

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prolia 60 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 60 mg denosumaba (*denosumab*) 1 ml šķīduma (60 mg/ml).

Denosumabs ir cilvēku monoklonāla IgG2 antivielā, ko iegūst zīdītāju šūnu līnijā (ĶKO) ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

katrs mililitrs šķīduma satur 47 mg sorbīta (E420) (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1 apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Osteoporozes ārstēšana sievietēm pēcmēnopauzes periodā ar paaugstinātu lūzumu risku. Prolia būtiski samazina vertebrālu, nevertebrālu un gūžas kaula lūzumu risku.

Ar hormonu ablāciju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšana vīriešiem ar prostatas vēzi, ja ir paaugstināts lūzumu risks (skatīt 5.1 apakšpunktu). Vīriešiem ar prostatas vēzi, kuri saņēmuši hormonu ablācijas terapiju, Prolia būtiski samazina vertebrālo lūzumu risku.

4.2 Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā Prolia deva ir 60 mg vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ik pēc 6 mēnešiem, ko ievada augšstilbā, vēdera priekšējā sienā vai augšdelmā.

Pacients jānodrošina ar atbilstošu kalcija un D vitamīna daudzumu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4 un 5.2 apakšpunktu).

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti pētījumi par denosumaba lietošanas drošību un efektivitāti (skatīt 5.2 apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Pediātriskā populācija

Prolia neiesaka pediātriskiem pacientiem (< 18 gadiem), jo Prolia lietošanas drošība un efektivitāte šiem pacientiem nav noskaidrota. Pētījumos ar dzīvniekiem RANK/RANK liganda (RANKL) inhibīcijas rezultātā tika nomākta kaulu augšana un zobu šķīšanās (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Lietošanas veids

Zāļu ievadīšanu var veikt personas, kurām ir atbilstoši apmācīta injekciju veikšanas tehnika. Subkutānai lietošanai.

Norādījumus par zāļu lietošanu, rīkošanos ar tām un likvidēšanu skatīt 6.6 apakšpunktā.

4.3 Kontrindikācijas

- Hipokalciēmija (skatīt 4.4 apakšpunktu).
- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Papildu kalcijs un D vitamīns

Visiem pacientiem ir svarīgi uzņemt atbilstošu kalcija un D vitamīna daudzumu.

Piesardzība lietošanā

Hipokalciēmija

Hipokalciēmija ir jākorģē vēl pirms terapijas uzsākšanas, atbilstošā daudzumā uzņemot kalciju un D vitamīnu. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens < 30 ml/min) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, ir lielāks hipokalciēmijas rašanās risks. Pacientiem, kuri ir predisponēti hipokalciēmijai, iesaka klīnisku kalcija līmeņa kontroli.

Pēc reģistrācijas periodā ziņots par smagu simptomātisku hipokalciēmiju (skatīt 4.8 apakšpunktu).

Ādas infekcijas

Ar Prolia ārstētiem pacientiem var veidoties ādas infekcijas (galvenokārt celulīts), kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija (skatīt 4.8 apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka meklēt tūlītēju medicīnisku palīdzību, ja viņiem parādās celulīta pazīmes vai simptomi.

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Pacientiem, kuri terapijā saņēma denosumabu vai bifosfonātus (cita antiresorbīvo līdzekļu klase), ziņots par žokļa osteonekrozi (ŽON). Vairumā gadījumu tā radās vēža pacientiem, tomēr dažos gadījumos žokļa osteonekroze radās pacientiem ar osteoporozi.

Klīniskos pētījumos, kuros pacienti saņēma 60 mg denosumabu ik pēc 6 mēnešiem, lai ārstētu osteoporozi bija reti ziņojumi par žokļa osteonekrozi.

Klīniskos pētījumos, kuros pacientiem ar progresējošu vēzi nozīmēja pētīto denosumaba devu 120 mg vienu reizi mēnesī, bija ziņojumi par žokļa osteonekrozi. Zināmie žokļa osteonekrozes riska faktori ir diagnosticēts vēzis ar kaulu bojājumiem, vienlaikus terapija (piemēram, ķīmijterapija, antiangiogēnie bioloģiskie preparāti, kortikosteroīdi, staru terapija galvai un kakla rajonam), slikta mutes dobuma higiēna, zobu ekstrakcijas un esošas blakusslimības (piemēram, jau esošas stomatoloģiskas saslimšanas, anēmija, koagulopātijas, infekcija) un iepriekšēja ārstēšana ar bifosfonātiem.

Pacientiem ar vienlaicīgiem riska faktoriem pirms ārstēšanas ar Prolia jāapsver zobu pārbaude un atbilstoša profilaktiska zobārstniecība. Ārstēšanas laikā šiem pacientiem, ja iespējams, jāizvairās no invazīvām zobārstniecības procedūrām.

