

I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prolia 60 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

Denosumabs ir cilvēku monoklonāla IgG2 antiviela, ko iegūst zīdītāju šūnu līnijā (Ķīnas kāmju olnīcu šūnas) ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta katrā mililitrā šķīduma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

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

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

Ar ilgtermiņa sistēmisku glikokortikoīdu terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšana pieaugušiem pacientiem, ja ir paaugstināts lūzumu risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

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

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

Ar Prolia ārstētiem pacientiem jāizsniedz zāļu lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

Osteoporozes antirezorbīvās ārstēšanas (ietverot gan denosumabu, gan bisfosfonātus) optimālais kopējais ilgums nav noteikts. Nepieciešamība turpināt ārstēšanu periodiski jāpārvērtē, pamatojoties uz denosumaba ieguvumiem un iespējamiem riskiem katram pacientam individuāli, īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadiem)

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu par ieteikumiem attiecībā uz kalcija kontroli).

Nav pieejami dati par pacientiem ar ilgtermiņa sistēmisku glikokortikoīdu terapiju un smagiem nieru darbības traucējumiem ($GF\bar{A} < 30$ ml/min).

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriskā populācija

Prolija nedrīkst lietot < 18 gadus veciem bērniem drošuma apsvērumu dēļ saistībā ar smagu hiperkalciēmiju un potenciāli nomāktu kaulu augšanu un zobu šķilšanos (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Pašlaik pieejamie dati par 2–17 gadus veciem bērniem ir sniegti 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Hipokalciēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Papildu kalcijss un D vitamīns

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

Piesardzība lietošanā

Hipokalciēmija

Ir svarīgi identificēt hipokalciēmijas riska pacientus. Hipokalciēmija jākorigē pirms terapijas uzsākšanas, atbilstošā daudzumā uzņemot kalciju un D vitamīnu. Pirms katras devas ieteicama klīniska kalcija līmeņa kontrole un pacientiem, kuri ir predisponēti hipokalciēmijai, divu nedēļu laikā pēc sākuma devas. Ja ārstēšanas laikā kādam pacientam konstatē simptomus, kas norāda uz aizdomām par hipokalciēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu par simptomiem), jānosaka kalcija līmenis. Pacienti jāmudina ziņot par simptomiem, kas liecina par hipokalciēmiju.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par smagu simptomātisku hipokalciēmiju (tostarp letāliem gadījumiem) (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas vairākumā gadījumu rodas pirmajās nedēļas pēc terapijas uzsākšanas, taču var rasties arī vēlāk.

Vienlaicīga ārstēšana ar glikokortikoīdiem ir hipokalciēmijas papildu riska faktors.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens $< 30 \text{ ml/min}$) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, ir lielāks hipokalciēmijas attīstības risks. Hipokalciēmijas un pavadošā paratireoīdā hormona koncentrācijas palielināšanās risks paaugstinās līdz ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes paaugstināšanos. Šiem pacientiem ir īpaši svarīga pietiekama kalcija, D vitamīna daudzuma uzņemšana un regulāra kalcija kontrole (skatīt iepriekš).

Ādas infekcijas

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

Žokļa osteonekroze (ŽON)

Reti tika ziņots par ŽON pacientiem, kuri saņēma Prolia, lai ārstētu osteoporozi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar nesadzījušiem valējiem mīksto audu bojājumiem mutes dobumā ārstēšanas sākums/jauns ārstēšanas kurss jāatliek. Pacientiem ar riska faktoriem pirms ārstēšanas ar denosumabu ieteicama profilaktiska zobi pārbaude un ārstēšanakā arī ar profilaktisku zobārstniecību un individuāls ieguvuma-riska izvērtējums.

Izvērtējot pacienta ŽON attīstīšanās risku, jāapsver šādi riska faktori:

- kaulu rezorbciju nomācošu zāļu iedarbības stiprums (stipras iedarbības savienojumiem augstāks risks), ievadīšanas veids (parenterālai ievadīšanai augstāks risks) un kaulu rezorbcijas terapijas kumulatīvā deva;
- vēzis, blakusslimības (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;
- terapijā vienlaicīgi lietoti: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angioģenēzes inhibitori, staru terapija galvai un kaklam;
- slikta mutes dobuma higiēna, periodontālā slimība, slikti pieguļošas protēzes, stomatoloģiska slimība dzīves laikā, invazīvas zobārstniecības procedūras (piemēram, zobi ekstrakcijas).

Visi pacienti ir jāmudina uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāru zobi apskati un nekavējoties ziņot par visiem mutes dobuma simptomiem, tādiem kā zobi kustēšanās, sāpes vai pietūkums, vai nedzīstošas čūlas vai izdalījumi ārstēšanas ar denosumabu laikā. Ārstēšanas laikā invazīvas zobārstniecības procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas apsvēršanas un tuvojoties denosumabu ievadīšanas laikam no tām jāizvairās.

Ārstēšanas plāns pacientiem, kam attīstās ŽON, jānosaka ciešā sadarbībā ar ārstējošo ārstu un zobārstu vai mutes dobuma ķirurgu ar pieredzi ŽON. Jāapsver īslaicīga ārstēšanas pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un, kur iespējams, mazinās veicinošie riska faktori.

Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze

Lietojot denosumabu, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamie riska faktori ietver steroīdu lietošanu un ķīmijterapiju, un/vai vietējus riska faktorus, tādus kā infekciju vai traumu. Ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība jāapsver pacientiem, kas saņem denosumabu, kuriem ir ausu simptomi, ieskaitot hroniskas ausu infekcijas.

Augšstilba kaula netipiski lūzumi

Pacientiem, kas saņem denosumabu, ziņots par netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Netipiski augšstilba kaula lūzumi var būt augšstilba kaula subtrohantera un diafīžu rajonos ar mazu traumu vai bez tās. Šos gadījumus raksturo specifiskas radiogrāfiskas atrades. Par

netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem ziņots arī pacientiem ar noteiktiem komorbīdiem stāvokļiem (piemēram, D vitamīna trūkumu, reimatoīdo artrītu, hipofosfatāzi) un lietojot noteiktas zāles (piemēram, bisfosfonātus, glikokortikoīdus, protonu sūkņa inhibitorus). Šie gadījumi var būt arī bez antiresorbtīvas terapijas. Līdzīgi lūzumi, par kuriem ziņots saistībā ar bisfosfonātiem, bieži ir bilaterāli; tāpēc ar denosumabu ārstētiem pacientiem, kam ir augšstilba ass lūzums, ir jāpārbauda kontralaterālais augšstilba kauls. Pacientiem ar aizdomām par netipisku augšstilba kaula lūzumu pacienta novērtēšanas laikā jāapsver denosumaba terapijas pārtraukšana, pamatojoties uz individuālo ieguvuma un riska izvērtējumu. Ārstēšanas ar denosumabu laikā pacientiem jāiesaka ziņot par jaunām vai neparastām augšstilba, gūžas kaula vai cirkšņa sāpēm. Pacientiem ar šādiem simptomiem jānovērtē nepilnīgs augšstilba kaula lūzums.

