

پرولیا

ترجمه: دکتر گیتی حاجبی

گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مواد فعال

■ Denosumab (دنوزوماب)

دسته قانونی

■ POM: فقط با نسخه دارویی

۱. نام فرآورده دارویی

پرولیا ۶۰ میلی گرم محلول تزریقی در سرنگ
از پیش - پر شده آماده

۲. ترکیب کمی و کیفی

هر سرنگ از پیش - پر شده حاوی ۶۰ میلی گرم
دنوزوماب در ۱ میلی لیتر محلول (۶۰ mg/mL)
است.

دنوزوماب یک آنتی بادی منوکلونال IgG2
انسانی است که در یک رده سلول پستانداران
(سلول های تخمدان همستر چینی) با استفاده از

فناوری DNA نو ترکیب تولید می شود.

■ اکسیپیان با اثر شناخته شده

این دارو حاوی ۴۷ میلی گرم سوربیتول در
هر میلی لیتر از محلول است.

۳. شکل دارویی

محلول برای تزریق (تزریقی)
محلول شفاف، بی رنگ تا کمی زرد

۴. مشخصات بالینی

۴،۱- کاربردهای درمانی

درمان اوستئوپورزیس در زنان یائسه و در مردان
در معرض خطر شکستگی. در زنان یائسه پرولیا
به طور قابل توجهی خطر شکستگی های مهره ای،
غیرمهره ای و هیپ را کاهش می دهد.

و خطرات احتمالی دنوزوماب بر اساس بیمار فردی، به ویژه پس از ۵ سال استفاده یا بیشتر ارزیابی شود (بخش هشدارها و اقدامات ویژه را ببینید).

■ سالمندان (۶۵ ≥ سن)

در بیماران مسن نیاز به تنظیم مقدار مصرف نیست.

■ اختلال کلیوی

در بیماران مبتلا به اختلال کلیوی نیاز به تنظیم مقدار مصرف نیست (برای توصیه‌های مربوط به ارزیابی کلسیم به بخش هشدارها و اقدامات ویژه مراجعه کنید).

در بیماران تحت درمان سیستمیک طولانی - مدت با گلوکوکورتیکوئید و اختلال شدید کلیوی ($GFR < 30 \text{ mL/min}$) هیچ داده‌ای در دسترس نیست.

■ اختلال کبدی

ایمنی و کارایی دنوزوماب در بیماران با اختلال کبدی مطالعه نشده است (بخش خصوصیات فارماکوکینتیک را ببینید).

■ جمعیت کودکان

پرولیا در بیماران اطفال (کمتر از ۱۸ سال) توصیه نمی‌شود، زیرا ایمنی و کارایی پرولیا در این بیماران ثابت نشده است. مهار $RANK/RANK \text{ Ligand}$ (RANKL) در مطالعات حیوانی با مهار رشد استخوان و عدم رویش دندان همراه بوده است (بخش داده‌های

درمان از دست دادن استخوان مربوط به قطع هورمون در مردان مبتلا به سرطان پروستات در معرض خطر شکستگی (بخش خصوصیات فارماکودینامیک را ببینید). در مردان مبتلا به سرطان پروستات که هورمون درمانی دریافت می‌کنند (دارو برای قطع هورمون مردانه)، پرولیا به‌طور قابل توجهی خطر شکستگی‌های مهره‌ها را کاهش می‌دهد.

درمان از دست دادن استخوان همراه با درمان سیستمیک طولانی - مدت با گلوکوکورتیکوئیدها در بیماران بزرگسال در معرض خطر افزایش شکستگی (بخش خصوصیات فارماکودینامیک را ببینید).

۴،۲- پوزولوژی و روش تجویز

■ پوزولوژی

مقدار مصرف توصیه شده دنوزوماب ۶۰ میلی گرم است که به صورت یک تزریق زیر جلدی هر شش ماه یک بار در بازو، شکم یا بالای بازو تجویز می‌شود.

بیماران باید به میزان کافی کلسیم و ویتامین D استفاده کنند (بخش هشدارها و اقدامات ویژه را ببینید).

به بیمارانی که با پرولیا تحت درمان هستند باید بروشور و کارت یادآوری بیمار داده شود.

مدت زمان کامل بهینه درمان آنتی رزورپتو برای اوستئوپورزیس (شامل دنوزوماب و بیس فسفونیت‌ها) مشخص نشده است. نیاز به ادامه درمان باید به صورت دوره‌ای بر اساس منافع

ایمنی پیش بالینی را ببینید).

■ روش تجویز

□ برای استفاده زیر جلدی

تجویز باید توسط فردی که آموزش کافی در تکنیک‌های تزریق داشته باشد، انجام شود. دستورالعمل‌های استفاده، جابه‌جایی و دفع در بخش اقدامات احتیاطی ویژه برای دفع آورده شده است.

۴,۳ موارد منع مصرف

حساسیت بیش از حد به ماده فعال یا هر یک از مواد کمکی (اکسیپیان) که در بخش اقدامات احتیاطی ویژه برای دفع آورده شده است. هیپوکلسمی (بخش بعدی را ببینید)

۴,۴ هشدارها و احتیاط‌های ویژه برای

استفاده

■ قابلیت ردیابی

به منظور بهبود قابلیت ردیابی فرآورده‌های دارویی بیولوژیک، نام و شماره سری ساخت فرآورده تجویز شده باید به وضوح ثبت شود.

■ مکمل کلسیم و ویتامین D

دریافت کافی کلسیم و ویتامین D در تمام بیماران مهم است.

■ موارد احتیاط برای استفاده

هیپوکلسمی

شناسایی بیماران در معرض خطر

هیپوکلسمی مهم است. هیپوکلسمی با دریافت کافی کلسیم و ویتامین D باید قبل از شروع درمان اصلاح شود. ارزیابی بالینی سطح کلسیم قبل از هر مقدار مصرف توصیه می‌شود و در بیماران مستعد هیپوکلسمی طی دو هفته بعد از شروع مصرف توصیه می‌شود. اگر هر بیمار در طول درمان مشکوک به علائم هیپوکلسمی (به بخش اثرات نامطلوب برای علائم مراجعه کنید) باشد، سطح کلسیم باید اندازه‌گیری شود. بیماران باید تشویق شوند که علائم نشان‌دهنده هیپوکلسمی را گزارش کنند.

در شرایط بعد از بازاریابی، هیپوکلسمی شدید علامت‌دار (شامل موارد کشنده) گزارش شده است (به بخش اثرات نامطلوب مراجعه کنید)، که بیشتر موارد در هفته‌های اول شروع درمان بوده، اما ممکن است بعداً رخ دهد.

درمان گلوکوکورتیکوئید همزمان یک عامل خطر اضافی برای هیپوکلسمی است.

■ اختلال کلیوی

بیماران مبتلا به اختلال شدید کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ میلی‌لیتر بر دقیقه) یا بیماران تحت دیالیز، بیشتر در معرض خطر ابتلا به هیپوکلسمی هستند. خطرات ایجاد هیپوکلسمی و همراهی افزایش هورمون پاراتیروئید با افزایش درجه نقص کلیه، افزایش می‌یابد. دریافت کافی کلسیم و ویتامین D و ارزیابی منظم کلسیم به ویژه در این بیماران بسیار مهم است.

■ عفونت‌های پوستی

مصنوعی نامناسب، سابقه بیماری دندانی، اعمال جراحی تهاجمی دندان از قبیل کشیدن دندان.

همه بیماران باید به رعایت بهداشت دهان و دندان، انجام روتین چک-آپ دندان تشویق شوند، و هر گونه علایم دهان از قبیل تحرک دندان، درد یا ورم یا ترمیم نشدن زخم یا ترشح طی دوره درمان با دنوزوماب را بلافاصله گزارش کنند. در حین درمان، اعمال تهاجمی دندان باید فقط بعد از بررسی دقیق انجام شود و در نزدیکی تجویز دنوزوماب از آن‌ها اجتناب شود.

