

ReMedia

osteologie



ZAOSTŘENO

Jak na celoživotní léčbu osteoporózy?

Vydavatel

**MEDICAL TRIBUNE CZ**

MEDICAL TRIBUNE CZ, s.r.o.
IČ: 26158299, DIČ: CZ26158299
Radlická 37/901, 150 00 Praha 5
Czech Republic
e-mail: remedia@remedia.cz
tel.: +420 224 916 916

Šéfredaktorka odborné redakce

PhDr. Nikola Homolová Richtrová, Ph.D.
tel. +420 602 147 525
e-mail: richtrova@tribune.cz

Redakční zpracování příspěvků

PhDr. Nikola Homolová Richtrová, Ph.D.

Odborná a jazyková redakce

PharmDr. Kateřina Viktorová
e-mail: tuha@remedia.cz
Mgr. Dagmar Fousková
e-mail: fouskova@remedia.cz

Grafická úprava a obálka

David Weil, Petr Tkadlec, Barbara Fléglová,
Ivan Hořejší

Reklama a marketing

Martin Tomsa
tel.: +420 724 590 258
e-mail: tomsa@tribune.cz

Registrováno u Ministerstva kultury ČR
pod číslem MK ČR E 5372
ISSN 0862-8947
1. vydání, Praha 2022

© 2022 Medical Tribune CZ, s.r.o.

Žádná část z obsahu této publikace nesmí být kopírována a rozmnožována za účelem dalšího rozšiřování v jakémkoliv formě či jakýmkoliv způsobem, ať již mechanickým nebo elektronickým, včetně pořízování fotokopíí, nahrávek, informačních databází na magnetických nosičích, bez písemného souhlasu vlastníka autorských práv. Ke zhotovování a zaslání kopií stránek či jednotlivých článků je oprávněna pouze redakce časopisu.

Vydavatel nenese zodpovědnost za údaje a názory autorů jednotlivých článků nebo inzercí. Současně si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy článků.

Redakce při grafickém zpracování využívá podklady ze shutterstock.com

**OBSAH**

- 1 **Dlouhodobá antiresorpční léčba osteoporózy na základě klinických studií**
- 6 **Dlouhodobá léčba denosumabem na základě klinických zkušeností**
- 8 **Je změna v organizaci managementu osteoporotických pacientů nutná a reálná?**



Jak na celoživotní léčbu osteoporózy?



Ve dnech 22.–23. dubna 2022 se v Kongresovém centru Parkhotelu Plzeň konala XIV. celostátní konference sekundární osteoporózy. Jejím organizátorem byla Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP, z.s., a garantem této odborné akce docent MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., z Fakultní nemocnice Plzeň. V rámci sympozia společnosti Amgen zaměřeného na celoživotní léčbu osteoporózy zazněly příspěvky MUDr. Jana Rosy o dlouhodobé léčbě tohoto onemocnění na základě klinických studií, z pohledu klinické praxe koncipoval své sdělení docent MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D. Závěrečný příspěvek na téma potřeby změn v managementu pacientů s osteoporózou pojal profesor MUDr. Vladimír Palička, DrSc., dr. h. c., jako diskusi. Vedle již jmenovaných řečníků se této diskuse aktivně zúčastnili také například docent MUDr. Vít Zikán, Ph.D., nebo MUDr. Richard Píknr, Ph.D.

Dlouhodobá antiresorpční léčba osteoporózy na základě klinických studií

„Osteoporóza představuje chronické onemocnění a v současné době nemáme bohužel k dispozici přípravky, jehož krátkodobé nasazení by definitivně změnilo prognózu pacienta z hlediska výskytu zlomenin. Účinnost jednotlivých přípravků se po přerušení léčby liší, ale obecně lze říci, že krátkodobá antiresorpční terapie vede k rychlejšímu nebo pomalejšímu vymizení efektu.“

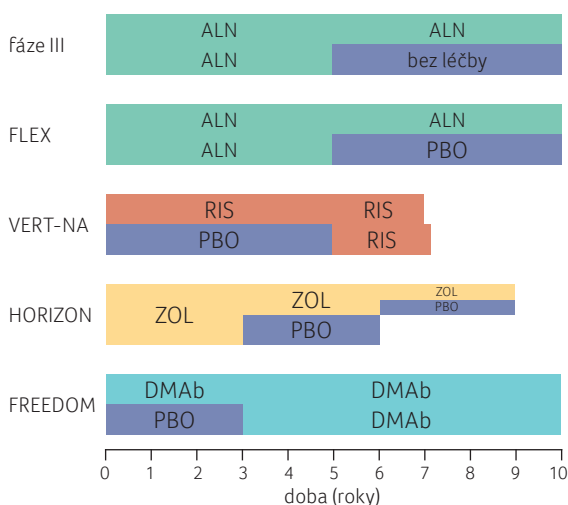
„Dlouhodobá sekvenční léčba – střídání antiresorpčního přípravku a osteoanabolika – je stále ještě hudbou budoucnosti, nemáme zatím k dispozici žádný osteoanabolický přípravek, který bychom mohli použít opakovaně,“ uvedl svůj příspěvek MUDr. Jan Rosa z Affidea Praha, s.r.o.

Jak nastavit dlouhodobou antiresorpční léčbu osteoporózy

Z uvedeného vyplývá otázka, jak léčit pacienty s osteoporózou, kteří dlouhodobou léčbu vyžadují. Lékař by měl volit takový přípravek, u něhož je prokázáno, že jeho účinnost je dlouhodobá z hlediska snížení rizika výskytu fraktur. Orientace podle parametru denzity kostního minerálu (bone mineral density, BMD) není aktuálně směřodátná [1]. Důležitá je rovněž dlouhodobá bezpečnost přípravku. A jestliže máme k dispozici dlouhodobě účinný a bezpečný lék, musíme brát ohled také na to, zda jej budou pacienti ochotni dlouhodobě užívat. Zajímá nás tedy i perzistence na léčbě (setrvávání na léčbě po doporučenou dobu).

Data z klinických studií

Přehled klinických studií zaměřených na dlouhodobou antiresorpční léčbu osteoporózy shrnuje **obrázek 1** [2–6]. Všechny



OBŘ. 1 Dlouhodobá antiresorpční léčba osteoporózy – přehled klinických studií; podle [2–6] – Bone, et al., 2004; Black, et al., 2006; Watts, et al., 2003; Black, et al., 2015; Bone, et al., 2017.

ALN – alendronát; DMAb – denosumab; PBO – placebo; RIS – risedronát; ZOL – zoledronát

ny antiresorpční přípravky indikované pro léčbu osteoporózy byly registrovány na základě tříletých klinických studií, které prokázaly snížení rizika výskytu zlomenin ve srovnání s placebem. Nejjednodušším cílem, který volí protokoly daných sledování, je výskyt zlomenin obratlových těl. Z **grafu 1** je patrné, že všechny dostupné bisfosfonáty toto kritérium splnily [7–12]. Bisfosfonáty registrované v České republice, tedy alendronát, risedronát a kyselina zoledronová, mají alespoň jednu klinickou studii, v jejímž rámci byla prokázána redukce výskytu zlomenin proximálního konce kosti stehenní při užívání aktivní léčby ve srovnání s placebem [13].

