VIÐAUKI I

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Prolia 60 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta inniheldur 60 mg af denosumabi í 1 ml af lausn (60 mg/ml).

Denosumab er einstofna IgG2 mannamótefni sem framleitt er í spendýrafrumum (úr eggjastokkum kínverskra hamstra) með DNA raðbrigðaerfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 47 mg af sorbítóli í hverjum ml af lausn.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Tær, litlaus eða lítillega gulleit lausn.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf hjá konum og karlmönnum sem eru í aukinni hættu á beinbrotum. Prolia dregur marktækt úr hættu á samfallsbrotum í hryggjarliðum, öðrum beinbrotum og mjaðmarbrotum hjá konum eftir tíðahvörf.

Meðferð við beintapi sem tengist hormónabælingu hjá karlmönnum með blöðruhálskirtilskrabbamein sem eru í aukinni hættu á beinbrotum (sjá kafla 5.1). Hjá karlmönnum með blöðruhálskirtilskrabbamein sem fá hormónabælandi meðferð dregur Prolia marktækt úr hættu á samfallsbrotum í hryggjarliðum.

Meðferð við beintapi sem tengist langtíma altækri meðferð með sykursterum hjá fullorðnum sjúklingum sem eru í aukinni hættu á beinbrotum (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 60 mg denosumab sem gefin eru með einni inndælingu á 6 mánaða fresti undir húð á læri, kvið eða upphandlegg.

Sjúklingar verða að fá nægilega uppbót af kalsíum og D-vítamíni (sjá kafla 4.4).

Afhenda skal sjúklingum sem fá meðferð með Prolia fylgiseðilinn og áminningarkort fyrir sjúklinga.

Ekki hefur verið sýnt fram á ákjósanlegustu lengd meðferðar með lyfjum sem vinna gegn beineyðingu við beinþynningu (þ.m.t. bæði denosumab og bisfosfónöt). Meta skal þörfina á áframhaldandi meðferð reglulega út frá ávinningi og mögulegri áhætta af denosumabi fyrir hvern sjúkling, sérstaklega eftir notkun í 5 ár eða meira (sjá kafla 4.4).

Aldraðir (≥ 65 ára)
Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá öldruðum sjúklingum.

Skert nýrnastarfsemi
Ekki er þörf á aðlögun skammta hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 fyrir ráðleggingar varðandi eftirlit með kalsíumgildum).

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá sjúklingum sem fá langtíma altæka meðferð með sykursterum og hafa alvarlega skerta nýrnastarfsemi (GFR < 30 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á öryggi og verkun denosumabs hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn
Prolia á ekki að nota hjá börnum < 18 ára vegna hættunnar á alvarlegri blóðkalsíumhækkun og möguleika á hömlun á beinvexti og truflun á tanntöku (sjá kafla 4.4 og 5.3). Fyrirliggjandi upplýsingar um börn á aldrinum 2 til 17 ára eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2.

Lyfjagjöf

Til notkunar undir húð.

Lyfið skal gefið af einstaklingi sem hefur fengið viðeigandi þjálfun í inndælingartækni.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um notkun, meðhöndlun og förgun lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Blóðkalsíumlækkun (sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Kalsíum og D-vítamín uppbót

Mikilvægt er að allir sjúklingar taki inn nægilegt magn af kalsíum og D-vítamíni.

Varúðarreglur við notkun

Blóðkalsíumlækkun
Mikilvægt er að bera kennsl á þá sjúklinga sem eru í aukinni hættu á að fá blóðkalsíumlækkun. Leiðrétta verður blóðkalsíumlækkun með nægilegri inntöku kalsíums og D-vítamíns áður en meðferð hefst. Mælt er með eftirliti með kalsíumgildum fyrir hvern skammt og hjá sjúklingum sem eru útsettir fyrir blóðkalsíumlækkun, innan við tveimur vikum eftir upphafsskammt. Ef grunur er um einkenni blóðkalsíumlækkunar hjá sjúklingi meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8 fyrir einkenni) skal mæla kalsíumgildi. Hvetja skal sjúklinga til að tilkynna einkenni sem benda til blóðkalsíumlækkunar.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá verulegri blóðkalsíumlækkun með einkennum (þ.m.t. banvæn tilfelli) (sjá kafla 4.8), þar sem flest tilfelli hafa komið fram á fyrstu vikum meðferðarinnar, en getur komið fram seinna.

Samhliða meðferð með sykursterum er viðbótar áhættuþáttur fyrir blóðkalsíumlækkun.

Skert nýrnastarfsemi
Sjúklingar með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða sem eru í blóðskilun eru í aukinni hættu á að fá blóðkalsíumlækkun. Hættan á blóðkalsíumlækkun og meðfylgjandi aukning á kalkkirtlahormónaþéttni eykst eftir því sem skerðing á nýrnastarfsemi er meiri. Nægjanleg inntaka kalsíums, D-vítamíns og reglulegt eftirlit með kalsíum er sérstaklega mikilvægt hjá þessum sjúklingum, sjá hér að ofan.

Sýkingar í húð
Sjúklingar sem fá denosumab geta fengið sýkingar í húð (fyrst og fremst húðbeðsbólga) sem leiða til sjúkrahúsinnlagnar (sjá kafla 4.8). Ráðleggja skal sjúklingum að hafa samband við lækni án tafar ef þeir fá einkenni eða vísbendingar um húðbeðsbólgu.

Beindrep í kjálka
Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum beindreps í kjálka hjá sjúklingum sem fengu Prolia vegna beinþynningar (sjá kafla 4.8).

Fresta skal meðferð/nýrri meðferðarlotu hjá sjúklingum með ógróin, opin sár í mjúkvef í munni. Mælt er með tannskoðun með fyrirbyggjandi tannlækningum og einstaklingsmiðuðu mati á ávinningi og áhættu áður en meðferð með denosumabi er hafin hjá sjúklingum með áhættuþætti.

Hafa skal eftirfarandi áhættuþætti í huga þegar áhætta sjúklings á að fá beindrep í kjálka er metin:
- virkni lyfs sem hamlar beineyðingu (meiri hætta fyrir mjög virk lyf), íkomuleið (meiri hætta við inndælingu) og uppsafnaður skammtur meðferðar við beineyðingu.
- krabbamein, samhliða sjúkdómar (t.d. blóðleysi, storkukvillar, sýkingar), reykingar.
- samhliða meðferðir: barksterar, krabbameinslyfjameðferð, hemlar á æðamyndun, geislameðferð á höfði og hálsi.
- léleg tannhirða, tannvegssjúkdómar, gervitennur sem passa illa, saga um tannsjúkdóma, tannaðgerðir með inngripi (t.d. tanndráttur).

Hvetja skal alla sjúklinga til að viðhafa góða munnhirðu, fara reglulega í skoðun til tannlæknis og láta vita þegar í stað um öll einkenni frá munni eins og lausar tennur, verki eða bólgur eða sár sem gróa ekki eða útferð úr sárum meðan á meðferð með denosumabi stendur. Meðan á meðferð stendur skal einungis gera tannaðgerðir með inngripi eftir vandlega íhugun og forðast þær nálægt gjöf denosumabs.

Meðferðaráætlun sjúklinga sem fá beindrep í kjálka skal gerð með nánu samstarfi meðferðarlæknisins og tannlæknis eða munn-og kjálkaskurðlæknis með sérfræðiþekkingu á beindrepi í kjálka. Íhuga skal að hætta meðferð tímabundið þar til ástandið hefur batnað og dregið hefur úr áhættuþáttum eins og hægt er.

Beindrep í hlust
Skýrt hefur verið frá beindrepi í hlust við notkun denosumabs. Hugsanlegir áhættuþættir fyrir beindrepi í hlust eru meðal annars notkun stera og krabbameinslyfjameðferð og/eða staðbundnir áhættuþættir svo sem sýking eða áverki. Hafa skal í huga hugsanlegt beindrep í hlust hjá sjúklingum sem nota denosumab og fá einkenni frá eyra þ.m.t. langvinnar sýkingar í eyra.

Afbrigðileg brot á lærlegg
Greint hefur verið frá afbrigðilegum lærleggsbrotum hjá sjúklingum sem fá denosumab (sjá kafla 4.8). Afbrigðileg lærleggsbrot geta komið fram eftir lítinn áverka eða án áverka á undirlærleggshnút og lærleggspípu. Ákveðnar niðurstöður á röntgenmyndum eru einkennandi fyrir þessi brot. Einnig hefur verið greint frá afbrigðilegum lærleggsbrotum hjá sjúklingum sem eru með aðra sjúkdóma samhliða (t.d. D-vítamínskort, iktsýki, blóðfosfatasaskort) og við notkun ákveðinna lyfja (t.d. bisfosfónata,

sykurstera, prótónpumpuhemla). Þessi brot hafa einnig komið fram þegar ekki er verið að meðhöndla með lyfjum sem vinna gegn beineyðingu. Svipuð brot sem komið hafa fram í tengslum við bisfosfónöt eru oftast í báðum lærleggjum, því skal einnig skoða hinn lærlegginn hjá sjúklingum sem fá denosumab og hafa fengið brot á lærleggsbol. Íhuga skal að stöðva denosumab meðferð ef grunur leikur á að um afbrigðileg lærleggsbrot sé að ræða á grundvelli mats á einstaklingsbundnum ávinningi og áhættu. Brýna skal fyrir sjúklingum að greina frá öllum nýjum eða óvenjulegum verkjum í læri, mjöðm eða nára meðan á meðferð með denosumabi stendur. Sjúklinga með slík einkenni þarf að meta með tilliti til hugsanlegra lærleggsbrota.

Langtímameðferð með lyfjum sem vinna gegn beineyðingu
Langtímameðferð með lyfjum sem vinna gegn beineyðingu (þ.m.t. bæði denosumab og bisfosfónöt) getur stuðlað að aukinni hættu á aukaverkunum eins og beindrepi í kjálka og afbrigðilegum brotum á lærlegg vegna marktækrar bælingar á endurmyndun beina (sjá kafla 4.2).

Samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem innihalda denosumab
Sjúklingar sem fá denosumab eiga ekki að fá samtímis meðferð með öðrum lyfjum sem innihalda denosumab (til þess að koma í veg fyrir áhrif á bein hjá fullorðnum með meinvörp í beinum út frá æxlum).

Blóðkalsíumhækkun hjá börnum
Prolia skal ekki nota hjá börnum (< 18 ára). Greint hefur verið frá tilvikum alvarlegrar blóðkalsíumhækkunar. Í nokkrum tilfellum fylgdi bráður nýrnaskaði tilvikunum í klínískum rannsóknum.

Varnaðarorð vegna hjálparefna
Lyfið inniheldur 47 mg af sorbítóli í hverjum ml af lausn. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa).

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 60 mg, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Í rannsókn á milliverkunum hafði denosumab ekki áhrif á lyfjahvörf midazolams, sem umbrotnar fyrir tilstilli cytochrom P450 3A4 (CYP3A4). Þetta bendir til þess að denosumab hafi ekki áhrif á lyfjahvörf lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4.

Engar klínískar upplýsingar liggja fyrir um gjöf denosumabs samtímis uppbótarmeðferð með hormónum (estrógeni), hins vegar er möguleiki á milliverkun vegna lyfhrifa talinn vera lítil.

