

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Prolia 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułkostrzykawka zawiera 60 mg denosumabu w 1 ml roztworu (60 mg/ml).

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każdy ml roztworu zawiera 47 mg sorbitolu (E 420) (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 i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U kobiet po menopauzie Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra.

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, brzuch lub ramię.

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

Pacjenci leczeni produktem Prolia powinni otrzymywać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 odnośnie do zaleceń dotyczących kontroli stężenia wapnia).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności denosumabu 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

Do podawania podskórnego.

Produkt leczniczy powinna podawać osoba odpowiednio przeszkolona w zakresie techniki wstrzykiwania.

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 wymienioną w punkcie 6.1.

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

Hipokalcemia

Ważne jest, aby zidentyfikować pacjentów z ryzykiem występowania hipokalcemii. Przed rozpoczęciem leczenia należy skorygować istniejącą hipokalcemię poprzez odpowiednią podaż wapnia i witaminy D. Kontrolę kliniczną stężenia wapnia zaleca się przed podaniem każdej dawki i u pacjentów z czynnikami predysponującymi do hipokalcemii w ciągu dwóch tygodni od przyjęcia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta występują podejrzewane objawy hipokalcemii w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8 objawy hipokalcemii), należy określić stężenie wapnia. Należy zachęcać pacjentów, aby zgłaszali objawy wskazujące na hipokalcemię.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (patrz punkt 4.8), z czego większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia, ale hipokalcemia może też pojawić się później.

Zakażenia skórne

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

Martwica kości szczęki

U pacjentów otrzymujących produkt Prolia z powodu osteoporozy odnotowano rzadkie przypadki martwicy kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia powinno zostać odroczone u pacjentów z niewyleczonymi uszkodzeniami tkanek miękkich w jamie ustnej. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia produktem Prolia zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego z zastosowaniem stomatologii zapobiegawczej oraz indywidualną ocenę korzyści i ryzyka.

Następujące czynniki ryzyka powinny zostać uwzględnione w trakcie oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta:

- moc produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko dla silniejszych substancji), droga podania (większe ryzyko dla podania pozajelitowego) oraz kumulacja dawki w terapii resorpcji kości.
- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenie), palenie papierosów.
- terapie towarzyszące: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiotensyny, radioterapia głowy i szyi.
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, choroba zębów w wywiadzie, inwazyjne zabiegi stomatologiczne, np. ekstrakcje zęba.

W trakcie leczenia produktem Prolia należy zachęcać wszystkich pacjentów do dbania o prawidłową higienę jamy ustnej, wykonywania regularnych przeglądów stomatologicznych i niezwłocznego zgłaszania wszelkich objawów w obrębie jamy ustnej takich, jak ruchomość zębów, ból lub obrzęk albo niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne powinny być wykonywane wyłącznie po dokładnym rozważeniu i powinno unikać się ich wykonywania w bliskim okresie do podania produktu Prolia.

U pacjentów, u których wystąpi ONJ należy zastosować leczenie przygotowane w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym i stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia do czasu wyleczenia i ograniczenia czynników ryzyka, o ile to możliwe.

Atypowe złamania kości udowej

U pacjentów otrzymujących produkt Prolia zgłaszano atypowe złamania kości udowej (patrz punkt 4.8). Atypowe złamania kości udowej mogą wystąpić w związku z niewielkim urazem okolicy podkrętarzowej i trzonu kości udowej lub bez związku z urazem. Złamania te mają charakterystyczny obraz radiograficzny. Atypowe złamania kości udowej zgłaszano również u pacjentów z niektórymi chorobami współistniejącymi (np. niedobór witaminy D, reumatoidalne zapalenie stawów, hipofosfatazja) i u pacjentów stosujących niektóre substancje farmakologiczne (np. bisfosfoniany, glikokortykosteroidy, inhibitory pompy protonowej). Takie zdarzenia występują także bez związku z terapią antyresorpcyjną. Podobne złamania, zgłaszane w związku ze stosowaniem bisfosfonianów są często obustronne; dlatego u pacjentów leczonych produktem Prolia, którzy doznali złamania trzonu kości udowej, powinna zostać oceniona druga kość udowa. U pacjentów leczonych produktem Prolia, u których podejrzewa się wystąpienie atypowego złamania kości udowej należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu określenia stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta. Podczas leczenia produktem Prolia wskazane jest, aby pacjenci zgłaszali wystąpienie nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. U pacjentów, u których występują takie objawy powinno się przeprowadzić badanie w kierunku niekompletnego złamania kości udowej.

Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych zawierających denosumab

U pacjentów leczonych produktem Prolia nie należy jednocześnie stosować innych produktów leczniczych zawierających denosumab (w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami guzów litych do kości).

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub poddawanych dializoterapii występuje większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Ryzyko rozwoju hipokalcemii z towarzyszącym zwiększeniem stężenia hormonu przytarczyc wzrasta wraz z większym stopniem zaburzenia czynności nerek. Odpowiednia podaż wapnia, witaminy D oraz regularne kontrolowanie stężenia wapnia jest szczególnie ważne w tej grupie pacjentów, patrz wyżej.

Sucha naturalna guma

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

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera sorbitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami nietolerancji fruktozy nie powinni stosować produktu 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

W badaniu dotyczącym interakcji produkt Prolia nie wpływał na farmakokinetykę midazolamu, który jest metabolizowany przez cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). To oznacza, że produkt Prolia nie powinien zmieniać farmakokinetyki produktów leczniczych metabolizowanych przez CYP3A4.

Brak danych klinicznych dotyczących jednoczesnego stosowania denosumabu 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 denosumab) u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną stwierdzono, że farmakokinetyka i farmakodynamika denosumabu 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. Badanie na małpach cynomolgus wykazało toksyczny wpływ na reprodukcję po podawaniu przez całą ciążę denosumabu w dawce skutkującej 119 razy większym polem pod krzywą AUC w stosunku do dawki stosowanej u ludzi (patrz punkt 5.3).

Produkt Prolia nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży.

Kobiety, które zajądą w ciążę w trakcie leczenia produktem Prolia zachęca się do udziału w programie obserwacji ciąży prowadzonym przez firmę Amgen. Dane kontaktowe znajdują się w punkcie 6 „Ulotki dołączonej do opakowania: informacji dla użytkownika”.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy denosumab przenika do mleka kobiecego. Badania prowadzone na genetycznie zmodyfikowanych myszach z wyłączonym RANKL w wyniku usunięcia odpowiedniego genu (a “knockout mouse”) sugerują, że brak RANKL (docelowe miejsce działania denosumabu, patrz punkt 5.1) 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.

Kobiety, które karmią piersią w trakcie leczenia produktem Prolia zachęca się do udziału w programie obserwacji laktacji prowadzonym przez firmę Amgen. Dane kontaktowe znajdują się w punkcie 6 „Ulotki dołączonej do opakowania: informacji dla użytkownika”.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu denosumabu 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

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Prolia był podobny u pacjentów z osteoporozą oraz u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną, którzy uczestniczyli w pięciu badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z produktem Prolia (występują u więcej niż jednego na dziesięciu pacjentów) są bóle mięśniowo-szkieletowe i ból kończyn. U pacjentów stosujących produkt Prolia odnotowano niezbyt częste przypadki zapalenia tkanki łącznej, rzadkie przypadki hipokalcemii, nadwrażliwości, martwicy kości szczęki i atypowego złamania kości udowej (patrz punkty 4.4 i 4.8 – Omówienie wybranych działań niepożądanych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane przedstawione poniżej w Tabeli 1 odnoszą się do działań niepożądanych zgłaszanych w trakcie badań klinicznych II i III fazy u pacjentów z osteoporozą oraz z rakiem piersi lub gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną i (lub) ze zgłoszeń po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane sklasyfikowano 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 ($< 1/10\ 000$). 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 u pacjentów z osteoporozą 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 układu immunologicznego	Rzadko Rzadko	Nadwrażliwość ¹ Reakcja anafilaktyczna ¹
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokalcemia ¹
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Rwa kulszowa
Zaburzenia oka	Często	Zaćma ¹
Zaburzenia żołądka i jelit	Często Często	Zaparcia Dolegliwości brzuszne
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Często	Wysypka Wyprysk
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często Bardzo często Rzadko Rzadko	Ból kończyn Bóle mięśniowo-szkieletowe ¹ Martwica kości szczęki ¹ Atypowe złamania kości udowej ¹

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 zdarzeń wynoszącą 1,2% dla denosumabu oraz

0,7% dla placebo. Mimo iż różnicę tę stwierdzono w zbiorczej analizie wyników, nie była ona widoczna w analizie warstwowej.