Prolia terapijas laikā jāuztur laba mutes dobuma higiēna. Pacientiem, kuriem Prolia terapijas laikā attīstās žokļa osteonekroze, zobu ķirurģija var saasināt stāvokli. Ja žokļa osteonekroze rodas Prolia terapijas laikā, veic klīnisku novērtējumu un, pamatojoties uz katra pacienta individuālo riska/ieguvuma izvērtējumu, sastāda ārstēšanas plānu.

Augšstilba kaula atipiski lūzumi

Pacientiem, kas saņem Prolia, ziņots par atipiskiem augšstilba kaula lūzumiem (skatīt 4.8 apakšpunktu). Atipiski augšstilba kaula lūzumi var būt augšstilba kaula subtrohantera un diafīžu rajonos ar mazu traumu vai bez tās. Šos gadījumus raksturo specifiskas radiogrāfiskas atrades. Par atipiskiem augšstilba kaula lūzumiem ziņots arī pacientiem ar noteiktiem komorbīdiem stāvokļiem (piemēram, D vitamīna trūkumu, reimatoīdo artrītu, hipofosfatāzi) un lietojot noteiktas zāles (piemēram, bifosfonātus, glikokortikoidus, protonu sūkņu inhibitorus). Šie gadījumi var būt arī bez antiresorbīvas terapijas. Līdzīgi lūzumi, par kuriem ziņots saistībā ar bifosfonātiem, bieži ir bilaterāli; tāpēc ar Prolia ārstētiem pacientiem, kam ir augšstilba ass lūzums, ir jāpārbauda kontralaterālais augšstilba kauls. Pacientiem ar aizdomām par atipisku augšstilba kaula lūzumu pacienta novērtēšanas laikā jāapsver Prolia terapijas pārtraukšana, pamatojoties uz individuālo ieguvuma un riska izvērtējumu. Ārstēšanas ar Prolia laikā pacientiem jāiesaka ziņot par jaunām vai neparastām augšstilba, gūžas kaula vai cirkšņa sāpēm. Pacientiem ar šādiem simptomiem jānovērtē nepilnīgs augšstilba kaula lūzums.

Sausa dabīga gumija

Pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabīgo gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Vienlaicīga ārstēšana ar citām denosumabu saturošām zālēm

Pacientus, kuri tiek ārstēti ar Prolia, nedrīkst vienlaicīgi ārstēt ar citām denosumabu saturošām zālēm (ar skeletu saistītu gadījumu profilaksei pieaugušajiem ar norobežotu audzēju metastāzēm kaulos).

Brīdinājumi par palīgvielām

Prolia nedrīkst lietot pacientiem ar reti sastopamu iedzimtu fruktozes nepanesamību.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) / 60 mg - būtībā tās ir nātriju nesaturošas.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumā Prolia neietekmēja midazolāma farmakokinētiku, ko metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4). Tas norāda, ka Prolia nevajadzētu izmainīt zāļu farmakokinētiku, ko metabolizē CYP3A4.

Nav klīnisko datu par denosumaba un hormonu aizstājterapijas (estrogēna) vienlaikus terapiju, tomēr farmakodinamiskās mijiedarbības iespēja tiek uzskatīta par nelielu.

Pamatojoties uz pētījuma datiem, ko ieguva pārejot no vienas terapijas uz citu (no alendronāta uz denosumabu), sievietēm ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā denosumaba farmakokinētiku un farmakodinamiku neietekmēja iepriekšēja terapija ar alendronātu.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Nav atbilstošu datu par Prolia lietošanu grūtniecēm. Reproductīvā toksicitāte tika parādīta pētījumā ar *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem, visu grūsnības laiku ievadot denosumabu, iedarbībai atbilstoši AUC 119 reizes pārsniedzot cilvēka devu (skatīt 5.3 apakšpunktu).

Prolia neiesaka lietot grūtniecēm.

Sievietes, kam ārstēšanas ar Prolia laikā iestājas grūtniecība, jāiedrošina iesaistīties Amgen firmas grūtniecības uzraudzības programmā. Kontaktinformācija atrodama lietošanas instrukcijas – informācijas lietotājam 6. sadaļā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai denosumabs izdalās mātes pienā cilvēkam. Pētījumi ar pelēm, kam veikta gēnu inženierija, atslēdzot RANK ar gēnu izņemšanu ("knockout pele"), liecina, ka RANKL (denosumaba mērķis, skatīt 5.1 apakšpunktu) trūkums grūtniecības laikā var kavēt krūšu dziedzeru nobriešanu, izraisot samazinātu laktāciju pēc dzemdībām (skatīt 5.3 apakšpunktu). Lēmums pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Prolia jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu jaundzimušajam/zīdāinim un Prolia terapijas ieguvumu sievietei.

Sievietes, kuras ārstēšanas ar Prolia laikā baro bērnu ar krūti, jāiedrošina iesaistīties Amgen firmas laktācijas uzraudzības programmā. Kontaktinformācija atrodama lietošanas instrukcijas – informācijas lietotājam 6. sadaļā.

Fertilitāte

Dati par denosumaba ietekmi uz fertilitāti cilvēkam nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nenorāda uz tiešu vai netiešu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3 apakšpunktu).