Samkvæmt rannsókn á áhrifum þess að skipta um lyf (af alendronati yfir í denosumab) hafði fyrri meðferð með alendronati hvorki áhrif á lyfjahvörf né lyfhrif denosumabs hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

<u>Meðganga</u>

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun denosumabs á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með notkun Prolia á meðgöngu eða hjá konum á barneignaraldri sem nota ekki getnaðarvarnir. Ráðleggja skal konum að verða ekki barnshafandi á meðan á meðferð með Prolia stendur og ekki í að minnsta kosti 5 mánuði eftir að henni lýkur. Líklegt er að áhrif Prolia séu meiri á öðrum og þriðja þriðjungi meðgöngu því flutningur einstofna mótefna yfir fylgju eykst með línulegum hætti eftir því sem meðgöngu vindur fram og mesta magnið berst yfir á síðasta þriðjungi.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort denosumab skilst út í brjóstamjólk. Í erfðabreyttum („knockout“) músum þar sem slökkt hefur verið á RANKL með gena fjarlægingu benda rannsóknir til þess að vöntun á RANKL (viðtaka denosumabs, sjá kafla 5.1) á meðgöngu geti truflað þroska mjólkurkirtla og leitt til skertrar mjólkurmyndunar eftir fæðingu (sjá kafla 5.3). Taka skal ákvörðun um hvort sleppa skuli brjóstagjöf eða meðferð með Prolia með tilliti til ávinnings nýburans/ungbarnsins af brjóstagjöfinni og ávinnings konunnar af meðferð með Prolia.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif denosumabs á frjósemi hjá mönnum. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á frjósemi (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Prolia hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggi notkunar lyfsins

Algengasta aukaverkunin við notkun denosumabs (kemur fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum) eru verkir í stoðkerfi og verkir í útlimum. Sjaldgæf tilfelli af húðbeðsbólgu, mjög sjaldgæf tilfelli af blóðkalsíumlækkun, ofnæmi, beindrepi í kjálka og afbrigðilegum lærleggsbrotum (sjá kafla 4.4 og kafla 4.8 - Lýsing á völdum aukaverkunum) hafa komið fram hjá sjúklingum sem nota denosumab.

Tafla með aukaverkunum

Í töflu 1 hér fyrir neðan er greint frá aukaverkunum sem greint var frá í II. og III. stigs klínískum rannsóknum á sjúklingum með beinþynningu og sjúklingum með krabbamein í brjóstum eða blöðruhálskirtli sem fengu hormónabælandi meðferð, og/eða fengnum með almennum aukaverkanatilkynningum.

Aukaverkanir eru skilgreindar á eftirfarandi hátt (sjá töflu 1): mjög algengar (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks og líffæraflokks eru aukaverkanir taldar upp eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 1. Aukaverkanir sem greint var frá hjá sjúklingum með beinþynningu og sjúklingum með brjóstakrabbamein eða blöðruhálskirtilskrabbamein sem fengu hormónabælandi meðferð

MedDRA flokkun eftir líffærum	**Tíðni**	**Aukaverkanir**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar Algengar Sjaldgæfar Sjaldgæfar Sjaldgæfar	Þvagfærasýking Sýking í efri hluta öndunarvegar Sarpbólga[1] Húðbeðsbólga[1] Sýking í eyra
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar	Lyfjaofnæmi[1] Bráðaofnæmisviðbrögð[1]
Efnaskipti og næring	Mjög sjaldgæfar	Blóðkalsíumlækkun[1]
Taugakerfi	Algengar	Settaugarbólga

MedDRA flokkun eftir líffærum	Tíðni	Aukaverkanir
Meltingarfæri	Algengar Algengar	Hægðatregða Óþægindi í kvið
Húð og undirhúð	Algengar Algengar Algengar Sjaldgæfar Koma örsjaldan fyrir	Útbrot Exem Hármissir Skæningslík lyfjaútþot[1] Ofnæmisæðabólga
Stoðkerfi og stoðvefur	Mjög algengar Mjög algengar Mjög sjaldgæfar Mjög sjaldgæfar Tíðni ekki þekkt	Verkur í útlim Verkir í stoðkerfi[1] Beindrep í kjálka[1] Afbrigðileg lærleggsbrot[1] Beindrep í hlust[2]

[1] Sjá kafla: Lýsing á völdum aukaverkunum.
[2] Sjá kafla 4.4.

Í samanlagðri greiningu á niðurstöðum allra II. stigs og III. stigs samanburðarrannsókna með lyfleysu, var greint frá inflúensulíkum einkennum með óleiðréttri tíðni 1,2% fyrir denosumab og 0,7% fyrir lyfleysu. En þó að þessi mismunur hafi komið fram við samanlagða greiningu kom hann ekki fram við lagskipta greiningu.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðkalsíumlækkun
Í tveimur klínískum III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu, hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf, varð lækkun á kalsíumþéttni í sermi hjá um það bil 0,05% (2 af 4.050) sjúklinga (minna en 1,88 mmól/l) eftir gjöf Prolia. Hvorki var greint frá lækkun kalsíumþéttni í sermi (minna en 1,88 mmól/l) í tveimur klínískum III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum sem fengu hormónabælandi meðferð né í III. stigs klínískri samanburðarrannsókn með lyfleysu hjá karlmönnum með beinþynningu.

Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum tilfellum verulegrar blóðkalsíum–lækkunar með einkennum, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá blóðkalsíumlækkun og fá denosumab, þar sem flest tilfelli koma fram á fyrstu vikum við upphaf meðferðar. Dæmi um klínísk einkenni verulegrar blóðkalsíumlækkunar með einkennum eru lenging á QT bili, kalkkrampi (tetany), flog og breytt andlegt ástand (sjá kafla 4.4). Einkenni blóðkalsíumlækkunar sem komu fram í klínískum rannsóknum á denosumab eru meðal annars náladofi eða vöðvastífleiki, vöðvakippir, krampar og sinadráttur.

Sýkingar í húð
Í klínískum III. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu var heildartíðni sýkinga í húð svipuð í hópnum sem fékk lyfleysu og hópnum sem fékk denosumab hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf (lyfleysa [1,2%, 50 af 4.041] samanborið við Prolia [1,5%, 59 af 4.050]), hjá karlmönnum með beinþynningu (lyfleysa [0,8%, 1 af 120] samanborið við Prolia [0%, 0 af 120]), hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein eða krabbamein í blöðruhálskirtli sem fengu hormónabælandi meðferð (lyfleysa [1,7%, 14 af 845] samanborið við Prolia [1,4%, 12 af 860]). Sýkingar í húð sem leiddu til sjúkrahúsinnlagnar voru skráðar hjá 0,1% (3 af 4.041) kvenna með beinþynningu eftir tíðahvörf sem fengu lyfleysu samanborið við 0,4% (16 af 4.050) kvenna sem fengu Prolia. Aðallega var um húðbeðsólgu að ræða. Tíðni sýkinga í húð sem skráðar voru sem alvarlegar aukaverkanir var svipuð í hópnum sem fékk lyfleysu (0,6%, 5 af 845) og hópnum sem fékk Prolia (0,6%, 5 af 860) í rannsóknunum á brjóstakrabbameini og krabbameini í blöðruhálskirtli.

Beindrep í kjálka
Greint hefur verið frá beindrepi í kjálka í mjög sjaldgæfum tilvikum, hjá 16 sjúklingum, í klínískum rannsóknum á beinþynningu og hjá sjúklingum með brjósta- eða blöðruhálskirtilskrabbamein sem fengu hormónabælandi meðferð, samtals 23.148 sjúklingar (sjá kafla 4.4). Þrettán þessara tilfella

beindreps í kjálka komu hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf í III. stigs framlengdu klínísku rannsókninni eftir meðferð með denosumabi í allt að 10 ár. Tíðni beindreps í kjálka var 0,04% eftir 3 ár, 0,06% eftir 5 ár og 0,44% eftir 10 ára meðferð með denosumabi. Hættan á beindrepi í kjálka jókst eftir því sem denosumab var notað lengur.

Afbrigðileg brot á lærlegg
Í klínísku beinþynningarrannsókninni var í mjög sjaldgæfum tilvikum greint frá afbrigðilegum brotum á lærlegg hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með denosumabi (sjá kafla 4.4).

Sarpbólga
Í einni klínískri III. stigs rannsókn með lyfleysu sem gerð var hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli og fengu hormónabælandi meðferð (ADT) var mismunur á tíðni sarpbólgu (1,2% denosumab, 0% lyfleysa). Tíðni sarpbólgu var sambærileg milli meðferðarhópa hjá konum sem komnar voru yfir tíðahvörf eða karlmönnum með beinþynningu og konum sem fengu meðferð með aromatasahemli við brjóstakrabbameini án meinvarpa.

Lyfjatengd ofnæmisviðbrögð
Eftir markaðssetningu hefur verið greint frá mjög sjaldgæfum lyfjatengdum ofnæmisviðbrögðum, m.a. útbrotum, ofsakláða, þrota í andliti, hörundsroða og bráðaofnæmisviðbrögðum hjá sjúklingum sem fá Prolia.

Verkir í stoðkerfi
Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá verkjum í stoðkerfi, þar á meðal alvarlegum tilfellum, hjá sjúklingum sem fá Prolia. Í klínískum rannsóknum voru verkir í stoðkerfi mjög algengir bæði hjá þeim sem fengu denosumab og lyfleysu. Sjaldgæft var að verkir í stoðkerfi leiddu til þess að meðferð í rannsókn var hætt.

Skæningslík lyfjaútþot
Greint hefur verið frá skæningslíkum lyfjaútþotum (t.d. flatskæningslíkum viðbrögðum) hjá sjúklingum eftir markaðssetningu.

Aðrir sérstakir hópar

Börn
Prolia skal ekki nota hjá börnum (< 18 ára). Greint hefur verið frá tilvikum alvarlegrar blóðkalsíumhækkunar (sjá kafla 5.1). Í nokkrum tilfellum fylgdi bráður nýrnaskaði tilvikunum í klínískum rannsóknum.

Skert nýrnastarfsemi
Í klínískum rannsóknum var meiri hætta á blóðkalsíumlækkun hjá sjúklingum sem voru með verulega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) eða voru á blóðskilun ef þeir fengu ekki kalsíumuppbót. Mikilvægt er að sjúklingar sem eru með verulega skerta nýrnastarfsemi eða eru á blóðskilun taki inn nægilegt kalsíum og D-vítamíni (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V.

4.9 Ofskömmtun

Engin reynsla er af ofskömmtun í klínískum rannsóknum. Denosumab hefur verið gefið í klínískum rannsóknum í skömmtum sem voru allt að 180 mg á 4 vikna fresti (heildarskammtar allt að 1.080 mg á 6 mánaða tímabili) og engar viðbótaraukaverkanir komu fram.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sjúkdómum í beinum – Önnur lyf sem hafa áhrif á beinbyggingu og beinmyndun, ATC flokkur: M05BX04

Verkunarháttur

Denosumab er einstofna mannamótefni (IgG2) sem beinist að og binst með mikilli sækni og sértækni við RANKL, kemur í veg fyrir virkjun viðtaka hans, RANK, á yfirborði forstigs-beinátfrumna og beinátfrumna. Fyrirbygging RANK/RANKL tengingarinnar hamlar myndun beinátfrumna, virkni þeirra og afkomu og dregur þannig úr endurupptöku beins í þéttu beini og frauðbeini.

Lyfhrif

Meðferð með Prolia dró hratt úr beinumsetningarhraða, og náði beinumsetningarvísir af sermisgerð 1 C-telópeptíð (CTX) lágmarki (85% minnkun) á 3 sólarhringum og var þessi minnkun viðvarandi á tímabilinu milli skammta. Í lok hvers skammtatímabils, hélst CTX minnkunin að hluta til, frá ≥ 87% til um það bil ≥ 45% (á bilinu 45-80%), sem endurspeglar að verkun Prolia á endurmyndun beins gengur til baka þegar þéttni þess í sermi lækkar. Þessi áhrif voru viðvarandi við áframhaldandi meðferð. Beinumsetningarvísar náðu almennt upphaflegum gildum, fyrir meðferð, innan 9 mánaða frá síðasta skammti. Þegar meðferð var hafin að nýju var lækkun CTX af völdum denosumabs svipuð og hjá sjúklingum sem voru að hefja denosumab meðferð í fyrsta sinn.

