4,7% w całym stawie biodrowym, 3,6% w szyjce kości udowej, 5,9% w krętarzu, 6,1% w 1/3 dalszej nasady kości promieniowej oraz 4,2% w całym ciele (wszystkie wartości $p < 0,0001$).

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyla obowiązek dołączania wyników badań produktu Prolia we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu menopauzalnych i innych okołomenopauzalnych zaburzeń oraz w leczeniu utraty masy kostnej spowodowanej ablacją hormonalną. Patrz punkt 4.2 dotyczący stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podskórnym podaniu dawki 1,0 mg/kg mc., zbliżonej do zatwierdzonej dawki 60 mg, pole pod krzywą AUC wynosiło 78% w porównaniu z dożylnym podaniem dawki tej samej wielkości. W przypadku dawki podskórnej 60 mg maksymalne stężenie denozumabu w surowicy (C_{max}) wynoszące 6 µg/ml (zakres 1-17 µg/ml) wystąpiło po 10 dniach (zakres 2-28 dni). Po osiągnięciu C_{max} stężenie w surowicy zmniejszało się, z okresem półtrwania wynoszącym 26 dni (zakres 6-52 dni) w okresie 3 miesięcy (zakres 1,5-4,5 miesięcy). U pięćdziesięciu trzech procent (53%) pacjentów stężenia denozumabu były nieoznaczalne po upływie 6 miesięcy od podania dawki. W badaniach nad ustaleniem dawki optymalnej denozumab charakteryzował się nieliniową farmakokinetyką zależną od dawki z mniejszym klirensiem po podaniu większych dawek lub w większych stężeniach, ale w przybliżeniu proporcjonalnymi do dawki wzrostami AUC dla dawek od 60 mg.

Po podaniu wielokrotnych dawek podskórnych w wysokości 60 mg raz na 6 miesięcy nie obserwowano kumulacji ani zmian w farmakokinetyce denozumabu wraz z upływem czasu. Tworzenie się przeciwciał wiążących przeciwko denozumabowi nie miało wpływu na farmakokinetykę denozumabu, która była podobna u kobiet i mężczyzn. Wydaje się, że wiek (28-87 lat), rasa i stan chorobowy (mała masa kostna lub osteoporoza; rak gruczołu krokowego i piersi) nie ma istotnego wpływu na farmakokinetykę denozumabu.

Obserwowano pewną zależność pomiędzy większą masą ciała a mniejszą ekspozycją określaną na podstawie AUC i C_{max} . Zależność ta nie jest jednak uważana za klinicznie istotną, ponieważ działania farmakodynamiczne oceniane na podstawie markerów obrotu kostnego i wzrostu BMD były zgodne dla masy ciała z szerokiego zakresu wartości.

Denozumab składa się wyłącznie z aminokwasów i węglowodanów podobnie jak immunoglobulina naturalna i jest mało prawdopodobne, aby był usuwany z ustroju w mechanizmach przemian wątrobowych. Należy spodziewać się, że metabolizm i wydalanie denozumabu będą przebiegać zgodnie z klirensiem immunoglobulin, powodując jego rozpad do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

Szczególne populacje pacjentów

W badaniu z udziałem 55 pacjentów z różnym stopniem funkcjonowania nerek, w tym pacjentów dializowanych, stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denozumabu.

Nie przeprowadzono specjalnego badania z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przeciwciała monoklonalne nie są na ogół eliminowane w mechanizmie przemian wątrobowych. Nie należy oczekiwać wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę denozumabu.

Profil farmakokinetyki w populacji dzieci i młodzieży nie był badany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności na małpach cynomolgus z zastosowaniem dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych dawki denozumabu skutkujące 100-150 razy większym polem pod krzywą AUC w stosunku do dawki zalecanej u ludzi nie miały wpływu na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, reprodukcję u samców i samic oraz nie powodowała działań toksycznych w wybranych narządach docelowych.

Nie przeprowadzono standardowych badań oceniających potencjalne działanie genotoksyczne denozumabu, ponieważ badania te nie mają odniesienia do tej substancji. Jednak ze względu na jej właściwości jest mało prawdopodobne, aby denozumab miał jakiegokolwiek działanie genotoksyczne.