Ilgtermiņa antirezorbtīvā ārstēšana

Ilgtermiņa antirezorbtīvā ārstēšana (ietverot gan denosumabu, gan bisfosfonātus) var veicināt nelabvēlīga rezultāta riska paaugstināšanos, tāda kā žokļa osteonekroze un netipisks augšstilba kaula lūzumi ievērojama kaulu remodulēšanās nomākuma dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga ārstēšana ar citām denosumabu saturošām zālēm

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

Hiperkalciēmija pediatriskajiem pacientiem

Prolia nedrīkst lietot pediatriskajiem pacientiem (vecums < 18 gadi). Ir ziņots par nopietniem hiperkalciēmijas gadījumiem. Daži gadījumi klīniskajā pētījumā komplīcējās ar akūtu nieru bojājumu.

Brīdinājumi par palīgvielām

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta katrā mililitrā šķīduma. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrijs (23 mg)/60 mg – būtībā tās ir “nātrijs nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Datu par denosumaba lietošanu grūtniecēm nav vai tie ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Prolia neiesaka lietot grūtniecēm un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, ja netiek lietota kontracepcija. Sievietēm jāiesaka izvairīties no grūtniecības ārstēšanas ar Prolia laikā un vismaz 5 mēnešus pēc tās. Visticamāk, Prolia lielākā iedarbība būs grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā, jo monoklonālo antivielu transports caur placentu notiek lineāri līdz ar grūtniecības progresēšanu, lielāko daudzumu pārnesot trešā trimestra laikā.

Barošana ar krūti

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

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās blakusparādības, lietojot denosumabu (novērotas vairāk nekā vienam pacientam no desmit) ir skeleta-musuļu sāpes un sāpes ekstremitātēs. Pacientiem, kas lieto denosumabu, novēroti retāki celulīta gadījumi, reti hipokalcīemijas, paaugstinātas jutības, žokļa osteonekrozes un netipiski augststilba kaula lūzumu gadījumi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu - atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts).

Nevēlamo blakusparādību uzskaņojums tabulā

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

Nevēlamo blakusparādību biežuma klasifikācijai (skatīt 1. tabulu) tika izmantots šāds iedalījums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā un orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

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

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Bieži Bieži Retāk Retāk Retāk	Urīnceļu infekcija Augšējo elpošanas ceļu infekcija Divertikulīts ¹ Celulīts ¹ Ausu infekcija
Imūnās sistēmas traucējumi	Reti Reti	Paaugstināta jutība pret zālēm ¹ Anafilktiska reakcija ¹
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Reti	Hipokalcīemija ¹
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Išiass
Kuņķa-zarnu trakta traucējumi	Bieži Bieži	Aizcietējums Diskomforta sajūta vēderā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Biežuma kategorija	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži Bieži Bieži Retāk Loti reti	Izsitumi Ekzēma Alopēcija Zāļu izraisīti lihenoīdi izsitumi ¹ Paaugstinātas jutības vaskulīts
Skeleta-musuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Loti bieži Loti bieži Reti Reti Nav zināmi	Sāpes ekstremitātēs Skeleta-musuļu sāpes ¹ Žokļa osteonekroze ¹ Netipiski augšstilba kaula lūzumi ¹ Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze ²

¹ Skatīt sadaļu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

² Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Analizējot datus, kas iegūti visos II un III fāzes placebo kontrolētos pētījumos, konstatēts, ka par gripai līdzīgu slimību ziņots ar neapstrādātu sastopamības biežuma rādītāju 1,2% denosumaba terapijas grupā un 0,7% placebo grupā. Lai gan šī atšķirība tika konstatēta apvienoto datu analīzē, tā netika konstatēta izmantojot stratificēto datu analīzes metodi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Hipokalciēmija

Divos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļautas sievietes ar osteoporozī pēcmenopauzes periodā, apmēram 0,05% (2 no 4 050) sieviešu pēc Prolia terapijas bija pazemināts kalcija līmenis serumā (zem 1,88 mmol/l). Par kalcija līmeņa pazemināšanos serumā (zem 1,88 mmol/l) netika ziņots ne divos III fāzes placebo kontrolētos pētījumos pacientiem, kuriem veikta hormonu ablācija, ne III fāzes placebo kontrolētā pētījumā vīriešiem ar osteoporozī.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par retiem smagas simptomātiskas hipokalciēmijas gadījumiem galvenokārt pacientiem ar paaugstinātu hipokalciēmijas risku, kas saņem denosumabu, kuru lielākā daļa rodas pirmajās nedēļās pēc ārstēšanas uzsākšanas. Smagas simptomātiskas hipokalciēmijas klīniskās izpausmes piemēri ietver QT intervāla pagarināšanos, tetāni, krampjus un izmainītu psihisko stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipokalciēmijas simptomi denosumaba klīniskajos pētījumos ietvēra parestēzijas vai muskuļu stīvumu, raustīšanos, spazmas un muskuļu krampjus.

Ādas infekcijas

III fāzes placebo kontrolētos pētījumos kopējais ādas infekciju sastopamības biežums bija līdzīgs placebo un denosumaba terapijas grupā sievietēm ar osteoporozī pēcmenopauzes periodā (placebo [1,2%, 50 pacientiem no 4 041], salīdzinot ar Prolia [1,5%, 59 pacientiem no 4 050]); vīriešiem ar osteoporozī (placebo [0,8%, 1 pacientam no 120], salīdzinot ar Prolia [0%, 0 pacientiem no 120]); pacientiem ar krūts un prostatas vēzi, kuri saņēmuši hormonu ablāciju (placebo [1,7%, 14 pacientiem no 845], salīdzinot ar Prolia [1,4%, 12 pacientiem no 860]). Ādas infekcijas, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, novēroja 0,1% (3 pacientēm no 4 041) sieviešu ar osteoporozī pēcmenopauzes periodā placebo grupā, salīdzinot ar 0,4% (16 pacientēm no 4 050) sieviešu, kuras saņēma Prolia. Pārsvarā tie bija celulīta gadījumi. Ādas infekcijas, kas ziņotas kā nopietnas nevēlamas blakusparādības, krūts un prostatas vēža pētījumos novēroja vienādi bieži kā placebo (0,6%, 5 pacientiem no 845), tā Prolia (0,6%, 5 pacientiem no 860) terapijas grupā.