Ónæmismyndun

Í klínískum rannsóknum hafa ekki komið fram hlutleysandi mótefni gegn denosumabi. Næm ónæmispróf sýndu að < 1% sjúklinga sem fengu meðferð með denosumabi í allt að 5 ár reyndust jákvæðir fyrir bindandi mótefnum sem ekki eru hlutleysandi og ekkert benti til breyttra lyfjahvarfa, eituráhrifa eða klínískrar svörunar.

Verkun og öryggi hjá konum eftir tíðahvörf með beinþynningu

Verkun og öryggi denosumabs þegar það var gefið einu sinni á 6 mánaða fresti í 3 ár var rannsakað hjá konum eftir tíðahvörf (7.808 konum á aldrinum 60-91 árs og voru samfallsbrot í hryggjarliðum útbreidd hjá 23,6%) með T-gildi steinefnaþéttni í lendhrygg eða í mjöðm í heild á bilinu -2,5 til -4,0 og 10 ára heildarlíkur á meiriháttar broti vegna beinþynningar voru að meðaltali 18,60% (tíundarmörk: 7,9-32,4%) og 7,22% (tíundarmörk: 1,4-14,9%) á mjaðmarbroti. Konur sem höfðu aðra sjúkdóma eða voru á öðrum meðferðum sem gætu haft áhrif á bein voru útilokaðar frá rannsókninni. Konurnar fengu kalsíum (a.m.k. 1.000 mg) og D-vítamín (a.m.k. 400 a.e.) uppbót daglega.

Áhrif á samfallsbrot í hryggjarliðum
Prolia hafði dregið marktækt úr hættu á nýju samfallsbroti í hryggjarlið eftir 1, 2 og 3 ár (p < 0,0001) (sjá töflu 2).

Tafla 2. Áhrif Prolia á hættuna á nýju samfallsbroti í hryggjarlið

	Hlutfall kvenna með brot (%)		Minnkun raunáhættu (%) (95% CI)	Minnkun hlutfallslegrar áhættu (%) (95% CI)
	Lyfleysa n = 3.906	Prolia n = 3.902		
0-1 ár	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 ár	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 ár	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

*p < 0,0001, **p < 0,0001 – leitandi greining (exploratory analysis)

Áhrif á mjaðmarbrot
Hlutfallsleg minnkun áhættu á mjaðmarbroti á þriggja ára tímabili var 40% fyrir Prolia (0,5% minnkun raunáhættu) ($p < 0,05$). Tíðni mjaðmarbrota var 1,2% hjá hópnum sem fékk lyfleysu samanborið við 0,7% hjá hópnum sem fékk Prolia, eftir 3 ár.

Í greiningu sem gerð var eftir að rannsókninni lauk, hjá konum > 75 ára, var minnkun hlutfallslegrar áhættu hjá þeim sem fengu Prolia 62% (1,4% minnkun raunáhættu, $p < 0,01$).

Áhrif á öll klínísk beinbrot
Prolia olli marktækri fækkun beinbrota af öllum gerðum og hjá öllum hópum (sjá töflu 3).

Tafla 3. Áhrif Prolia á hættu á klínískum beinbrotum á 3 ára tímabili

	Hlutfall kvenna með beinbrot (%)[+]		Minnkun raunáhættu (%) (95% CI)	Minnkun hlutfallslegrar áhættu (%) (95% CI)
	Lyfleysa n = 3.906	Prolia n = 3.902		
Öll klínísk beinbrot[1]	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klínískt samfallsbrot í hryggjarlið	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Önnur brot en í hryggjarliðum[2]	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Meiriháttar brot, önnur en í hryggjarliðum[3]	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Meiriháttar brot vegna beinþynningar[4]	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

*$p \leq 0,05$, **$p = 0,0106$ *(„secondary endpoint included in multiplicity adjustment“),* ***$p \leq 0,0001$
[+] Tíðni atvika samkvæmt Kaplan-Meier mati eftir 3 ár.
[1] Felur í sér klínísk samfallsbrot á hryggjarliðum og önnur brot en á hryggjarliðum.
[2] Undanskilin eru brot á hryggjarliðum, höfuðkúpu, andlitsbeinum, kjálka, handarbeinum (metacarpus) og beinum í fingrum og tám.
[3] Felur í sér brot á mjaðmargrind, fjarhluta lærleggs, nærhluta sköflungs, rifbeinum, nærhluta upphandleggs, framhandlegg og mjöðm.
[4] Felur í sér klínísk samfallsbrot á hryggjarliðum, mjöðm, framhandlegg og upphandlegg, samkvæmt skilgreiningu Alþjóðaheilbrigðisstofnunarinnar.

Hjá konum með steinefnaþéttni ≤ -2,5 í lærleggshálsi dró Prolia úr hættu á brotum, öðrum en á hryggjarliðum (35% minnkun hlutfallslegrar áhættu, 4,1% minnkun raunáhættu, $p < 0,001$, leitandi greining).

Lækkun á tíðni nýrra samfallsbrota á hryggjarliðum, mjaðmarbrotum og brotum öðrum en í hryggjarliðum vegna áhrifa Prolia á 3 ára tímabili var viðvarandi án tillits til 10-ára hættu á brotum við upphaf rannsóknarinnar.

Áhrif á steinefnaþéttni beina
Prolia jók steinefnaþéttni beina marktækt á öllum klínískum stöðum þar sem mælt var, samanborið við lyfleysu, eftir 1, 2 og 3 ár. Prolia jók steinefnaþéttni um 9,2% í lendhrygg, 6,0% í mjöðm í heild, 4,8% í lærleggshálsi, 7,9% í lærhnútu, 3,5% í 1/3 fjarhluta sveifar og 4,1% í líkamanum í heild á 3 ára tímabili ($p < 0,0001$ í öllum tilvikum).

Í klínískum rannsóknum á áhrifum þess að hætta á meðferð með Prolia, urðu gildi steinefnaþéttni beina aftur um það bil hin sömu og þau voru fyrir meðferð og héldust hærri en af lyfleysu í 18 mánuði eftir síðasta skammtinn. Þessar niðurstöður sýna að þörf er á áframhaldandi meðferð með Prolia til þess að viðhalda áhrifum lyfsins. Þegar meðferð með Prolia er hafin að nýju leiðir það til svipaðrar aukningar á steinefnaþéttni beina og þegar Prolia var gefið í fyrsta sinn.

Opin framhaldsrannsókn á meðferð við beinþynningu eftir tíðahvörf
Alls 4.550 konur (2.343 Prolia og 2.207 lyfleysa), sem misstu í mesta lagi úr einn skammt af rannsóknarlyfinu í lykilrannsókninni sem lýst er hér að ofan og luku heimsókn 36. mánaðar, samþykktu að taka þátt í 7 ára fjölþjóða, fjölsetra, opinni, einarma framhaldsrannsókn til þess að meta langtíma öryggi og verkun Prolia. Allar konurnar í framhaldsrannsókninni fengu Prolia 60 mg á 6 mánaða fresti auk daglegra skammta af kalsíum (a.m.k. 1 g) og D-vítamíni (a.m.k. 400 a.e.). Alls 2.626 konur (58% af konunum sem tóku þátt í framhaldsrannsókninni, þ.e. 34% af konunum sem tóku þátt í lykilrannsókninni) kláruðu framhaldsrannsóknina.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Prolia í allt að 10 ár jókst steinefnaþéttni beina miðað við gildi við upphaf lykilrannsóknarinnar um 21,7% fyrir lendhrygg, 9,2% í mjöðm í heild, 9,0% í lærleggshálsi, 13,0% í lærhnútu og 2,8% við 1/3 fjarhluta sveifar. Meðal T-gildi fyrir steinefnaþéttni í lendhrygg við lok rannsóknarinnar var −1,3 hjá sjúklingum sem fengu meðferð í 10 ár.

Tíðni beinbrota var metin sem öryggisendapunktur en ekki er hægt að meta verkun lyfsins sem forvörn við beinbrotum vegna mikils fjölda sem hættu og opinnar hönnunar rannsóknarinnar. Uppsafnað nýgengi nýrra beinbrota í hryggjarlið var u.þ.b. 6,8% og beinbrota sem ekki voru í hryggjarlið u.þ.b. 13,1% hjá sjúklingum sem voru á meðferð með denosumabi í 10 ár (n = 1.278). Sjúklingar sem kláruðu ekki rannsóknina af einhverjum ástæðum voru með hærri tíðni beinbrota meðan á meðferð stóð.

Þrettán staðfest tilvik um beindrep í kjálka og tvö staðfest tilvik um afbrigðileg brot á lærlegg áttu sér stað á meðan á framhaldsrannsókninni stóð.

Verkun og öryggi hjá körlum með beinþynningu

Verkun og öryggi Prolia einu sinni á 6 mánaða fresti í 1 ár var rannsakað hjá 242 karlmönnum á aldrinum 31-84 ára. Sjúklingar með áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) < 30 ml/mín./1,73 m^2 voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Allir karlmennirnir fengu daglega uppbótarmeðferð með kalsíum (að minnsta kosti 1.000 mg) og D-vítamíni (að minnsta 800 a.e.).

Meginbreytan sem sýndi fram á verkun var hlutfallsleg breyting (%) á steinefnaþéttni í lendhrygg, verkun m.t.t. brota var ekki metin. Prolia jók marktækt steinefnaþéttni á öllum klínískum stöðum þar sem mælt var samanborið við lyfleysu eftir 12 mánuði: 4,8% í lendhrygg, 2,0% í mjöðm í heild, 2,2% í lærleggshálsi, 2,3% í lærhnútu, og 0,9% í 1/3 fjarhluta sveifar (allar niðurstöður $p < 0,05$). Eftir 1 ár hafði Prolia aukið steinefnaþéttni í lendhrygg frá grunnlínu hjá 94,7% karlmannanna. Eftir 6 mánuði sást marktæk aukning á steinefnaþéttni í lendhrygg, mjöðm í heild, lærleggshálsi og lærhnútu ($p < 0,0001$).

Vefjafræði beina hjá konum eftir tíðahvörf og körlum með beinþynningu

Vefjagerð beina var metin eftir 1-3 ára meðferð með Prolia hjá 62 konum með beinþynningu eftir tíðahvörf eða lága beinþéttni sem höfðu ekki fengið meðferð við beinþynningu áður eða höfðu skipt úr fyrri meðferð með alendronati. Fimmtíu og níu konur tóku þátt í undirrannsókn á beinvefjasýnum á 24. mánuði (n = 41) og/eða 84. mánuði (n = 22) framhaldsrannsóknarinnar hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf. Vefjagerð beina var einnig metin eftir 1 árs meðferð með Prolia hjá 17 karlmönnum með beinþynningu. Niðurstöður rannsókna beinvefjasýna sýndu eðlilega uppbyggingu og gæði án vísbendinga um truflun á steinefnaútfellingu (mineralisation), beinvefnað eða bandvefsmyndun í merg. Vefjafræðilegar niðurstöður framhaldsrannsóknarinnar hjá konum með beinþynningu eftir tíðahvörf sýndu að áhrif Prolia gegn beineyðingu, mæld sem virkjunartíðni (activation frequency) og hraði beinmyndunar, héldust með tímanum.

Verkun og öryggi hjá sjúklingum með beintap í tengslum við andrógenbælandi meðferð

Verkun og öryggi Prolia á 6 mánaða fresti í 3 ár var rannsakað hjá mönnum með vefjafræðilega staðfest krabbamein í blöðruhálskirtli, án meinvarpa, sem fengu andrógenbælandi meðferð (1.468 karlmenn á aldrinum 48-97 ára) sem höfðu aukna hættu á beinbrotum (skilgreint sem > 70 ára,

eða < 70 ára með T-gildi steinefnaþéttni í lendhrygg, mjöðm í heild eða lærleggshálsi < -1,0 eða sögu um brot vegna beinþynningar). Allir mennirnir fengu kalsíum (að minnsta kosti 1.000 mg) og D-vítamín (að minnsta kosti 400 a.e.) uppbót daglega.