Możliwego działania rakotwórczego denozumabu nie oceniano w długotrwałych badaniach na zwierzętach.

W badaniach toksycznego wpływu na rozwój, przy ekspozycji do 100-razy większej od ekspozycji u ludzi, denozumab nie wykazywał wpływu na płodność samic ani szkodliwego działania na płód u małp cynomolgus. W badaniach przedklinicznych prowadzonych na myszach pozbawionych RANK lub RANKL obserwowano u płodów zaburzenia tworzenia się węzłów chłonnych. U małp pozbawionych RANK lub RANKL obserwowano również brak laktacji spowodowany zahamowaniem dojrzewania gruczołów sutkowych (rozwój gruczołów zrazikowo-pęcherzykowych w okresie ciąży).

W nieklinicznych badaniach kości prowadzonych na małpach poddanych długotrwałemu leczeniu denozumabem przypadki zmniejszenia obrotu kostnego były związane z poprawą siły kości i ich prawidłowym obrazem histologicznym. U małp leczonych denozumabem po wycięciu jajników obserwowano przemijające zmniejszenie stężenia wapnia oraz przemijające zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc.

U genetycznie zmodyfikowanych samców myszy z ekspresją huRANKL (ang. „knock-in mice”), poddanych złamaniu kości korowej, denozumab opóźniał usunięcie chrząstki i przebudowę kostniny w porównaniu z grupą kontrolną, nie obserwowano jednak niekorzystnego wpływu na siłę biomechaniczną.

Myszy pozbawione RANK lub RANKL (patrz punkt 4.6) charakteryzowały się zmniejszoną masą ciała, mniejszym wzrostem kości oraz brakiem wyrzynania się zębów. U nowonarodzonych szczurów

zahamowanie ligandu RANKL (docelowego miejsca działania denozumabu) po dużych dawkach osteoprotegeryny związanej z Fc (OPG-Fc) powodowało zahamowanie wzrostu kości i wyrzynania się zębów. Nie badano odwracalności działania OPG-Fc. U dorastających naczelnich otrzymujących dawki denozumabu 27 i 150 razy większe (10 i 50 mg/kg mc.) od ekspozycji klinicznej obserwowano nieprawidłowe płytki wzrostu. Dlatego leczenie denozumabem może zaburzać wzrost kości u dzieci z otwartymi płytkami wzrostu oraz może hamować wyrzynanie się zębów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas octowy lodowaty *

Wodorotlenek sodu (dla dostosowania pH)*

Sorbitol (E420)

Polisorbat 20

Woda do wstrzykiwań

* Bufor octanowy tworzy się po wymieszaniu kwasu octowego z wodorotlenkiem sodu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Produkt Prolia może być przechowywany w temperaturze pokojowej (do 25°C) do 30 dni w oryginalnym opakowaniu. Po wyjęciu z lodówki, produkt Prolia należy zużyć w tym 30-dniowym okresie.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie wstrząsać nadmiernie.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Jeden ml roztworu w jednorazowej ampulkostrzykawce wykonanej ze szkła typu I zaopatrzonej w igłę ze stali nierdzewnej o rozmiarze 27 G, z lub bez zabezpieczenia igły.

Nasadka na igłę ampulkostrzykawki zawiera suchą naturalną gumę, która jest pochodną lateksu (patrz punkt 4.4).

Ampulkostrzykawki dostępne są w pojedynczym opakowaniu typu blister (ampulkostrzykawka z lub bez zabezpieczenia igły) lub bez opakowania typu blister (tylko ampulkostrzykawka).

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed podaniem roztwór produktu Prolia należy uważnie obejrzeć. Nie należy wstrzykiwać roztworów zawierających drobiny, mętnych lub przebarwionych. Nie wstrząsać nadmiernie ampulkostrzykawką. Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia należy przed wstrzyknięciem odczekać, aż zawartość ampulkostrzykawki osiągnie temperaturę pokojową (do 25°C), a roztwór wstrzykiwać powoli. Należy

wstrzyknąć całą zawartość ampulkostrzykawki. Wszelkie pozostałości produktu leczniczego pozostające w ampulkostrzykawce należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

26 maja 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.