

Skrócona informacja o leku **Prolia**[®], wersja z maja 2022 r.

Prolia[®] 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. **Skład jakościowy i ilościowy:** Każda ampułko-strzykawka zawiera 60 mg denosumabu w 1 ml roztworu (60 mg/ml). Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym przez linię komórkową ssaków (komórek jajnika chomika chińskiego) za pomocą technologii rekombinacji DNA. Substancja pomocnicza o znanym działaniu. Produkt zawiera 47 mg sorbitolu w każdym ml roztworu. **Postać farmaceutyczna:** Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Klarowny roztwór, bezbarwny do lekko żółtego.

Wskazania: 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. U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia[®] znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow. Leczenie utraty masy kostnej związanej z długoterminowym układowym leczeniem glikokortykosteroidami dorosłych pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. **Dawkowanie:** Zalecana dawka wynosi 60 mg denosumabu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy w udo, brzuch lub ramię. Pacjenci muszą otrzymywać odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. Pacjenci leczeni produktem Prolia[®] powinni otrzymywać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą. Optymalny całkowity czas leczenia antyresorpcyjnego osteoporozy (w tym zarówno denosumabem, jak i bisfosfonianami) nie został ustalony. Potrzeba kontynuacji leczenia powinna być oceniana okresowo na podstawie stosunku korzyści do ryzyka stosowania denosumabu u poszczególnych pacjentów, szczególnie po 5 lub więcej latach stosowania. Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (wiek \geq 65) oraz z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów poddawanych długoterminowemu układowemu leczeniu glikokortykosteroidami ze współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR $<$ 30 ml/min). Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności denosumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Produktu leczniczego Prolia nie należy stosować u dzieci w wieku $<$ 18 lat z uwagi na kwestie bezpieczeństwa związane z wystąpieniem ciężkiej hiperkalcemii i potencjalnego zahamowania wzrostu kości i braku wyrzynania się zębów. **Sposób podawania:** Do podawania podskórnego. Produkt leczniczy powinna podawać osoba odpowiednio przeszkolona w zakresie techniki wstrzykiwania. **Przeciwwskazania:** Hipokalcemia, nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. U wszystkich pacjentów ważna jest odpowiednia podaż wapnia i witaminy D. 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 ze skłonnością do hipokalcemii w ciągu dwóch tygodni od przyjęcia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta występują podejrzanym objawy hipokalcemii w trakcie leczenia, należy określić stężenie wapnia. Należy zachęcać pacjentów, aby zgłaszali objawy wskazujące na hipokalcemię. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadki śmiertelne), z czego większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia, ale hipokalcemia może też pojawić się później. Jednoczesne leczenie glikokortykosteroidami stanowi dodatkowy czynnik ryzyka wystąpienia hipokalcemii. 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 ze stopniem zaburzenia czynności nerek. Odpowiednia podaż wapnia, witaminy D oraz regularne kontrolowanie stężenia wapnia jest szczególnie ważne w tej grupie pacjentów, patrz wyżej. U pacjentów otrzymujących denosumab mogą wystąpić zakażenia skórne (głównie zapalenie tkanki łącznej) prowadzące do hospitalizacji. Należy doradzić pacjentom, aby jak najszybciej zgłaszali się po pomoc medyczną, jeśli wystąpią u nich podmiotowe i przedmiotowe objawy zapalenia tkanki łącznej. U pacjentów otrzymujących produkt Prolia[®] z powodu osteoporozy odnotowano rzadkie przypadki martwicy kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ). U pacjentów z niewyleczonymi uszkodzeniami tkanek miękkich w jamie ustnej należy odłożyć rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia. U pacjentów ze współistniejącymi czynnikami ryzyka, przed rozpoczęciem leczenia denosumabem zaleca się przeprowadzenie badania

stomatologicznego z zastosowaniem stomatologii zapobiegawczej oraz indywidualną ocenę korzyści i ryzyka. Następujące czynniki ryzyka należy uwzględnić 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, zaburzenie krzepnięcia, zakażenie), palenie papierosów; terapie towarzyszące: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, 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 denosumabem, 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 należy unikać ich wykonywania w bliskim okresie do podania denosumabu. U pacjentów, u których wystąpi ONJ należy zastosować leczenie przygotowane w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym a stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Jeśli to jest możliwe, należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia do czasu wyleczenia i ograniczenia czynników ryzyka. Podczas stosowania denosumabu zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie kortykosteroidów oraz chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących denosumab, u których występują objawy ze strony uszu, w tym przewlekłe zakażenia ucha. U pacjentów otrzymujących denosumab zgłaszano atypowe złamania kości udowej. 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 produkty lecznicze (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 denosumabem, którzy doznali złamania trzonu kości udowej, należy dokonać oceny drugiej kości udowej. U pacjentów leczonych denosumabem 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 denosumabem wskazane jest, aby pacjenci zgłaszali wystąpienie nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. U pacjentów, u których występują takie objawy, należy przeprowadzić badanie w kierunku niepełnego złamania kości udowej. Długotrwałe leczenie antyresorpcyjne (w tym zarówno denosumabem jak i bisfosfonianami) może przyczynić się do zwiększenia ryzyka wystąpienia niepożądanych skutków, takich jak martwica kości szczęki i atypowe złamania kości udowej, ze względu na znaczące zahamowanie przebudowy kości. U pacjentów leczonych denosumabem nie należy jednocześnie stosować innych produktów leczniczych zawierających denosumab (w celu zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z przerzutami guzów litych do kości). Nie należy stosować produktu Prolia u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Zgłaszano przypadki ciężkiej hiperkalcemii. W niektórych przypadkach z badań klinicznych wystąpiły powikłania w postaci ostrego uszkodzenia nerek. Lek zawiera 47 mg sorbitolu w każdym ml roztworu. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmów zawierających sorbitol (lub fruktozę). Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 60 mg, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi z denosumabem (występują u więcej niż jednego na dziesięciu pacjentów) są bóle mięśniowo-szkieletowe i ból kończyn. U pacjentów stosujących denosumab odnotowano niezbyt częste przypadki zapalenia tkanki łącznej, rzadkie przypadki hipokalcemii, nadwrażliwości, martwicy kości szczęki i atypowego złamania kości udowej. Ponadto działania niepożądane zgłaszane 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 obejmowały: bardzo często ból kończyn i bóle mięśniowo-szkieletowe; często zakażenie układu moczowego, zakażenie górnych dróg oddechowych,