Prolia jók steinefnaþéttni marktækt á öllum klínískum stöðum þar sem mælt var, samanborið við lyfleysu eftir 3 ár: 7,9% í lendhrygg, 5,7% í mjöðm í heild, 4,9% í lærleggshálsi, 6,9% í lærhnútu, 6,9% í 1/3 fjarhluta sveifar og 4,7% í líkamanum í heild (p < 0,0001 í öllum tilvikum). Í framsýnni leitandi greiningu kom fram marktæk aukning á steinefnaþéttni beins í lendhrygg, mjöðm í heild, lærleggshálsi og lærhnútu, 1 mánuði eftir fyrsta skammt.

Prolia dró marktækt úr hlutfallslegri áhættu á nýju samfallsbroti í hryggjarlið: 85% (1,6% minnkun raunáhættu) eftir 1 ár, 69% (2,2% minnkun raunáhættu) eftir 2 ár og 62% (2,4% minnkun raunáhættu) eftir 3 ár (p < 0,01 í öllum tilvikum).

<u>Verkun og öryggi hjá sjúklingum með beintap í tengslum við viðbótarmeðferð með aromatasahemli</u>

Verkun og öryggi Prolia á 6 mánaða fresti í 2 ár voru rannsökuð hjá konum með brjóstakrabbamein án meinvarpa (252 konur á aldrinum 35-84 ára) og með T-gildi fyrir steinefnaþéttni í upphafi á bilinu -1,0 til -2,5 í lendarhrygg, mjöðm í heild eða lærleggshálsi. Allar konurnar fengu kalsíum (að minnsta kosti 1.000 mg) og D-vítamín (að minnsta kosti 400 a.e.) uppbót daglega.

Meginbreytan sem sýndi fram á verkun var hlutfallsleg breyting (%) á steinefnaþéttni í lendhrygg, verkun m.t.t. brota var ekki metin. Prolia jók steinefnaþéttni marktækt á öllum klínískum stöðum þar sem mælt var, samanborið við meðferð með lyfleysu eftir 2 ár: 7,6% í lendhrygg, 4,7% í mjöðm í heild, 3,6% í lærleggshálsi, 5,9% í lærhnútu, 6,1% í 1/3 fjarhluta sveifar og 4,2% í líkamanum í heild (p < 0,0001 í öllum tilvikum).

<u>Meðferð við beintapi sem tengist altækri meðferð með sykursterum</u>

Verkun og öryggi Prolia voru rannsökuð hjá 795 sjúklingum (70% konur og 30% karlar) á aldrinum 20 til 94 ára sem fengu meðferð með ≥ 7,5 mg af prednisóni til inntöku á dag (eða samsvarandi).

Rannsakaðir voru tveir undirhópar: þeir sem héldu áfram meðferð með sykursterum (≥ 7,5 mg af prednisóni á dag eða samsvarandi í ≥ 3 mánuði áður en þeir voru skráðir til þátttöku í rannsókninni; n = 505) og þeir sem voru að byrja meðferð með sykursterum (≥ 7,5 mg af prednisóni á dag eða samsvarandi í < 3 mánuði áður en þeir voru skráðir til þátttöku í rannsókninni; n = 290). Sjúklingar voru slembivaldir (1:1) til að fá annaðhvort Prolia 60 mg undir húð á 6 mánaða fresti eða risedronat 5 mg til inntöku einu sinni á dag (virkur samanburður) í 2 ár. Sjúklingarnir fengu daglega uppbótarmeðferð með kalsíum (að minnsta kosti 1.000 mg) og D-vítamíni (að minnsta kosti 800 a.e.).

Áhrif á steinefnaþéttni beina
Hjá undirhópnum sem hélt áfram að fá sykurstera sýndi Prolia meiri hækkun steinefnaþéttni í lendarhrygg samanborið við risedronat eftir 1 ár (Prolia 3,6%, risedronat 2,0%; p < 0,001) og 2 ár (Prolia 4,5%, risedronat 2,2%; p < 0,001). Hjá undirhópnum sem var að byrja meðferð með sykursterum sýndi Prolia meiri hækkun steinefnaþéttni beins í lendarhrygg samanborið við risedronat eftir 1 ár (Prolia 3,1%, risedronat 0,8%; p < 0,001) og 2 ár (Prolia 4,6%, risedronat 1,5%; p < 0,001).

Auk þess sýndi Prolia umtalsvert hærra hlutfall hækkunar steinefnaþéttni beina að meðaltali frá upphafsgildi samanborið við risedronat fyrir mjöðm í heild, lærleggsháls og lærhnútu.

Rannsóknin hafði ekki styrk (power) til að sýna mun á beinbrotum. Eftir 1 ár var tíðni nýrra brota í hryggjarliðum skv. myndgreiningu 2,7% (denosumab) á móti 3,2% (risedronat). Tíðni brota sem voru ekki í hryggjarliðum var 4,3% (denosumab) á móti 2,5% (risedronat). Eftir 2 ár voru samsvarandi tölur 4,1% á móti 5,8% fyrir ný brot í hryggjarliðum skv. myndgreiningu og 5,3% á móti 3,8% fyrir brot sem voru ekki í hryggjarliðum. Flest brotin komu fram hjá undirhópnum sem var að halda áfram fyrri sykursterameðferð.

Börn

Eins arms 3. stigs rannsókn til að meta verkun, öryggi og lyfjahvörf fór fram hjá börnum með ófullkomna beinmyndun (osteogenesis imperfecta) á aldrinum 2 til 17 ára, 52,3% karlkyns, 88,2% af hvítum kynþætti. Samtals fengu 153 einstaklingar upphaflega denosumab 1 mg/kg undir húð (s.c.), allt að 60 mg að hámarki, á 6 mánaða fresti í 36 mánuði. Sextíu einstaklingar skiptu yfir í lyfjagjöf á 3 mánaða fresti.

Eftir 12 mánuði af lyfjagjöf á 3 mánaða fresti voru minnstu fervik (LS) meðaltals (staðalskekkja (SE)) breytinga frá grunnlínu í Z-gildi fyrir beinþéttni í lendarhrygg 1,01 (0,12).

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um meðan á skömmtun á 6 mánaða fresti stóð voru liðverkir (45,8%), verkur í útlim (37,9%), bakverkur (32,7%) og kalkmiga (32,0%). Greint hefur verið frá blóðkalsíumhækkun við skömmtun á 6 mánaða fresti (19%) og á 3 mánaða fresti (36,7%). Greint hefur verið frá alvarlegum tilvikum blóðkalsíumhækkunar (13,3%) við skömmtun á 3 mánaða fresti.

Í framhaldsrannsókn (N = 75) hafa komið fram alvarlegar aukaverkanir með blóðkalsíumhækkun (18,5%) við skömmtun á 3 mánaða fresti.

Rannsóknunum var hætt snemma vegna þess að lífshættuleg tilvik komu fram og þörf á sjúkrahúsinnlögn vegna blóðkalsíumhækkunar (sjá kafla 4.2).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Prolia hjá öllum undirhópum barna við beintapi í tengslum við kynhormónabælandi meðferð og hjá öllum undirhópum barna yngri en 2 ára við beinþynningu. Sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Eftir gjöf 1,0 mg/kg skammts undir húð, sem er um það bil viðurkenndur 60 mg skammtur, var útsetning fyrir lyfinu samkvæmt AUC 78% í samanburði við gjöf í bláæð á sama skammtabili. Af 60 mg skammti undir húð náðist hámarksþéttni denosumabs í sermi (C_{max}) sem var 6 míkróg/ml (á bilinu 1-17 míkróg/ml) á 10 sólarhringum (á bilinu 2-28 sólarhringar).

Umbrot

Denosumab er samsett eingöngu úr amínósýrum og kolvetnum eins og upprunalegt immúnóglóbúlín og brotthvarf þess með efnaskiptaferlum í lifur er ólíklegt. Gert er ráð fyrir að umbrot þess og brotthvarf fylgi úthreinsunarferlum immúnóglóbúlína, sem leiða til niðurbrots í stuttar peptíðkeðjur og stakar amínósýrur.

Brotthvarf

Eftir að hámarksþéttni (C_{max}) var náð lækkaði þéttni í sermi og var helmingunartíminn 26 sólarhringar (á bilinu 6-52 sólarhringar) á 3 mánaða tímabili (á bilinu 1,5-4,5 mánuðir). Hjá fimmtíu og þremur prósentum (53%) sjúklinga greindist ekkert mælanlegt magn af denosumabi 6 mánuðum eftir að skammtur var gefinn.

Hvorki átti sér stað uppsöfnun né breyting á lyfjahvörfum denosumabs með tímanum eftir endurtekna gjöf 60 mg skammta undir húð á 6 mánaða fresti. Myndun mótefna sem bindast denosumabi hafði ekki áhrif á lyfjahvörf denosumabs og var svipuð hjá körlum og konum. Aldur (28-87 ár), kynþáttur og sjúkdómsástand (lítil beinþéttni eða beinþynning, brjóstakrabbamein eða krabbamein í blöðruhálskirtli) virðast ekki hafa marktæk áhrif á lyfjahvörf denosumabs.

Í ljós kom tilhneiging til minni útsetningar fyrir lyfinu samkvæmt AUC og C_{max} með aukinni líkamsþyngd. Hins vegar er þessi tilhneiging ekki talin vera klínískt mikilvæg þar sem lyfhrifin samkvæmt beinumsetningarvísum og aukningu á steinefnaþéttni beina voru stöðug á breiðu líkamsþyngdarbili.

Línulegt/ólínulegt samband

Í rannsóknum á skammtabilum voru lyfjahvörf denosumabs ekki línuleg en skammtaháð og var úthreinsun minni við stærri skammta eða hærri þéttni, en útsetning fyrir lyfinu var hér um bil skammtaháð með skömmtum sem voru 60 mg eða stærri.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn sem gerð var hjá 55 sjúklingum með mismunandi mikla nýrnastarfsemi, þ.m.t. sjúklingum á skilun, hafði skerðing á nýrnastarfsemi engin áhrif á lyfjahvörf denosumabs.

Skert lifrarstarfsemi

Engin sérstök rannsókn var gerð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Almennt verður brotthvarf einstofna mótefna ekki með efnaskiptaferlum í lifur. Ekki er búist við að skerðing á lifrarstarfsemi hafi áhrif á lyfjahvörf denosumabs.

Börn

Prolia á ekki að nota hjá börnum (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Í 3. stigs rannsókn hjá börnum með ófullkomna beinmyndun (N = 153) kom fram hámarksþéttni denosumabs í sermi á degi 10 hjá öllum aldurshópum. Við skömmtun á 3 mánaða fresti og á 6 mánaða fresti kom fram að meðallágmarksþéttni denosumabs í sermi var hærri hjá börnum 11 til 17 ára, en lægsta meðallágmarksþéttni var hjá börnum 2 til 6 ára.

5.3 Forklíniskar upplýsingar

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta hjá öpum (cynomolgus monkeys) höfðu skammtar af denosumabi sem gáfu 100 til 150-falt meiri útsetningu fyrir lyfinu en ráðlagðir skammtar fyrir menn hvorki áhrif á lífeðlisfræði hjarta- og æðakerfis né frjósemi kvendýra eða karldýra og höfðu ekki eiturverkanir á einstök líffæri.

Stöðluð próf til að rannsaka hugsanlegar eiturverkanir denosumabs á erfðaefni hafa ekki verið gerð þar sem slík próf eiga ekki við fyrir þessa sameind. Hins vegar er ólíklegt að denosumab geti valdið eiturverkunum á erfðaefni vegna eiginleika þess.

Hugsanleg krabbameinsvaldandi áhrif denosumabs hafa ekki verið metin í langtímarannsóknum á dýrum.

Í forklíniskum rannsóknum sem gerðar voru hjá „knockout“ músum sem ekki höfðu RANK eða RANKL kom fram truflun á myndun eitla hjá fóstri. Einnig kom fram að mjólkurmyndun átti sér ekki stað vegna hömlunar á myndun mjólkurkirtla („lobulo-alveolar“ kirtlamyndun á meðgöngu) hjá erfðabreyttum („knockout“) músum sem ekki höfðu RANK eða RANKL.