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 zmniejszenie 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 ani w dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem pacjentów otrzymujących ablację hormonalną, ani w badaniu klinicznym III fazy kontrolowanym placebo u mężczyzn z osteoporozą.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano rzadkie przypadki ciężkiej, objawowej hipokalcemii, przeważnie u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia hipokalcemii, otrzymujących produkt Prolia. Większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Przykładami klinicznych oznak ciężkiej, objawowej hipokalcemii są m.in.: wydłużenie odstępu QT, tężyczka, drgawki i zmiany stanu psychicznego (patrz punkt 4.4). Do objawów hipokalcemii w badaniach klinicznych z denosumabem należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenie, kurcze i skurcze mięśni.

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)], u mężczyzn z osteoporozą [placebo (0,8%, 1 z 120) w porównaniu z produktem Prolia (0%, 0 z 120)] 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 badaniach klinicznych z udziałem ogółem 19 521 pacjentów z osteoporozą i rakiem piersi lub gruczołu krokowego otrzymujących ablację hormonalną ONJ była rzadko zgłaszana, u 14 pacjentów, w czasie leczenia produktem Prolia (patrz punkt 4.4).

Atypowe złamania kości udowej

W programie badań klinicznych dotyczących osteoporozy, u pacjentów leczonych produktem Prolia rzadko zgłaszano atypowe złamania kości udowej (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. androgen deprivation therapy, ADT) obserwowano różnicę w częstości występowania zaćmy jako działania niepożądanego (4,7% w grupie denosumabu; 1,2% w grupie placebo). Różnicy takiej nie obserwowano u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną ani u mężczyzn z osteoporozą, ani 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 denosumabu, 0% w grupie placebo). Częstość występowania zapalenia uchyłka była porównywalna w leczonych grupach: u kobiet z

osteoporozą pomenopauzalną, u mężczyzn z osteoporozą oraz u kobiet przyjmujących inhibitory aromatazy w leczeniu raka piersi bez przerzutów.

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów otrzymujących produkt Prolia zgłaszano rzadkie przypadki nadwrażliwości, w tym wysypkę, pokrzywkę, obrzęk twarzy, rumień i reakcje anafilaktyczne.

Bóle mięśniowo-szkieletowe

Bóle mięśniowo-szkieletowe, w tym przypadki silnego bólu, były raportowane u pacjentów otrzymujących produkt Prolia po wprowadzeniu produktu do obrotu. W badaniach klinicznych bóle mięśniowo-szkieletowe były zgłaszane bardzo często zarówno w grupie denosumabu, jak i placebo. Bóle mięśniowo-szkieletowe prowadzące do przerwania leczenia w badaniu występowały niezbyt często.

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).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem w badaniach klinicznych. Denosumab 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

Denosumab 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 bełczkowej.

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 denosumabu było podobne do tego, jaki obserwowano u pacjentów rozpoczynających leczenie denosumabem.

Immunogenność

W badaniach klinicznych nie stwierdzono obecności przeciwciał neutralizujących przeciwko produktowi Prolia. Po zastosowaniu czułego testu immunologicznego u $< 1\%$ pacjentów leczonych denosumabem 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 początkowym wskaźnikiem gęstości mineralnej kości (ang. BMD – Bone Mineral Density) T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub całego biodra 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 biodra. 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 kręgow

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

Tabela 2 Wpływ produktu Prolia na ryzyko nowych złamań kręgow

	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 biodra

Wykazano, że produkt Prolia powodował 40% względne zmniejszenie ryzyka (0,5% bezwzględne zmniejszenie ryzyka) złamania biodra w okresie 3 lat ($p < 0,05$). Częstość występowania złamań biodra 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 pozakręgow ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Duże złamania pozakręgow 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 pozakręgow.
- (2) Z wyjątkiem złamań kręgow, czaszki, twarzy, zuchwy, śródreżca oraz paliczków palców dłoni i stóp.
- (3) Włączając miednicę, dalszą nasadę kości udowej, bliższą nasadę kości piszczelowej, żebra, bliższą nasadę kości ramiennej, przedramię i biodro.
- (4) Włączając kliniczne złamania kręgow, złamania biodra, 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 biodra 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 odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 6,0% w całym biodrze, 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.