Žokļa osteonekroze

Klīniskos pētījumos pacientiem ar osteoporozī un krūts vai prostatas vēzi, kuriem veikta hormonu ablācija, par ŽON ziņots reti – 16 pacientiem no kopumā 23 148 pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trīspadsmit no šiem ŽON gadījumiem radās sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozī III fāzes klīniskā pētījuma pagarinājuma laikā pēc ārstēšanas ar denosumabu laikā līdz 10 gadiem. ŽON sastopamība pēc 3 gadu ārstēšanas ar denosumabu bija 0,04%, pēc 5 gadu ārstēšanas – 0,06% un pēc 10 gadu ārstēšanas – 0,44%. ŽON risks paaugstinās līdz ar denosumaba iedarbības ilgumu.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

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

Divertikulīts

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

Ar zālēm saistītās paaugstinātas jutības reakcijas

Pacientiem, kam lietoja Prolia, pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem ar zālēm saistītiem paaugstinātās jutības gadījumiem, tostarp izsитumiem, nātreni, sejas pietūkumu, apsārtumu un anafilaktiskām reakcijām.

Skeleta-muskuļu sāpes

Pacientiem, kam lietoja Prolia, pēcreģistrācijas periodā ziņots par skeleta-muskuļu sāpēm, tai skaitā smagiem gadījumiem. Klīniskajos pētījumos skeleta-muskuļu sāpes denosumaba un placebo grupās bija ļoti biežas. Skeleta-muskuļu sāpes, kuru dēļ bija jāpārtrauc pētījuma ārstēšana, bija retākas.

Zāļu izraisīti lihenoīdi izsитumi

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem ziņots par zāļu izraisītiem lihenoīdiem izsитumiem (piemēram, par *lichen planus* līdzīgām reakcijām).

Citas īpašās pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Prolia nedrīkst lietot pediatriskajiem pacientiem (vecums < 18 gadi). Ir ziņots par nopietniem hiperkalciēmijas gadījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Daži gadījumi klīniskajā pētījumā komplikējās ar akūtu nieru bojājumu.

Nieru darbības traucējumi

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

Zinošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu registrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos netika iegūta pieredze par pārdozēšanu. Klīniskos pētījumos, lietojot denosumabu devās līdz 180 mg ik pēc 4 nedēļām (kumulatīvā deva līdz 1 080 mg 6 mēnešu laikā), netika novērotas papildu nevēlamas blakusparādības.

5. FARMAKOLOGISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms

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

Farmakodinamiskā iedarbība

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

Imunogenitāte

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

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm ar osteoporozī pēcmenopauzes periodā

Denosumaba efektivitāte un drošums, lietojot to vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 3 gadus, tika pētīts sievietēm pēcmenopauzes periodā (7 808 sievietes vecumā no 60-91 gadam, no kurām 23,6% pārsvarā bija vertebrāli lūzumi), kurām mugurkaula jostas daļas skriemeļu vai visas gūžas sākotnējā kaulu minerālā blīvuma (KMB) T-rādītājs bija stārp -2,5 un -4,0, bet vidējā absolūtā 10 gadu lūzumu varbūtība lielajiem osteoporotiskajiem lūzumiem bija 18,60% (deciles: 7,9-32,4%) un gūžas kaula lūzumiem 7,22% (deciles: 1,4-14,9%). Sievietes ar citām slimībām vai terapiju, kas var ietekmēt kaulus, no šī pētījuma tika izslēgtas. Sievietes dienā papildus saņēma kalciju (vismaz 1 000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Ietekme uz vertebrālajiem lūzumiem

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

2. tabula. Prolia ietekme uz jaunu vertebrālu lūzumu risku

	Sieviešu ar lūzumu attiecība (%)		Absolūtā riska samazināšanās (%) (95% TI)	Relatīvā riska samazināšanās (%) (95% TI)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
0-1 gadi	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 gadi	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 gadi	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

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

Ietekme uz gūžas kaula lūzumiem

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

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

Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem

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

3. tabula. Prolia ietekme uz klīnisko lūzumu risku 3 gados

	Sieviešu ar lūzumu attiecība (%) ⁺		Absolūtā riska samazināšanās (%) (95% TI)	Relatīvā riska samazināšanās (%) (95% TI)
	Placebo n = 3 906	Prolia n = 3 902		
Jebkurš klīnisks lūzums ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klīniski vertebrāli lūzumi	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Nevertebrāli lūzumi ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Lieli nevertebrāli lūzumi ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Lieli osteoporotiski lūzumi ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (daudzkārtējā korelācijā iekļautais sekundārais mērķa kritērijs), *** $p \leq 0,0001$

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

¹ Iekļauti klīniski vertebrāli un nevertebrāli lūzumi.

² Izslēgti muguraula, galvaskausa, sejas, apakšzokļa, metakarpālie un roku, kāju pirkstu falangu lūzumi.

³ Iekļauti iegurņa, distāli augšstilba kaula, proksimāli lielā lielakaula, ribu, proksimālie pleca kaula, apakšdelma kaula un gūžas kaula lūzumi.

⁴ Iekļauti klīniski vertebrāli, gūžas kaula, apakšdelma un pleca kaula lūzumi, kas definēti atbilstoši PVO kritērijiem.

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

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

Ietekme uz kaulu minerālo blīvumu

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

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

Atklāts pagarināts pētījums par osteoporozes ārstēšanu pēcmenopauzes periodā

Lai novērtētu Prolia drošumu un efektivitāti ilgtermiņā, 7 gadus ilgā starptautiskā daudzcentru atklātā vienas grupas pagarinātā pētījumā piekrita piedalīties kopumā 4 550 sievietes (2 343 Prolia un 2 207 placebo), kas iepriekš aprakstītajā pivotālajā pētījumā izlaida ne vairāk kā vienu devu pētāmo zāļu un veica pētījuma apmeklējumu 36. mēnesī. Pagarinātajā pētījumā visām sievietēm bija jāsaņem 60 mg Prolia ik pēc 6 mēnešiem, kā arī katru dienu kalciju (vismaz 1 g) un D vitamīns (vismaz 400 SV).

Kopumā 2 626 (58% sieviešu) pacientu, kas bija iekļauti pagarinātajā pētījumā, t.i., 34% no pivotālā pētījumā iekļautajām sievietēm pabeidza pagarināto pētījumu.

Pacientiem, kurus ar Prolia ārstēja līdz 10 gadiem, KMB palielinājās no galvenā pētījuma sākuma vērtības par 21,7% muguraula jostas daļas skriemeļos, 9,2% visā gūžā, 9,0% augšstilba kaula kaklinā, 13,0% trohanterā un par 2,8% spieķa kaula distālajā trešdaļā. Pacientiem, kurus ārstēja 10 gadus, videjais muguraula jostas daļas skriemeļa KMB T-rādītājs pētījuma beigās bija -1,3.