Í rannsókn á cynomolgus öpum, sem fengu denosumab á tímabili sem svarar til fyrsta þriðjungs meðgöngu, kom í ljós að allt að 99-föld sú útsetning (AUC-gildi) sem á sér stað hjá mönnum (60 mg á 6 mánaða fresti) hafði ekki skaðvænleg áhrif á móðurdýrið eða fóstrið. Í þessari rannsókn voru eitlar fóstursins ekki rannsakaðir.

Í annarri rannsókn á cynomolgus öpum, sem fengu denosumab alla meðgönguna og voru útsettir fyrir 119-földum skammti (AUC-gildi) fyrir menn (60 mg á 6 mánaða fresti), var aukin tíðni andvana

gotinna unga og aukin dánartíðni eftir got, beinvöxtur var óeðlilegur og það dró úr styrk beina, blóðfrumnamyndun minnkaði, aukning varð á tíðni bitskekkju; vöntun á útlægum eitlum; og það dró úr vexti nýbura. Ekki var hægt að staðfesta ákveðinn skammt sem ekki veldur aukaverkunum á æxlun. Á 6 mánaða tímabili eftir got komu fram batamerki með tilliti til breytinga á beinum og engin áhrif höfðu orðið á uppkomu tanna. En áhrifin á eitla og bitskekkja voru ennþá til staðar og lítil til miðlungsmikil steinefnaútfelling í fjölda vefja sást hjá einu dýri (tengsl við meðferðina óljós). Það komu ekki í ljós neinar vísbendingar um skaðleg áhrif á móðurdýr fyrir got, aukaverkanir á móðurdýr komu sjaldan fram meðan á goti stóð. Þroski mjólkurkirtla móðurdýra var eðlilegur.

Í forklínískum rannsóknum á beingæðum hjá öpum á langtímameðferð með denosumabi var minnkun beinumsetningar í tengslum við aukinn styrk beina og eðlilega vefjafræði beina. Kalsíumþéttni lækkaði tímabundið og kalkkirtlahormónaþéttni jókst tímabundið hjá öpum sem eggjastokkarnir höfðu verið fjarlægðir úr og voru á meðferð með denosumabi.

Hjá karlkyns músum sem voru erfðabreyttar til þess að tjá huRANKL („knock-in“mýs), sem voru útsettar fyrir „transcortical“ beinbrotum, hægði denosumab á fjarlægingu brjósks og nýmyndun beinvefjar við brotið miðað við samanburðarhóp, en engin skaðleg áhrif voru á lífaflfræðilegan (biomechanical) styrk beinsins.

Erfðabreyttar („knockout“) mýs (sjá kafla 4.6) sem höfðu ekki RANK eða RANKL voru léttari, höfðu skertan beinvöxt og tóku ekki tennur. Hjá nýgotnum rottuungum varð hömlun á beinvexti og tanntöku í tengslum við hömlun á RANKL (markmiði denosumab meðferðar) ásamt stórum skömmtum af samsettu osteoprotegerini bundnu Fc (OPG-Fc). Í þessu líkani gengu þessar breytingar til baka að hluta til þegar hætt var að gefa RANKL hemla. Ungir prímatar (adolescent) sem fengu denosumab skammta sem voru 27 og 150-falt (10 og 50 mg/kg skammtar) það sem á sér stað við klíníska útsetningu fyrir lyfinu höfðu óeðlilegar vaxtarlínur. Því getur meðferð með denosumabi skert beinvöxt hjá börnum með opnar vaxtarlínur og getur jafnframt hamlað tanntöku.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Hrein ediksýra*
Natríumhýdroxíð (til stillingar á pH)*
Sorbítól (E420)
Pólýsorbat 20
Vatn fyrir stungulyf
* Ediksýru-asetat stuðpúðalausn sem myndast við blöndun ediksýru og natríumhýdroxíðs

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Þegar Prolia hefur verið tekið úr kæli má geyma það við stofuhita (allt að 25°C) í allt að 30 daga í upprunalegu íláti. Það verður að nota innan þessa 30 daga tímabils.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Einn ml af lausn í einnota áfylltri sprautu úr gleri af gerð I með 27G nál úr ryðfríu stáli, með nálarvörn eða án.

Pakkningin inniheldur eina áfyllta sprautu sem er í þynnu (áfyllt sprauta með nálarvörn eða án) eða án þynnu (áfyllt sprauta án nálarvarnar eingöngu).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

- Skoða skal lausnina áður en hún er gefin. Gefið ekki inndælinguna ef lausnin inniheldur agnir, er skýjuð eða um litabreytingar er að ræða.
- Má ekki hrista.
- Til að forðast óþægindi á stungustað skal láta áfylltu sprautuna ná stofuhita (allt að 25°C) áður en inndælingin er gefin og dæla lyfinu rólega inn.
- Dælið öllu innihaldi sprautunnar inn.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/618/001
EU/1/10/618/002
EU/1/10/618/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. maí 2010
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. janúar 2020

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar (http://www.serlyfjaskra.is).

VIÐAUKI II

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapúr 637026

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Bandaríkin

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holland

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Írland

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

- **Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

Markaðsleyfishafi skal tryggja að áminningarkort fyrir sjúklinga varðandi beindrep í kjálki verði útbúið.

VIÐAUKI III

ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ÁFYLLT SPRAUTA ASKJA

1. HEITI LYFS

Prolia 60 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
denosumab

2. VIRK(T) EFNI

1 ml áfyllt sprauta inniheldur 60 mg af denosumabi (60 mg/ml).

3. HJÁLPAREFNI

Hrein ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbítól (E420), pólýsorbat 20, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
Ein áfyllt sprauta með sjálfvirkri nálarvörn.
Ein áfyllt sprauta.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Mikilvægt: Lesið fylgiseðilinn áður en áfyllta sprautan er meðhöndluð.
Má ekki hrista.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/10/618/001 1 áfyllt sprauta (í þynnupakkningu)
EU/1/10/618/002 1 áfyllt sprauta (ekki í þynnupakkningu)
EU/1/10/618/003 1 áfyllt sprauta með sjálfvirkri nálarvörn (í þynnupakkningu)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Prolia

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

ÁFYLLT SPRAUTA Í ÞYNNUPAKKNINGU

1. HEITI LYFS

Prolia 60 mg stungulyf
denosumab

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Amgen Europe B.V.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAÐ

s.c.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á ÁFYLLTRI SPRAUTU (EKKI Í ÞYNNU)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Prolia 60 mg stungulyf
denosumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAÐ

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI Á ÁFYLLTRI SPRAUTU MEÐ EÐA ÁN NÁLARVARNAR (Í ÞYNNUPAKKNINGU)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Prolia 60 mg
denosumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

1 ml

6. ANNAÐ

TEXTI Á MINNISKORTI (meðfylgjandi í pakkningunni)

Prolia 60 mg stungulyf
denosumab

s.c.

Næsta inndæling eftir 6 mánuði:

Nota skal Prolia eins lengi og læknirinn hefur mælt fyrir um

Amgen Europe B.V.

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Prolia 60 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
denosumab

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.
- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Læknirinn afhendir þér áminningarkort fyrir sjúklinga, sem inniheldur mikilvægar öryggisupplýsingar sem þú þarft að vita af fyrir og á meðan meðferð með Prolia stendur.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:
1. Upplýsingar um Prolia og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Prolia
3. Hvernig nota á Prolia
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Prolia
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Prolia og við hverju það er notað

Prolia og verkun þess

Prolia inniheldur denosumab, prótein (einstofna mótefni) sem hefur áhrif á virkni annars próteins, til meðferðar við beintapi og beinþynningu. Meðferð með Prolia styrkir bein og dregur úr líkum á beinbrotum.

Bein er lifandi vefur og er í stöðugri endurnýjun. Estrógen tekur þátt í að viðhalda heilbrigði beina. Eftir tíðahvörf minnkar magn estrógens í líkamanum og það getur valdið því að bein þynnist og verði brothætt. Það getur að lokum leitt til ástands sem nefnt er beinþynning. Karlmenn geta einnig fengið beinþynningu af ýmsum orsökum, m.a. vegna öldrunar og/eða lágrar þéttni karlhormónsins testósteróns. Hún getur einnig komið fram hjá sjúklingum sem fá sykurstera. Margir sjúklingar sem eru með beinþynningu hafa engin einkenni en eru samt í hættu á beinbrotum, sérstaklega í hrygg, mjöðmum og úlnliðum.

Skurðaðgerðir og lyf sem notuð eru til að stöðva myndun estrógens eða testósteróns hjá sjúklingum með brjóstakrabbamein eða krabbamein í blöðruhálskirtli geta einnig leitt til beintaps. Beinin verða viðkvæmari og brotna af minna tilefni.

Við hverju Prolia er notað

Prolia er notað til meðferðar við:
- beinþynningu eftir tíðahvörf hjá konum og hjá karlmönnum í aukinni hættu á beinbroti en það dregur úr hættu á beinbrotum í hrygg, mjöðmum og annars staðar í líkamanum.
- beintapi vegna minna magns hormóna (testósteróns) í líkamanum vegna skurðaðgerðar eða lyfjameðferðar hjá sjúklingum með krabbamein í blöðruhálskirtli.
- beintapi vegna langtímameðferðar með sykursterum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á beinbroti.

2. Áður en byrjað er að nota Prolia

Ekki má nota Prolia

- ef þú ert með lágt kalsíumgildi í blóði (blóðkalsíumlækkun).
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir denosumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Prolia er notað.

Meðan á meðferð með Prolia stendur gæti sýking í húð komið fram með einkennum eins og þrota og roða í húð, sem algengast er að komi fram á fótlegg, ásamt hita í húðinni og eymslum við snertingu (húðbeðsbólga), hugsanlega ásamt einkennum um hækkaðan líkamshita. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú færð eitthvað af þessum einkennum.

Þú átt einnig að taka kalsíum (kalk) og D-vítamín á meðan þú ert á meðferð með Prolia. Læknirinn mun ræða þetta við þig.

Þú gætir haft lítið magn kalsíums í blóði meðan á meðferð með Prolia stendur. Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi einkennum: krampar, kippir eða sinadráttur í vöðvum og/eða doði eða náladofi í fingrunum, tánum eða í kringum munninn og/eða flog, ringlun eða meðvitundarleysi.

Láttu lækninn vita ef þú ert með eða hefur fengið alvarlega nýrnasjúkdóma, nýrnabilun eða hefur þurft á skilun að halda eða tekur inn lyf sem nefnast sykursterar (svo sem prednisólon eða dexametasón), en það getur aukið hættu á lágu kalsíumgildi í blóði ef þú færð ekki kalsíumuppbót.

<u>Kvillar í munni, tönnum eða kjálka</u>
Í mjög sjaldgæfum tilvikum hefur verið greint frá aukaverkun sem kallast beindrep í kjálka (beinskemmdir í kjálka) (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum) hjá sjúklingum sem fá Prolia við beinþynningu. Hætta á beindrepi í kjálka eykst við langtímanotkun (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 200 einstaklingum við meðferð í 10 ár). Beindrep í kjálka getur einnig komið fram eftir að meðferð hefur verið stöðvuð. Mikilvægt er að koma í veg fyrir að beindrep í kjálka þróist þar sem það getur verið sársaukafullt ástand sem getur verið erfitt að meðhöndla. Til að lágmarka hættu á að fá beindrep í kjálka skaltu gera eftirfarandi ráðstafanir:

Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita áður en þú færð meðferð ef þú:

- ert með einhver vandamál tengd munni eða tönnum eins og lélega tannheilsu, tannholdssjúkdóm eða fyrirhugaðan tanndrátt.
- sinnir tannhirðu ekki reglulega eða hefur ekki farið í skoðun til tannlæknis í langan tíma.
- reykir (þar sem það getur aukið hættu á tannvandamálum).
- hefur áður fengið meðferð með bisfosfónötum (notuð til að meðhöndla eða koma í veg fyrir sjúkdóma í beinum).
- notar lyf sem kallast barksterar (eins og prednisolon eða dexamethason).
- ert með krabbamein.