Otwarte przedłużone badanie leczenia osteoporozy pomenopauzalnej

Łącznie 4550 pacjentek (2343 otrzymujących produkt Prolia i 2207 placebo), które pominęły przyjęcie najwyżej jednej dawki produktu badanego w opisanym powyżej badaniu głównym i odbyły wizytę w 36. miesiącu badania, wyraziło zgodę na udział w 7-letnim, międzynarodowym, wielośrodkowym, otwartym, przedłużonym badaniu z jedną grupą leczenia, prowadzonym w celu oceny długotrwałego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Prolia. Wszystkie pacjentki biorące udział w tym przedłużonym badaniu otrzymywały produkt Prolia w dawce 60 mg co 6 miesięcy oraz codzienną

suplementację wapnia (co najmniej 1 g) i witaminy D (co najmniej 400 j.m.). W 60. miesiącu badania przedłużonego, po 8 latach leczenia produktem Prolia, w grupie leczonej długotrwale (n = 1542) wartość BMD wzrosła w odcinku lędźwiowym kręgosłupa o 18,4 %, w całym biodrze o 8,3%, w szyjce kości udowej o 7,8% i w krętarzu o 11,6% względem wartości początkowych odnotowanych w badaniu głównym. Punktem końcowym oceny bezpieczeństwa stosowania była częstość występowania złamań. Wskaźnik nowych złamań kręgow i złamań pozakręgowych nie zwiększył się w okresie od 4. do 8. roku trwania badania; roczne wskaźniki wyniosły odpowiednio około 1,1% i 1,3%.

W przedłużonym badaniu wystąpiło osiem potwierdzonych przypadków martwicy kości szczęki (ONJ) i dwa przypadki atypowego złamania kości udowej.

Leczenie osteoporozy u mężczyzn

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Prolia podawanego raz na 6 miesięcy przez 1 rok badano u 242 mężczyzn w wieku 31-84 lata. Pacjenci z eGFR (ang. estimated glomerular filtration rate, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej) < 30 ml/min•1,73 m² zostali wyłączeni z badania. Wszyscy mężczyźni otrzymywali codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1000 mg) i witaminy D (co najmniej 800 j.m.).

Pierwszorzędowną zmienną skuteczności była zmiana procentowa wartości BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, nie oceniano skuteczności przeciwzłamaniowej. Produkt Prolia znacząco zwiększał BMD we wszystkich ocenianych lokalizacjach klinicznych, względem grupy placebo po 12 miesiącach: 4,8% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 2,0% w całym biodrze, 2,2% w szyjce kości udowej, 2,3% w krętarzu i 0,9% w 1/3 dalszej nasady kości promieniowej (wszystkie wartości p < 0,05). W odcinku lędźwiowym kręgosłupa produkt Prolia zwiększył BMD od początkowej wartości u 94,7% mężczyzn w ciągu 1 roku. Znaczące zwiększenie BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze, szyjce kości udowej i krętarzu zaobserwowano po 6 miesiącach (p < 0,0001).

Ocena histologii kości

Histologię kości oceniano u 62 kobiet z osteoporozą pomenopauzalną lub małą masą kostną, u których nigdy wcześniej nie leczono osteoporozy, lub które przeszły z wcześniejszego leczenia alendronianem na terapię produktem Prolia prowadzoną przez 1-3 lata. W 24. miesiącu przedłużonego badania czterdzieści jeden kobiet wzięło udział w podbadaniu dotyczącym biopsji kości. Histologię kości oceniano również u 17 mężczyzn z osteoporozą po 1-roczonej terapii produktem Prolia. Uzyskane wyniki biopsji kości 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 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całego biodra 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 lokalizacjach klinicznych, w porównaniu z zastosowaniem placebo: 7,9% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 5,7% w całym biodrze, 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 odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze, 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 kręgow: 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 odcinku lędźwiowym kręgosłupa, całym biodrze i szyjce kości udowej. Wszystkie kobiety otrzymywały codzienną suplementację wapnia (co najmniej 1000 mg) i witaminy D (co najmniej 400 j.m.).

Pierwszorzędową zmienną skuteczności była zmiana procentowa w BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, nie oceniano skuteczności przeciwzłamaniowej. Produkt Prolia powodował znaczny wzrost BMD we wszystkich ocenianych lokalizacjach klinicznych, względem grupy placebo, po 2 latach: o 7,6% w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, 4,7% w całym biodrze, 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 $p < 0,0001$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków (EMA) uchyła obowiązek dołączania wyników badań produktu Prolia we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu utraty masy kostnej spowodowanej ablacją hormonalną i w podgrupach populacji dzieci w wieku poniżej 2 lat w leczeniu osteoporozy. Patrz punkt 4.2 dotyczący stosowania u dzieci i młodzieży.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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 denosumabu w surowicy (C_{max}) wynoszące 6 µg/ml (zakres 1-17 µg/ml) wystąpiło po 10 dniach (zakres 2-28 dni).

Metabolizm

Denosumab 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 denosumabu będą przebiegać zgodnie z klirensiem immunoglobulin, powodując jego rozpad do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

Eliminacja

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 miesiąca). U pięćdziesięciu trzech procent (53%) pacjentów stężenia denosumabu były nieoznaczalne po upływie 6 miesięcy od podania dawki.

