



ZA NJU NE POSTOJI BEZOPASAN PAD

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

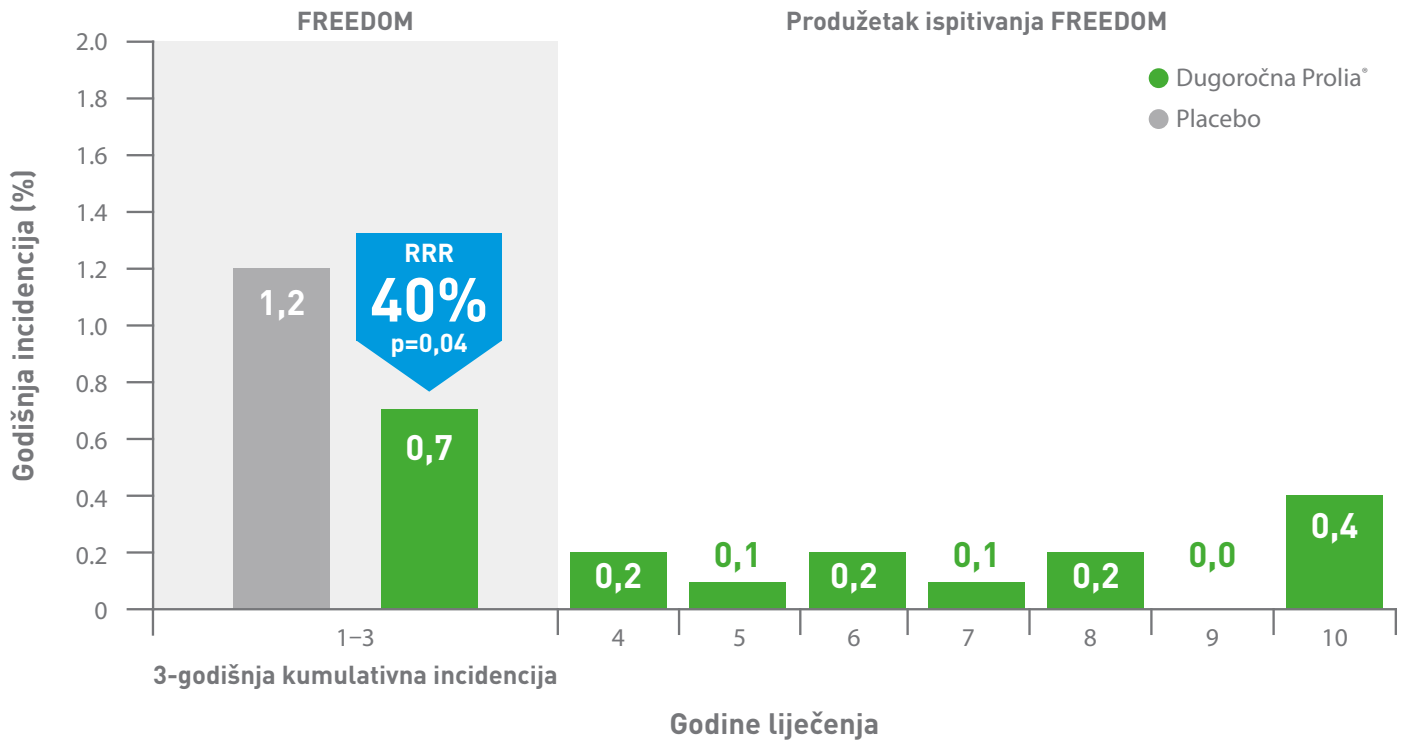
Prije propisivanja lijeka, molimo pročitajte cjelokupan zadnji odobreni Sažetak opisa svojstva lijeka i Uputu o lijeku.