Studie FREEDOM s denosumabem

V některých sledováních byla doložena určitá redukce, která však nedosáhla statistické významnosti. Statistické signifikance bylo dosaženo vesměs ve studiích, kde byl zachycen vyšší výskyt zlomenin – to znamená, že do nich byli zařazeni pacienti rizikovější z hlediska zlomeniny proximálního femuru. Určitou výjimkou z tohoto pravidla – tedy potřeby rizikovější populace, aby bylo prokázáno snížení rizika výskytu zlomenin proximálního femuru při léčbě – je studie FREEDOM s denosumabem. V tomto klinickém sledování byl výskyt zlomeniny proximálního femuru v placebové skupině velmi nízký (1,2 %), a přesto studie doložila, že u léčených pacientů bylo riziko výskytu zlomenin proximálního femuru významně redukováno [14]. Tato diskrepance je dána etickými principy, neboť FREEDOM je ve srovnání se staršími studiemi s bisfosfonáty relativně novým klinickým hodnocením, do něž z etických důvodů nebylo možné zařadit pacienty ve vysokém riziku.

Denosumab je antiresorpčním přípravkem, u něhož se podařilo v rámci jedné klinické studie v neselektované populaci prokázat snížení rizika výskytu zlomenin obratlových těl, nevertebrálních fraktur a zlomenin proximálního konce kosti stehenní [6].

Typy uspořádání studií

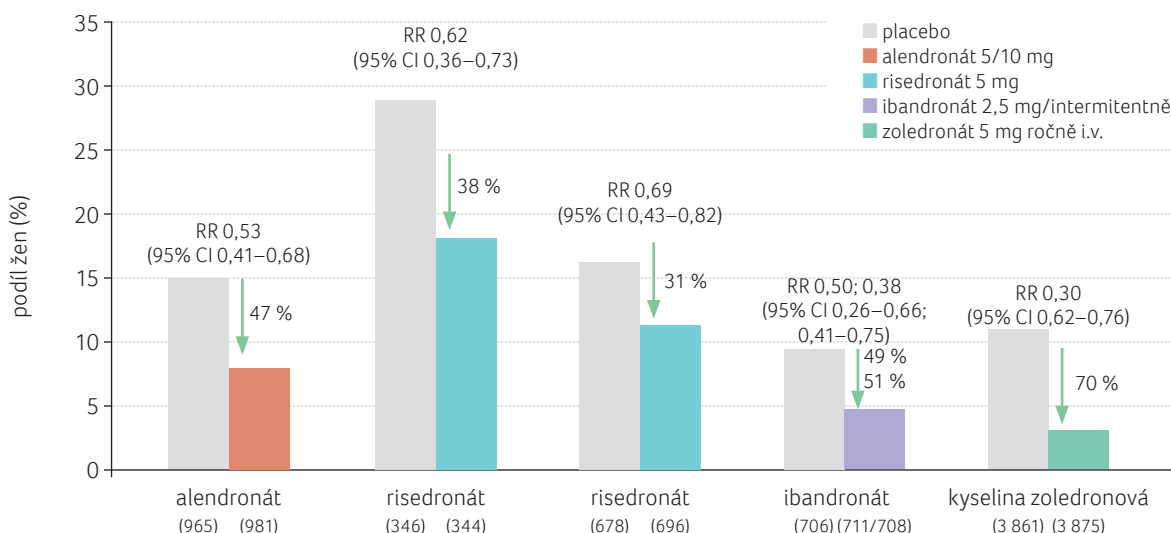
V rámci dlouhodobých dat o antiresorpční léčbě máme k dispozici dvě uspořádání studií. U prvního uspořádání (použí-

tého ve studiích s alendronátem a s kyselinou zoledronovou) dostává jedna skupina pacientů dlouhodobě studijní preparát (v případě alendronátu po dobu 10 let, v případě kyseliny zoledronové po dobu devíti let) a další skupina/skupiny nemocných, kteří jsou po určitou dobu léčeni a následně je u nich léčba přerušena, jsou pouze sledováni a užívají vápník a vitamin D. V případě alendronátu je toto schéma 10 let léčby oproti pěti letům následováno pěti lety podávání placebo; u kyseliny zoledronové tři, šest a devět let kontinuální léčby proti přerušení po třech, resp. šesti letech [2,5]. Druhé uspořádání se týká risedronátu a denosumabu a je v podstatě opačné. Jedna skupina pacientů je dlouhodobě léčena studijním přípravkem (denosumab 10 let, risedronát sedm let). Placebová skupina je po určité době (po třech letech v případě denosumabu, po pěti letech v případě risedronátu) převedena na aktivní lék a lze porovnávat incidenci fraktur v těchto dvou větvích studie [4].

Alendronát, risedronát a kyselina zoledronová

Studie FLEX s alendronátem sledovala výskyt jednotlivých typů zlomenin (fraktury obratle, vertebrální zlomeniny, fraktury proximálního femuru) u pacientů, kteří dostávali pět let alendronát a poté byli pět let bez léčby. To je situace běžná v klinické praxi a můžeme srovnávat výskyt fraktur v této skupině s výskytem fraktur ve skupině pacientů, kteří dostávali alendronát kontinuálně po dobu 10 let. Výskyt nevertebrálních zlomenin a zejména zlomenin proximálního femuru po 10 letech sledování byl stejný bez ohledu na to, zda pacient dostával kontinuálně 10 let alendronát, nebo jej užíval po dobu pěti let a poté byl bez léčby. Významně redukován byl vlivem desetileté nepřerušené léčby alendronátem pouze výskyt zlomenin obratlových těl [3].

Obdobná situace vyplývá rovněž z extenze studie HORIZON s kyselinou zoledronovou [5]. Co se týče klinických fraktur (tedy všech symptomatických zlomenin), devítiletá léčba kyselinou zoledronovou – devět aplikací v ročních intervalech – nevedla k nižší incidenci zlomenin ve srovnání s šesti aplikacemi následovanými třemi lety podávání placebo



Postmenopauzální ženy s prevalentní zlomeninou obratle – tři roky léčby.

Nejde o přímé srovnání.

GRAF 1 Snížení rizika vzniku nových zlomenin obratlů léčbou dostupnými bisfosfonáty (kumulativní riziko zlomeniny); podle [7–12] – Black, et al., 1996; Reginster, et al., 2000; Harris, et al., 1999; Delmas, et al., 2004; Black, et al., 2007; Cummings, et al., 1998.

CI – interval spolehlivosti, confidence interval; i.v. – intravenózně; RR – relativní riziko, relative risk

u klinických zlomenin. V případě zlomenin obratlových těl je stejný výsledek jako ve studiích s alendronátem. Devítiletá léčba vedla k nižšímu výskytu zlomenin obratlových těl než léčba, která byla přerušena po šesti letech. Co se týče nevertebrálních fraktur nebo klinických zlomenin jako celku, nemá dlouhodobá léčba smysl ve srovnání s léčbou přerušenu po třech, pěti nebo šesti letech.