rwę kulszową, zaparcia, dolegliwości brzuszne, wysypkę, wyprysk, łysienie; niezbyt często zapalenie uchyłka jelita grubego, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie ucha, liszajowate osutki polekowe; rzadko nadwrażliwość, reakcję anafilaktyczną, hipokalcemię, martwicę kości szczęki, atypowe złamania kości udowej; bardzo rzadko zapalenie naczyń z nadwrażliwości; częstość nieznana martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego. 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. *Hipokalcemia*: W dwóch badaniach klinicznych III fazy kontrolowanych placebo z udziałem kobiet z osteoporozą pomenopauzalną po podaniu produktu Prolia® u około 0,05% pacjentek stwierdzono zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy (poniżej 1,88 mmol/l). 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, 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 denosumab. 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. 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 denosumabu u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (placebo 1,2%, Prolia® 1,5%), u mężczyzn z osteoporozą (placebo 0,8%, Prolia® 0%), u pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego otrzymujących ablację hormonalną (placebo 1,7%, Prolia® 1,4%). Zakażenia skórne prowadzące do hospitalizacji zgłaszano u 0,1% kobiet z osteoporozą pomenopauzalną otrzymujących placebo w porównaniu z 0,4% 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%) oraz w grupie otrzymującej produkt Prolia® (0,6%) w badaniach z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub gruczołu krokowego. *Martwica kości szczęki*: W badaniach klinicznych z udziałem ogółem 23 148 pacjentów z osteoporozą i rakiem piersi lub gruczołu krokowego, otrzymujących ablację hormonalną ONJ była zgłaszana rzadko - u 16 pacjentów. Trzydzieści z tych przypadków zaobserwowano podczas badania przedłużonego fazy III u kobiet po menopauzie z osteoporozą przyjmujących denosumab przez okres do 10 lat. Częstość występowania ONJ wynosiła 0,04% po 3 latach, 0,06% po 5 latach oraz 0,44% po 10 latach leczenia denosumabem. Ryzyko wystąpienia ONJ zwiększało się wraz z czasem przyjmowania denosumabu. *Atypowe złamania kości udowej*: W programie badań klinicznych dotyczących osteoporozy, u pacjentów leczonych denosumabem rzadko zgłaszano atypowe złamania kości udowej. *Zapalenie uchyłków jelita grubego*: W pojedynczym badaniu III fazy kontrolowanym placebo, prowadzonym z udziałem pacjentów z rakiem gruczołu krokowego otrzymujących terapię antyandrogenową (ADT), obserwowano różnicę w częstości występowania zapalenia uchyłków jako działania niepożądanego (1,2% w grupie denosumabu, 0% w grupie placebo). Częstość występowania zapalenia uchyłków 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. *Liszajowate osutki polekowe*: Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie liszajowatych osutek polekowych (np. reakcje przypominające liszaj płaski). Inne szczególne populacje pacjentów: *Dzieci i młodzież*: Nie należy stosować produktu Prolia u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Zgłaszano przypadki ciężkiej hiperkalcemii. W niektórych przypadkach z badań klinicznych wystąpiły powikłania w postaci ostrego uszkodzenia nerek. *Zaburzenia czynności nerek*: 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.

Podmiot odpowiedzialny: Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Holandia.

Nr pozwolenia KE na dopuszczenie do obrotu: EU/1/10/618; wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich.

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.

Kategoria dostępności: Rp (Produkt leczniczy wydawany na receptę) na podstawie Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu

Prolia® – cena urzędowa detaliczna 622,90 PLN; kwota dopłaty świadczeniobiorcy – 186,87 PLN*

*Zgodna z aktualnym Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych zamieszczonym w Dzienniku Urzędowym Ministra Zdrowia dostępnym pod adresem: dziennikmz.mz.gov.pl