HR-PRO-0921-00017

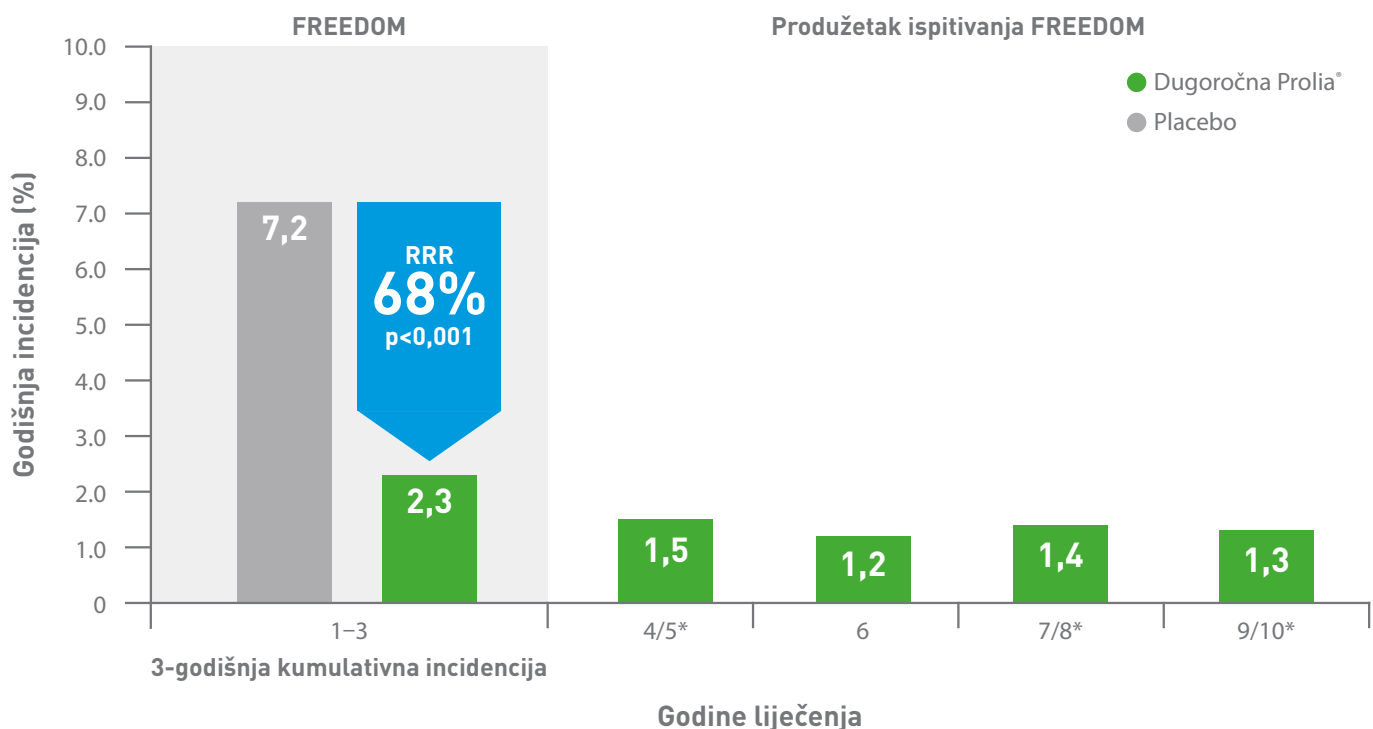
Datum sastavljanja materijala: rujan 2021.