Lūzumu sastopamība tika vērtēta kā drošuma mērķa kritērijs, bet lūzumu profilakses efektivitāti nevar novērtēt, lielā pārtraukšanas skaita un atklātā pētījuma plāna dēļ. Pacientiem, kam ārstēšanu ar denosumabu turpināja 10 gadus ($n = 1\ 278$), jaunu vertebrālu un nevertebrālu lūzumu kumulatīvā sastopamība bija attiecīgi apmēram 6,8% un 13,1%. Pacientiem, kuri kāda iemesla dēļ nepabeidza pētījumu, bija lielāki ar ārstēšanu saistītu lūzumu rādītāji.

Pagarinātā pētījuma laikā radās trīspadsmīt atzīti žokļa osteonekrozes (ŽON) gadījumi un divi atzīti netipiski augšstilba kaula lūzumi.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem ar osteoporozi

Prolia efektivitāte un drošums, lietojot vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 1 gadu, tika pētīts 242 vīriešiem vecumā no 31-84 gadiem. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar EAFR $< 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$. Visi vīrieši katru dienu saņēma kalcija (vismaz 1 000 mg) un D vitamīna (vismaz 800 SV) papildterapiju.

Primārais efektivitātes kritērijs bija procentuālās izmaiņas jostas daļas muguraula skriemeļu KMB; efektivitāte attiecībā uz lūzumu netika vērtēta. Pēc 12 mēnešiem Prolia būtiski palielināja KMB visās klīniski vērtētajās vietās salīdzinājumā ar placebo: 4,8% jostas daļas muguraula skriemeļos, 2,0% visā gūžā, 2,2% augšstilba kaula kaklinā, 2,3% gūžas grozītājā un 0,9% spieķa kaula distālā trešdaļā (visi $p < 0,05$). Pēc 1 gada Prolia palielināja jostas daļas muguraula skriemeļu KMB, salīdzinot ar sākotnējo, 94,7% vīriešu. Pēc 6 mēnešiem novēroja nozīmīgu KMB palielināšanos jostas daļas muguraula skriemeļos, visā gūžā, augšstilba kaula kaklinā un gūžas grozītājā ($p < 0,0001$).

Kaulu histoloģija sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem ar osteoporozi

Kaulu histoloģiju noteica 62 sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi vai ar mazu kaulaudu masu, kurām osteoporoze nekad nebija ārstēta vai kuras pārgāja no iepriekšējas alendronāta terapijas uz Prolia un turpināja to 1-3 gadus. Pagarinātā pētījuma sievietēm postmenopauzes periodā ar osteoporozi kaulu biopsijas apakšpētījumā piedalījās piecdesmit deviņas sievietes 24. mēnesī ($n = 41$) un/vai 84. mēnesī ($n = 22$). Kaulu histoloģija tika novērtēta arī 17 vīriešiem ar osteoporozi pēc 1 gada ārstēšanas ar Prolia. Kaulu biopsijas rezultāti uzrādīja normālu kaula struktūru un kvalitāti bez liecībām par mineralizācijas defektiem, izlocītu kaulu vai kaulu smadzeņu fibrozi. Histomorfometrijas atrades pagarinātā pētījumā sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi liecināja, ka Prolia antirezorbīvā iedarbība, mērīta ar aktivācijas biežumu un kaulu veidošanās ātrumu, laika gaitā saglabājās.

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar kaulaudu zudumu, kas saistīts ar androgēnu deprivāciju

Prolia drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 3 gadus, tika pētīts ADT saņēmušiem vīriešiem ar histoloģiski apstiprinātu nemetastātisku prostatas vēzi (1 468 vīrieši vecumā no 48-97 gadiem), kuriem bija paaugstināts lūzumu risks (definēts kā > 70 gadi vai < 70 gadi un muguraula jostas daļas skriemeļu, visas gūžas vai augšstilba kaula kaklinā KMB T-rādītājs $< -1,0$, vai osteoporotiski lūzumi). Visi vīrieši papildus saņēma vienreiz dienā kalciju (vismaz 1 000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

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

muguraula jostas daļas skriemeļos, visā gūžā, augšstilba kaula kaklinā un augšstilba kaula trohanterā jau 1 mēnesī pēc sākuma devas ievadīšanas.

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

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar kaulaudu zudumu, kas saistīts ar adjuvantu aromatāzes inhibitoru terapiju

Prolia efektivitātes un drošuma pētījumi, lietojot to reizi 6 mēnešos 2 gadus, tika veikti sievietēm ar nemetastātisku krūts vēzi (252 sievietes vecumā no 35–84 gadiem), kurām sākotnējais KMB T-rādītājs muguraula jostas daļas skriemeļos, visā gūžā vai augšstilba kaula kaklinā bija starp –1,0 un –2,5. Visas sievietes dienā papildus saņēma kalciju (vismaz 1 000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Primārais efektivitātes kritērijs bija procentuālās izmaiņas jostas daļas muguraula skriemeļu KMB; efektivitāte attiecībā uz lūzumu netika vērtēta. Prolia terapija pēc 2 gadiem būtiski paaugstināja KMB visās mērītajās klīniskajās vietās, salīdzinot ar placebo: par 7,6% muguraula jostas daļas skriemeļos, par 4,7% visā gūžā, par 3,6% augšstilba kaula kaklinā, par 5,9% gūžas kaula trohanterā, par 6,1% spieķa kaula distālajā trešdaļā un par 4,2% visā skeletā (visam $p < 0,0001$).

Ar sistēmisko glikokortikoīdu terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšana

Prolia efektivitāte un drošums, iekšķīgi lietojot $\geq 7,5$ mg prednizona (vai līdzvērtīgu zāļu) dienas devu, tika pētīts 795 pacientiem (70% sieviešu un 30% vīriešu) vecumā no 20 līdz 94 gadiem.

Tika pētītas 2 pacientu apakšgrupas: glikokortikoīdu turpināšana ($\geq 7,5$ mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā ≥ 3 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā; n = 505) un glikokortikoīdu uzsākšana ($\geq 7,5$ mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā < 3 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā; n = 290). Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu 60 mg Prolia ar zemādas injekciju reizi 6 mēnešos vai 5 mg iekšķīgi lietojamu risedronātu reizi dienā (aktīvā kontrole) 2 gadus. Pacienti katru dienu papildus saņēma kalciju (vismaz 1 000 mg) un D vitamīnu (vismaz 800 SV).

Ieteikme uz kaulu minerālo blīvumu (KMB)

Apakšgrupā, kas turpināja glikokortikoīdu lietošanu, lietojot Prolia, bija lielāks muguraula jostas daļas KMB pieaugums, salīdzinot ar risedronātu, pēc 1 gada (Prolia 3,6%, risedronāts 2,0%; $p < 0,001$) un pēc 2 gadiem (Prolia 4,5%, risedronāts 2,2%; $p < 0,001$). Apakšgrupā, kas uzsāka glikokortikoīdu lietošanu, lietojot Prolia, bija lielāks muguraula jostas daļas KMB pieaugums, salīdzinot ar risedronātu, pēc 1 gada (Prolia 3,1%, risedronāts 0,8%; $p < 0,001$) un pēc 2 gadiem (Prolia 4,6%, risedronāts 1,5%; $p < 0,001$).