برنامه مدیریت بیمارانی که دچار ONJ شده‌اند باید در همکاری نزدیک بین پزشک معالج و یک دندانپزشک یا جراح دهان با تخصص در ONJ تنظیم شود. قطع موقت درمان باید تا زمانی که شرایط برطرف شود در نظر گرفته شود و عوامل خطر موثر در موارد ممکن کاهش یابند.

■ اوستئونکروز کانال خارجی شنوایی

اوستئونکروز کانال خارجی شنوایی با دنوزوماب گزارش شده است. عوامل خطر احتمالی اوستئونکروز کانال خارجی شنوایی شامل استفاده از استروئید و کموتراپی و یا عوامل خطر موضعی مثل عفونت یا تروما هستند. احتمال اوستئونکروز کانال خارجی شنوایی باید در بیماران دریافت کننده دنوزوماب که با علایم گوش از جمله عفونت‌های مزمن گوش ظاهر می‌شوند، بررسی شود.

■ شکستگی‌های آتیپیکال فمور

شکستگی‌های آتیپیکال فمور در بیمارانی که دنوزوماب دریافت می‌کنند گزارش شده

بیمارانی که دنوزوماب دریافت می‌کنند ممکن است دچار عفونت‌های پوستی (عمدتاً سلولیت) منجر به بستری شدن در بیمارستان شوند (بخش اثرات نامطلوب را ببینید). بیماران باید توصیه شوند در صورت بروز علایم و نشانه‌های سلولیت سریعاً به دنبال مراقبت‌های پزشکی باشند.

■ اوستئونکروز فک (ONJ)

ONJ در بیماران دریافت‌کننده پرولیا برای اوستئوپوروزیس به ندرت گزارش شده است (به بخش اثرات نامطلوب مراجعه کنید). در بیماران دچار لزیون‌های علاج‌ناپذیر باز بافت نرم در دهان، شروع درمان / یا دوره درمان جدید باید به تاخیر بیفتد. معاینه دندانپزشکی با دندانپزشکی پیشگیرانه و ارزیابی فردی فایده-خطر قبل از درمان با دنوزوماب در بیماران با عوامل خطر همزمان توصیه می‌شود.

هنگام ارزیابی خطر ابتلا به ONJ در بیمار، باید عوامل خطر زیر را در نظر گرفت:

- پوتنسی فرآورده دارویی که رزورپشن استخوان را مهار می‌کند (خطر بیشتر برای فرآورده‌های بسیار قوی)، راه تجویز (خطر بیشتر برای تجویز تزریقی) و دوز تجمعی درمان رزورپشن استخوان.
- سرطان، بیماری‌های همزمان (از جمله آنمی، بیماری‌های انعقادی، عفونت)، سیگار کشیدن
- درمان‌های همزمان: کورتیکواستروئیدها، شیمی درمانی، مهارکننده‌های آنژیوژنزیس، رادیوتراپی سر و گردن.
- بهداشت ضعیف دهان، بیماری پریدنتال، دندان

فک و شکستگی‌های غیرمعمول فمور به دلیل مهار قابل توجه بازسازی استخوان نقش داشته باشد (بخش پوزولوژی و روش تجویز را ببینید).

■ درمان همزمان با سایر فرآورده‌های دارویی حاوی دنوزوماب

بیمارانی که تحت درمان دنوزوماب هستند، نباید همزمان با سایر داروهای حاوی دنوزوماب (برای پیشگیری از وقایع مرتبط با اسکلت در بزرگسالان مبتلا به متاستازهای استخوان ناشی از تومورهای جامد) درمان شوند.

■ لاستیک طبیعی خشک

پوشش سوزن سرنگ (از قبل پرشده آماده) حاوی لاستیک طبیعی خشک است (مشتقی از لاتکس)، که ممکن است موجب واکنش‌های آلرژیک شود.

■ هشدارها برای اکسپیان‌ها

این دارو حاوی ۴۷ میلی‌گرم سوربیتول در هر میلی‌لیتر از محلول است. اثر اضافی همراه فرآورده‌های تجویز شده حاوی سوربیتول (یا فروکتوز) و رژیم غذایی سوربیتول (یا فروکتوز) باید در نظر گرفته شود. این فرآورده دارویی حاوی کمتر از یک میلی‌مول سدیم (۲۳ میلی‌گرم) در هر ۶۰ میلی‌گرم است که می‌توان گفت اساساً بدون سدیم است.

■ ۴٫۵ تداخل با سایر فرآورده‌های دارویی و انسکال دیگر تداخل

در یک مطالعه تداخل، دنوزوماب تأثیری بر

است (به بخش اثرات نامطلوب مراجعه کنید). شکستگی‌های آتیبیکال فمور ممکن است با ضربه کم یا بدون آسیب در نواحی ساب تروکانتریک و دیافیز فمور رخ دهد. یافته‌های خاص رادیوگرافی مشخصه این وقایع است. شکستگی‌های آتیبیکال فمور همچنین در بیمارانی که دارای برخی بیماری‌های خاص هستند (به عنوان مثال، کمبود ویتامین D، آرتریت روماتوئید، هیپو فسفاتازی) و با استفاده از فرآورده‌های دارویی خاص (از قبیل بیس فسفونیت‌ها، گلوکوکورتیکوئیدها، مهارکننده‌های پمپ پروتئین) گزارش شده است. این وقایع بدون درمان آنتی رزورپتیو نیز اتفاق افتاده است. شکستگی‌های مشابه گزارش شده در ارتباط با بیس فسفونیت‌ها اغلب دو طرفه هستند. بنابراین، استخوان فمور طرف مقابل در بیماران تحت درمان با دنوزوماب که دچار شکستگی شافت فمور شده‌اند، باید بررسی شود. قطع درمان دنوزوماب در بیمارانی که مشکوک به شکستگی آتیبیکال فمور هستند، باید تا زمان ارزیابی بیمار بر اساس منافع/خطر فردی در نظر گرفته شود. در طول درمان با دنوزوماب، باید به بیماران توصیه شود که درد جدید، غیرمعمول، ران و کشاله ران را گزارش کنند. بیمارانی که با چنین علائمی روبرو هستند باید از نظر شکستگی ناقص فمور ارزیابی شوند.

■ درمان آنتی رزورپتیو طولانی مدت

درمان آنتی رزورپتیو طولانی مدت (از جمله دنوزوماب و بیس فسفونیت‌ها) ممکن است در افزایش خطر پیامدهای نامطلوب مانند اوستئونکروز

پیشرفت بارداری آنتی بادی‌های منوکلونال به صورت خطی از طریق جفت منتقل می‌شوند و بیشترین مقدار در سه ماهه سوم منتقل می‌شود.

■ شیردهی

مشخص نیست که آیا دنوزوماب از طریق شیر انسان دفع می‌شود یا خیر. در موش‌های مهندسی شده ژنتیکی که در آن RANKL با حذف ژن خاموش شده (موش ناک اوت)، مطالعات نشان می‌دهد عدم وجود RANKL (هدف از دنوزوماب به بخش خصوصیات فارماکوکینتیک مراجعه کنید) در دوران بارداری ممکن است با مداخله در بلوغ غدد پستانی منجر به اختلال در شیردهی بعد از زایمان شود (به بخش داده‌های ایمنی پیش بالینی مراجعه کنید). با توجه به مزایای تغذیه با شیر مادر برای نوزاد و مزایای پرولیا درمانی برای زن تصمیم‌گیری در مورد خودداری از شیردهی یا پرهیز از درمان با پرولیا باید انجام شود.

■ باروری

هیچ اطلاعاتی در مورد تاثیر دنوزوماب بر باروری انسان در دسترس نیست. مطالعات حیوانی اثرات مضر مستقیم یا غیرمستقیم را در رابطه با باروری نشان نمی‌دهد (بخش خصوصیات فارماکوکینتیک را ببینید).