Ve studii FLEX bylo mimo jiné hodnoceno i riziko nevertebrálních zlomenin dle BMD krčku femuru [15]. V celém souboru nebylo dosaženo významného snížení rizika výskytu nevertebrálních zlomenin při kontinuální desetileté léčbě, ale u pacientů s nižším BMD tento efekt nabýval statistické významnosti a u pacientů, kteří měli hodnotu BMD proximálního femuru v pásmu osteoporózy po pěti letech, byla po kontinuální desetileté léčbě konstatována významná redukce rizika výskytu nevertebrálních fraktur. Hodnota BMD krčku femuru podmiňuje riziko vzniku nevertebrálních zlomenin. Tento fakt se promítl také do doporučení, která mimo jiné ze studie FLEX vycházejí.

Ve studii VERT-MN skupina pacientů dostávala risedronát až po dobu sedmi let [4]. V prvních třech, resp. pěti letech byla zaznamenána výrazná účinnost na snížení výskytu zlomenin obratlových těl oproti placebu. Placebová skupina byla po pěti letech převedena na účinnou látku a došlo k poklesu na úroveň incidence fraktur z dlouhodobě léčené skupiny. V průběhu studie se úplně rozpadla randomizace, studii dokončilo pouze 17 % původně zařazených pacientů. Co se týče výskytu nevertebrálních zlomenin, resp. účinnosti risedronátu na nevertebrální fraktury při dlouhodobé léčbě, nemáme k dispozici žádná data. A stejně tak nejsou k dispozici data o dlouhodobé účinnosti ibandronátu na výskyt zlomenin.

Přerušeni antiresorpční léčby

Retrospektivní databázová analýza z Německa zpětně zkoumala dobu bez zlomeniny u léčených pacientů po přerušení terapie bisfosfonáty oproti pacientům, kteří pokračovali v léčbě [16]. Předcházející léčba trvala 3–5 let a do analýzy byly zahrnuty všechny dostupné bisfosfonáty. Přerušeni léčby vede k vyšší pravděpodobnosti výskytu zlomeniny po třech,

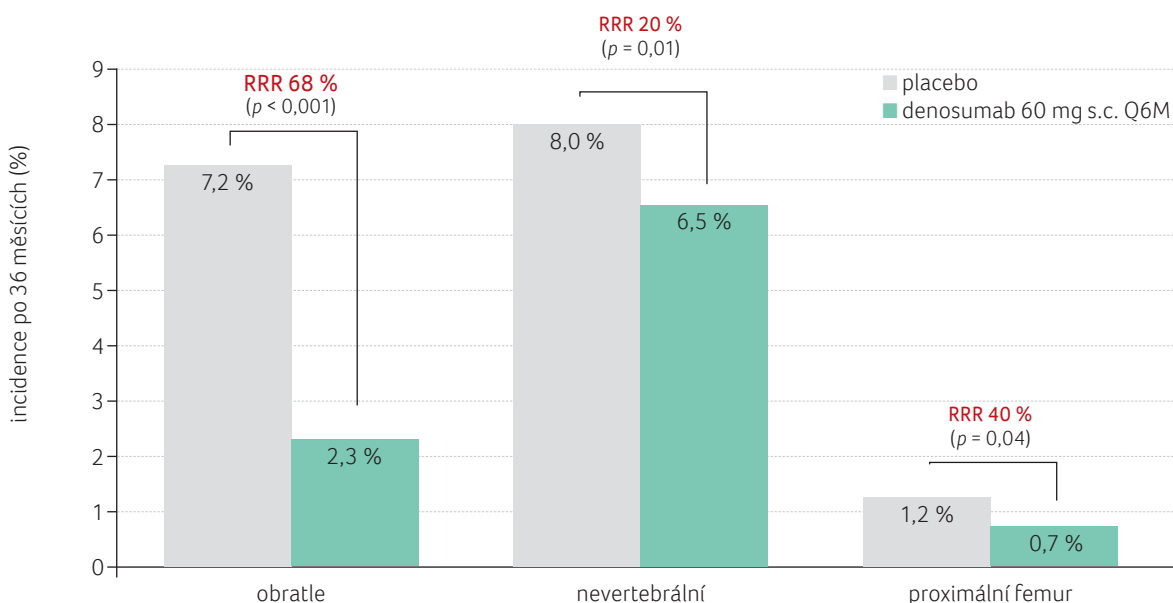
resp. pěti letech terapie těmito přípravky. „Zdá se, že nůžky se začínají rozevírat zhruba po 1,5–2 letech přerušeni léčby,“ komentoval výsledky analýzy MUDr. Rosa. Za nevýhodu tohoto výzkumu přednášející považuje, že jednotlivé přípravky nejsou hodnoceny zvlášť, neboť se od sebe významně odlišují v mechanismu působení.

Jaká doporučení vyplývají z klinických dat

Pro klinickou praxi je důležité zjištění, že efekt léčby bisfosfonáty odeznívá pomalu – uvádí se 1–5 let po přerušeni léčby. Působí zde jednak individuální stav pacienta, jednak rozdíly mezi přípravky: účinek je delší u kyseliny zoledronové a alendronátu a kratší po léčbě ibandronátem a risedronátem. U pacientů, které klasifikujeme jako nemocné s nižším a středním rizikem fraktury, bychom měli zvážit přerušeni léčby po 3–5 letech. Musíme si být vědomi toho, že zhruba po dvou letech po přerušeni léčby může dojít ke vzestupu rizika výskytu zlomenin, opět s ohledem na individuální stav pacienta a typ přípravku. Obnovení léčby u pacientů v nižším a středním riziku bychom měli zvažovat při významném poklesu kostní denzity a při objevení se nového rizikového faktoru rozvoje zlomenin nebo při nové osteoporotické fraktuře, s přihlédnutím ke kontextu všech pacientových výsledků. Nemocní s vysokým rizikem vzniku fraktury jsou definováni jako pacienti, kteří mají za sebou alespoň jednu zlomeninu obratlového těla, nebo dokonce proximálního femuru, mají stále i po tříleté nebo pětileté léčbě hodnotu BMD proximálního femuru v pásmu osteoporózy, nebo jako pacienti, kteří mají jiný významný rizikový faktor vzniku zlomeniny. Tito pacienti by měli pokračovat v léčbě nad rámec tříleté nebo pětileté léčby nebo by měli být převedeni na léčbu denosumabem nebo – v případě, že to úhradové omezení povoluje – na léčbu osteoanabolickým přípravkem [2,3,5,16–20].