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Prolia neietekmē vai nedaudz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošības profila kopsavilkums

Vispārējais Prolia drošības profils bija līdzīgs tam, kāds ir sievietēm pēcmēnopauzes periodā ar osteoporozī un krūts vai prostatas vēzi pacientiem, kuriem četros III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos veikta hormonu ablācija.

Lietojot Prolia, novēroti retāki celulīta gadījumi, reti hipokalciēmijas, paaugstinātas jutības un žokļa osteonekrozes gadījumi, **un reti atipiski augšstilba kaula lūzumu gadījumi** (skatīt 4.4 un 4.8 apakšpunktu – atsevišķu blakusparādību aprakstu).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulā

Zemāk 1.tabulā norādītie dati apraksta blakusparādības, par kurām ziņots II un III fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar osteoporozī un krūšu vai prostatas vēzi, kuriem veikta hormonu ablācija, un/vai spontānos ziņojumos.

Nevēlamo blakusparādību biežuma klasifikācijai (skatīt 1. tabulu) tika izmantots šāds iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\ 000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1\ 000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$), pamatojoties uz 1 gada notikumu biežumu. Katrā sastopamības biežuma grupā un orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula Ziņotās nevēlamās blakusparādības sievietēm ar pēcmenopauzes osteoporozi un pacientiem ar krūts vai prostatas vēzi, kuriem veikta hormonu ablācija

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži Bieži Retāk Retāk Retāk	Urīnceļu infekcija Augšējo elpošanas ceļu infekcija Divertikulīts ¹ Celulīts ¹ Ausu infekcija
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti	Paaugstināta jutība pret zālēm ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Reti	Hipokalciēmija ¹
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Išiass
Acu bojājumi	Bieži	Katarakta ¹
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Aizcietējums
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Retāk	Izsitumi Ekzēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži Reti Reti	Sāpes ekstremitātēs Žokļa osteonekroze ¹ Atipiski augšstilba kaula lūzumi¹

¹ Skatīt sadaļu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”

Analizējot datus, kas iegūti visos II un III fāzes placebo kontrolētos pētījumos, konstatēts, ka par gripai līdzīgu slimību ziņots ar sastopamības biežumu 0,006 gadījumi uz pacientgadu denosumaba terapijas grupā, bet 0,003 gadījumi uz pacientgadu pacientu grupā, kas saņēma placebo. Lai gan šī atšķirība tika konstatēta apvienoto datu analīzē, tā netika konstatēta izmantojot stratificēto datu analīzes metodi, kura tika lietota 1. tabulā minēto nevēlamo blakusparādību biežuma aprēķināšanai. Nebija atsevišķu pētījumu, kuros šī atšķirība būtu konstatēta.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipokalciēmija

Divos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļautas sievietes ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā, apmēram 0,05% (2 no 4050) sieviešu pēc Prolia terapijas bija pazemināts kalcija līmenis serumā (zem 1,88 mmol/l). Par kalcija līmeņa pazemināšanos serumā (zem 1,88 mmol/l) netika ziņots divos III fāzes placebo kontrolētos pētījumos pacientiem, kuriem veikta hormonu ablācija.

Pacientiem ar paaugstinātu hipokalciēmijas risku, kuri saņem Prolia, pēcreģistrācijas periodā retos gadījumos ziņots par smagu simptomātisku hipokalciēmiju.

Ādas infekcijas

III fāzes placebo kontrolētos pētījumos kopējais ādas infekciju sastopamības biežums bija līdzīgs placebo un Prolia terapijas grupā sievietēm ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā (placebo [1,2%, 50 pacientiem no 4041] salīdzinot ar Prolia [1,5%, 59 pacientiem no 4050]) un pacientiem ar krūts un prostatas vēzi, kuri saņēmuši hormonu ablāciju (placebo [1,7%, 14 pacientiem no 845] salīdzinot ar Prolia [1,4%, 12 pacientiem no 860]). Ādas infekcijas, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, novēroja 0,1% (3 pacientēm no 4041) sieviešu ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā placebo grupā, salīdzinot ar 0,4% (16 pacientēm no 4050) sieviešu, kuras saņēma Prolia. Pārsvārā tie bija celulīta gadījumi. Ādas infekcijas, kas ziņotas kā nopietnas nevēlamas blakusparādības, krūts un prostatas vēža pētījumos novēroja vienādi bieži kā placebo (0,6%, 5 pacientiem no 845), tā Prolia (0,6%, 5 pacientiem no 860) terapijas grupā.

Žokļa osteonekroze

Osteoporozes klīniskajā izmēģinājumu programmā (8 710 pacienti ārstēti ≥ 1 gadu) par žokļa osteonekrozi saistībā ar Prolia ziņots reti (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Atipiski augšstilba kaula lūzumi

Osteoporozes klīnisko pētījumu programmā reti ziņots par ar Prolia ārstētu pacientu atipiskiem augšstilba kaula lūzumiem (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Katarakta

Vienā III fāzes placebo kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem ar prostatas vēzi, kuri saņēma androgēnu deprivācijas terapiju (ADT), novēroja nevienmērību kataraktas gadījumu biežumā (4,7% denosumaba grupā, 1,2% placebo grupā). Sievietēm ar osteoporozī pēcmenopauzes periodā vai sievietēm, kuras saņem aromatāzes inhibitoru terapiju sakarā ar nemetastātisku krūts dziedzera vēzi, šādu nevienmērību nenovēroja.