Po podaniu wielokrotnych dawek podskórnych w wysokości 60 mg raz na 6 miesięcy nie obserwowano kumulacji ani zmian w farmakokinetyce denosumabu wraz z upływem czasu. Tworzenie się przeciwciał wiążących przeciwko denosumabowi nie miało wpływu na farmakokinetykę denosumabu, 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 denosumabu.

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.

Liniowość lub nieliniowość

W badaniach nad ustaleniem dawki optymalnej denosumab charakteryzował się nieliniową farmakokinetyką zależną od dawki z mniejszym klirensem po podaniu większych dawek lub w większych stężeniach, ale w przybliżeniu proporcjonalnymi do dawki wzrostami AUC dla dawek od 60 mg.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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 denosumabu.

Dzieci i młodzież

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 denosumabu skutkujące 100-150 razy większym polem pod krzywą AUC w stosunku do dawki zalecanej u ludzi nie miały wpływu na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, płodność u samców i samic oraz nie powodowała działań toksycznych w wybranych narządach docelowych.

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

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

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 badaniu prowadzonym na małpach cynomolgus, którym podawano denosumab w okresie odpowiadającym pierwszemu trymestrowi ciąży, w dawkach skutkujących do 99-razy większym polem pod krzywą AUC w stosunku do dawki stosowanej u ludzi (60 mg co 6 miesięcy), nie stwierdzono szkodliwego wpływu na samicę lub płód. W tym badaniu nie badano węzłów chłonnych płodu.

W innym badaniu prowadzonym na małpach cynomolgus, którym podawano denosumab przez całą ciążę w dawkach skutkujących 119-razy większym polem pod krzywą AUC w stosunku do dawki stosowanej u ludzi (60 mg co 6 miesięcy), stwierdzono zwiększoną częstość martwych urodzeń i śmiertelności poporodowej; nieprawidłowy wzrost kości, powodujący mniejszą ich wytrzymałość, zmniejszoną hematopoezę i nieprawidłowe ustawienie zębów; brak obwodowych węzłów chłonnych i spowolnienie wzrostu w okresie noworodkowym. Nie została ustalona wartość NOAEL (ang. no observed adverse effect level) w odniesieniu do wpływu na reprodukcję. Po 6 miesiącach od narodzin obserwowano cofnięcie się zmian kostnych i nie stwierdzono wpływu leczenia na wyrzynanie się zębów. Utrzymywało się jednak działanie na węzły chłonne i nieprawidłowe ustawienie zębów, a u jednego osobnika stwierdzono mineralizację licznych tkanek w stopniu od minimalnego do umiarkowanego (związek z leczeniem niepewny). Nie stwierdzono oznak świadczących o szkodliwym

działaniu na samicę przed porodem; rzadko obserwowano działania niepożądane u samicy podczas porodu. Rozwój gruczołów sutkowych u samicy przebiegał w sposób prawidłowy.

W nieklinicznych badaniach kości prowadzonych na małpach poddanych długotrwałemu leczeniu denosumabem przypadki zmniejszenia obrotu kostnego były związane z poprawą wytrzymałości kości i ich prawidłowym obrazem histologicznym. U małp leczonych denosumabem 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, denosumab 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 denosumabu) po dużych dawkach osteoprotegeryny związanej z Fc (OPG-Fc) powodowało zahamowanie wzrostu kości i wyrzynania się zębów. Zmiany te były częściowo odwracalne w tym modelu po przerwaniu podawania inhibitorów RANKL. U dorastających naczelnych otrzymujących dawki denosumabu 27 i 150 razy większe (10 i 50 mg/kg mc.) od ekspozycji klinicznej obserwowano nieprawidłowe płytki wzrostu. Dlatego leczenie denosumabem 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*

Sodu wodorotlenek (dla dostosowania pH)*

Sorbitol (E 420)

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, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

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 ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

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

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

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

Przed podaniem roztwór należy uważnie obejrzeć. Nie należy wstrzykiwać roztworów zawierających drobiny, mętnych lub przebarwionych. Nie wstrząsać nadmiernie ampułkostrzykawką. Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia należy przed wstrzyknięciem odczekać, aż zawartość ampułkostrzykawki osiągnie temperaturę pokojową (do 25°C), a roztwór wstrzykiwać powoli. Należy wstrzyknąć całą zawartość ampułkostrzykawki. Wszelkie pozostałości produktu leczniczego pozostające w ampułkostrzykawce należy wyrzucić.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego 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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 maja 2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 stycznia 2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Czerwiec 2015

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