Turklāt salīdzinājumā ar risedronātu, lietojot Prolia, bija ievērojami lielāks vidējais procentuālais KMB pieaugums visā gūžā, augšstilba kaula kaklinā un augšstilba kaula trohanterā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pētījumā netika novērota atšķirība saistībā ar lūzumiem. Pēc 1 gada jaunu radioģiski apstiprinātu vertebrālu lūzumu sastopamība bija 2,7% (denosumabam) un 3,2% (risedronātam). Nevertebrālu lūzumu sastopamība pacientiem bija 4,3% (denosumabam) un 2,5% (risedronātam). Pēc 2 gadiem attiecīgē rādītāji jauniem radioģiski apstiprinātiem vertebrāliem lūzumiem bija 4,1% un 5,8% un nevertebrāliem lūzumiem tie bija 5,3% un 3,8%. Lielākā daļa lūzumu bija apakšgrupā, kas turpināja glikokortikoīdu lietošanu.

Pediatriskā populācija

Tika veikts vienas grupas 3. fāzes pētījums, kurā tika novērtēta efektivitāte, drošums un farmakokinētika 2–17 gadus veciem bērniem ar *osteogenesis imperfecta*; 52,3% pacientu bija vīriešu dzimuma, 88,2% pacientu bija baltās rases pārstāvji. Kopumā 153 pacienti sākotnēji subkutāni (s.c.) ik

pēc 6 mēnešiem 36 mēnešu periodā saņema denosumabu 1 mg/kg līdz maksimāli 60 mg. Sešdesmit pacienti pārgāja uz devas saņemšanu ik pēc 3 mēnešiem.

12. mēnesī pēc devu saņemšanas ik pēc 3 mēnešiem mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības (standartķūda, SK) izmaiņas muguraula jostas daļas KMB Z rādītajam salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 1,01 (0,12).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots, saņemot devas ik pēc 6 mēnešiem, bija artralgija (45,8%), sāpes ekstremitātēs (37,9%), muguras sāpes (32,7%) un hiperkalciūrija (32,0%). Tika ziņots par hiperkalciēmiju, saņemot devas ik pēc 6 mēnešiem (19%) un ik pēc 3 mēnešiem (36,7%). Tika ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām — hiperkalciēmiju (13,3%), saņemot devas ik pēc 3 mēnešiem.

Pagarinājuma pētījumā ($n = 75$) tika novērotas nopietnas nevēlamās blakusparādības — hiperkalciēmija (18,5%), saņemot devas ik pēc 3 mēnešiem.

Pētījumi tika priekšlaikus pārtraukti, jo radās dzīvību apdraudoši stāvokļi un bija nepieciešama hospitalizācija hiperkalciēmijas dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eiropas Zāļu aģentūra ir atsaukusī savu prasību iesniegt pētījumu rezultātus, kas iegūti visās pediatriskās populācijas apakšgrupās, lietojot Prolia ar dzimumhormonu ablācijas terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšanā, un osteoporozes ārstēšanā pediatriskās populācijas apakšgrupās līdz 2 gadu vecumam. Informāciju par lietošanu pediatriskā populācijā skatīt 4.2. apakšpunktā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

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

Biotransformācija

Denosumabs sastāv tikai no aminoskābēm un oglhidrātiem kā dabīgais imunoglobulīns, un maz ticams, ka tā eliminācija noritēs caur aknu metabolisko mehānismu. Sagaidāms, ka denosumaba metabolisms un eliminācija ies pa imunoglobulīna klīrena ceļu, kā rezultātā tas sadalīsies par nelieliem peptidiem un atsevišķām aminoskābēm.

Eliminācija

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

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

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

Linearitāte/nelinearitāte

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

Nieru darbības traucējumi

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

Aknu darbības traucējumi

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

Pediatriiskā populācija

Prolija nedrīkst lietot pediatriiskai populācijai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

3. fāzes pētījumā pediatriiskiem pacientiem ar *osteogenesis imperfecta* ($n = 153$) maksimālā denosumaba koncentrācija serumā visām vecuma grupām tika novērota 10. dienā. Saņemot devas ik pēc 3 mēnešiem un ik pēc 6 mēnešiem, tika novērots, ka vidējā denosumaba koncentrācija serumā tieši pirms nākamās devas saņemšanas bija augstāka bērniem vecumā no 11 līdz 17 gadiem, bet bērniem vecumā no 2 līdz 6 gadiem bija zemākā vidējā koncentrācija tieši pirms nākamās devas saņemšanas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Ilgtermiņa pētījumos ar dzīvniekiem denosumaba kancerogēnais potenciāls netika vērtēts.

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

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

Citā pētījumā *Macaca fascicularis* sugars pērtīkiem, kam visā grūsnības laikā ievadīja denosumabu devās, kas 119 reizes (60 mg ik pēc 6 mēnešiem) pārsniedza cilvēka devas iedarbību pēc AUC, palielinājās nedzīvi dzimumu mazuļu skaits un pēcdzemdību mirstība; patoloģiska kaulu augšana izraisīja samazinātu kaulu stiprību, samazinātu hematopoēzi un nelīdzenus zobus; nebija perifēro limfmezglu; un samazinājās jaundzimušo augšana. Reproduktīvajai iedarbībai netika noteikts nenovērotās nelabvēlīgās iedarbības līmenis. 6 mēnešus pēc dzimšanas ar kauliem saistītās izmaiņas uzlabojās, un nebija ietekmes uz zobu šķilšanos. Tomēr ietekme uz limfmezgliem un zobu

nelīdzenumu saglabājās, un vienam dzīvniekam novēroja minimālu līdz vidēju vairāku audu mineralizēšanos (saistība ar ārstēšanu neskaidra). Nebija pierādījumu par kaitējumu mātei pirms dzemdībām; nevēlama ietekme uz māti dzemdību laikā bija reta. Mātes piena dziedzeru attīstība bija normāla.