۴,۷ اثرات بر توانایی رانندگی و استفاده از ماشین آلات

فارماکوکینتیک میدازولام، که از طریق سیتوکروم P4503A4 (CYP3A4) متابولیزه می‌شود، نداشت. این نشان می‌دهد که دنوزوماب فارماکوکینتیک فرآورده‌های دارویی که از طریق P450 3A4 متابولیزه می‌شوند را نباید تغییر دهد.

هیچ داده بالینی در مورد مصرف هم‌زمان دنوزوماب و هورمون درمانی جایگزین (استروژن) وجود ندارد، با این حال پتانسیل تداخل فارماکودینامیکی کم در نظر گرفته می‌شود.

در زنان یائسه مبتلا به اوستئوپوروزیس فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک دنوزوماب با استفاده از درمان قبلی با آلدرونیت، بر اساس داده‌های یک مطالعه انتقال (آلدرونیت به دنوزوماب) تغییر نکرده است.

۴,۶ باروری، بارداری و شیردهی

■ بارداری

داده‌های استفاده از دنوزوماب در زنان باردار وجود ندارد یا به میزان محدودی است. مطالعات روی حیوانات سمیت تولید مثل را نشان داده است (به بخش داده‌های ایمنی پیش بالینی مراجعه کنید).

استفاده پرولیا در زنان باردار و زنان دارای توانایی باروری که کنتراستپتو استفاده نمی‌کنند توصیه نمی‌شود. به زنان باید توصیه شود که در طی درمان و حداقل ۵ ماه پس از درمان با پرولیا باردار نشوند.

هرگونه اثر پرولیا احتمالاً در سه ماهه دوم و سوم بارداری بیشتر خواهد بود، زیرا با

موجود نمی‌توان تخمین زد). در هر گروه‌بندی فرکانسی و کلاس ارگان‌های سیستم، واکنش‌های جانبی به ترتیب کاهش اهمیت آرایه می‌شوند.

MedDRA یا دیکشنری پزشکی برای فعالیت‌های نظارتی یک فرهنگ لغت بین‌المللی اصطلاحات پزشکی معتبر بالینی است که توسط مقامات نظارتی و صنعت بیوفارماسوتیکال طی روند تنظیم مقررات، از قبل از بازاریابی (مرحله تحقیقات بالینی ۰ تا فاز ۳) تا فعالیت‌های بعد از بازاریابی (فارماکوویزیلانس یا فاز ۴ تحقیق بالینی) و برای ورود اطلاعات ایمنی، بازاریابی، ارزیابی و آرایه استفاده می‌شود. همچنین، این دیکشنری طبقه‌بندی رویدادهای نامطلوب است.

در یک آنالیز تلفیقی از داده‌های تمام مطالعات کنترل شده با دارونما فاز II و فاز III، بیماری شبه آنفلوآنزا با میزان بروز خام ۱,۲ درصد برای دنوزوماب و ۰,۷ درصد برای دارونما گزارش شد. اگر چه این عدم تعادل از طریق آنالیز تلفیقی شناسایی شد، اما از طریق آنالیز طبقه‌ای مشخص نشد.

■ شرح واکنش‌های جانبی منتخب هیپوکلسمی

در دو کارآزمایی بالینی فاز III کنترل شده با دارونما در زنان یائسه مبتلا به اوستئوپوروزیس، تقریباً ۰,۵ درصد (۲ از ۴,۰۵۰) از بیماران به دنبال تزریق پرولیا کاهش سطح کلسیم داشتند (کمتر از $1/88$ mmol/L). کاهش سطح کلسیم (کمتر از $1/88$ mmol/L) در دو فاز III کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما در بیماران دریافت‌کننده قطع هورمون یا در فاز III کارآزمایی بالینی کنترل

پرولیا تاثیری بر توانایی راندگی و استفاده از ماشین‌آلات ندارد یا تاثیر ناچیزی دارد.

۴,۸ اثرات نامطلوب

■ خلاصه مشخصات ایمنی

شایعترین اثرات جانبی با دنوزوماب (دید شده در بیش از یک بیمار در بین ده بیمار) درد عضلانی اسکلتی و درد در اندام است. موارد غیرمعمول سلولیت، موارد نادر هیپوکلسمی، هیپرسنسیویتی، اوستئونکروز فک و شکستگی‌های آتیبیکال فمور (به بخش‌های هشدارها و اقدامات احتیاطی و اثرات نامطلوب شرح واکنش‌های جانبی منتخب مراجعه کنید) در بیمارانی که دنوزوماب دریافت می‌کنند، مشاهده شده است.

فهرست عوارض جانبی جدول‌بندی شده

جدول (۱) داده‌های عوارض جانبی گزارش شده از فاز II و III کارآزمایی‌های بالینی در بیماران مبتلا به اوستئوپوروزیس و بیماران سرطان سینه یا پروستات که درمان قطع هورمون دریافت می‌کنند و یا گزارش خورده‌خودی است.

برای طبقه‌بندی واکنش‌های جانبی از قرارداد (جدول ۱) در صفحه بعد استفاده شده است.

خیلی شایع ($\geq 1/10$)، شایع ($1/100$ to $<1/10$)، غیرمتداول ($1/1,000$ to $<1/100$)، نادر ($1/10,000$ to $<1/1,000$)، خیلی نادر ($<1/10,000$) و موارد نامشخص (از داده‌های

جدول ۱ - واکنش‌های جانبی گزارش شده در بیماران مبتلا به اوستئوپروزیس و بیماران مبتلا به سرطان سینه و پروستات که درمان قطع هورمون دریافت می‌کنند.

کلاس ارگان‌های سیستم Med DRA	طبقه بندی فرکانس	واکنش‌های جانبی
عفونت‌ها و آلودگی‌ها	متداول	عفونت مجرای ادرار
	متداول	عفونت مجرای تنفسی فوقانی
	غیر متداول	دیورتیکولیت ۱
	غیر متداول	سلولیت ^۱
	غیر متداول	عفونت گوش
اختلالات سیستم ایمنی	نادر	حساسیت دارویی ^۱
	نادر	واکنش آنافیلاکتیک ^۱
اختلالات متابولیسم و تغذیه	نادر	هیپوکلسمی ^۱
اختلالات سیستم اعصاب	متداول	سیاتیک
اختلالات گوارش	متداول	یبوست
	متداول	ناراحتی شکمی
اختلالات پوست و بافت زیر پوستی	متداول	راش
	متداول	اگزما
	متداول	آلوپسی
	غیر متداول	بثورات دارویی لیکنوئید ^۱
	خیلی نادر	واسکولیت هیپرسنسیویتی
اختلالات عضلانی اسکلتی و بافت همبند	خیلی متداول	درد در اندام
	خیلی متداول	درد عضلانی اسکلتی ^۱
	نادر	استئونکروز فک ^۱
	نادر	شکستگی‌های آتیبیکال فمور ^۱
	شناخته شده نیست	استئونکروز کانال شنوایی خارجی ^۲

۱- به بخش توضیحات واکنش‌های جانبی منتخب مراجعه کنید.
۲. بخش هشدارها و اقدامات احتیاطی را ببینید.

شده با دارونما در مردان مبتلا به اوستئوپوروز گزارش نشده است.

در شرایط بعد از بازاریابی، موارد نادری از هیپوکلسمی شدید علامت‌دار عمدتاً در بیماران در معرض افزایش خطر هیپوکلسمی دریافت‌کننده دنوزوماب گزارش شده است که بیشتر موارد در هفته‌های اول شروع درمان اتفاق افتاده است. نمونه‌هایی از تظاهرات بالینی هیپوکلسمی شدید علامت‌دار شامل طولانی شدن فاصله QT، کزاز، تشنج و تغییر وضعیت ذهنی است (بخش هشدارها و اقدامات احتیاطی را ببینید).

علائم هیپوکلسمی در مطالعات بالینی دنوزوماب شامل پاراستزی یا سفتی عضلات، کشیدگی، اسپاسم و گرفتگی عضلات بود.