Læknirinn gæti beðið þig um að fara í tannskoðun áður en þú byrjar á meðferð með Prolia.

Meðan á meðferð stendur skaltu viðhafa góða munnhirðu og fara reglulega í skoðun hjá tannlækni. Ef þú notar gervitennur skaltu ganga úr skugga um að þær passi vel. Ef þú ert í meðferð hjá tannlækni eða tannaðgerð er fyrirhuguð (t.d. tanndráttur) skaltu láta lækninn vita um tannmeðferðina og tannlækninn vita að þú sért á meðferð með Prolia.

Hafðu tafarlaust samband við lækninn og tannlækni ef þú finnur fyrir óþægindum í tönnum eða munni eins og lausum tönnum, verkjum eða bólgum eða sárum sem gróa ekki eða útferð úr sári þar sem þetta gætu verið einkenni beindreps í kjálka.

Óvenjuleg brot á lærlegg
Hjá nokkrum sjúklingum hafa óvenjuleg lærbeinsbrot komið fram meðan á meðferð með Prolia stendur. Hafðu samband við lækninn ef þú finnur fyrir nýjum eða óvenjulegum verk í mjöðm, nára eða læri.

Börn og unglingar

Prolia skal ekki nota hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Prolia

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega er mikilvægt að láta lækninn vita ef annað lyf sem inniheldur denosumab er notað.

Ekki skal nota Prolia samtímis öðrum lyfjum sem innihalda denosumab.

Meðganga og brjóstagjöf

Rannsóknir á Prolia hafa ekki verið gerðar á meðgöngu. Mikilvægt er að þú látir lækninn vita ef þú ert þunguð, telur að þú gætir verið þunguð eða fyrirhugar að verða þunguð. Ekki er mælt með notkun Prolia á meðgöngu. Konur á barneignaraldri eiga að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með Prolia stendur og í a.m.k. 5 mánuði eftir að meðferð með Prolia lýkur.

Ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með Prolia stendur eða innan 5 mánuða eftir að meðferð með Prolia er hætt skaltu segja lækninum frá því.

Ekki er vitað hvort Prolia skilst út í brjóstamjólk. Mikilvægt er að þú látir lækninn vita ef þú ert með barn á brjósti eða fyrirhugar að hafa barn á brjósti. Læknirinn mun hjálpa þér að ákveða hvort rétt sé að hætta brjóstagjöf eða hætta notkun Prolia, með í huga ávinning af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinning af notkun Prolia fyrir móðurina.

Ef þú ert með barn á brjósti meðan á meðferð með Prolia stendur skaltu segja lækninum frá því.

Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

Akstur og notkun véla

Prolia hefur engin eða hverfandi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Prolia inniheldur sorbítól

Lyfið inniheldur 47 mg af sorbítóli í hverjum ml af lausn.

Prolia inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 60 mg, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Prolia

Ráðlagður skammtur er ein áfyllt sprauta með 60 mg sem gefin er á sex mánaða fresti með einni inndælingu undir húð. Bestu staðirnir til að gefa inndælinguna eru efst á lærum og á kvið. Umönnunaraðili þinn getur einnig notað aftanverða upphandleggi. Hafðu samráð við lækninn um hvaða dag þú átt hugsanlega að fá næstu inndælingu. Í hverri pakkningu af Prolia er áminningarkort, sem er hægt að fjarlægja af öskjunni og nota til þess að minna á næstu inndælingardagsetningu.

Þú átt einnig að taka kalsíum (kalk) og D-vítamín á meðan þú ert á meðferð með Prolia. Læknirinn mun ræða þetta við þig.

Læknirinn gæti ákveðið að best sé að þú eða umönnunaraðili þinn gefi þér Prolia inndælingu. Læknirinn eða heilbrigðisstarfsmaður sýna þér eða umönnunaraðila þínum hvernig nota á Prolia. Leiðbeiningar um hvernig á að gefa Prolia inndælingu eru í kaflanum aftast í þessum fylgiseðli.

Má ekki hrista.

Ef gleymist að nota Prolia

Ef skammtur af Prolia gleymist, skal gefa inndælinguna svo fljótt sem auðið er. Eftir það á að tímasetja inndælingar á 6 mánaða fresti frá dagsetningu þeirrar inndælingar.

Ef hætt er að nota Prolia

Til þess að fá sem mestan ávinning af meðferðinni til að draga úr hættu á beinbrotum, er mikilvægt að nota Prolia í þann tíma sem læknirinn ávísar því. Ekki hætta meðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækninn.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Í sjaldgæfum tilvikum fá sjúklingar sem nota Prolia sýkingar í húð (aðallega húðbeðsbólgu). **Láttu lækninn tafarlaust vita** ef þú finnur fyrir einhverjum eftirtalinna einkenna meðan á meðferð með Prolia stendur: þroti og roði í húð sem algengast er að komi fram á fótlegg, ásamt hita og eymslum í húðinni og hugsanlega með einkennum um hækkaðan líkamshita.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum geta sjúklingar sem nota Prolia fundið fyrir verkjum í munni og/eða kjálka, þrota eða sárum sem ekki gróa í munni eða kjálka, útferð úr sári, doða eða tilfinningu um aukna þyngd í kjálka, eða lausri tönn. Þetta gætu verið einkenni um beinskemmdir í kjálka (beindrep). **Láttu lækninn og tannlækni vita tafarlaust** ef þú finnur fyrir þess háttar einkennum meðan á meðferð með Prolia stendur og eftir að meðferð hefur verið stöðvuð.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum geta sjúklingar sem nota Prolia haft lítið magn kalsíums í blóði (blóðkalsíumlækkun). Einkennin eru m.a. krampar, kippir eða sinadráttur í vöðvum, og/eða dofi eða náladofi í fingrum, tám eða umhverfis munn og/eða flog, rugl, eða meðvitundarleysi. Ef eitthvað af þessu á við um þig **skaltu láta lækninn vita tafarlaust**. Lítið kalsíum í blóði getur einnig leitt til breytingar á hjartslætti sem er kölluð lenging QT-bils og er greinanleg á hjartalínuriti.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum geta óvenjuleg lærbeinsbrot komið fram hjá sjúklingum sem fá Prolia. **Hafðu samband við lækninn** ef þú finnur fyrir nýjum eð óvenjulegum verk í mjöðm, nára eða læri þar sem þetta geta verið fyrstu einkenni um hugsanlegt lærbrot.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum geta ofnæmisviðbrögð komið fram hjá sjúklingum sem fá Prolia. Einkennin eru til dæmis þroti í andliti, vörum, tungu, hálsi eða öðrum líkamshlutum, húðútbrot, kláði eða ofsakláði í húð, hvæsandi öndun og öndunarerfiðleikar. **Láttu lækninn vita** ef eitthvert þessara einkenna kemur fram meðan á meðferð með Prolia stendur.

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- verkur í beinum, liðum og/eða vöðvum sem getur verið verulegur,
- verkur í handlegg eða fótlegg (verkur í útlim).

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- sársaukafull þvaglát, tíð þvaglát, blóð í þvagi, þvagleki,
- sýking í efri hluta öndunarvegar,
- verkur, náladofi eða dofi sem leiðir niður í fótlegg (settaugarbólga),
- hægðatregða,
- óþægindi í kvið,
- útbrot,
- einkenni frá húð með kláða, roða og/eða þurrki (exem),
- hármissir.

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- hiti, uppköst, kviðverkir eða óþægindi (sarpbólga),
- sýking í eyra,
- fram geta komið útbrot í húð eða sár í munni (skæningslík lyfjaútþot).

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð sem geta skemmt æðar aðallega í húð (t.d. fjólubláir eða rauðbrúnir blettir, ofsakláði eða sár) (ofnæmisæðabólga).

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum):

- talaðu við lækninn ef þú finnur fyrir sársauka í eyra, útferð frá eyra og/eða sýkingu í eyra. Þetta geta verið einkenni um beinskemmdir í eyranu.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Prolia

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C).
Má ekki frjósa.
Geymið ílátið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Áfylltu sprautuna má taka úr kæli til að hún nái stofuhita (allt að 25°C) fyrir inndælingu. Þá verður inndælingin þægilegri. Eftir að sprautan hefur verið tekin úr kæli til að ná stofuhita (allt að 25°C), verður að nota hana innan 30 daga.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Prolia inniheldur

- Virka innihaldsefnið er denosumab. Hver 1 ml áfyllt sprauta inniheldur 60 mg af denosumabi (60 mg/ml).
- Önnur innihaldsefni eru hrein ediksýra, natríumhýdroxíð, sorbítól (E420), pólýsorbat 20 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Prolia og pakkningastærðir

Prolia er tært, litlaust eða lítillega gulleitt stungulyf, lausn sem afgreitt er í áfylltum sprautum tilbúnum til notkunar.

Hver pakkning inniheldur eina áfyllta sprautu með nálarvörn.
Hver pakkning inniheldur eina áfyllta sprautu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holland

Markaðsleyfishafi
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holland

Framleiðandi
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Írland

Framleiðandi
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ.: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

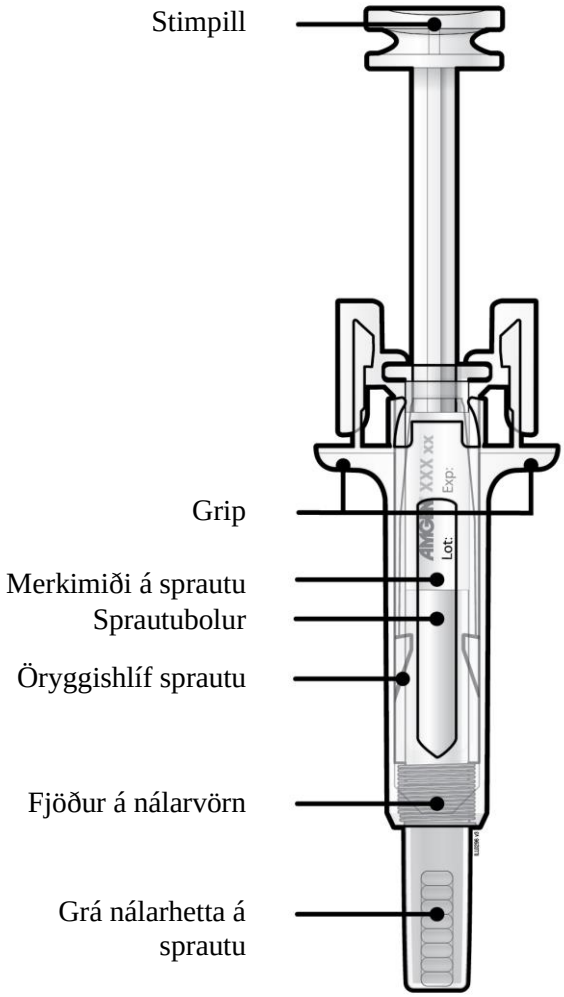
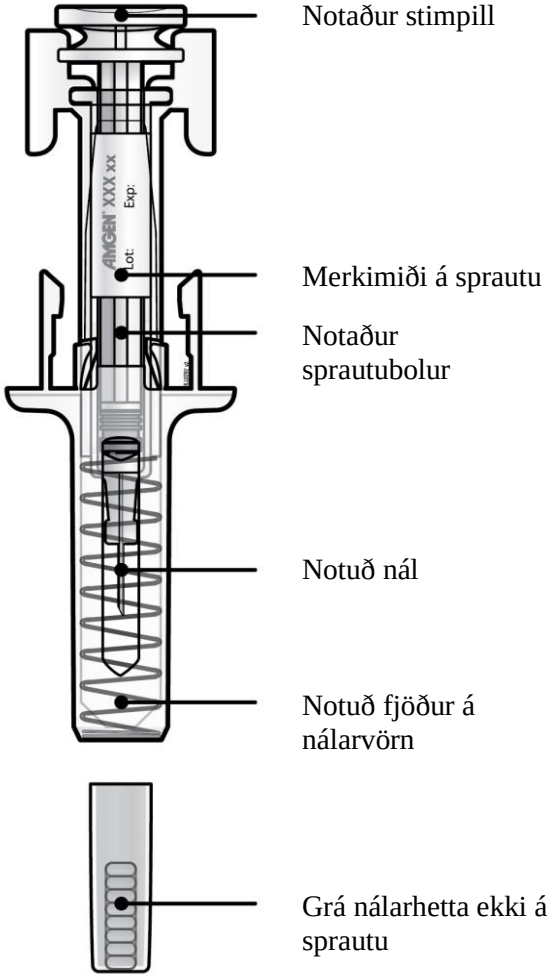
United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