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgyielu saraksts

Ledus etiķskābe*

Nātrijs hidroksīds (pH pielāgošanai)*

Sorbīts (E420)

Polisorbāts 20

Ūdens injekcijām

* Acetāta buferis veidots, sajaucot etiķskābi ar nātrijs hidroksīdu

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

Iepakojumā viena pilnšķirce, kas pieejama vai nu blisteriekojumā (pilnšķirce ar vai bez adatas aizsarga) vai bez blisteriekojuma (tikai pilnšķirce bez adatas aizsarga).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

- Pirms ievadīšanas šķidums ir jāpārbauda. Neinjicēt šķidumu, ja tas satur daļīas, ir duļķains vai mainījis krāsu.
- Nekratīt.
- Lai izvairītos no diskomforta sajūtas injekcijas vietā, pilnšķircei pirms injekcijas jāsasniedz istabas temperatūra (līdz 25°C) un injekcija jāveic lēnām.
- Injicēt visu pilnšķirces saturu.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 26. maijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 16. janvāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOGISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Amgen Singapore Manufacturing
1 Tuas View Drive
Singapore 637026

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

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀLU LIETOŠANU

- Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašiekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- Papildu riska mazināšanas pasākumi**

RAĪ jānodrošina pacienta atgādinājuma kartītes ieviešana attiecībā uz žokļa osteonekrozi.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
PILNŠLIRCES KASTĪTE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prolia 60 mg šķīdums injekcijām pilnšlircē
denosumab

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 ml pilnšlirce satur 60 mg denosumaba (60 mg/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Ledus etiķskābe, nātrija hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām

Viena pilnšlirce ar automātisku adatas aizsargu.

Viena pilnšlirce.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai.

Svarīgi: pirms rīkošanās ar pilnšlirci izlasiet lietošanas instrukciju.

Nekraūt.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNiem NEREDZAMĀ UN
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšlirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI
IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA
PIEMĒROJAMS**

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/10/618/001 - 1 pilnšķirce (blisteriekopojums)
EU/1/10/618/002 - 1 pilnšķirce (bez blisteriekopojuma)
EU/1/10/618/003 - 1 pilnšķirce ar automātisko adatas aizsargu (blisteriekopojums)

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Prolia

17. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKAATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
PILNŠLĪRCE BLISTERIEPAKOJUMĀ**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Prolia 60 mg injekcijām
denosumab

2. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Amgen Europe B.V.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

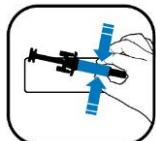
EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

s.c.



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠLĪRCES MARķĒJUMS (BEZ BLISTERIEPAKOJUMA)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Prolia 60 mg injekcijām
denosumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILNŠLĪRCES MARķĒJUMS AR VAI BEZ ADATAS AIZSARGA
(BLISTERIEPAKOJUMĀ)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Prolia 60 mg
denosumab
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

3. DERīGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

ATGĀDINĀJUMA TEKSTS UZ KARTIŅAS (iekļauts iepakojumā)

Prolia 60 mg injekcijām
denosumab

s.c.

Nākamā injekcija pēc 6 mēnešiem:

Lietojiet Prolia tik ilgi, cik ārsts to Jums ir parakstījis.

Amgen Europe B.V.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Prolia 60 mg šķīdums injekcijām pilnšķircē denosumabs (denosumab)

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Ārsts izsniegs Jums pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ir apkopota svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Prolia un tās laikā.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Prolia un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Prolia lietošanas
3. Kā lietot Prolia
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Prolia
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Prolia un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Prolia un kā tā darbojas

Prolia satur denosumabu - proteīnu (monoklonāla antiviela), kas kavē citu proteīnu darbību, lai ārstētu kaulaudu zudumu un osteoporizi. Ārstēšana ar Prolia padara kaulus stiprākus un, iespējams, tie mazāk lūzīs.

Kauli ir dzīvi audi, kas visu lauku atjaunojas. Estrogēns palīdz uzturēt kaulus stiprus. Pēc menopauzes estrogēnu līmenis strauji samazinās, kā rezultātā kauli kļūst plānāki un trauslāki. Gala rezultātā tas var izraisīt stāvokli, ko sauc par osteoporizi. Osteoporoze var rasties arī vīriešiem vairāku cēloņu dēļ, ieskaitot novecošanu un/vai vīriešu hormona, testosterona, zemu līmeni. Tā var rasties arī pacientiem, kuri saņem glikokortikosteroīdus. Daudziem pacientiem ar osteoporozi nav simptomu, bet viņiem pastāv kaulu lūzumu risks, galvenokārt mugurkaula, gūžas kaula un plaukstas locītavas.

Ķirurģiskas operācijas vai zāles, kas pārtrauc estrogēna vai testosterona veidošanos (lieto, lai ārstētu pacientus ar krūts vai prostatas vēzi), arī var izraisīt kaulaudu zudumu. Kauli kļūst vājāki un tie daudz vieglāk lūzt.

Kādā nolūkā lieto Prolia

Prolia lieto, lai ārstētu:

- osteoporozi sievietēm pēcmenopauzes vecumā (pēcmenopauzes osteoporoze) un vīriešiem ar paaugstinātu lūzumu (kaulu lūzumu) risku, lai samazinātu mugurkaula, nemugurkaula un gūžas kaula lūzumu risku;
- kaulaudu zudumu pacientiem ar prostatas vēzi, kas rodas samazinoties hormonu (testosterona) līmenim pēc ķirurģiskas operācijas vai ārstēšanas ar zālēm.
- kaulaudu zudumu, kas pacientiem ar paaugstinātu lūzuma risku veidojies pēc ilgtermiņa ārstēšanas ar glikokortikoīdiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Prolia lietošanas

Nelietojiet Prolia šādos gadījumos

- ja Jums ir zems kalcija līmenis asinīs (hipokalciēmija);
- ja Jums ir alerģija pret denosumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Prolia lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstēšanas ar Prolia laikā Jums var attīstīties ādas infekcija ar tādiem simptomiem kā pietūkuši, sarkani laukumi uz ādas, visbiežāk kāju lejasdaļā, kas ir karsti un jutīgi (celulīts), un, iespējams, kopā ar drudža simptomiem. Lūdzu, nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums attīstās kāds no šiem simptomiem.

Ārstēšanas ar Prolia laikā Jums papildus jālieto arī kalcijjs un D vitamīns. Ārsts to apspriedīs ar Jums.

Prolia lietošanas laikā Jums var būt zems kalcija līmenis asinīs. Lūdzu, nekavējoties izstāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šādiem simptomiem: spazmas, muskuļu raustīšanos vai krampjus un/vai nejutīgumu vai tirpšanu roku un kāju pirkstos vai ap muti, un/vai lēkmes, apjukumu vai samaņas zudumu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši smagi nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja vai bijusi nepieciešama hemodialīze, vai lietojat zāles, ko dēvē par glikokortikoīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu), kas var paaugstināt kalcija līmeņa pazemināšanās risku asinīs, ja nelietojat kalcija uztura bagātinātājus.

Problēmas ar muti, zobiem vai žokli

Par blakusparādību, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (kaulu bojājums žoklī), pacientiem, kas lietoja Prolia osteoporozes ārstēšanai, tika ziņots reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem). Pacientiem, kurus ārstē ilgstoti, ŽON risks paaugstinās (var skart līdz 1 no 200 cilvēkiem, ja ārstēti 10 gadus). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ir svarīgi mēģināt novērst ŽON attīstību, jo tas var būt grūti ārstējams stāvoklis, kas saistīts ar sāpēm. Lai pazeminātu ŽON attīstības risku, ievērojiet tālāk norādītos piesardzības pasākumus.