■ عفونت‌های پوستی

در کارآزمایی بالینی فاز III کنترل شده با دارونما، میزان کلی عفونت‌های پوستی در گروه‌های دارونما و دنوزوماب مشابه بود: در زنان یائسه مبتلا به اوستئوپوروز [دارونما (۱,۲) درصد ۵۰ از ۴,۰۴۱] در برابر پرولیا (۱,۵) درصد ۵۹ از ۴,۰۵۰; در مردان مبتلا به اوستئوپوروز [دارونما (۰,۸) درصد ۱ از ۱۲۰] در برابر پرولیا (صفر درصد از ۱۲۰); در بیماران مبتلا به سرطان سینه یا پروستات دریافت‌کننده قطع هورمون [دارونما (۱,۷) درصد ۱۴ از ۸۴۵] در مقابل پرولیا (۱,۴) درصد ۱۲ از ۸۶۰]. عفونت‌های پوستی منجر به بستری شدن در ۰,۱ درصد (۳ از ۴,۰۴۱) زنان یائسه مبتلا به اوستئوپوروز دریافت‌کننده دارونما در مقابل ۰,۴ درصد (۱۶ از ۴,۰۵۰) از زنان دریافت‌کننده پرولیا گزارش شده

است. این موارد عمدتاً سلولیت بودند. عفونت‌های پوستی گزارش شده به عنوان واکنش‌های جانبی جدی در گروه‌های دارونما (۰,۶ درصد ۵ از ۸۴۵) و پرولیا (۰,۶ درصد ۵ از ۸۶۰) در مطالعات سرطان سینه و پروستات مشابه بود.

■ اوستئونکروز فک (ONJ)

ONJ به ندرت گزارش شده است، در ۱۶ بیمار، در کارآزمایی‌های بالینی در اوستئوپوروزیس و در بیماران سرطانی سینه و پروستات دریافت‌کننده قطع هورمون که در مجموع شامل ۲۳,۱۴۸ بیمار بودند (به بخش هشدارها و اقدامات احتیاطی مراجعه کنید). سیزده مورد از این موارد ONJ، در زنان یائسه مبتلا به اوستئوپوروزیس در طی فاز III کارآزمایی بالینی طولانی پس از درمان با دنوزوماب تا ده سال اتفاق افتاده است. شیوع ONJ ۰,۰۴ درصد در ۳ سال، ۰,۰۶ درصد در ۵ سال و ۰,۴۴ درصد در ده سال از درمان با دنوزوماب بود. خطر ONJ با مدت زمان قرار گرفتن در معرض دنوزوماب افزایش می‌یابد.

■ شکستگی‌های آتیپیکال فمور

در برنامه کارآزمایی بالینی اوستئوپوروزیس، شکستگی‌های آتیپیکال فمور در بیماران تحت درمان با دنوزوماب ندرتاً گزارش شده است (به بخش هشدارها و اقدامات احتیاطی مراجعه کنید).

■ دیورتیکولیت

در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده با دارونما در فاز III در بیماران مبتلا به سرطان پروستات که

□ اختلال کلیوی

در مطالعات بالینی، بیماران مبتلا به اختلال شدید کلیوی (کلیرانس کراتینین کمتر از ۳۰ ml/min) یا بیماران تحت دیالیز در غیاب مکمل کلسیم، در معرض خطر بیشتر ابتلا به هیپوکلسمی بودند.

دریافت کافی کلسیم و ویتامین D در بیماران مبتلا به اختلال شدید کلیوی یا تحت دیالیز مهم است.

گزارش واکنش‌های جانبی مشکوک

گزارش واکنش‌های جانبی مشکوک بعد از تایید مجوز دارویی مهم است. این کار اجازه می‌دهد تا نظارت مداوم بر توازن منفعت - خطر محصول دارویی ادامه پیدا کند. از متخصصان بهداشت خواسته می‌شود هر گونه واکنش سوء مشکوک را از طریق وب سایت‌های زیر گزارش کنند:

✧ انگلستان

برنامه کارت زرد

وب سایت: www.mhra.gov.uk/yellocard
یا جستجو برای MHRA Yello Card در Google Play
یا Apple App Store

✧ ایرلند

Hpra فارماکوویزیلانس
وب سایت: www.hpra.ie

۴,۹ مصرف بیش از حد

در مطالعات بالینی تجربه مصرف بیش از حد

درمان محرومیت از اندروژن (ADT) می‌گرفتند، ناهماهنگی در عوارض جانبی دیورتیکولیت مشاهده شد (۱,۲ درصد دنوزوماب، صفر درصد دارونما). شیوع دیورتیکولیت در گروه‌های درمانی در زنان یائسه یا مردان مبتلا به اوستئوپوروزیس و در زنانی که تحت درمان مهار کننده آروماتاز برای سرطان سینه غیر متاستاتیک هستند قابل مقایسه است.

واکنش‌های حساسیت بیش از حد مرتبط

به دارو

در شرایط بعد از بازاریابی، موارد نادر از حساسیت بیش از حد مرتبط به دارو، شامل راش، کهیر، تورم صورت، اریتم، و واکنش‌های آنافیلاکتیک در بیماران دریافت‌کننده پرولیا گزارش شده است.

■ درد عضلانی اسکلتی

درد عضلانی اسکلتی، از جمله موارد شدید، در بیماران دریافت‌کننده پرولیا در شرایط بعد از بازاریابی گزارش شده است. در کارآزمایی‌های بالینی، درد عضلانی اسکلتی در هر دو گروه دنوزوماب و دارونما خیلی شایع بود. درد عضلانی اسکلتی منجر به قطع درمان در مطالعه غیرمعمول بود.

■ بثورات دارویی لیکنویدی

بثورات دارویی لیکنویدی (از قبیل واکنش‌های شبه لیکن پلان) در شرایط بعد از بازاریابی در بیماران گزارش شده است.

■ سایر جمعیت‌های خاص

وجود ندارد. دنوزوماب در مطالعات بالینی با استفاده از مقادیر حداکثر ۱۸۰ میلی‌گرم هر ۴ هفته تجویز شده است (مقادیر تجمعی تا ۱,۰۸۰ mg طی ۶ ماه)، و هیچ واکنش نامطلوب اضافی مشاهده نشده است.

۵. خصوصیات فارماکولوژیک

۵,۱ خصوصیات فارماکودینامیک

گروه فارماکوتراپوتیک: داروهایی برای درمان بیماری‌های استخوانی - سایر داروهای موثر بر ساختار استخوان و مینرالیزیشن، ATC code: M05BX04

کاهش در فاصله مقادیر مصرف. در پایان هر فاصله مقدار مصرف، کاهش CTX از حداکثر کاهش ۸۷% \geq به حدود ۴۵% \geq (محدوده ۸۰-۴۵ درصد) تا حدی کاهش یافت، که نشان دهنده برگشت‌پذیری اثرات پرولیا در بازسازی استخوان پس از کاهش سطح سرمی است. این اثرات با ادامه درمان پایدار ماند. شاخص‌های ترن‌اور استخوان به‌طور کلی طی ۹ ماه پس از آخرین نوبت مصرف به سطح قبل از درمان، رسیدند. پس از شروع مجدد، کاهش در CTX توسط دنوزوماب مشابه موارد مشاهده شده در بیمارانی بود که درمان اولیه دنوزوماب را آغاز می‌کردند.

■ مکانیسم عمل

دنوزوماب یک آنتی بادی منوکلونال انسانی است (IgG2) که با میل و ویژگی بالا به RANKL هدف گرفته، متصل می‌شود و از فعال شدن گیرنده آن، RANK، روی سطح پیش‌سازهای اوستئوکلست و اوستئوکلاست‌ها جلوگیری می‌کند. جلوگیری از تعامل RANKL/RANK مانع از تشکیل اوستئوکلاست، عملکرد و بقای آن می‌شود، در نتیجه رزورپشن در استخوان کورتیکال و ترابوکال را کاهش می‌دهد.