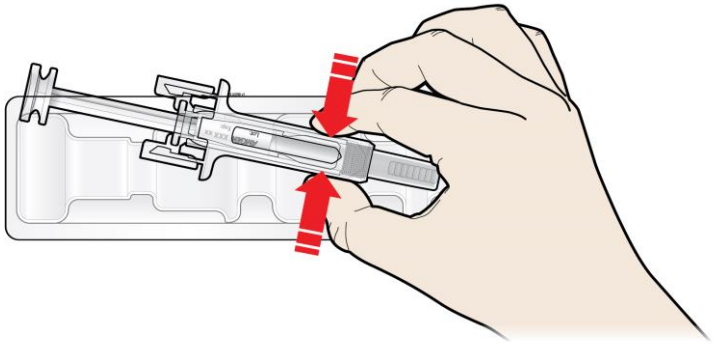
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu http://www.ema.europa.eu og á vef Lyfjastofnunar (http://www.serlyfjaskra.is)

Leiðbeiningar um notkun:

Leiðbeiningar um einstaka hluti sprautunnar	
Fyrir notkun	Eftir notkun
	

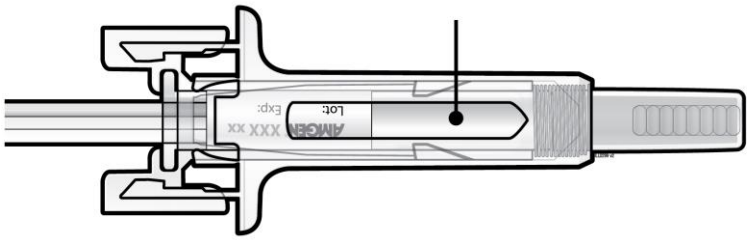
Mikilvægt
Áður en Prolia áfyllt sprauta með sjálfvirkri nálarvörn er notuð, skaltu lesa þessar mikilvægu upplýsingar: • Mikilvægt er að enginn reyni að sprauta sig án þess að hafa fengið sérstaka þjálfun hjá lækni eða öðrum heilbrigðisstarfsmanni. • Prolia er gefið með inndælingu í vefinn rétt undir húðinni (inndæling undir húð). ✘ **Ekki** fjarlægja gráu nálarhettuna af áfylltu sprautunni fyrr en þú ert tilbúinn fyrir inndælinguna. ✘ **Ekki** nota áfyllta sprautu sem hefur dottið á hart yfirborð. Nota skal nýja áfyllta sprautu og hafa samband við lækninn eða heilbrigðisstarfsmann. ✘ **Ekki** reyna að virkja áfylltu sprautuna fyrr en komið er að inndælingu. ✘ **Ekki** reyna að taka gegnsæju öryggishlífina af áfylltu sprautunni. Hafið samband við lækninn eða heilbrigðisstarfsmann ef frekari spurningar vakna.

Skref 1: **Undirbúningur**	
A	Takið áfylltu sprautuna úr bakkanum í pakkningunni og takið til allan þann búnað sem þarf fyrir inndælinguna: sprittþurrkur, bómullarhnoðra eða grisju, plástur og nálabox (fylgir ekki).
Látið sprautuna vera í stofuhita í u.þ.b. 30 mínútur til að draga úr óþægindum við inndælingu. Þvoið hendurnar vandlega með sápu og vatni. Komið nýju áfylltu sprautunni og þeim búnaði sem þarf, fyrir á hreinu yfirborði með góðri lýsingu. ✘ **Ekki** reyna að hita sprautuna eins og t.d. með heitu vatni eða í örbylgjuofni. ✘ **Ekki** skilja áfylltu sprautuna eftir þar sem hún gæti verið útsett fyrir sólarljósi. ✘ **Ekki** hrista áfylltu sprautuna. • **Geymið áfylltu sprautuna þar sem börn hvorki ná til né sjá.**	

B	Opnið bakkann með því að fjarlægja filmuna. Grípið um öryggishlífina á áfylltu sprautunni þegar áfyllta sprautan er tekin úr bakkanum.
 **Grípið hér um** Af öryggisástæðum: ✘ **Ekki** grípa um stimpilinn. ✘ **Ekki** grípa um gráu nálarhettuna.	

C	Skoðið lyfið og áfylltu sprautuna.

Lyf

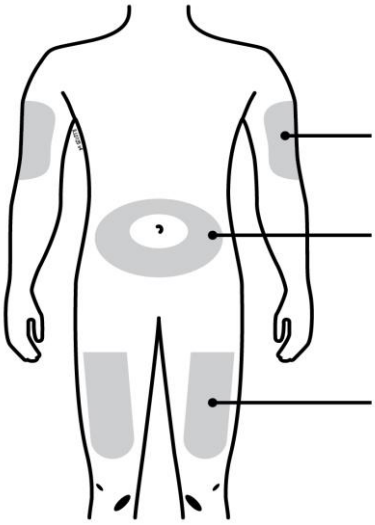


✘ **Ekki** nota áfylltu sprautuna ef:

- lyfið er skýjað eða inniheldur agnir. Það á að vera tær, litlaus eða lítillega gulleit lausn.
- einhver hlutur virðist vera sprunginn eða brotinn.
- gráu nálarhettuna vantar eða ef hún er ekki nógu föst á sprautunni.
- komið er fram yfir fyrningardagsetninguna á merkimiðanum sem er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Í öllum tilvikum skal hafa samband við lækninn eða heilbrigðisstarfsmann.

Skref 2: **Verið tilbúin**	
A	Þvoðu hendurnar vandlega. Undirbúið og hreinsið stungustaðinn.



Mögulegir stungustaðir:

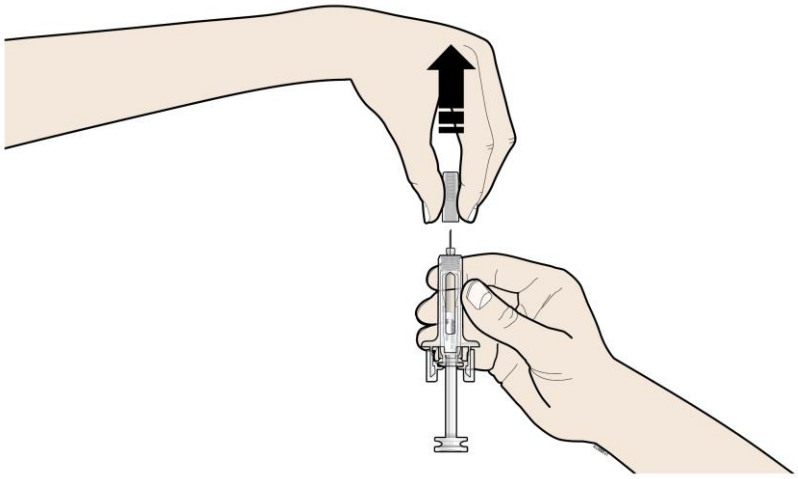
- Ofanvert læri.
- Kviður, fyrir utan 5 cm svæði í kringum naflann.
- Utanverður upphandleggur (eingöngu ef einhver annar gefur inndælinguna).

Hreinsið stungustaðinn með sprittþurrku. Leyfið húðinni að þorna.

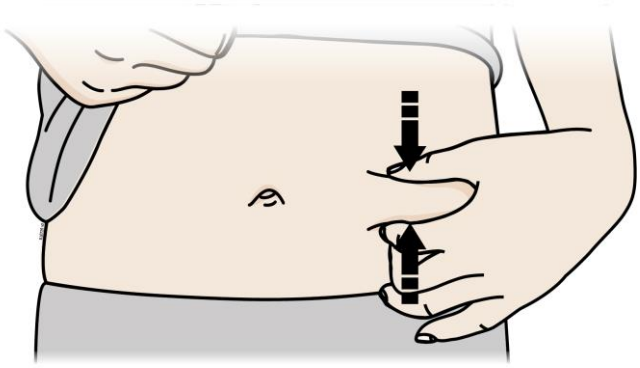
✘ **Ekki** snerta stungustaðinn fyrir inndælinguna.

Ekki gefa inndælingu á húðsvæði sem eru viðkvæm, marin, rauð eða hörð. Forðist inndælingu á svæði með örum eða húðsliti.

B	Dragið gráu nálarhettuna gætilega beint af og frá líkamanum.

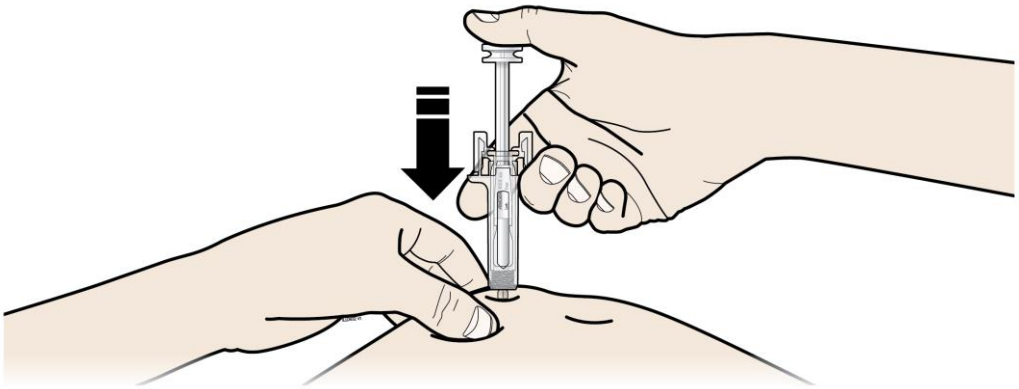


C	Klípið í stungustaðinn til að búa til þétt yfirborð.



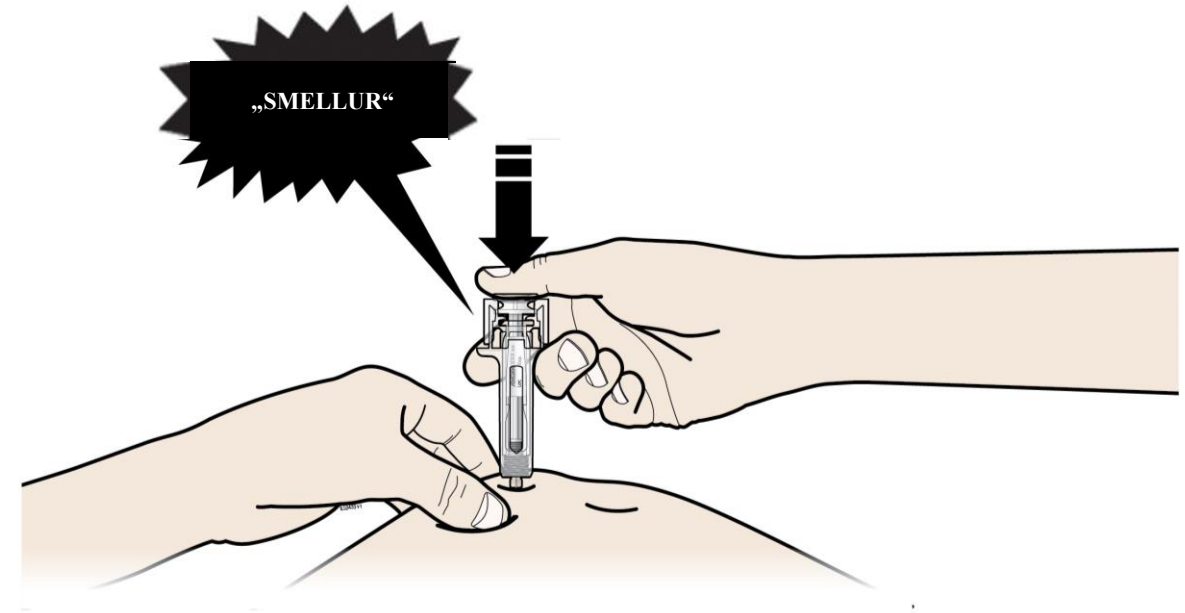
Mikilvægt er að halda húðinni klemmdri meðan inndælingin fer fram.