Dlouhodobá léčba denosumabem

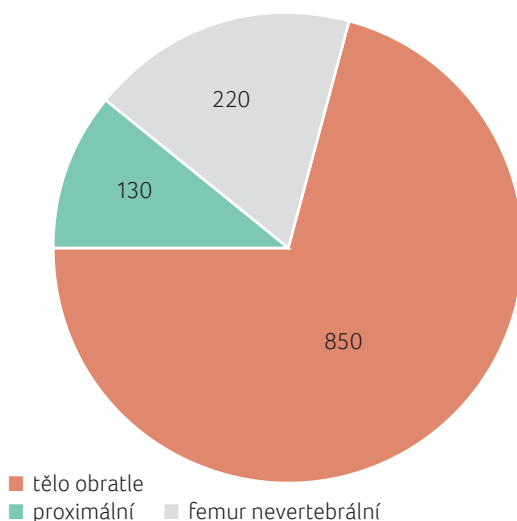
Pro dlouhodobou léčbu denosumabem jsou k dispozici data desetileté kontinuální léčby porovnávané s původní placebovou skupinou po dobu tří let, která byla převedena na léčbu účinným přípravkem na dalších sedm let [14], **graf 2**. Při apli-



GRAF 2 Snížení rizika výskytu zlomenin po třech letech léčby denosumabem ve studii FREEDOM; podle [14] – Cummings, et al., 2009.

Q6M – každých šest měsíců; RRR – snížení relativního rizika; s.c. – subkutánně

vztaženo k jedné atypické fraktuře femuru



GRAF 3 Počty zlomenin, jimž je zabráněno tříletou léčbou bisfosfonáty u pacientek s osteoporózou; podle [23] – Black, et al., 2019.

kaci denosumabu dochází k trvalým a výrazným nárůstům hodnoty BMD. U pacientů, kteří dostávali denosumab po dobu tří let, bylo oproti placebu zaznamenáno snížení incidence zlomenin obratlových těl. Tato incidence se celkem po dobu deseti let drží na velice nízké úrovni i přesto, že populace stárne a přibývají rizikové faktory vzniku zlomeniny. Dlouhodobá účinnost na redukci výskytu zlomenin obratlových těl i proximálního femuru byla při léčbě denosumabem prokázána po dobu 10 let v extenzi studie FREEDOM [6,21].

Nežádoucí účinky dlouhodobé léčby bisfosfonáty

U pacientů, kteří trpí při léčbě bisfosfonáty gastrointestinálními nežádoucími účinky nebo mají kontraindikace aplikace parenterální, je možno terapii podávat perorálně. Systémové nežádoucí účinky jsou při této léčbě relativně vzácné. Dvěma nejdiskutovanějšími nejzávažnějšími nežádoucími účinky dlouhodobé antiresorpční léčby jsou atypická fraktura femuru a osteonekróza čelisti. Data ze švédské databáze ukazují nárůst rizika vzniku atypické zlomeniny proximálního femuru v závislosti na trvání léčby [22]. Oproti krátkodobé léčbě je toto riziko nezanedbatelné, při užívání bisfosfonátů kontinuálně narůstá s trváním léčby a skokově se zvyšuje u pacientů, kteří dostávají lék déle než čtyři roky. „Je však nutné zasadit tato zjištění do kontextu celkových přínosů a rizik dané léčby,“ zdůraznil přednášející. Z grafu 3 vyplývají počty jednotlivých typů fraktur, jimž zabráníme, pokud způsobíme jednu atypickou frakturu femuru [23]. Jestliže je léčba bisfosfonáty přerušena, riziko atypické zlomeniny femuru v průběhu prvního roku po přerušení klesá o 70 %. V tomto případě má tedy smysl léčbu bisfosfonáty přerušit

a snížit riziko vzniku atypické zlomeniny femuru u daného pacienta.

Vztah antiresorpční léčby a rozvoje osteonekrózy čelisti se diskutuje v posledních patnácti letech po publikaci dat v roce 2008 o riziku onkologického dávkování antiresorpčních léků u pacientů se skeletálními komplikacemi malignit. Zde je riziko skutečně klinické, pohybuje se mezi 1–3 % po třech letech aplikace kyseliny zoledronové, resp. zhruba ve stejné frekvenci po třech letech aplikace denosumabu v onkologické dávce 110 mg subkutánně jednou za měsíc. V rámci dat o prevalenci bisfosfonáty nebo denosumabem indukované osteonekrózy čelisti jsou zaznamenána rizika pouze v řádu tisíců [24–29]. Také v základní tříleté fázi studie FREEDOM s denosumabem nebyly pozorovány případy rozvoje osteonekrózy čelisti a atypické zlomeniny femuru. V extenzi této studie se incidence pohybovala v řádu setin [30,31].

Perzistence na antiresorpční léčbě

Do perzistence na antiresorpční léčbě se v České republice promítá také to, že uvedené léky mohou indikovat specialisté, nikoliv praktici. Jak v případě intravenózních bisfosfonátů ve srovnání s denosumabem, tak perorálních bisfosfonátů ve srovnání s denosumabem perzistence poměrně rychle klesá. Aplikace denosumabu je z hlediska perzistence výhodnější než aplikace intravenózních i perorálních bisfosfonátů, ačkoliv u perorálních bisfosfonátů je perzistence o něco vyšší [32].

Shrnutí

Dlouhodobá léčba antiresorptivy, tedy léčba delší než tři nebo pět let, je indikována u pacientů, kteří mají vyšší riziko vzniku zlomeniny. Účinnost této léčby přetrvává nejméně po dobu deseti let. Bezpečnostní profil používaných léků je vynikající – objevují se sice nežádoucí účinky, které jsou zřejmě spjaté s nadměrnou supresí kostní remodelace (osteonekróza čelisti nebo atypická fraktura femuru), avšak riziko jejich rozvoje je velice nízké. Vzhledem k tomu je vhodné identifikovat rizikové pacienty už na počátku léčby, dbát důsledně na prevenci a spolupracovat se stomatologem. V případě atypických fraktur femuru je nutné mít na paměti, že riziko – byť jakkoliv nízké – vzrůstá s dobou trvání léčby. Případům klinické atypické fraktury femuru předchází týdny či měsíce se vyskytující prodromální příznaky, navíc pokud léčbu přerušíme, riziko vzniku atypické fraktury femuru velmi rychle klesá. Po přerušení léčby bisfosfonáty a denosumabem jsou stanoveny rozdílné strategie [1].

Pracovní skupina American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) v roce 2018 v reakci na pochybnosti o bezpečnosti antiresorpční léčby ve Spojených státech amerických vypracovala analýzu, v níž ukázala absolutní riziko vybraných typů zlomenin u jednotlivých populací a míru snížení rizika při užívání bisfosfonátů [18]. Bisfosfonáty v absolutních číslech významně snižují výskyt uvedených fraktur. Kromě jiného z práce vyplývá, že riziko, že se pacient stane účastníkem dopravní nehody nebo obětí vraždy, je o několik řádů vyšší než to, že utrpí atypickou frakturu femuru nebo osteonekrózu čelisti.