■ ایمونوزئوسیسته

در مطالعات بالینی، آنتی بادی‌های خنثی کننده برای دنوزوماب مشاهده نشده است. با استفاده از روش ایمنی سنجی حساس کمتر از ۱ درصد از بیماران درمان شده با دنوزوماب تا ۵ سال از نظر وجود آنتی بادی‌های اتصال دهنده غیر خنثی کننده بدون هیچ شواهدی از تغییر فارماکوکینتیک، سمیت، یا پاسخ بالینی، آزمایش مثبت داشتند.

■ اثرات فارماکودینامیک

درمان با پرولیا میزان ترن‌اور استخوان را به سرعت کاهش داد، مارکر سرمی رزورپشن استخوان تیپ (CTX) C-telopeptides 1 به کمترین میزان طی سه روز رسید (کاهش ۸۵ درصد)، با حفظ

اثربخشی و ایمنی بالینی در زنان یائسه مبتلا به اوستئوپوروزیس

اثربخشی و ایمنی دنوزوماب با تجویز هر ۶ ماه یک‌بار به مدت ۳ سال در زنان یائسه (۷,۸۰۸ زن ۹۱-۶۰ ساله که ۲۳,۶ درصد آنها شکستگی‌های مهره‌ای شایع داشتند) با T-score دانسیته مینرال استخوان پایه (BMD) ستون فقرات کمر یا توتال هیپ بین ۲,۵- و ۴,۰- و میانگین

در یک آنالیز post-hoc در زنان < ۷۵ سال، ۶۲ درصد کاهش خطر نسبی با پرولیا (۱,۴) درصد کاهش خطر مطلق، ($p < 0.01$) مشاهده شد.

■ تاثیر بر تمام شکستگی های بالینی

پرولیا به طور قابل توجهی شکستگی را در تمام انواع / گروه های شکستگی کاهش داد (جدول ۳ را ببینید).

در زنان با $BMD \leq -2.5$ گردن فمور پایه، پرولیا خطر شکستگی غیرمهره ای را کاهش داد (۳۵) درصد کاهش خطر نسبی، ۱,۴ درصد کاهش خطر مطلق، ($P < 0.001$ ، آنالیز اکتشافی).

کاهش در بروز شکستگی های جدید مهره ای،

احتمال شکستگی مطلق ۱۰ ساله ۱۸,۶۰ درصد (دهک ها: ۷/۹-۳۲/۴ درصد) برای شکستگی عمده اوستئوپورزیس و ۷,۲۲ درصد (دهک ها: ۱/۴-۱۴/۹ درصد) برای شکستگی هیپ، مورد بررسی قرار گرفت. زنان مبتلا به سایر بیماری ها یا کسانی که تحت درمان های بودند که بر استخوان تاثیر داشت، از این مطالعه خارج شدند. زنان روزانه (حداقل ۱۰۰۰ mg)، مکمل کلسیم، (و حداقل ۴۰۰ IU) ویتامین D دریافت می کردند.

■ تاثیر بر شکستگی های مهره

پرولیا به طور قابل توجهی خطر شکستگی های جدید مهره را در ۱، ۲ و ۳ سال کاهش می دهد ($P < 0.05$) (جدول ۲ را ببینید).

جدول ۲. اثر پرولیا بر خطر شکستگی های جدید مهره

	نسبت زنان دچار شکستگی (%)	نسبت زنان دچار شکستگی (%)	کاهش خطر مطلق (%)	کاهش خطر نسبی (%)
	دارونما $n=3,906$	پرولیا $n=3,902$	(۹۵% CI)	(۹۵% CI)
سال ۱-۰	۲,۲	۰,۹	۱,۴ (۰,۸, ۱,۹)	۶۱ (۴۲, ۷۴)**
سال ۲-۰	۵,۰	۱,۴	۳,۵ (۲,۷, ۴,۳)	۷۱ (۶۱, ۷۹)**
سال ۳-۰	۷,۲	۲,۳	۴,۸ (۳,۹, ۵,۸)	۶۸ (۵۹, ۷۴)*

* $p < 0.0001$

** $p < 0.00001$ - آنالیز اکتشافی

شکستگی های هیپ و شکستگی های غیرمهره ای توسط پرولیا بیش از ۳ سال بدون توجه به ۱۰ سال خطر شکستگی پایه ثابت بود.

■ تاثیر بر تراکم مواد معدنی استخوان (BMD)

پرولیا به طور قابل توجهی BMD را در تمام

■ تاثیر بر شکستگی های هیپ

پرولیا ۴۰ درصد کاهش نسبی (۰,۵) درصد کاهش خطر مطلق) در خطر شکستگی هیپ طی سه سال را نشان داد ($p < 0.05$). بروز شکستگی هیپ در گروه دارونما ۱,۲ درصد در مقایسه با ۰,۷ درصد در گروه پرولیا در ۳ سال بود.

جدول ۳. اثر پرولیا بر خطر شکستگی‌های بالینی طی ۳ سال

	نسبت زنان دچار شکستگی (%) دارونما n = ۳,۹۰۶	نسبت زنان دچار شکستگی (%) پرولیا n = ۳,۹۰۲	کاهش خطر مطلق (%) (% ۹۵ CI)	کاهش خطر نسبی (%) (% ۹۵ CI)
هر شکستگی بالینی ^۱	۱۰,۲	۷,۲	۲,۹ (۱,۶,۴,۲)	۳۰ (۱۹,۴۱)***
شکستگی بالینی مهره	۲,۶	۰,۸	۱,۸ (۱,۲,۲,۴)	۶۹ (۵۳,۸۰)***
شکستگی بالینی غیر-مهره ^۲	۸,۰	۶,۵	۱,۵ (۰,۳,۲,۷)	۲۰ (۵,۳۳)**
شکستگی عمده غیر-مهره ^۲	۶,۴	۵,۲	۱,۲ (۰,۱,۲,۲)	۲۰ (۳,۳۴)*
شکستگی عمده اوستئوپوروزیس ^۲	۸,۰	۵,۳	۲,۷ (۱,۶,۳,۹)	۳۵ (۲۲,۴۵)***

*p ≤ 0.05;

**p = 0.0106 (secondary endpoint included in multiplicity adjustment),

***p ≤ 0.0001

در مجموع ۴,۵۵۰ زن (۲,۳۴۳ پرولیا و ۲,۲۰۷ دارونما) که بیشتر از یک دوز از فرآورده تحقیقاتی در مطالعه محوری توضیح داده شده در بالا را از دست نداده بودند و ویژگی ۳۶ ماهه مطالعه را تکمیل کردند، موافقت کردند که در مطالعه ۷ ساله، چند ملیتی، چند مرکزی، برچسب باز، single-arm extention برای ارزیابی طولانی‌مدت ایمنی و اثربخشی پرولیا ثبت نام کنند. تمام زنان این مطالعه گسترده شده هر ۶ ماه ۶۰ میلی گرم پرولیا و همین طور روزانه حداقل ۱ گرم کلسیم و حداقل ۴۰۰ IU ویتامین D دریافت می‌کردند. در مجموع ۲,۶۲۶ نفر (۵۸ درصد از زنان مطالعه گسترش یافته یعنی ۳۴ درصد از زنان مطالعه محوری) مطالعه گسترده را به پایان رساندند.

در بیمارانی که تا ۱۰ سال با پرولیا تحت درمان بودند، BMD پایه (baseline) مطالعه محوری ۲۱,۷ درصد در ستون فقرات کمر، ۹,۲ درصد در توتال هیپ، ۹,۰ درصد در گردن femور، ۱۳,۰ درصد

سایت‌های بالینی اندازه‌گیری شده، در برابر دارونما در ۱, ۲ و ۳ سال افزایش داد. پرولیا BMD را تا ۹,۲ درصد در ستون فقرات کمر، ۶,۰ درصد در توتال هیپ، ۴,۸ درصد در گردن femور، ۷,۹ درصد در تروکانتر هیپ، ۳,۵ درصد در ثلث دیستال رادیوس و ۴,۱ درصد در کل بدن بیش از ۳ سال (P < 0.0001 همه) افزایش داد.