Divertikulīts

Vienā III fāzes placebo kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem ar prostatas vēzi, kuri saņēma ADT, novēroja nevienmērību divertikulīta gadījumu biežumā (1,2% denosumaba grupā, 0% placebo grupā). Divertikulīta sastopamības biežums bija salīdzināms starp terapijas grupu, kurā bija sievietes ar osteoporozī pēcmenopauzes periodā, un terapijas grupu, kurā sievietes saņēma aromatāzes inhibitoru terapiju sakarā ar nemetastātisku krūts dziedzera vēzi.

Ar zālēm saistītās paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kam lietoja Prolia, pēcreģistrācijas periodā ziņots par reti ar zālēm saistītiem paaugstinātas jutības gadījumiem, tostarp izsitumiem, nātreni, sejas pietūkumu un apsārtumu.

Citas īpašās pacientu grupas

Klīniskos pētījumos pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, bija lielāks hipokalcēmijas rašanās risks, ja viņiem papildus netika parakstīts kalcijs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, svarīgi ir saņemt atbilstošu kalcija un D vitamīna daudzumu (skatīt 4.4 apakšpunktu).

4.9 Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos netika iegūta pieredze par pārdozēšanu. Klīniskos pētījumos, lietojot denosumabu devās līdz 180 mg ik pēc 4 nedēļām (kumulatīvā deva līdz 1080 mg 6 mēnešu laikā), netika novērotas papildu nevēlamas blakusparādības.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi kaulu slimību ārstēšanai – citas kaulu struktūru un mineralizāciju ietekmējošas zāles, ATĶ kods: M05BX04

Darbības mehānisms

Denosumabs ir cilvēku monoklonāla antivielā (IgG2), kas mērķē un saistās ar augstu afinitāti un specifiskumu pie RANKL, novēršot šī RANK receptora aktivizēšanos uz osteoklastu prekursoru un osteoklastu virsmas. Novēršot RANKL/RANK mijiedarbību, tiek inhibēta osteoklastu veidošanās, darbība un dzīvildze, tādējādi samazinot kaulu rezorbciju gan kortikālajos, gan trabekulārajos kaulos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Terapija ar Prolia strauji samazināja kaulu vielmaiņas procesa ātrumu, sasniedzot maksimālu kaulu rezorbcijas marķiera - 1. tipa C-telopeptīda (CTX) samazināšanos serumā (samazināšanās par 85%) uz 3 dienām, saglabājot samazināšanos visā dozēšanas intervālā. Katra dozēšanas intervāla beigās CTX samazināšanās bija daļēji vājinājusies no maksimālās samazināšanās $\geq 87\%$ līdz apmēram $\geq 45\%$ (robežās no 45 – 80%), kas norāda par Prolia iedarbības atgriezeniskumu attiecībā uz kaulu remodelēšanos pēc tā līmeņa samazināšanās serumā. Šo iedarbību var uzturēt, lietojot terapiju ilgstoši. Kaulu vielmaiņas marķieri pēc pēdējās devas pirmsterapijas līmeni parasti sasniedza 9 mēnešu laikā. Atsākot terapiju pēc kāda laika, denosumaba izraisītā CTX samazināšanās bija līdzīga tai, kādu novēroja pacientiem, kuri denosumaba terapiju uzsāka pirmo reizi.

Imunogenitāte

Klīniskos pētījumos netika novērotas Prolia neitralizējošas antivielas. Izmantojot sensitīvu imūntestu sistēmu, < 1% pacientu, kuri tika ārstēti ar denosumabu līdz 5 gadiem, konstatēja pozitīvu neneitralizējošo saistošo antivielu testu bez izmaiņām farmakokinētikā, toksicitātē vai klīniskajā atbildes reakcijā.

Osteoporozes ārstēšana sievietēm pēcmenopauzes periodā

Prolia efektivitāte un drošība, lietojot to vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 3 gadus, tika pētīta sievietēm pēcmenopauzes periodā (7808 sievietes vecumā no 60 - 91 gadam, no kurām 23,6% pārsvarā bija vertebrāli lūzumi), kurām mugurkaula jostas daļas skriemeļu vai visas gūžas sākotnējā kaulu minerālā blīvuma (KMB) T-rādītājs bija starp -2,5 un -4,0, bet vidējā absolūtā 10 gadu lūzumu varbūtība lielajiem osteoporotiskajiem lūzumiem bija 18,60% (deciles: 7,9 – 32,4%) un gūžas kaula lūzumiem 7,22% (deciles: 1,4 – 14,9%). Sievietes ar citām slimībām vai terapiju, kas var ietekmēt kaulus, no šī pētījuma tika izslēgtas. Sievietes dienā papildus saņēma kalciju (vismaz 1000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Ietekme uz vertebrālajiem lūzumiem

Prolia ievērojami samazināja jaunu vertebrālu lūzumu risku pēc 1, 2 un 3 gadiem ($p < 0,0001$) (skatīt 2. tabulu).