Literatura

- [1] Kanis J, Harvey N, McCloskey E, et al. Correction to: Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2020; 31: 797–798.
- [2] Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for osteoporosis in Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189–1199.
- [3] Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006; 296: 2927–2938.
- [4] Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, et al. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 542–549.

- [5] Black DM, Reid IR, Cauley JA, et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2015; 30: 934–944.
- [6] Bone HG, Wagman RB, Brandi ML, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diab Endocrinol* 2017; 5: 513–523.
- [7] Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–1541.
- [8] Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11: 83–91.
- [9] Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al. Effects of Risedronate Treatment on Vertebral and Nonvertebral Fractures in Women With Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282: 1344–1352.
- [10] Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15: 792–798.
- [11] Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
- [12] Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–2082.
- [13] McClung MR, Geusens P, Miller PD, et al. Effect of Risedronate on the Risk of Hip Fracture in Elderly Women. *N Engl J Med* 2001; 344: 333–340.
- [14] Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756–765.
- [15] Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 976–982.
- [16] Mignot MA, Taisne N, Legroux I, et al. Bisphosphonate drug holidays in postmenopausal osteoporosis: effect on clinical fracture risk. *Osteoporos Int* 2017; 28: 3431–3438.
- [17] Fink HA, MacDonald R, Forte ML, et al. Long-Term Drug Therapy and Drug Discontinuations and Holidays for Osteoporosis Fracture Prevention: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2019; 171: 37–50.
- [18] Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 16–35.
- [19] Curtis JR, Saag KG, Arora T, et al. Duration of Bisphosphonate Drug Holidays and Associated Fracture Risk. *Med Care* 2020; 58: 419–426.
- [20] McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013; 126: 13–20.
- [21] Bone HG, Brandi ML, Brow JP, et al. 7letá extenze studie FREEDOM. ASBMR; Seattle, WA; October 12, 2015; #LB-1157.
- [22] Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. *Acta Orthopaedica* 2015; 86:100–107.
- [23] Black DM, Abrahamsen B, Bouxsein ML, et al. Atypical Femur Fractures: Review of Epidemiology, Relationship to Bisphosphonates, Prevention, and Clinical Management. *Endocrine Reviews* 2019; 40: 333–368.
- [24] Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 3–23.
- [25] Khan AA, Morrison A, Kendler DR, et al. Case-Based Review of Osteonecrosis of the Jaw (ONJ) and Application of the International Recommendations for Management From the International Task Force on ONJ. *J Clin Densitom* 2017; 20: 8–24.
- [26] Ullner M, Jarnbring F, Törning O, et al. Osteonecrosis of the jaw in Sweden associated with the oral use of bisphosphonate. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72: 76–82.
- [27] Svejda B, Muschitz Ch, Gruber R, et al. [Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)]. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166: 68–74.
- [28] Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 415–423.
- [29] Limones A, Miguel Sáez-Alcaide L, Angulo Díaz-Parreño S, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in cancer patients treated with denosumab VS. zoledronic acid: A systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2020; 25: e326–336.
- [30] Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, et al. Ten-year Continued Nonvertebral Fracture Reduction in Postmenopausal Osteoporosis With Denosumab Treatment. ASBMR 2017 Annual Meeting. Presentation Number: 1073.
- [31] Ferrari S, Butler PW, Kendler DL, et al. Further Nonvertebral Fracture Reduction Beyond 3 Years for Up to 10 Years of Denosumab Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 3450–3461.
- [32] Hadji P, Kyvernitakis I, Kann PH, et al. GRAND-4: the German retrospective analysis of long-term persistence in women with osteoporosis treated with bisphosphonates or denosumab. *Osteoporos Int* 2016; 27: 2967–2978.



Dlouhodobá léčba denosumabem na základě klinických zkušeností

Docent MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., (Osteocentrum, II. interní klinika, Traumacentrum, Klinika ortopedie a traumatologie pohybového ústrojí LF UK a FN Plzeň) shrnul ve své prezentaci klinické zkušenosti s léčbou denosumabem na základě několika kazuistik.

Kazuistika 1

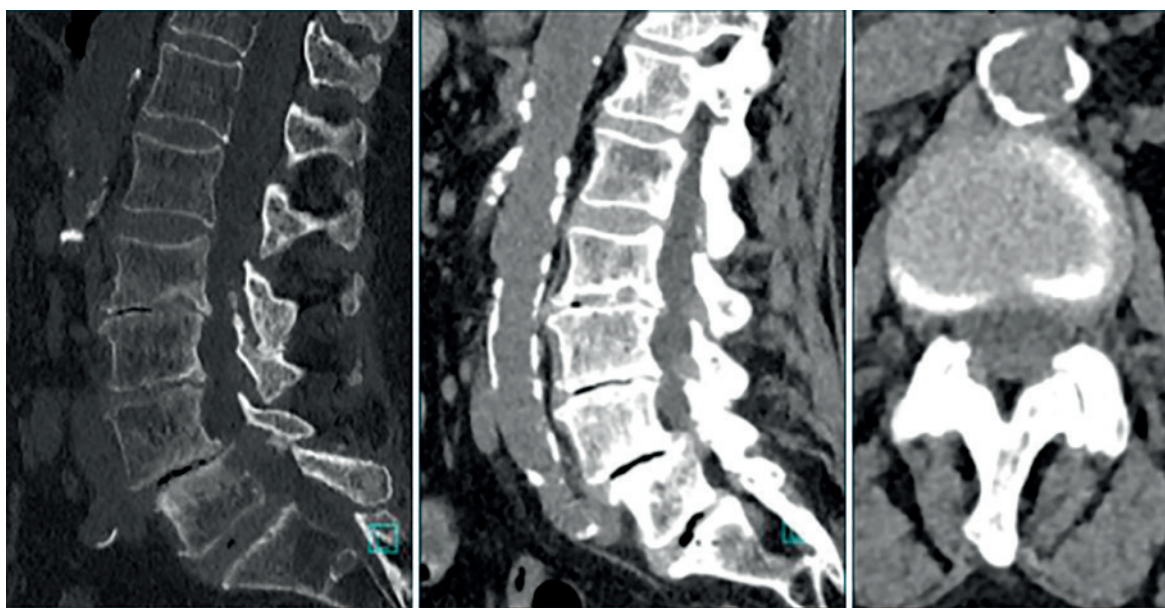
První kazuistika je typickým příkladem toho, jak k léčbě odborně přistupujeme a jak ji hodnotíme. Pacientce ze studie FREEDOM bylo v době vstupu do studie (2004) 74 let, byla bez obratlových zlomenin a po dobu jednoho roku byla léčena vápníkem a vitaminem D. Tento postup léčby vápníkem a vitaminem D volíme vždy při dokladu osteoporózy, abychom zjistili compliance s léčbou u daného pacienta. Žena trpěla osteoporózou v oblasti kyčle. V prvních třech letech studie neměla žádné zlomeniny ani se u ní nevyskytly nežádoucí účinky léčby. Z důvodu absence zlomenin při léčbě denosumabem a z důvodu vymizení předchozích bolestí bylo u pacientky pokračováno v léčbě denosumabem. Nemocná souhlasila s pokračováním v extenzi a za dalších sedm let studie ukončila úspěšně veškeré studijní procedury a nebyla hospitalizována. Po dokončení studie pacientka neměla osteoporózu v oblasti kyčelního kloubu, další podávání denosumabu bylo u ní zdůvodněno pokračováním ve stávající léčbě. Při kontrole v Osteocentru FN Plzeň v březnu 2015 nebyla na RTG hrudní ani bederní páteře zjištěna žádná kompresivní zlomenina. Na další kontrolu se pacientka dostavila až v roce 2018 po telefonické výzvě. V rámci návštěvy přiznala bolesti v oblasti kyčlí. Dále uvedla, že se doma stará o nepohyblivého manžela, kterého zvedá z předklonu, což představuje nebezpečný mechanismus, při němž často dochází k obratlovým zlomeninám. U nemocné bylo provedeno