Pirms ārstēšanas pastāstiet ārstam vai medmāsai (veselības aprūpes speciālistam), ja:

- Jums ir mutes dobuma vai zobu problēmas, piemēram, slikts zobu stāvoklis, smaganu slimība vai plānota zoba ekstrakcija;
- nesaņemmat regulāru zobu aprūpi vai ilgu laiku Jums nav veikta zobu pārbaude;
- esat smēķētājs (jo tas var paaugstināt zobu problēmu risku);
- iepriekš esat ārstēts(-ta) ar bisfosfonātiem (lieto kaulu bojājumu ārstēšanai vai novēršanai);
- lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
- Jums ir vēzis.

Pirms sākat lietot Prolia, ārsts var lūgt Jums pārbaudīt zobus.

Ārstēšanas laikā jāuztur laba mutes higiēna un jāveic regulāra zobu pārbaude. Ja Jums ir zobu protēzes, jāpārliecinās, ka tās pieguļ pareizi. Ja Jums tiek ārstēti zobi vai tiek plānots veikt zobu ķirurģisku operāciju (piemēram, zoba ekstrakciju), informējiet par to ārstu un pastāstiet zobārstam, ka tiekat ārstēts ar Prolia.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu un zobārstu, ja Jums rodas jebkādas problēmas ar mutes dobumu vai zobiem, piemēram, valīgi zobi, sāpes vai pietūkums, vai nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tās var būt ŽON pazīmes.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā ar Prolia ir attīstījušies netipiski lūzumi augšstilba kaulā. Sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas jaunas vai neparastas sāpes gūžā, cirksnī vai augšstilbā.

Bērni un pusaudži

Prolia nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

Citas zāles un Prolia

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ir īpaši svarīgi, lai Jūs pastāstītu ārstam, ja tiekat ārstēts ar citām denosumabu saturošām zālēm.

Jūs nedrīkstat lietot Prolia kopā ar citām zālēm, kas satur denosumabu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Prolia nav pārbaudīta grūtniecēm. Svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Prolia neiesaka lietot grūtniecības laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Prolia un vismaz 5 mēnešus pēc tās jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja ārstēšanās ar Prolia laikā vai 5 mēnešu laikā pēc tam, kad ir pārtraukta ārstēšanās ar Prolia, Jums iestājas grūtniecība, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Nav zināms, vai Prolia izdalās krūts pienā. Svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Nemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no Prolia lietošanas mātei, ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai pārtraukt lietot Prolia.

Ja ārstēšanās ar Prolia laikā Jūs barojat bērnu ar krūti, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Prolia satur sorbītu

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta katrā mililitrā šķīduma.

Prolia satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg)/60 mg – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Prolia

Ieteicamā deva ir viena 60 mg pilnšķirce, ko ievada vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem kā vienreizēju injekciju zem ādas (subkutāni). Labākās vietas injekcijai ir Jūsu augšstilbu augšējā daļa un vēders. Jūsu aprūpētājs var zāles injicēt arī augšdelmu ārējā virsmā. Iespējamo nākamās injekcijas datumu vaicājiet savam ārstam. Katrs Prolia iepakojums satur atgādinājuma kartīti, ko var noņemt no kastītes un izmantot, lai saglabātu ierakstu par nākamās injekcijas datumu.

Ārstēšanas ar Prolia laikā Jums papildus jālieto arī kalcijs un D vitamīns. Ārsts to apsriedīs ar Jums.

Jūsu ārsts var izlemt, ka vislabāk Prolia injekcijas būtu veikt Jums pašam vai Jūsu aprūpētājam. Ārsts vai veselības aprūpes sniedzējs Jums vai Jūsu aprūpētājam parādīs, kā lietot Prolia. Instrukciju par Prolia injicēšanu, lūdzu, lasiet punktā, kas atrodas šīs instrukcijas beigās.

Nekratīt.

Ja esat aizmirsis lietot Prolia

Ja Prolia deva ir izlaista, injekcija jāveic cik drīz vien iespējams. Turpmāk injekcijas plānojiet ik pēc 6 mēnešiem, skaitot no pēdējās injekcijas datuma.

Ja pārtraucat lietot Prolia

Lai iegūtu vislabāko guvumu no ārstēšanas lūzumu riska samazināšanai, svarīgi ir lietot Prolia tik ilgi, cik ārsts to Jums ir parakstījis. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Retākos gadījumos pacientiem, kas saņem Prolia, var izveidoties ādas infekcijas (galvenokārt celulīts). **Lūdzu nekavējoties izstāstiet savam ārstam**, ja ārstēšanas ar Prolia laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem: pietūkuši, sarkani laukumi uz ādas, visbiežāk uz apakšstilbiem, kas ir karsti un jutīgi, un iespējams ar drudža simptomiem.

Pacientiem, kuri lieto Prolia, var attīstīties sāpes mutes dobumā un/vai žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutes dobumā vai žoklī, izdalījumi, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zobu kustēšanās. Tās var būt kaula bojājuma žoklī (osteonekrozes) pazīmes. Ja ārstēšanas ar Prolia laikā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums rodas minētie simptomi, nekavējoties pastāstiet **par to savam ārstam un zobārstam**.

Pacientiem, kuri lieto Prolia, var būt zems kalcija līmenis asinīs (hipokalciēmija). Simptomi ietver spazmas, muskuļu raustīšanos vai krampjus muskuļos un/vai nejutīgumu vai tirpšanu roku un kāju pirkstos vai ap muti, un/vai lēkmes, apjukumu vai samaņas zudumu. Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, **nekavējoties pastāstiet par to savam ārstam**. Zems kalcija līmenis asinīs var arī izraisīt sirds ritma izmaiņas, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos un ko var redzēt elektrokardiogrammā (EKG).

Pacientiem, kas saņem Prolia, reti var rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi. **Sazinieties ar savu ārstu**, ja Jums ir jaunas vai neparastas sāpes gūžā, cirksnī vai augšstilbā, jo tās var būt agrīna norāde par iespējamu augšstilba kaula lūzumu.

Pacientiem, kas saņem Prolia, reti var rasties alerģiskas reakcijas. Simptomi ietver sejas, lūpu, mēles, rīkles vai citu ķermeņa daļu pietūkumu; izsitusmus, niezi vai nātreni uz ādas, sēkšanu vai apgrūtinātu elpošanu. **Lūdzu, izstāstiet savam ārstam**, ja ārstēšanas laikā ar Prolia Jums attīstās kāds no šiem simptomiem.

Ļoti biežas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

- kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpes, kas dažkārt ir smagas,
- roku un kāju sāpes (sāpes ekstremitātēs).