2. tabula Prolia ietekme uz jaunu vertebrālu lūzumu risku

	Sieviešu ar lūzumu attiecība (%)		Absolūtā riska samazināšanās (%) (95% TI)	Relatīvā riska samazināšanās (%) (95% TI)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
0-1 gadi	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 gadi	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61,79)**
0-3 gadi	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – pētnieciskā analīze

Ietekme uz gūžas kaula lūzumiem

Prolia terapija uzrādīja gūžas kaula lūzumu relatīvā riska samazināšanos par 40% (0,5% absolūtā riska samazināšanās) 3 gadu laikā ($p < 0,05$). Gūžas kaula lūzumu sastopamības biežums pēc 3 gadiem bija 1,2% placebo grupā, salīdzinot ar 0,7% Prolia terapijas grupā.

Post-hoc analīzē sievietēm > 75 gadiem, lietojot Prolia tika konstatēta 62% relatīvā riska samazināšanās (1,4% absolūtā riska samazināšanās, $p < 0,01$).

Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

Prolia būtiski samazināja visu lūzumu tipu/grupu lūzumus (skatīt 3. tabulu).

3. tabula Prolia ietekme uz klīnisko lūzumu risku 3 gados

	Sieviešu ar lūzumu attiecība (%) ⁺		Absolūtā riska samazināšanās (%) (95% TI)	Relatīvā riska samazināšanās (%) (95% TI)
	Placebo n = 3906	Prolia n = 3902		
Jebkurš klīniskais lūzums ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klīniski vertebrāli lūzumi	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Nevertebrāli lūzumi ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Lieli nevertebrāli lūzumi ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Lieli osteoporotiski lūzumi ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

*p ≤ 0,05; **p = 0,0106 (daudzkārtējā korelācijā iekļautais sekundārais mērķa kritērijs), ***p ≤ 0,0001

+ Notikumu biežums pamatojoties uz Kaplāna-Meijera novērtējumu pēc 3 gadiem.

- (1) Iekļauti klīniski vertebrāli un nevertebrāli lūzumi.
- (2) Izslēgti mugurkaula, galvaskausa, sejas, apakšžokļa, metakarpālie un roku, kāju pirkstu falangu lūzumi.
- (3) Iekļauti iegurnā, distāli augšstilba kaula, proksimāli lielā lielakaula, ribu, proksimālie pleca kaula, apakšdelma kaula un gūžas kaula lūzumi.
- (4) Iekļauti klīniski vertebrāli, gūžas kaula, apakšdelma un pleca kaula lūzumi, kas definēti atbilstoši PVO kritērijiem.

Sievietēm ar sākotnējo augšstilba kaula kakliņa KBM ≤ -2,5, Prolia terapija samazināja nevertebrālu lūzumu risku (35% relatīvā riska samazināšanās, 4,1% absolūtā riska samazināšanās, p < 0,001, pētnieciskā analīze).

Lietojot Prolia, 3 gadu laikā konsekventi samazinājās jaunu vertebrālu lūzumu, gūžas kaula lūzumu un nevertebrālu lūzumu sastopamība, neskatoties uz 10 gadu sākotnējo lūzumu risku.

Ietekme uz kaulu minerālo blīvumu

Prolia terapija pēc 1, 2 un 3 gadiem būtiski paaugstināja KMB visās mēritajās klīniskajās vietās, salīdzinot ar placebo. Prolia 3 gados paaugstināja KMB mugurkaula jostas daļas skriemeļos par 9,2%, visā gūžā par 6,0%, augšstilba kaula kakliņā par 4,8%, gūžas kaula trohanterā par 7,9% , spieķa kaula distālajā trešdaļā par 3,5% un skeletā kopumā par 4,1% (visam p < 0,0001).

Klīniskos pētījumos, kuros novērtēja Prolia terapijas pārtraukšanas ietekmi, KMB atgriezās apmēram tādā līmenī, kāds tas bija pirms terapijas uzsākšanas un 18 mēnešus pēc pēdējās devas saglabājās virs līmeņa, kādu novēroja ar placebo. Šie dati liecina, ka nepieciešama ilgstoša terapija ar Prolia, lai uzturētu zāļu iedarbību. No jauna atsākot terapiju ar Prolia, KMB pieaugums ir līdzīgs tam, kādu novēroja Prolia lietojot pirmoreiz.