در مطالعات بالینی بررسی اثرات قطع پرولیا، BMD تقریباً به سطوح قبل از درمان بازگشت و در مدت ۱۸ ماه بعد از آخرین مقدار مصرف بالاتر از دارونما باقی ماند. این داده‌ها نشان می‌دهد که ادامه درمان با پرولیا برای حفظ اثر فرآورده دارویی مورد نیاز است. شروع مجدد پرولیا منجر به افزایش BMD مانند آنچه در ابتدا پرولیا تجویز می‌شود، گردید.

■ مطالعه گسترش یافته برچسب باز در درمان اوستئوپوروزیس یا نئگی

ماه افزایش داد: ۴,۸ درصد در ستون فقرات کمر، ۲,۰ درصد در توتال هیپ، ۲,۲ درصد در گردن Femur، ۲,۳ درصد در تروکانتر هیپ، و ۰,۹ درصد در ثلث دیستال رادیوس ($P < 0.05$ همه). پرولیا BMD ستون فقرات کمر را نسبت به پایه در ۹۴,۷ درصد از مردان در ۱ سال افزایش داد. افزایش قابل توجهی در BMD ستون فقرات کمر، توتال هیپ، گردن Femur و تروکانتر هیپ طی ۶ ماه مشاهده شد ($p < 0,0001$).

■ بافت شناسی استخوان در زنان یائسه و مردان مبتلا به اوستئوپوروز

بافت شناسی استخوان در ۶۲ زن یائسه مبتلا به اوستئوپوروز یا با توده استخوانی کم که به درمان‌های اوستئوپوروز بی‌تجربه بودند یا از درمان قبلی با آلدرونیت منتقل شده بودند، بعد از ۳-۱ سال درمان با پرولیا مورد ارزیابی قرار گرفت. پنجاه و نه زن در مطالعه جانبی بیوپسی استخوان در ماه ۲۴ ($n=41$) و/یا در ماه ۸۴ ($n=22$) مطالعه گسترش یافته در زنان یائسه مبتلا به اوستئوپوروز شرکت کردند. بافت شناسی استخوان همچنین در ۱۷ مرد مبتلا به اوستئوپوروز پس از ۱ سال درمان با پرولیا مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج بیوپسی استخوان نشان داد که استخوان از ساختار و کیفیت طبیعی برخوردار است و هیچ شواهدی از نقص مینرالیزاسیون، woven bone (استخوان متغیر و بی‌نظم) یا فیبروز مغز استخوان وجود ندارد. یافته‌های هیستومورفومتری در مطالعه گسترش یافته در زنان یائسه مبتلا به اوستئوپوروز

در تروکانتر و ۲,۸ درصد در ثلث دیستال رادیوس افزایش یافت. میانگین BMD T-score ستون فقرات در پایان مطالعه ۱,۳- در بیماران تحت درمان ۱۰ ساله بود.

بروز شکستگی به عنوان یک نقطه پایان ایمنی ارزیابی شد اما به دلیل تعداد زیاد موارد قطع و طراحی برچسب باز، نمی‌توان اثربخشی در پیشگیری از شکستگی را تخمین زد. بروز تجمعی شکستگی‌های جدید مهره‌ای و غیرمهره‌ای در بیمارانی که به مدت ۱۰ سال تحت درمان با دنوزوماب باقی مانده بودند به ترتیب تقریباً ۶,۸ درصد و ۱۳,۱ درصد بود ($n=1,278$). در بیمارانی که به هر دلیلی مطالعه را کامل نکردند، میزان شکستگی بالاتری داشتند.

سیزده مورد داوری شده از اوستئونکروز فک (ONG) و دو مورد داوری شده از شکستگی آتیبیکال Femur در طول مطالعه گسترده شده اتفاق افتاد.

■ کارایی و ایمنی بالینی در مردان مبتلا به اوستئوپوروز

کارایی و ایمنی پرولیا هر ۶ ماه یک بار به مدت ۱ سال در ۲۴۲ مرد ۳۱-۸۴ ساله مورد بررسی قرار گرفت. افراد با $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ از مطالعه حذف شدند. همه مردان روزانه حداقل ۱۰۰۰ mg مکمل کلسیم و حداقل ۸۰۰ IU ویتامین D دریافت می‌کردند.

متغیر اصلی کارایی، درصد تغییر در BMD ستون فقرات کمر بود، اثر شکستگی ارزیابی نشد. پرولیا به‌طور قابل توجهی BMD را در تمام سایت‌های بالینی اندازه‌گیری شده، نسبت به دارونما در ۱۲

تروکانت هر هیپ ۱ ماه بعد از مقدار مصرف اولیه مشاهده شد.

پرولیا کاهش نسبی قابل توجه خطر شکستگی‌های جدید مهره‌ای را نشان داد: ۸۵ درصد (۱٫۶ درصد کاهش خطر مطلق) در ۱ سال، ۶۹ درصد (۲٫۲ درصد کاهش خطر مطلق) در ۲ سال و ۶۲ درصد (۲٫۴ درصد کاهش خطر مطلق) در ۳ سال ($P < 0.01$ همه).

■ اثربخشی و ایمنی بالینی در بیماران مبتلا به از دست دادن استخوان مرتبط با درمان مهار کننده آروماتاز کمکی

اثربخشی و ایمنی پرولیا هر ۶ ماه یک بار و به مدت دو سال در زنان مبتلا به سرطان سینه غیر متاستاتیک (۲۵۲ زن ۸۴-۳۵ ساله) و BMD T-score پایه بین ۱- تا ۲٫۵- در ستون فقرات کمر، توتال هیپ یا گردن فمور مورد بررسی قرار گرفت. همه زنان روزانه حداقل ۱۰۰۰ میلی‌گرم مکمل کلسیم و حداقل ۴۰۰ واحد ویتامین D دریافت می‌کردند.

متغیر اصلی اثربخشی، درصد تغییر در BMD ستون فقرات کمر بود، اثر شکستگی ارزیابی نشد. پرولیا به‌طور قابل توجهی BMD را در تمام سایت‌های بالینی اندازه‌گیری شده، نسبت به درمان با دارونما در ۲ سال افزایش داد: ۷٫۶ درصد در ستون فقرات کمر، ۴٫۷ درصد در توتال هیپ، ۳٫۶ درصد در گردن فمور، ۵٫۹ درصد در تروکانت هر هیپ، ۱٫۶ درصد در ثلث دیستال رادیوس و ۴٫۲ درصد در کل بدن ($P < 0.0001$ همه).

نشان داد که اثرات آنتی رزورپتیو پرولیا که توسط فرکانس فعال‌سازی و میزان تشکیل استخوان اندازه‌گیری می‌شود با گذشت زمان حفظ می‌شود.

■ اثربخشی و ایمنی بالینی در بیماران مبتلا به از دست دادن استخوان مرتبط با محرومیت از آندروژن

اثربخشی و ایمنی پرولیا هر ۶ ماه یکبار به مدت ۳ سال در مردان مبتلا به سرطان پروستات غیرمتاستاتیک (تائید شده از نظر بافت‌شناسی) دریافت کننده ADT مورد بررسی قرار گرفت (۱۴۶۸ مرد در سن ۹۷-۴۸) که در معرض خطر افزایش شکستگی قرار داشتند (که با سن بیش از ۷۰ سال، یا کمتر از ۷۰ سال با BMD T-score ستون فقرات کمر، توتال هیپ، یا گردن فمور کمتر از ۱٫۰- یا سابقه یک شکستگی اوستئوپورتیک تعریف می‌شود). همه مردان روزانه مکمل کلسیم (حداقل ۱۰۰۰ میلی‌گرم) و ویتامین D (حداقل ۴۰۰ IU) دریافت می‌کردند.