ortopedické vyšetření a byla zjištěna koxartróza třetího stupně na pravé straně a třetího až čtvrtého stupně vlevo. Navíc měla pacientka v oblasti hlavice femuru výrazně omezenou hybnost, která činí případný pád rizikovějším. Rovněž byla u pacientky odhalena prostřednictvím RTG a poté CT vyšetřenímolistéza 2. stupně a Schmorlův uzel na obratlovém těle (obr. 1). Po upřesnění příčiny bolestí nemocná dále pokračovala v zavedené léčbě.

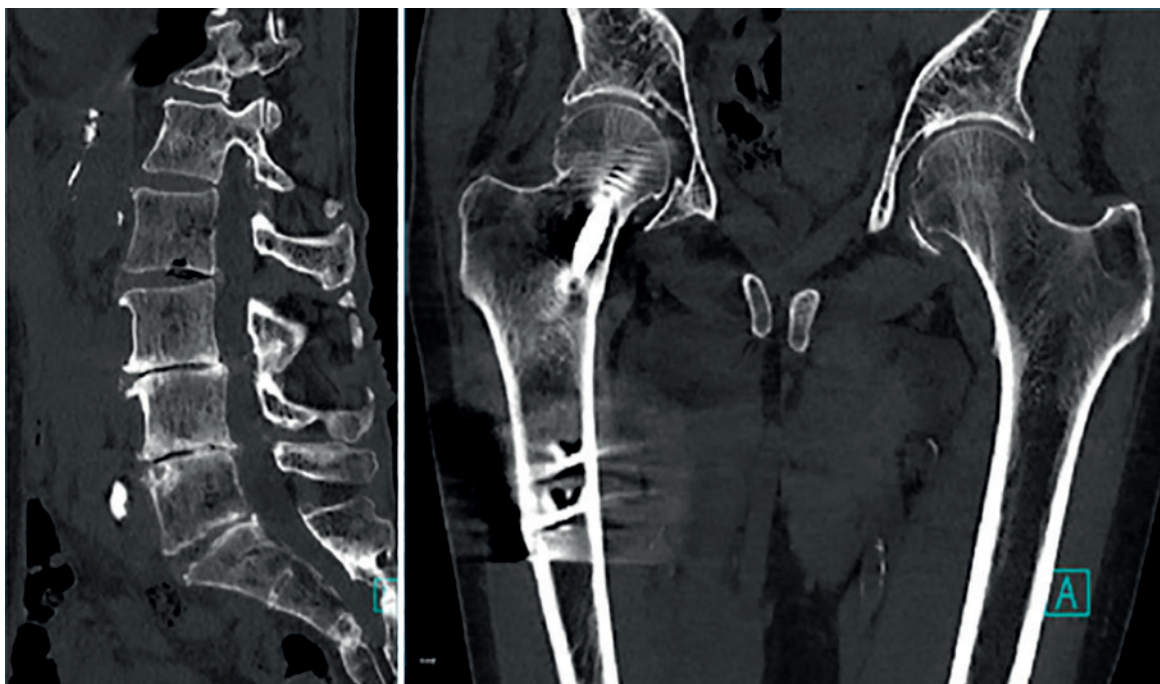
Kazuistika 2

Při zahájení léčby denosumabem provádíme RTG vyšetření, analýzu kvality kosti obratle (trabecular bone score, TBS) a analýzu struktury kyčelního kloubu (hip structure analysis, HSA) nebo CT vyšetření (výpočetní tomografie) kyčlí či LS páteře. „Při tehdejší schválené indikaci pro léčbu denosumabem (tzn. v době schválení registrace pro léčbu v ČR) byla hrazena léčba u pacientek s prokázanou osteoporotickou frakturou anebo u pacientek se selháním předchozí léčby bisfosfonáty nebo s intolerancí této terapie,“ upřesnil docent Vyskočil.

Pacientka, jejíž případ demonstrujeme, byla po subkapitální zlomenině krčku a doba podávání bisfosfonátů u ní byla velmi krátká, neboť je netolerovala a s ohledem na typ zlomeniny a délku podávání se nejednalo o atypickou frakturu femuru. Osteosyntéza byla u ženy provedena v roce 2010 a v roce 2011 byla subkapitální zlomenina krčku plně



OB. 1 CT vyšetření z roku 2018 u první pacientky – Schmorlův uzel, olistéza dvou obratlů (z archivu Kliniky zobrazovacích metod FN Plzeň).



OBR. 2 Pravidelné kontroly zobrazovacími metodami u druhé pacientky – bez zlomenin obratlových těl (z archivu Osteocentra FN Plzeň).

konsolidována. Po celou dobu podávání denosumabu byla u pacientky registrována normální hodnota kalcemie, pacientka byla pravidelně kontrolována stomatologem (během terapie podstoupila bez problémů extrakci zubu), absolvovala všechny pravidelné preventivní prohlídky včetně mamografie. Od roku 2012 je u nemocné popis neměnný a jakýkoliv negativní vliv naší léčby nebo jiné intervence u ní nebyl zachycen. Pacientka rovněž podstoupila pravidelné kontroly DXA (denzitometrické vyšetření skeletu, dual-energy X-ray absorptiometry), kde v oblasti kyčelního kloubu se stav zlepšil, v oblasti bederní páteře byly zachyceny poměrně závažné degenerativní změny (L3 a L4) aolistéza. Pacientka zůstala nadále bez zlomenin, ve stavu po osteosyntéze a krček byl plně konsolidován (**obr. 2**). „U pacientky je podstatné, že v oblasti kyčelního kloubu je adekvátní distribuce kostního minerálu a dostatečné množství kostní hmoty, na niž může denosumab pozitivně působit. Léčba denosumabem se odlišuje od ostatních právě tím, že působí na všechny čtyři kompartmenty kosti, tzn. periost, kortikální kost, endostální kost a trabekulární kost,“ vysvětlil přednášející.

Podle čeho pacienty indikujeme k podávání denosumabu?