Prolia® je pokazala održanu nisku incidenciju prijeloma tijekom 10 godina^{1,2}

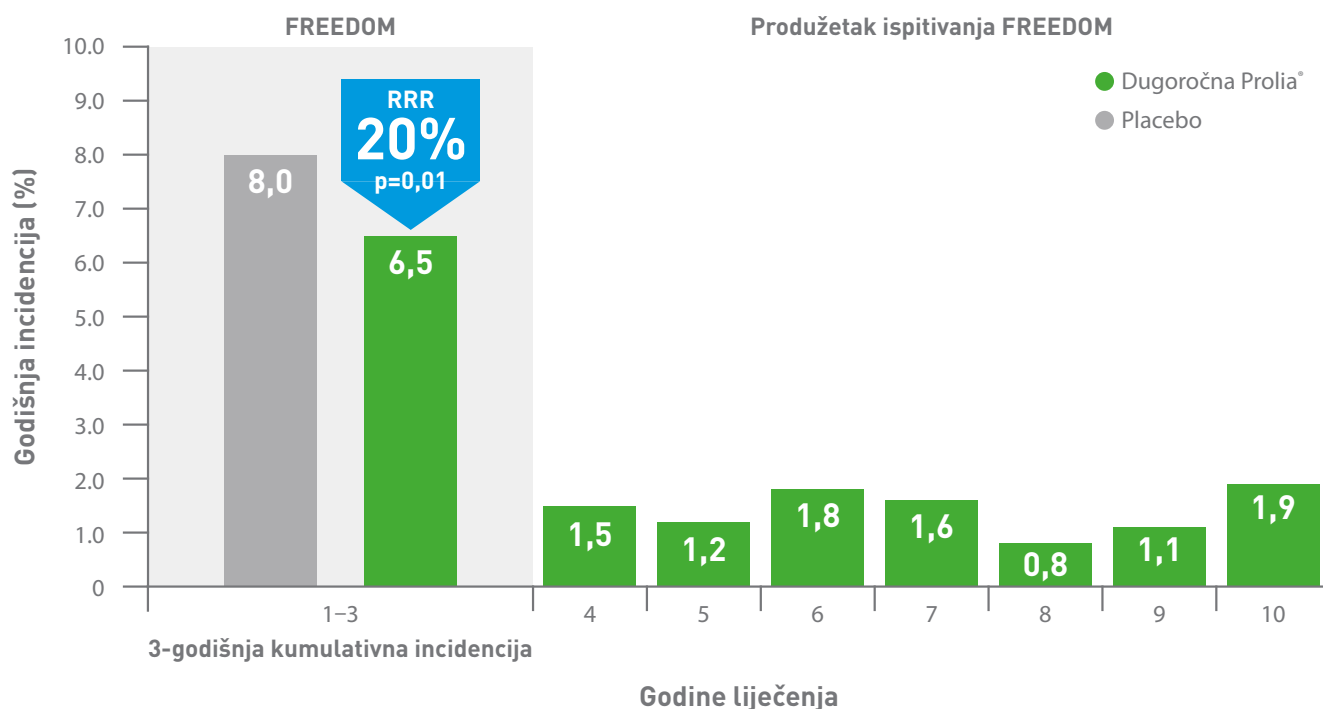
Prijelomi kuka



Vertebralni prijelomi



Nevertebralni prijelomi



RRR: relativno smanjenje rizika (engl. relative risk reduction).

Podaci iz multicentričnog, randomiziranog, dvostruko slijepog i placebom kontroliranog ispitivanja III. faze FREEDOM, koje je ispitala lijek Prolia[®]. Uključene žene (n=7808) nasumično su raspodijeljene (1 : 1) na primanje 60 mg supkutanog lijeka Prolia[®] ili placeba. Od njih je 4550 (2343 dugoročno; 2207 ukriženo) uključeno u produžetak ispitivanja, u kojem su sve sudionice primale lijek Prolia[®]; 2626 žena (1343 dugoročno; 1283 ukriženo) dovršilo je produžetak ispitivanja. Incidencija prijeloma bila je ključna sekundarna mjera ishoda u produžetku ispitivanja FREEDOM. Relativna smanjenja rizika (postoci) izračunati su s pomoću 3-godišnjih kumulativnih procjena metodom Kaplan-Meier i za lijek Prolia[®] i za placebo tijekom prve 3 godine liječenja

*Lateralne radiografske snimke (lumbalne i torakalne) nisu rađene u 1., 4. i 6. godini produžetka (4., 7. i 9. godina liječenja lijekom Prolia[®]). Podaci su godišnja incidencija (2-godišnja incidencija/2). Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361:756-65.

1. Bone HG, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:513-23.
2. Cummings SR, et al. *N Engl J Med.* 2009;361 :756-65.