پرولیا به‌طور قابل توجهی BMD را در تمام سایت‌های بالینی اندازه‌گیری شده نسبت به دارونما در ۳ سال افزایش داد: ۷٫۹ درصد در ستون فقرات کمر، ۵٫۷ درصد در توتال هیپ، ۴٫۹ درصد در گردن فمور، ۶٫۹ درصد در ثلث دیستال رادیوس و ۴٫۷ درصد در تمام بدن ($P < 0.0001$ همه). در یک آنالیز آکتشافی برنامه ریزی شده آینده نگر، افزایش قابل توجهی در BMD ستون فقرات کمر، توتال هیپ، گردن فمور و

۳,۱ درصد، ریزدرونیست ۰,۸ درصد، $P < 0.001$) و ۲ سال (پرولیا ۴,۶ درصد، ریزدرونیست ۱,۵ درصد، $P < 0.001$).

علاوه براین، پرولیا درصد متوسط قابل توجه بیشتری در BMD از پایه در مقایسه با ریزدرونیست در توتال هیپ، گردن فمور و تروکانتر هیپ نشان داد.

این مطالعه برای نشان دادن تفاوت در شکستگی نبود. در ۱ سال، بروز شکستگی مهره‌ای رادیولوژیک جدید ۲,۷ درصد (دنوزوماب) در مقابل ۳,۲ درصد (ریزدرونیست) بود. بروز شکستگی غیر مهره‌ای ۴,۳ درصد (دنوزوماب) در مقابل ۲,۵ درصد (ریزدرونیست) بود. در ۲ سال، اعداد مترادف عبارت بودند از: ۱,۴ درصد در مقابل ۵,۸ درصد برای شکستگی‌های مهره‌ای رادیولوژیک جدید و ۵,۳ درصد در برابر ۳,۸ درصد برای شکستگی‌های غیرمهره‌ای بود. بیشتر شکستگی‌ها در زیر جمعیت GC-C (ادامه گلوکوکورتیکوئید) رخ داده است.

■ جمعیت کودکان

آژانس دارویی اروپا از تعهد آرایه نتایج مطالعات با پرولیا در تمام زیر مجموعه‌های جمعیت کودکان در درمان از دست دادن استخوان مرتبط با درمان سرکوب هورمون جنسی و همچنین در زیر گروه‌های جمعیت کودکان زیر ۲ سال در درمان اوستئوپورز چشم پوشی کرده است. (برای اطلاعات در مورد استفاده در کودکان به بخش پوزولوژی و روش تجویز مراجعه کنید).

■ درمان از دست دادن استخوان مرتبط با درمان سیستمیک گلوکوکورتیکوئید

اثربخشی و ایمنی پرولیا در ۷۹۵ بیمار ۲۰ تا ۹۴ ساله (۷۰ درصد زن و ۳۰ درصد مرد) تحت درمان با $\geq 7/5$ mg پردنیزولون خوراکی روزانه (یا معادل آن) مورد بررسی قرار گرفت.

دو زیر جمعیت مورد مطالعه قرار گرفت: ادامه گلوکوکورتیکوئید (روزانه $\geq 7/5$ mg پردنیزولون یا معادل آن برای ≥ 3 ماه قبل از ثبت نام در مطالعه، $n = 505$) و شروع گلوکوکورتیکوئید ($\geq 7/5$ mg) روزانه پردنیزولون یا معادل آن برای کمتر از ۳ ماه قبل از مطالعه، $n = 290$). بیماران به صورت تصادفی (۱:۱) یا ۶۰ mg پرولیا زیر جلدی هر ۶ ماه یک بار یا ۵ mg ریزدرونیست یک بار در روز (کنترل فعال) به مدت ۲ سال دریافت می‌کردند. بیماران روزانه مکمل کلسیم (حداقل ۱۰۰۰ mg) و ویتامین D (حداقل ۸۰۰ IU) دریافت می‌کردند.

تاثیر بر دانسیته مینرال استخوان (BMD)

در زیر جمعیت ادامه گلوکوکورتیکوئید، پرولیا در BMD ستون فقرات کمر در مقایسه با ریزدرونیست در ۱ سال افزایش بیشتری نشان داد (پرولیا ۳,۶ درصد، ریزدرونیست ۲,۰ درصد، $P < 0.001$) و ۲ سال (پرولیا ۴,۵ درصد، ریزدرونیست ۲,۲ درصد، $P < 0.001$). در زیر جمعیت شروع گلوکوکورتیکوئید، پرولیا افزایش بیشتری در BMD ستون فقرات کمر در مقایسه با ریزدرونیست در ۱ سال نشان داد (پرولیا

۵,۲ خصوصیات فارماکوکینتیک

■ جذب

هر ۶ ماه یک بار، هیچ گونه تجمع یا تغییر در فارماکوکینتیک دنوزوماب با گذشت زمان مشاهده نشد. فارماکوکینتیک دنوزوماب با تشکیل آنتی‌بادی‌های اتصال دهنده به دنوزوماب تحت تاثیر قرار نگرفت و در زنان و مردان مشابه بود. به نظر نمی‌رسد سن (۸۷-۲۸ سال)، نژاد و وضع بیماری (توده استخوانی کم یا اوستئوپورزیس، سرطان سینه یا پروستات) به طور قابل توجهی بر فارماکوکینتیک دنوزوماب تاثیر بگذارد. یک روند بین وزن بالاتر و قرار گرفتن در معرض کمتری بر اساس AUC و Cmax مشاهده شد. با این حال، این روند از نظر بالینی مهم تلقی نمی‌شود، زیرا اثرات فارماکوکینتیکی بر اساس شاخص‌های گردش استخوان (turnover) و افزایش BMD در طیف وسیعی از وزن بدن سازگار بود.

■ خطی/غیر خطی

در مطالعات دامنه دوز، دنوزوماب فارماکوکینتیک غیر خطی، وابسته به دوز، با کلیرانس کمتر در دوزهای با غلظت‌های بالاتر را به نمایش گذاشت، اما در مواجهه با دوزهای ۶۰ میلی‌گرم یا بیشتر افزایش تقریباً متناسب با دوز داشت.

■ اختلال کلیوی

در مطالعه‌ای روی ۵۵ بیمار با درجات مختلف از عملکرد کلیه، از جمله بیماران تحت دیالیز، میزان اختلال کلیه هیچ تاثیری بر فارماکوکینتیک دنوزوماب نداشت.

■ اختلال کبدی

هیچ مطالعه خاصی در بیماران مبتلا به اختلال

به دنبال تجویز زیر جلدی یک دوز ۱,۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، که تقریباً دوز ۶۰ میلی‌گرم تایید شده است، قرار گرفتن در معرض AUC ۷۸ درصد در مقایسه با تجویز وریدی همان دوز بود. برای یک دوز زیر جلدی ۶۰ میلی‌گرم، ماکزیمم غلظت سرمی دنوزوماب (Cmax) ۶ میکروگرم/میلی‌لیتر (دامنه ۱۷-۱ میکروگرم/میلی‌لیتر) در ۱۰ روز (دامنه ۲۸-۲ روز) اتفاق افتاد.

■ بیوترانسفورمیشن

دنوزوماب فقط از اسیدهای آمینه و کربوهیدرات‌ها (مانند ایمونوگلوبولین بدنی) تشکیل شده است و بعید است که از طریق مکانیسم‌های متابولیک کبدی حذف شود. انتظار می‌رود متابولیسم و حذف آن از مسیرهای کلیرانس ایمونوگلوبولین پیروی کند و منجر به تخریب پپتیدهای کوچک و اسیدهای آمینه جدا شود.

■ حذف

پس از Cmax، سطوح سرمی با نیمه عمر ۲۶ روز (دامنه ۵۲-۶ روز) طی ۳ ماه (دامنه ۴,۵ - ۱,۵ ماه) کاهش یافت. ۵۳ درصد از بیماران مقادیر قابل اندازه‌گیری دنوزوماب در ۶ ماه بعد از دوز را نداشتند.