- Denosumab je vysoce účinné antiresorptivum vzhledem k odlišnému mechanismu účinku ve srovnání s bisfosfonáty. Bisfosfonáty se selektivě vychytávají v místech největšího metabolického obrátu, kde se naváží na hydroxyapatit, a nemůže tedy dojít k pravidelnému dlouhodobému nárůstu kostní hmoty. Výhodou denosumabu je skutečnost, že zasahuje všechny čtyři kompartmenty kosti.

- Vybíráme vysoce rizikové pacienty s dostatečným množstvím kostní hmoty k docílení maximálního efektu. Jde o plán s ohledem na cíl, kterého chceme u pacienta dosáhnout, resp. kterou oblast chceme zlepšit. U denosumabu jsou doložena data, že ve všech běžných lokalizacích, kde se sleduje osteoporóza, tedy páteř, kyčelní kloub a distální předloktí, zvyšuje kostní hmotu nebo zvyšuje množství kostního minerálu.
- Cílem léčby je redukce rizika zlomenin za maximálního komfortu a bezpečnosti pacienta.
- K výběru pacienta používáme nejen klasické měření DXA, ale i TBS, HSA, ev. CT a vždy máme k dispozici i RTG.
- Nejdůležitější jsou odběr anamnézy, správná diferenciální diagnostika a monitoring léčby.

Závěrem

Na počátku léčby denosumabem je nezbytné každého pacienta informovat o rizicích, jež jsou s léčbou spojeny; z důvodu farmakokinetiky protilátky je nutno přesně dodržovat půlroční interval terapie. Nezbytná je i informace před zahájením léčby, že po léčbě denosumabem je nutná následná terapie, aby byl prospěch z léčby zafixován. Nemocný musí vědět, že pokud bude terapie přerušena, může u něj nastat postupný návrat k původním hodnotám BMD, dojde ke zvýšení markerů kostního obrátu a hrozí zvýšené riziko zlomenin. Léčba osteoporózy po přerušení terapie denosumabem musí pokračovat ještě alespoň dva roky, kontroly jsou nezbytné přibližně každých šest měsíců. Osteoporóza představuje komplexní onemocnění a nelze ji posuzovat pouze podle analýzy DXA.



Je změna v organizaci managementu osteoporotických pacientů nutná a reálná?

Jako poslední přednášející vystoupil na sympoziu profesor MUDr. Vladimír Palička, DrSc., dr. h. c., (Osteocentrum FN Hradec Králové). Příspěvek, který byl formálně veden jako diskuse, podnítil živou debatu mezi přítomnými odborníky. Její závěry naznačily, že změny v managementu pacientů s osteoporózou jsou velmi nutné a žádoucí, reálnost těchto změn ale zřejmě potvrdí až budoucí roky. Stěžejními tématy byly přerušení léčby, zohlednění věku pacientů jako přetrvávajícího rizikového faktoru pro vznik zlomenin, odlišnost reálné praxe od klinických studií, potřebnost zásadní změny doporučených postupů a komunikace osteologa s praktickým či jiným ošetřujícím lékařem v rámci následné péče o nemocného, a především individuální komplexní posouzení každého konkrétního pacienta.

Téma, jak hodnotit riziko zlomenin po léčbě, otevřel docent Vít Zikán. Položil otázku, zda terapii vysadit, nebo v ní pokračovat, jestliže u pacienta dojde po pěti letech léčby ke zlepšení a k reakci předpokládané na základě klinické studie, tedy ke zvyšování hodnoty BMD a ke snižování hodnoty kostního markeru. Které další faktory bychom měli hodnotit po pěti letech léčby?

Na uvedené otázky reagoval nejprve docent Vyskočil s tím, že je nutné posuzovat denzitometrii také z jiného pohledu než pouze podle zvyšování hodnoty BMD, která je podle něj částečně zavádějícím parametrem. Podstatný je nárůst hodnoty kostního minerálu za předpokladu, že je pacient bez

výskytu zlomeniny. Většinou je doplňována i některá zobrazovací metoda pro potvrzení, či vyloučení zlomeniny před léčbou nebo vzniku zlomeniny v průběhu léčby. Některé zobrazovací metody ukáží i distribuci kostní hmoty v příslušné měřené oblasti a ovlivňují rozhodování o délce trvání léčby spolu s přítomností či absencí ostatních rizikových faktorů. Důležitý je individuální postup u každého nemocného s předem stanoveným plánem i cílem léčby.

Profesor Palička uvedl, že žádný univerzálně použitelný nástroj v tomto případě není k dispozici, a zdůraznil, že v průběhu léčby se stále zásadněji uplatňuje rizikový faktor, jímž



je věk. I v případě, že pro nemocné s osteoporózou máme účinnou léčbu, která dokáže snížit riziko zlomeniny v průměru o 50 %, je absolutní riziko vzniku zlomeniny pacienta s rizikovým profilem a vyšší hodnotou BMD i po pěti letech léčby sníženo relativně méně, než nám ukazují klinické studie, neboť ty poměrují výsledky s placebem. Pacient tedy ani po pěti letech léčby osteoporózy není mimo riziko zlomeniny, jakkoliv se hodnota BMD zvýšila a nepřibýly jiné rizikové faktory, protože věk stále zůstává významným rizikovým kritériem.

Docent Zikán doplnil, že bude nutné promítnout tyto zkušenosti také do praktických doporučení pro praktické lékaře a další lékaře, do jejichž péče tyto pacienti přejdou. U řady nemocných zůstává vysoké riziko zlomenin i po několikaleté léčbě (např. u postmenopauzálních žen s nízkotraumatickými zlomeninami obratlů). Individuální doporučení, zda léčbu změnit, přerušit, nebo v ní pokračovat, musí vždy zahrnovat klinický kontext a posouzení rizikových faktorů zlomenin, které ovlivňují kvalitu kosti (nestačí tedy posouzení jen na základě BMD).

Doktor Richard Pikner potvrdil, že věk je skutečně klíčovým faktorem, neboť se lékaři v praxi setkávají se skupinou pacientek, které jsou vysoce rizikové ve věku 75 let a více, mají za sebou zlomeniny, a předpokládá se tedy u nich léčba dlouhodobá, v podstatě doživotní. Existuje však také druhá skupina pacientek, které prodělají osteoporotickou zlomeninu v mladším věku, po šedesátém roce, a mají hodnotu BMD -3 . Na přelomu let 2019 a 2020 byly na toto téma publikovány výsledky studie, která porovnávala uvedené pacientky po léčbě, a ukázalo se, že při hodnotách BMD přibližně -2 u nich bylo riziko zlomeniny srovnatelné s ostatní populací. Zde tedy lze uvažovat o případném přerušení léčby, protože nemocné mají před sebou dlouhou dobu dožití. „Přimlouvám se za to, abychom pro praktiky vytvořili jakési algoritmy postupu, protože zde hrozí nebezpečí zjednodušení. Zřejmě si u pacientů individuálně po prvotním vyšetření a zhodnocení rizik budeme vytvářet plán léčby, který bude jiný pro pacienta ve věku 63 let a jiný u 75letého,“ doplnil MUDr. Pikner.