Atklāts pagarināts pētījums par osteoporozes ārstēšanu pēcmenopauzes periodā

Lai novērtētu Prolia drošību un efektivitāti ilgtermiņā, 7 gadus ilgā starptautiskā daudzcentru atklātā vienas grupas pagarinātā pētījumā piekrita piedalīties kopumā 4550 pacienti (2343 Prolia un 2207 placebo), kas iepriekš aprakstītajā pivotālajā pētījumā izlaida ne vairāk kā vienu devu pētāmo zāļu un veica visus pētījuma apmeklējumus. Pagarinātā pētījuma 24. mēnesī pēc 5 gadu ārstēšanas ar denosumabu ilgtermiņa grupā KMB palielinājās par 13,8% mugurkaula jostas daļā, par 7,0% visā gūžā, par 6,2% gūžas kaula kakliņā un par 9,7% trohanterā, salīdzinot ar sākotnējā galvenā pētījuma sākuma līmeni. Lūzumu biežums tika vērtēts kā drošības mērķa kritērijs: turpmāka ārstēšana ar Prolia uzturēja mazu jaunu vertebrālu un nevertebrālu lūzumu sastopamības biežumu 4. un 5. gadā (jaunu vertebrālu lūzumu biežums gadā gan 4., gan 5. gadā bija 1,4%, bet nevertebrālu lūzumu biežums 4. un 5. gadā – attiecīgi 1,4% un 1,1% pacientu). Pētījuma pirmajos 25 mēnešos bija trīs žokļa osteonekrozes (ZON) gadījumi, *de novo* ārstēšanas grupā divi gadījumi un viens gadījums ilgtermiņa ārstēšanas grupā - visi ar labu iznākumu.

Kaulu histoloģija

Kaulu histoloģiju noteica 62 sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi vai ar mazu kaulaudu masu, kurām osteoporoze nekad nebija ārstēta vai kuras pārgāja no iepriekšējas alendronāta terapijas uz Prolia un turpināja to 1-3 gadus. Kaulu biopsijas rezultāti no abiem pētījumiem uzrādīja normālu kaula struktūru un kvalitāti bez liecībām par mineralizācijas defektiem, izlocītu kaulu vai kaulu smadzeņu fibrozi.

Kaulaudu zuduma, kas saistīts ar androgēnu deprivācijas terapiju, ārstēšana

Prolia drošība un efektivitāte, lietojot to vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 3 gadus, tika pētīta ADT saņēmumiem vīriešiem ar histoloģiski apstiprinātu nemetastātisku prostatas vēzi (1468 vīrieši vecumā no 48 – 97 gadiem), kuriem bija paaugstināts lūzumu risks (definēts kā > 70 gadi vai < 70 gadi un mugurkaula jostas daļas skriemeļu, visas gūžas vai augšstilba kaula kakliņa KMB T-rādītājs < -1,0, vai osteoporotiski lūzumi). Visi vīrieši papildus saņēma vienreiz dienā kalciju (vismaz 1000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Prolia, salīdzinot ar placebo, pēc 3 gadiem ievērojami paaugstināja KMB mērītajās klīniskajās vietās: par 7,9% mugurkaula jostas daļas skriemeļos, par 5,7 % visā gūžā, par 4,9% augšstilba kaula kakliņā, par 6,9% gūžas kaula trohanterā, par 6,9% spieķa kaula distālajā trešdaļā un par 4,7% visā skeletā (visam $p < 0,0001$). Prospektīvi plānotā pētnieciskā analizē tika konstatēts būtisks KMB pieaugums mugurkaula jostas daļas skriemeļos, visā gūžā, augšstilba kaula kakliņā un augšstilba kaula trohanterā jau 1 mēnesī pēc sākuma devas ievadīšanas.

Prolia terapija uzrādīja ievērojamu jaunu vertebrālu lūzumu relatīvā riska samazināšanos: par 85% (1,6% absolūtā riska samazināšanās) pēc 1 gada, par 69% (2,2 % absolūtā riska samazināšanās) pēc 2 gadiem un par 62% (2,4% absolūtā riska samazināšanās) pēc 3 gadiem (visam $p < 0,01$).

Kaulaudu zuduma, kas saistīts ar adjuvantu aromatāzes inhibitoru terapiju, ārstēšana

Prolia efektivitāte un drošība, lietojot to reizi 6 mēnešos 2 gadus, tika pētīta sievietēm ar nemetastātisku krūts vēzi (252 sievietes vecumā no 35 - 84 gadiem), kurām sākotnējais KMB T-rādītājs mugurkaula jostas daļas skriemeļos, visā gūžā vai augšstilba kaula kakliņā bija starp -1,0 un -2,5. Visas sievietes dienā papildus saņēma kalciju (vismaz 1000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Sākotnējā efektivitātes mainība bija procentuālās izmaiņas mugurkaula jostas daļas skriemeļu KMB, lūzumu efektivitāte nebija izvērtēta. Prolia terapija pēc 2 gadiem būtiski paaugstināja KMB visās mērītajās klīniskajās vietās, salīdzinot ar placebo: par 7,6% mugurkaula jostas daļas skriemeļos, par 4,7% visā gūžā, par 3,6% augšstilba kaula kakliņā, par 5,9% gūžas kaula trohanterā, par 6,1% spieķa kaula distālajā trešdaļā un par 4,2% visā skeletā (visam $p < 0,0001$).