Prolia® je indicirana za liječenje:¹



- osteoporoze kod postmenopauzalnih žena s povećanim rizikom od prijeloma



- osteoporoze kod muškaraca s povećanim rizikom od prijeloma
- gubitka kosti povezanog s hormonskom ablacijom kod muškaraca s rakom prostate s povećanim rizikom od prijeloma



- gubitka kosti povezanog s dugoročnom sistemskom terapijom glukokortikoidima kod odraslih bolesnika s povećanim rizikom od prijeloma



Samo **2**
doze
godišnje¹



1. Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka Prolia® (denosumab).

Je li moguće bolesnike zaštititi od prijeloma kostiju?



Osteoporoza povećava rizik od prijeloma, koji se mogu povezati s boli, patnjom, invalidnošću i smrtnošću.¹

Vjerojatnost prijeloma kuka povećava se u bolesnika u dobi od **75 godina i starijih**²



Reference:

1. Palacios S, et al. Climacteric. 2015;18:805-12.
2. Bone HG, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5:513-23.

62%

Prolia[®] smanjuje rizik od prijeloma kuka za 62% u usporedbi s placebom u bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih (analiza post hoc; ARR = 1,4 %, p = 0,007)³



U roku od godinu dana

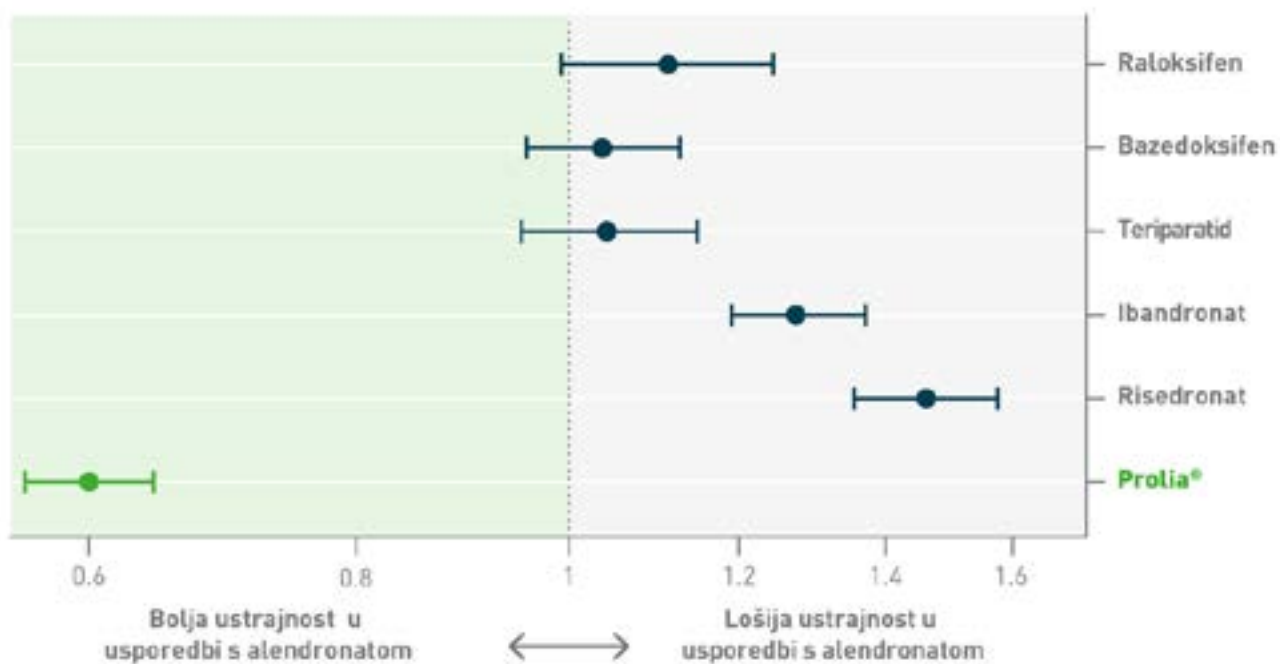
nakon prijeloma kuka:

- više od jednog od četiri bolesnika po prvi će put biti smješten u starački dom²
- **jedan od pet bolesnika** će umrijeti¹

Reference:

1. Palacios S, et al. *Climacteric*. 2015;18:805-12.
2. Hadji P, et al. *Osteoporos Int*. 2016;27:2967-78.
3. Boonen S et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1727–1736.