Skref 3: **Inndæling**	
A	Haldið húðinni klemmdri. STINGIÐ nálinni í húðina.



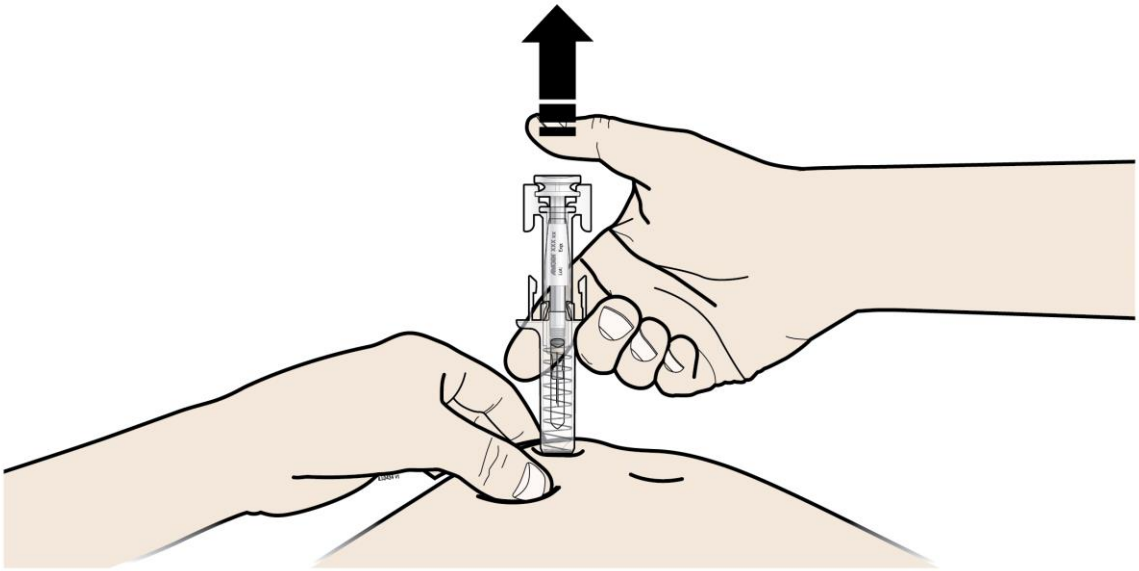
✘ **Ekki** snerta hreinsaða húðsvæðið.

B	ÝTIÐ stimplinum með hægum og jöfnum þrýstingi þar til þið finnið fyrir eða heyrið „smell“. Ýtið alla leið niður í gegnum smellinn.



Mikilvægt er að ýta niður í gegnum „smellinn“ til þess að gefa allan skammtinn.

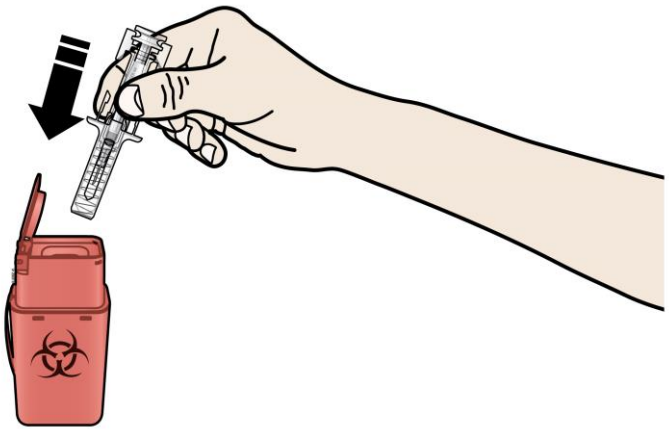
C	SLEPPIÐ þumlinum. LYFTIÐ síðan sprautunni af húðinni.



Þegar stimplinum hefur verið sleppt mun öryggishlíf áfylltu sprautunnar hylja nálina á öruggan hátt.

✘ **Ekki** setja gráu nálarhettuna aftur á notaða áfyllta sprautu.

Skref 4: **Að lokum**	
A	Fleygið notaðri áfylltri sprautunni og öðrum búnaði í nálabox.



Lyfjum skal fargað í samræmi við gildandi reglur. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem ekki þarf að nota lengur. Markmiðið er að vernda umhverfið.

Geymið sprautuna og nálabox þar sem börn hvorki ná til né sjá.

✘ **Ekki** endurnýta áfyllta sprautu.

✘ **Ekki** endurvinna áfylltar sprautur eða fleygja þeim með heimilissorpi.

B	Kannið stungustaðinn.

Ef það blæðir, skal þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn. **Ekki** nudda stungustaðinn. Setjið plástur á stungustaðinn ef þess þarf.

Leiðbeiningar um inndælingu Prolia með áfylltri sprautu

Þessi kafli inniheldur upplýsingar um hvernig nota skal áfyllta sprautu af Prolia. **Mikilvægt er að þú eða umönnunaraðili þinn gefi ekki inndælinguna nema að fenginni þjálfun hjá lækni eða heilbrigðisstarfsmanni.** Þvoðu ávallt hendurnar fyrir hverja inndælingu. Ef þú þarft nánari upplýsingar um hvernig á að gefa inndælinguna hafðu þá samband við lækninn eða heilbrigðisstarfsmann.

Áður en þú byrjar

Lestu allar leiðbeiningarnar vandlega áður en þú notar áfylltu sprautuna.

EKKI nota áfylltu sprautuna ef nálarhlífin hefur verið fjarlægð.

Hvernig á að nota áfyllta sprautu af Prolia?

Læknirinn hefur ávísað áfylltri sprautu af Prolia til inndælingar í vefinn rétt undir húðinni. Dæla verður inn öllu innihaldi (1 ml) áfylltu sprautunnar af Prolia og skal það gert á 6 mánaða fresti samkvæmt fyrirmælum læknisins.

Áhöld:

Til þess að gefa inndælingu þarf:

1. nýja áfyllta sprautu með Prolia

2. sprittþurrkur eða sambærilegar þurrkur.

Það sem gera skal áður en Prolia er gefið með inndælingu undir húð

1. Taktu áfylltu sprautuna úr kæli.
   EKKI taka um stimpilinn eða nálarhlífina þegar þú tekur sprautuna upp. Það gæti valdið skemmdum á búnaðinum.

2. Áfyllta sprautan má síðan liggja utan kælis til að hún nái stofuhita. Þá verður inndælingin þægilegri.
   EKKI hita hana á nokkurn annan hátt svo sem í örbylgjuofni eða í heitu vatni.
   EKKI láta sprautuna liggja þar sem hún gæti verið útsett fyrir sólarljósi.

3. **EKKI** hrista áfylltu sprautuna.

4. **EKKI** fjarlægja nálarhlífina af áfylltu sprautunni fyrr en þú ert tilbúin/-nn til að gefa inndælinguna.

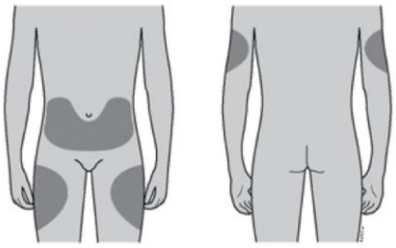
5. Athugaðu fyrningardagsetninguna á merkimiðanum á áfylltu sprautunni (EXP).
   EKKI nota lyfið ef komið er fram yfir síðasta dag mánaðarins sem þar kemur fram.

6. Athugaðu útlit Prolia. Það á að vera tær, litlaus eða lítillega gulleit lausn. Ekki á að gefa inndælinguna ef lausnin inniheldur agnir, hefur breytt um lit eða er skýjuð.

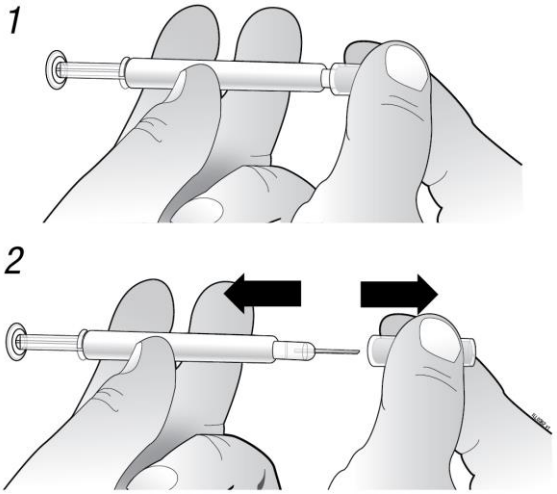
7. Finndu þér þægilegt, vel upplýst, hreint vinnuborð og hafðu öll áhöldin innan seilingar.

8. Þvoðu hendurnar vandlega.

Hvar átt þú að gefa inndælinguna?
Bestu staðirnir til að gefa inndælinguna eru efst á lærum og á kvið.
Umönnunaraðili þinn getur einnig notað aftanverða upphandleggi.



Hvernig gefurðu inndælinguna?



1. Sótthreinsaðu húðina með því að nota sprittþurrku.

2. Til að forðast að beygja nálina skaltu draga nálarhlífina varlega beint fram af nálinni án þess að snúa henni, eins og sýnt er á myndum 1 og 2. **EKKI** snerta nálina eða þrýsta á stimpilinn.

3. Þú gætir tekið eftir lítilli loftbólu í áfylltu sprautunni. Þú þarft ekki að fjarlægja loftbóluna áður en þú gefur inndælinguna. Inndæling lausnarinnar með loftbólunni er skaðlaus.

4. Klíptu saman húðina (án þess að kreista) með þumalfingri og vísifingri. Stingdu nálinni alla leið inn í húðina á þann hátt sem læknirinn eða heilbrigðisstarfsmaður hefur sýnt þér.

5. Þrýstu á stimpilinn með **hægum**, stöðugum þrýstingi og haltu húðinni milli fingranna á meðan. Þrýstu stimplinum alla leið niður til þess að dæla inn **allri lausninni**.

6. Dragðu nálina út og slepptu takinu á húðinni.

7. Ef þú sérð blóðdropa getur þú þerrað hann með bómullarhnoðra eða bréfþurrku. Ekki nudda stungustaðinn. Ef þörf er á getur þú sett plástur á stungustaðinn.

8. Notaðu hverja áfyllta sprautu aðeins til einnar inndælingar. **EKKI** nota Prolia sem verður eftir í sprautunni ef eitthvað verður eftir.

Mundu: ef þú þarft aðstoð, hafðu þá samband við lækninn eða heilbrigðisstarfsmann og fáðu ráðleggingar hjá þeim.

Förgun notaðra sprauta

- **EKKI** setja nálarhlífina aftur á notaðar nálar.
- Geymið notaðar sprautur þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Farga skal notaðri sprautu í samræmi við gildandi reglur. Leitið ráða hjá lyfjafræðingi um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem ekki þarf að nota lengur. Markmiðið er að vernda umhverfið.