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra ir atsaukusi savu prasību iesniegt pētījumu rezultātus, kas iegūti visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās, lietojot Prolia menopauzes un citu perimenopauzālo traucējumu ārstēšanā, un ar dzimumhormonu ablācijas terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšanā. Informāciju par lietošanu pediatriiskā populācijā skatīt 4.2 apakšpunktā.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas 1,0 mg/kg devas ievadīšanas, kas aptuveni atbilst apstiprinātajai devai 60 mg, iedarbība, pamatojoties uz AUC, bija 78%, salīdzinot ar tādas pašas devas ievadīšanu intravenozi. Pēc 60 mg subkutānas devas ievadīšanas maksimālā denosumaba koncentrācija serumā (C_{max}) 6 µg/ml (robežas no 1 – 17 µg/ml) tika sasniegta 10 dienās (robežas no 2 – 28 dienām).

Biotransformācija

Denosumabs sastāv tikai no aminoskābēm un ogļhidrātiem kā dabīgais imunoglobulīns, un maz ticams, ka tā eliminācija noritēs caur aknu metabolisko mehānismu. Sagaidāms, ka denosumaba

metabolisms un eliminācija ies pa imunoglobulīna klīrensa ceļu, kā rezultātā tas sadalīsies par nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm.

Eliminācija

Pēc C_{max} sasniegšanas koncentrācija serumā pazeminājās ar eliminācijas pusperiodu 26 dienas (robežās no 6-52 dienām) 3 mēnešos (robežās no 1,5-4,5 mēnešiem). Piecdesmit trīs procentiem (53%) pacientu 6 mēnešus pēc devas ievadīšanas denosumabs serumā bija nenosakāmā daudzumā.

Pēc daudzām subkutānām 60 mg devām, ko ievadīja vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem, nenovēroja denosumaba uzkrāšanos vai izmaiņas tā farmakokinētikā šajā laikā. Denosumaba farmakokinētiku neietekmēja saistošo antivielu veidošanās pret denosumabu, un tā bija vienāda vīriešiem un sievietēm. Vecums (28-87 gadi), rase un slimība (maza kaulu masa vai osteoporozē; prostatas vai krūts vēzis) būtiski neietekmēja denosumaba farmakokinētiku.

Pamatojoties uz AUC un C_{max} , tika novērota saistība starp lielāku ķermeņa masu un mazāku iedarbību. Tomēr šī saistība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu, jo farmakodinamiskā iedarbība, pamatojoties uz kaulu vielmaiņas marķieriem un KMB pieaugumu, bija konsekventa plašā ķermeņa masas diapozonā.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu diapazonā pētījumā denosumabs uzrādīja nelineāru, no devas atkarīgu farmakokinētiku ar zemāku klīrensu pie augstām devām vai koncentrācijām, bet apmēram proporcionālu devas iedarbības palielināšanos, lietojot 60 mg un lielākas devas.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā ar 55 pacientiem, kuriem bija dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumi, tai skaitā hemodialīzes pacienti, šo traucējumu smaguma pakāpe neietekmēja denosumaba farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem specifiski pētījumi nav veikti. Kopumā monoklonālo antivielu eliminācija nenotiek caur aknu metabolisko mehānismu. Nav sagaidāms, ka denosumaba farmakokinētiku ietekmēs aknu darbības traucējumi.

Pediātriskā populācija

Farmakokinētiskās īpašības pediātriskajā populācijā nav vērtētas.

5.3 Preklīniskie dati par drošumu

Vienreizējas devas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem denosumaba lietošanai devās, kas izraisa 100 līdz 150 reizes lielāku sistēmisko iedarbību nekā ieteiktā deva cilvēkam, nebija ietekmes uz sirds un asinsvadu sistēmas fizioloģiju, vīriešu un sieviešu auglību, kā arī neizraisīja specifisku mērķa orgānu toksicitāti.

Lai izpētītu denosumaba iespējamo genotoksicitāti, standarttesti netika izvērtēti, jo tādi pētījumi šai molekulai nav būtiski. Tomēr, ņemot vērā tā īpašības, maz ticams, ka denosumabam būtu jebkāds genotoksicitātes potenciāls.

Ilgtermiņa pētījumos ar dzīvniekiem denosumaba kancerogēnais potenciāls netika vērtēts.

Preklīniskajos pētījumos, kas veikti ar „knockout” pelēm, kurām atslēgts RANK vai RANKL, novēroja limfmezglu attīstības traucējumus augļiem. Tāpat „knockout” pelēm, kurām atslēgts RANK vai RANKL, piena dziedzeru nobriešanas (daiviņu – alveolāro dziedzeru attīstības grūtniecības laikā) kavēšanas dēļ novēroja laktācijas trūkumu.

Pētījumā *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem denosumaba ievadīšana laikā, kas līdzvērtīgs grūsnības pirmajam trimestrim, devās, kas 99 reizes (60 mg ik pēc 6 mēnešiem) pārsniedza cilvēka devas iedarbību pēc AUC, neliecināja par maternālo toksicitāti vai kaitējumu auglim. Šajā pētījumā augļa limfmezgli netika izmeklēti.