OSIGURANJE OPTIMALNE USTRAJNOSTI U KORIŠTENJU LIJEKOVA ZA OSTEOPOROZU



Podaci su prilagođeni omjeri rizika prekidanja uzimanja lijekova tijekom 2 godine, s alendronatom kao referentnom kategorijom. Preuzeto od Reyes C. i sur. *Osteoporos Int* 2017;28:2997–3004.

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

Skraćeni sažetak opisa svojstava lijeka

PROLIA® (denosumab) 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki (Jedna napunjenaštrcaljka sadrži 60 mg denosumaba u 1 ml otopine (60 mg/ml).)

TERAPIJSKE INDIKACIJE: Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od fraktura. Kod žena u postmenopauzi Prolia® značajno umanjuje rizik od fraktura kralježaka, vertebralnih fraktura te fraktura kuka. Liječenje gubitka koštane mase povezano s hormonskom ablacijom u muškaraca s rakom prostate koji imaju povećani rizik od fraktura. U muškaraca s rakom prostate koji primaju hormonsku ablaciju, Prolia® značajno umanjuje rizik od fraktura kralježaka. Liječenje gubitka koštane mase povezano s dugotrajnom sustavnom terapijom glukokortikoidima u odraslih bolesnika koji imaju povećani rizik od fraktura. **DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE:** Preporučena doza denosumaba je 60 mg primijenjena u obliku jedne supkutane injekcije u bedro, trbuh ili nadlakticu jednom u svakih 6 mjeseci. Bolesnici moraju biti dostatno opskrbljeni kalcijem i vitaminom D. Optimalno ukupno trajanje anti-resorptivne terapije za osteoporozu (uključujući i denosumab i bisfosfonate) nije utvrđeno. Potreba za kontinuiranom terapijom treba se periodički procjenjivati na temelju koristi i potencijalnih rizika primjene denosumaba za svakog pojedinog bolesnika, posebno nakon 5 ili više godina primjene. *Starije osobe (dob ≥ 65):* Nije potrebna prilagodba doze. *Oštećenje funkcije bubrega:* Nije potrebna prilagodba doze. Ne postoje podaci o bolesnicima s dugotrajnom sustavnom terapijom glukokortikoidima i s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR < 30 ml/min). *Oštećenje funkcije jetre:* Djelotvornost i sigurnost primjene denosumaba nisu ispitivani u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. *Pedijatrijska populacija:* Prolia® se ne preporučuje za primjenu u djece (dob < 18) jer u tih bolesnika nije utvrđena sigurnost i djelotvornost lijeka Prolia®. Način primjene: Za supkutanu primjenu. Injekcije bi trebala davati osoba primjereno obučena za davanje injekcija. **KONTRAINDIKACIJE:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari (ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol [E420], polisorbat 20, voda za injekcije). Hipokalcijemija. **POSEBNA UPOZORENJA I MJERE OPREZAPRI UPORABI:** Sljedivost: Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati. Primjeren unos kalcija i vitamina D važan je u svih bolesnika. Mjere opreza pri uporabi: Važno je prepoznati bolesnike s rizikom za hipokalcijemiju. Prije započinjanja terapije hipokalcijemija se mora korigirati odgovarajućim unosom kalcija i vitamina D. Preporučuje se kliničko praćenje razina kalcija prije svake doze i, kod bolesnika koji su predisponirani za hipokalcijemiju unutar dva tjedna nakon početne doze. Ako se kod nekog bolesnika tijekom liječenja pojavi sumnja na simptome hipokalcijemije, potrebno je izmjeriti razinu kalcija. Bolesnike treba potaknuti na prijavu simptoma koji ukazuju na hipokalcijemiju. Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je teška simptomatska hipokalcijemija (uključujući smrtno slučajev) gdje se najveći broj slučajeva pojavio u prvim tjednima od početka liječenja, ali se može pojaviti i kasnije. Istodobno liječenje glukokortikoidima dodatni je faktor rizika za hipokalcijemiju. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili bolesnici koji su na dijalizi imaju povećani rizik za razvoj hipokalcijemije. Rizik razvijanja hipokalcijemije te pratećeg porasta paratiroidnog hormona povećava se s povećanjem stupnja oštećenja bubrega. Dostatan unos kalcija i vitamina D te redovito praćenje razine kalcija posebno su važni u ovih bolesnika, vidjeti gore navedeno. Bolesnici koji primaju denosumab mogu razviti infekciju kože (pretežno celulitis) zbog koje mogu biti hospitalizirani. Bolesnike treba savjetovati da u slučaju znakova ili simptoma celulitisa odmah zatraže medicinsku pomoć. Osteonekroza čeljusti je zabilježena u rijetkim slučajevima u bolesnika koji su primali lijek Prolia® za liječenje osteoporoze. Početak liječenja / novi ciklus liječenja treba dogoditi u bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima. Bolesnicima koji imaju prateće faktore rizika preporučuje se stomatološki pregled prije terapije denosumabom te provođenje preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procjena koristi i rizika. Prilikom procjene rizika za razvoj ONČ kod bolesnika, potrebno je uzeti u obzir sljedeće faktore rizika: potentnost lijeka koji inhibira resorpciju kostiju (viši rizik za visoko potentne spojeve), put primjene (viši rizik za parenteralnu primjenu) i kumulativnu dozu terapije za resorpciju kostiju; rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje; istodobne terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata; lošu oralnu higijenu, bolesti parodonta, slabo prijanjuće zubne proteze, povijest dentalne bolesti, invazivne stomatološke zahvate npr. vađenje zuba. Sve bolesnike za vrijeme terapije denosumabom treba poticati na održavanje dobre oralne higijene, odlazak na redovite stomatološke preglede i da bez odlaganja prijave bilo kakve simptome vezane uz usnu šupljinu kao što su klimanje zubi, bol ili oticanje ili nezarastanje rana ili iscjedak. Tijekom liječenja invazivne stomatološke zahvate treba provesti tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene denosumaba. Treba izraditi plan zbrinjavanja za bolesnike koji razvijaju ONČ, u bliskoj suradnji između liječnika i stomatologa, odnosno oralnog kirurga koji ima iskustva s ONČ. Treba razmotriti privremeni prekid terapije dok se stanje ne riješi i pridonoseći faktori rizika ne ublaže, ukoliko je moguće. Osteonekroza vanjskog slušnog kanala je bila prijavljena kod primjene denosumaba. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju denosumab, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha. Atipične femoralne frakture zabilježene su u bolesnika koji primaju denosumab. Atipične femoralne frakture mogu se pojaviti uz slabu ozljedu ili bez ozljede u subtrohanternoj i dijafizalnoj regiji femura. Specifični nalazi radioloških pretraga opisuju te događaje. Atipične femoralne frakture zabilježene su i kod bolesnika s određenim komorbiditetnim stanjima (npr. nedostatak vitamina D, reumatoidni artritis, hipofosfatazija) i uz upotrebu određenih lijekova (npr. bisfosfonati, glukokortikoidi, inhibitori protonske pumpe). Ti su se događaji također pojavili bez terapije za liječenje poremećaja koštane resorpcije. Slične frakture zabilježene u kombinaciji s bisfosfonatima često su bile obostrane. Stoga se u bolesnika liječenih denosumabom koji su zadobili frakturu tijela femoralne kosti treba pregledati i nasuprotni femur. Prekid liječenja denosumabom kod bolesnika za koje se sumnja da imaju atipičnu femoralnu frakturu treba razmotriti na temelju individualne procjene koristi i rizika za svakog pacijenta. Tijekom liječenja denosumabom bolesnike treba savjetovati da prijave novu ili neobičnu bol u području bedara, kuka ili slabina. Bolesnike s takvim simptomima treba pregledati radi nepotpune femoralne frakture. Dugoročna anti-resorptivna terapija (uključujući i denosumab i bisfosfonate) može doprinijeti povećanom riziku od štetnih ishoda kao što su osteonekroza čeljusti i atipične frakture femura zbog značajne supresije preoblikovanja kostiju. Tijekom liječenja denosumabom bolesnici ne smiju istodobno uzimati druge lijekove koji sadrže denosumab (za prevenciju koštanih događaja u odraslih skoštanim metastazama solidnih tumora). Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola u jednom ml otopine. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze) prehranom. Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 60 mg, tj. zanemarive količine natrija. **INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA I DRUGI OBLICI INTERAKCIJA:** U ispitivanju interakcija denosumab nije utjecao na farmakokinetiku midazolama koji se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). To upućuje na to da denosumab ne bi trebao mijenjati farmakokinetiku lijekova koje metabolizira CYP3A4. Ne postoje klinički podaci o istovremenoj primjeni denosumaba i hormonske nadomjesne terapije (estrogeni), međutim, smatra se da je potencijal farmakodinamičke interakcije malen. Temeljem podataka iz ispitivanja o prijelazu s jedne terapije na drugu (alendronat u denosumab) u postmenopausalnih žena s osteoporozom, farmakokinetika i farmakodinamika denosumaba nije se mijenjala zbog ranije terapije alendronatom. **Trudnoća:** Nema podataka ili su podaci o primjeni denosumaba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost. Ne preporučuje se koristiti lijek Prolia u trudnica niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene je potrebno savjetovati da ne zatrudne za vrijeme i barem 5 mjeseci po završetku liječenja lijekom Prolia. Bilo koji učinak lijeka Prolia će vjerojatno biti veći tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće budući da monoklonska protutijela prolaze kroz placentu linearno kako trudnoća napreduje, s najvećim prijenosom tijekom trećeg tromjesečja. **Dojenje:** Nije poznato izlučuje li se denosumab u majčino mlijeku u ljudi. Ispitivanja na genetički izmijenjenom soju miševa kojima je RANKL isključen uklanjanjem gena ("knockout" soju miševa) pokazuju da odsustvo RANKL-a (ciljno mjesto denosumaba) tijekom trudnoće može utjecati na sazrijevanje mliječne žlijezde, što može dovesti do oslabljene laktacije u postpartalnom razdoblju. Odluku o suzdržavanju od dojenja ili suzdržavanju od terapije lijekom Proliatreba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za novorođenče/dojenče te korist terapije lijekom Prolia za ženu. **Plodnost:** Ne postoje podaci o učinku denosumaba na plodnost kod ljudi. **NUSPOJAVE:** Nuspojave zabilježene u bolesnika s osteoporozom i u bolesnika s rakom dojke ili prostate koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju: vrlo često (≥ 1/10): bol u ekstremitetima, mišićno-koštana bol; često (≥ 1/100 do < 1/10): infekcija urinarnog sustava, infekcija gornjeg dišnog sustava, isijas, konstipacija, nelagoda u abdomenu, osip, ekcem, alopecija; manje često (≥ 1/1000 do < 1/100): divertikulitis, celulitis, infekcija uha, izbijanje lichenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom; rijetko (≥ 1/10 000 do < 1/1000): preosjetljivost na lijek, anafilaktička reakcija, hipokalcijemija, osteonekroza čeljusti, atipične frakture femura; vrlo rijetko (< 1/10 000): hipersenzitivni vaskulitis; nepoznato (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka): osteonekroza vanjskog slušnog kanala. **Broj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/10/618/003 **Način izdavanja lijeka:** Lijek se izdaje na recept. **Ime i adresa nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemska. **Lokalni predstavnik nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:** Amgen d.o.o., Radnička cesta 80, 10 000 Zagreb, Tel: +385 (1) 562 57 20 **Datum revizije teksta:** srpanj 2021 **Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove** <http://www.ema.europa.eu>.