Docent Vyskočil reagoval dodatkem, že na jeho pracovišti je do popisu denzitometrického vyšetření či při vlastní kontrole pacienta pro ošetřujícího lékaře uváděno, zda je indikováno pokračování v léčbě (denosumabem) a z jakého důvodu. Dlouhodobá léčba denosumabem je podložena desetiletými

daty a nejsou u tohoto přípravku zaznamenány žádné významné nežádoucí účinky.

Z bisfosfonátů má tato data pouze alendronát. S kombinovanou nebo sekvenční léčbou jsou zatím krátkodobé zkušenosti. Při předávání pacientů do péče praktickým lékařům tedy bude třeba definovat jasné následné postupy.

Navíc zde výraznou roli hraje dilema z toho, že pacienta pět let léčíme a po přerušení léčby mu oznámíme, aby se opět dostavil, až si něco zlomí, což jistě není správné medicínsky ani eticky, podotkl profesor Palička. Práci osteologa provází řada závažných otázek, které vyplývají z dramatických rozdílů mezi klinickou studií a denní praxí. Docent Zikán upozornil, že pro léčbu osteoporózy jsou používány léky, které jsou cíleny na kost, avšak v oblasti péče o pohyb a svalovou hmotu, jež jsou neméně důležité, zůstávají zatím lékaři pacientům hodně dlužni. Ztráta svalové hmoty vede jak k úbytku BMD a zhoršení kvality kosti, tak k vyššímu riziku pádů.

Osteologická doporučení podle MUDr. Rosy opomíjejí klinicky významné nuance a data z nich vyplývající jsou velice omezená. Jejich závěry je proto nutné brát s určitou rezervou; postupovat podle nich automaticky a paušálně, bez ohledu na individuální reakce pacientů nebo konkrétní přípravek, by zřejmě bylo chybné. „Myslím, že tady je ještě dost velký prostor pro to, čemu se říká *ars medicinae*,“ doplnil doktor Rosa.

Profesor Palička k probíraným tématům závěrem shrnul: Pro léčbu osteoporózy máme obrovské množství dat z klinických studií a také z denní praxe. Tato léčba je dlouhodobá, ale efektivní, snižuje riziko zlomenin dlouhodobě. Zvažujeme, zda uvedenou léčbu přerušovat a kdy nikoliv z důvodu neúčinnosti, ale z důvodu výskytu potenciálních nežádoucích účinků. Toto riziko je však minimální. Terapie osteoporózy je podle mého názoru celoživotní, protože pacienti mají určitým způsobem porušený metabolismus kosti. Zatím neznáme komplexní příčinu rozvoje osteoporózy, nejedná se tedy o kauzální léčbu v pravém slova smyslu. Měli bychom se proto snažit zamezit komplikacím, které s sebou tato choroba nese. Terapii doprovází velmi individuální pohled na to, zda na určitou dobu léčbu přerušit a v případě kterého přípravku – s ohledem na stav a rizikové faktory u konkrétního pacienta, na přidružená onemocnění, předchozí léčbu atd. Léčba osteoporózy představuje léčbu celoživotní, možná s přestávkami, možná se sekvenční terapií, možná se změnou terapie v budoucnosti.

Od věku 70 let hrazeno již v 1. linii

(i bez předchozí zlomeniny
či předchozího předlčení bisfosfonáty)¹

Pomozte jí udržet soběstačnost, chraňte její kosti přípravkem **Prolia**!



prolia
denosumab

¹ Rozhodnutí Státního ústavu pro kontrolu léčiv
sp. zn. SUKLS62864/2019 z 3.3.2020

Zkrácená informace o přípravku PROLIA

Název přípravku: Prolia 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje denosumabum 60 mg v 1 ml roztoku (60 mg/ml). **Léková forma:** Injekční roztok (injekce). **Terapeutické indikace:** Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru. Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů trpících rakovinou prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené. U mužů s rakovinou prostaty, léčených hormonální ablací, Prolia významně snižuje riziko zlomenin obratlů. Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka denosumabu je 60 mg podávaná jednorázovou podkožní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo vnější části paže. Pacienti léčení přípravkem Prolia mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta. Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (včetně denosumabu a bisfosfonátů) nebyla stanovena. **Porucha funkce ledvin a starší pacienti (≥ 65let):** není třeba dávku přípravku upravovat. U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR < 30 ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje. **Porucha funkce jater:** bezpečnost a účinnost denosumabu nebyla studována. **Pediatrická populace:** Přípravek Prolia se nemá používat u dětí ve věku do 18 let z důvodu bezpečnostních obav souvisejících se závažnou hyperkalcémií a potenciální inhibicí růstu kostí a nedostatečným prořezáváním zubů. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku. **Hypokalcémie:** Zvláštní upozornění a opatření pro použití: Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D. Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalcémie. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcémie. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (C_{cr} < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku hypokalcémie. Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalcémie. Mohou se vyskytnout kožní infekce (flegmóna) vyžadující hospitalizaci. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha. Dlouhodobá antiresorpční léčba (včetně denosumabu a bisfosfonátů) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli potlačení kostní remodelace. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta. Pacienti léčení denosumabem nemají být léčení zároveň jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí). Byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru. Během léčby denosumabem se pacientům doporučuje, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a substituční hormonální léčby (estrogen) nejsou k dispozici, potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký. Podle přechodové studie z alendronátu na denosumab předchozí léčba alendronátem neovlivnila farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu. **Těhotenství a kojení:** Přípravek Prolia se nedoporučuje podávat těhotným ženám a ženám ve fertilním věku nepoužívajícím antikoncepci. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Prolia neotěhotněly. Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Rozhodnutí, zda ustoupit od kojení či nepodávat přípravek Prolia, je třeba učinit po pečlivém zvážení poměru přínosu a rizika. **Nežádoucí účinky:** Nejčastější nežádoucí účinky (pozorované u více než jednoho pacienta z deseti) jsou muskuloskeletální bolest a bolesti končetin. Dále byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalcémie, hypersenzitivity, osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru. **Inkompatibilita:** Prolia nesmí být mísená s jinými léčivými přípravky. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2-8 °C), chraňte před mrazem a světlem, s přípravkem netřepejte. Před podáním nechte roztok ohřát na pokojovou teplotu. Jakmile je přípravek Prolia vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původním obalu a musí být použit během těchto 30 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Nizozemsko **Registrační číslo:** EU/1/10/618/003 **Datum revize textu:** 5. května 2022

Před předepsáním přípravku, se prosím seznámte s úplným zněním Souhrnu údajů o přípravku.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění u postmenopauzálních žen a u mužů s osteoporózou prokázanou celotělovým denzitometrem.

SC-CZ-AMG162-00193

URČENO PRO ODBORNOU VEŘEJNOST.
Amgen s.r.o., Klimentská 46, 11002 Praha 2
Tel.: +420 221 773 500, www.amgen.cz

CZ-PRO-0622-00002

AMGEN[®]