با تجویز زیر جلدی مولتیپل دوزینگ ۶۰ mg

در یک مطالعه از میمون‌های سینوموگلوبوس که در طول دوره سه ماهه اول در معرض AUC تا ۹۹- برابر بالاتر از دوز انسانی (۶۰ mg هر ۶ ماه) دنوزوماب قرار داشتند، هیچ شواهدی از آسیب مادر یا جنین وجود نداشت. در این مطالعه غدد لنفاوی مورد بررسی قرار نگرفتند.

در یک مطالعه دیگر از میمون‌های سینوموگلوبوس که در طول دوره بارداری دوز دنوزوماب دریافت کردند و در معرض AUC، ۱۱۹- برابر بیشتر از دوز انسانی (۶۰ mg هر ۶ ماه) بودند، تولد نوزاد مرده و مرگ و میر پس از زایمان افزایش داشت، رشد غیرطبیعی استخوان منجر به کاهش استحکام استخوان، کاهش خون‌سازی و بدتریزی دندان، عدم وجود غدد لنفاوی محیطی و کاهش رشد نوزادان وجود داشت. هیچ سطح عوارض جانبی مشاهده شده برای اثرات تولید مثل مشخص نشده است. پس از یک دوره ۶ ماهه پس از تولد، تغییرات مربوط به استخوان بهبودی را نشان داد و هیچ تاثیری بر رویش دندان نداشت. با این حال، اثرات آن روی غدد لنفاوی و بدخیمی دندان ادامه داشت، و مینرالیزاسیون حداقل تا متوسط در چندین بافت در یک حیوان دیده شد (ارتباط با درمان نامشخص است). هیچ شواهدی از آسیب مادران قبل از زایمان وجود نداشت، اثرات نامطلوب مادر به ندرت حین زایمان رخ داد. رشد غدد پستانی مادر طبیعی بود. در مطالعات کیفیت پیش بالینی استخوان در میمون‌های تحت درمان طولانی مدت دنوزوماب، کاهش ترن آور استخوان با بهبود استحکام استخوان و هیستولوژی نرمال استخوان همراه بود. سطح کلسیم به طور گذرا کاهش یافت و سطح

کبدی انجام نشده است. به طور کلی، آنتی‌بادی‌های منوکلونال از طریق مکانیسم‌های متابولیک کبدی از بین نمی‌روند. انتظار نمی‌رود فارماکوکینتیک دنوزوماب تحت تاثیر اختلال کبدی قرار گیرد.

■ جمعیت کودکان

پروفایل فارماکوکینتیک در جمعیت کودکان ارزیابی نشده است.

۵,۳ داده‌های ایمنی پیش بالینی

در مطالعات سمیت دوز تنها و مکرر در میمون‌های سینوموگلوبوس، دوزهای دنوزوماب منجر به ایجاد ۱۰۰ تا ۱۵۰ برابر مواجه سیستمیک بیشتر از دوزهای توصیه شده انسانی، هیچ تاثیری بر فیزیولوژی قلب و عروق، باروری زن و مرد، یا ایجاد سمیت اندام هدف خاص نداشت.

آزمایش‌های استاندارد برای بررسی پتانسیل ژنوتوکسیستی دنوزوماب ارزیابی نشده است، زیرا این آزمایشات برای این مولکول مناسب نیستند. با این حال، به علت ویژگی آن بعید است که دنوزوماب پتانسیلی برای سمیت ژنی داشته باشد. پتانسیل کارسینوژنیک دنوزوماب در مطالعات طولانی مدت حیوانی ارزیابی نشده است.

در مطالعات پیش بالینی انجام شده در موش‌های ناک اوت (دستکاری ژنتیک شده) فاقد RANK یا RANKL، اختلال در تشکیل غدد لنفاوی در جنین مشاهده شد. عدم شیر دهی به علت مهار بلوغ غده پستانی (رشد غده lobulo-alveolar در دوران بارداری) نیز در موش‌های ناک اوت فاقد RANK یا RANKL مشاهده شد.

هورمون پاراتیروئید در میمون‌های اواریکتومی شده تحت درمان با دنوزوماب به صورت گذرا افزایش یافت.

در موش‌های نر دستکاری شده ژنتیکی برای بیان huRANKL (موش‌های ناک اوت)، که تحت شکستگی ترانس کورتیکال قرار گرفتند، دنوزوماب در برداشتن غضروف و بازسازی کالوس شکستگی در مقایسه با کنترل (شاهد) تاخیر ایجاد کرد، اما قدرت بیومکانیکی تحت تاثیر منفی قرار نگرفت.

موش ناک اوت فاقد RANK یا RANKL باعث کاهش وزن، کاهش رشد استخوان و عدم رویش دندان می‌شود. در موش‌های نوزاد، مهار RANKL (هدف از درمان با دنوزوماب) با دوزهای بالا از یک ساختار osteoprotegerin متصل به OPG-Fc) با مهار رشد استخوان و رویش دندان همراه بود. وقتی دوزینگ با مهار کننده‌های RANKL قطع شد، این تغییرات در این مدل تا حدی برگشت پذیر بود. پستانداران بالغ با دوز دنوزوماب ۲۷ و ۱۵۰ برابر مواجه بالینی (دوز ۱۰ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم) صفحات رشد غیر طبیعی داشتند. بنابراین، درمان با دنوزوماب ممکن است رشد استخوان در کودکان با صفحات رشد باز را مختل کند و ممکن است رویش دندان را مهار کند.

۶. مشخصات دارویی

۶,۱ فهرست اکسیپیان‌ها

استیک اسید، گلاسیال*
سدیم هیدروکساید (برای تنظیم pH)*

سوربیتول (E420)

پلی سوربات ۲۰

آب برای تزریق

* بافر استات که از مخلوط استیک اسید با سدیم هیدروکساید تشکیل می‌شود.

۶,۲ ناسازگاری

در غیاب مطالعات سازگاری، این فرآورده دارویی نباید با سایر فرآورده‌های دارویی مخلوط شود.

۶,۳ ماندگاری (shelf life)

۳ سال

پس از خارج شدن از یخچال، پرولیا ممکن است در دمای اتاق (تا ۲۵°C) تا ۳۰ روز در ظرف اصلی نگهداری شود. باید در این مدت ۳۰ روز استفاده شود.

۶,۴ اقدامات احتیاطی ویژه برای نگهداری

در یخچال (۸°C - ۲°C) نگهداری کنید

منجمد نشود

ظرف نگهدارنده دارو را در کارتن خارجی نگهدارید تا از نور محافظت شود.

۶,۵ ماهیت و محتوای ظرف نگهدارنده

یک میلی لیتر محلول در یک سرنگ از پیش پر شده یک بار مصرف ساخته شده از شیشه تیپ ۱ با سوزن ضد زنگ شماره ۲۷، با یا بدون محافظ سوزن.

پوشش سوزن سرنگ از پیش پر شده حاوی

تغییر کرده، از تزریق آن خودداری کنید.

✧ تکان ندهید

برای جلوگیری از ناراحتی محل تزریق، بگذارید سرنگ از قبل پر شده پیش از تزریق به دمای اتاق (تا ۲۵°C) برسد و به آرامی تزریق کنید

✧ تمام محتوای سرنگ را تزریق کنید

هر گونه محصول دارویی یا مواد زائد استفاده نشده باید مطابق الزامات محلی دفع شود.

۷. دارنده مجوز بازاریابی

Amgen Europe B.V. ، هلند

لاستیک طبیعی خشک است، که از مشتقات لاتکس می باشد.

اندازه بسته بندی یک سرنگ از قبل پر شده، به صورت بلیستر (سرنگ از پیش پر شده با یا بدون محافظ سوزن) یا بسته بندی بلیستر نشده (سرنگ از پیش پر شده فقط بدون محافظ سوزن) عرضه می شود.

ممکن است همه سایزهای بسته بندی به بازار ارایه نشوند.

۶,۶ اقدامات احتیاطی ویژه برای دفع و

سایر کارها

✧ قبل از تجویز، محلول باید بررسی شود. اگر محلولی دارای ذرات است، یا کدر است یا رنگ آن