Citā pētījumā *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem, kam visā grūsnības laikā ievadīja denosumabu devās, kas 119 reizes (60 mg ik pēc 6 mēnešiem) pārsniedza cilvēka devas iedarbību pēc AUC, palielinājās nedzīvi dzimušo mazuļu skaits un pēcdzemdību mirstība; patoloģiska kaulu augšana izraisīja samazinātu kaulu stiprību, samazinātu hematopoēzi un nelīdzenus zobus; nebija perifēro limfmezglu; un samazinājās jaundzimušo augšana. Reproductīvajai iedarbībai netika noteikts nenovērotās nelabvēlīgās iedarbības līmenis. 6 mēnešus pēc dzimšanas ar kauliem saistītās izmaiņas uzlabojās, un nebija ietekmes uz zobu šķilšanos. Tomēr ietekme uz limfmezgliem un zobu nelīdzenumu saglabājās, un vienam dzīvniekam novēroja minimālu līdz vidēju vairāku audu mineralizēšanos (saistība ar ārstēšanu neskaidra). Nebija pierādījumu par kaitējumu mātei pirms dzemdībām; nevēlama ietekme uz māti dzemdību laikā bija reta. Mātes piena dziedzeru attīstība bija normāla.

Preklīniskajos kaulu kvalitātes pētījumos ar pērtiķiem, lietojot denosumabu ilgstoši, kaulu vielmaiņas samazināšanās bija saistīta ar kaulu stipruma uzlabošanu un normālu kaula histoloģiju. Pērtiķiem pēc ovariectomijas, kuri terapijā saņēma denosumabu, pārejoši pazeminājās kalcija līmenis serumā un pārejoši paaugstinājās paratireoīdā hormona līmenis serumā.

Peļu tēviņiem ar gēnu inženierijas metodi iekļautu hu RANKL („knock-in” peles), kuri tika pakļauti transkortikālam lūzumam, denosumabs aizkavēja skrimšļa pārvietošanos un kaula rētas remodelēšanos, salīdzinot ar kontroles grupu, bet tam nebija nelabvēlīgas ietekmes uz kaula biomehānisko stiprību.

„Knockout” pelēm (skatīt 4.6 apakšpunktu), kurām atslēgts RANK vai RANKL, konstatēja samazinātu ķermeņa svaru, samazinātu kaulu augšanu un zobu šķilšanās iztrūkumu. Neonatālā vecuma žurkām, inhibējot RANKL (denosumaba terapijas mērķa vieta) ar osteoproteģerīna un Fc (OPG-Fc) savienojuma devām, tika nomākta kaulu augšana un zobu šķilšanās. Šīs pārmaiņas bija daļēji atgriezeniskas modelī, kur dozēšana ar RANKL inhibitoriem tika pārtraukta. Pusaugu vecuma primātiem, kuriem lietoja denosumabu devās, kas 27 un 150 reizes (10 un 50 mg/kg deva) pārsniedza klīnisko iedarbību, bija patoloģiskas augšanas plātnītes. Tādēļ denosumaba terapija var traucēt kaulu augšanu bērniem ar atvērtām augšanas plātnītēm un kavēt zobu šķilšanos.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Ledus etiķskābe*

Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)*

Sorbīts (E420)

Polisorbāts 20

Ūdens injekcijām

* Acetāta buferis veidots, sajaucot etiķskābi ar nātrijs hidroksīdu

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Prolia oriģinālajā iepakojumā var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25°C) līdz 30 dienām. Pēc izņemšanas no ledusskapja Prolia jāizlieto šo 30 dienu laikā.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Pilnšļirci uzglabāt ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Intensīvi nekratīt.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Viens ml šķīduma vienreizējas lietošanas pilnšļircē, kas izgatavota no I klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27 izmēra adatu, ar vai bez adatas aizsarga.

Pilnšļirces adatas uzgalis satur sausu dabīgo gumiju, kas ir lateksa atvasinājums (skatīt 4.4 apakšpunktu).

Iepakojumā viena pilnšļirce, kas pieejama vai nu blisterveida iepakojumā (pilnšļirce ar vai bez adatas aizsarga) vai neblisterētā iepakojumā (tikai pilnšļirce).

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas Prolia šķīdums ir jāpārbauda. Neinjicēt šķīdumu, ja tas satur daļiņas, ir duļķains vai mainījis krāsu. Intensīvi nekratīt. Lai izvairītos no diskomforta sajūtas injekcijas vietā, pilnšļircei pirms injekcijas jāsasniedz istabas temperatūra (līdz 25°C) un injekcija jāveic lēnām. Injicēt visu pilnšļirces saturu. Pilnšļircē palikušās zāles jāiznīcina.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

NL-4817 ZK Breda

Nīderlande

8. REGISTRĀCIJAS NUMURI

EU/1/10/618/001

EU/1/10/618/002

EU/1/10/618/003

9. REGISTRĀCIJAS / PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

2010. gada 26. maijs.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>