Biežas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpīga urinēšana, bieža urinēšana, asinis urīnā, nespēja saturēt urīnu,
- augšējo elpošanas ceļu infekcija,
- sāpes, notirpums vai nejutīgums, kas iet uz leju pa Jūsu kāju (išiass),

- aizcietējums,
- diskomforta sajūta vēderā,
- izsитumi,
- ādas bojājums ar niezi, apsārtumu un/vai tās sausumu (ekzēma),
- matu izkrišana (alopēcija).

Retākas blakusparādības (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- drudzis, vemšana, kā arī sāpes vai diskomforta sajūta vēderā (divertikulīts),
- ausu infekcija,
- izsитumi, kas var rasties uz ādas, vai čūlas mutes dobumā (zāļu izraisīti lihenoīdi izsитumi).

Ļoti retas blakusparādības (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

- alergiska reakcija, kas var radīt asinsvadu, galvenokārt ādas, bojājumus (piemēram, purpursarkani vai brūngani sarkani plankumi, nātrene vai ādas čūlas) (paaugstinātas jutības vaskulīts).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- konsultēties ar ārstu, ja Jums ir ausu sāpes, izdalījumi no auss un/vai ausu infekcija. Šīs var būt kaulu bojājuma pazīmes ausī.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultēties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Prolia

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes pēc „EXP” un kastītes pēc „Derīgs līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšķirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms injekcijas pilnšķirci var izņemt no ledusskapja, lai tā sasniegstu istabas temperatūru (līdz 25°C). Tas padarīs injekciju daudz komfortablāku. Kad šķirce tiek izņemta no ledusskapja istabas temperatūras sasniegšanai (līdz 25°C), tā jāizlieto 30 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Prolia satur

- Aktīvā viela ir denosumabs. Katra 1 ml pilnšķirce satur 60 mg denosumaba (60 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir ledus etiķskābe, nātrijs hidroksīds, sorbīts (E420), polisorbāts 20 un ūdens injekcijām.

Prolia ārējais izskats un iepakojums

Prolia ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli iedzeltens šķīdums injekcijām, iepildīts pilnšķircē, kas gatava lietošanai.

Katrā iepakojumā ir viena pilnšķirce ar adatas aizsargu.

Katrā iepakojumā ir viena pilnšķirce.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061,

4817 ZK Breda,

Nīderlande

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Ražotājs

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company

Pottery Road

Dun Laoghaire

Co Dublin

Irija

Ražotājs

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД

Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen

Belgique/Belgien

Tel/Tél: +32 (0)2 7752711

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

Kύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

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

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited

Tel: +44 (0)1223 420305

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

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

Instrukcija lietošanai:

Informācija par pilnšķirces sastāvdaļām	
Pirms izmantošanas	Pēc izmantošanas
Virzulis	Virzulis pēc izmantošanas
Pirkstu balsti	Šķirces etiķete
Šķirces etiķete	Šķirces cilindrs pēc izmantošanas
Šķirces cilindrs	Izmantota adata
Šķirces drošības aizsargs	Izmantotas adatas drošības atspere
Adatas drošības atspere	Pelēkais adatas uzgalis savā vietā
Pelēkais adatas uzgalis savā vietā	Pelēkais adatas uzgalis atdalīts

Svarīgi

Pirms izmantojat Prolia pilnšķirci ar automātisku adatas aizsargu, izlasiet šo svarīgo informāciju:

- Ir svarīgi, lai Jūs nemēģinātu veikt sev injekciju, ja vien ārsts vai veselības aprūpes speciālists nav Jūs apmācījuši.
- Prolia ievada injekcijas veidā audos tieši zem ādas (subkutāna injekcija).
- ✗ **Nenonēmiet** pelēko adatas uzgali no pilnšķirces, līdz esat gatavs veikt injekciju.
- ✗ **Nelietojiet** pilnšķirci, ja tā ir nokritusi uz cietas virsmas. Izmantojiet jaunu pilnšķirci un sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.
- ✗ **Nemēģiniet** aktivizēt pilnšķirci pirms injekcijas.
- ✗ **Nemēģiniet** izņemt caurspīdīgo pilnšķirces aizsargu no pilnšķirces.

Neskaidrību gadījumā sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

1. solis: sagatavojiet

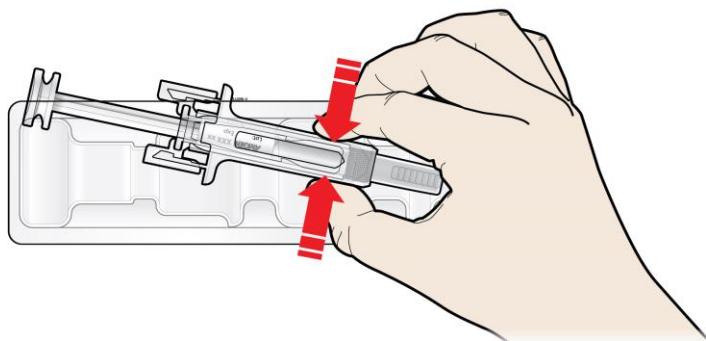
- A. Izņemiet paplāti ar pilnšķirci no iepakojuma un sagādājiet injekcijai nepieciešamos piederumus: spirta salvetes, vates vai marles tamponu, plāksteri un atkritumu konteineri (nav iekļauts).

Pirms injicēšanas patīkamākai injekcijai atstājiet pilnšķirci apmēram 30 minūtes istabas temperatūrā. Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.

Nolieciet jauno pilnšķirci un citus piederumus uz tīras, labi apgaismotas darba virsmas.

- ✗ **Nemēģiniet** sasildīt šķirci, izmantojot siltuma avotu, piemēram, karstu ūdeni vai mikroviļņu krāsni.
- ✗ **Neatstājiet** pilnšķirci tiešos saules staros.
- ✗ **Nekratiet** pilnšķirci.
- **Uzglabājiet** pilnšķirci bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

- B. Atveriet paplāti, noplēšot apvalku. Lai izņemtu pilnšķirci no paplātes, satveriet to drošības aizsarga vietā.



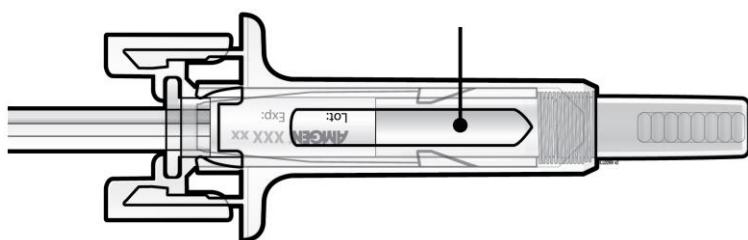
Satveriet šeit

Drošības nolūkā:

- ✗ **neaizskariet** virzuli;
- ✗ **neaizskariet** pelēko adatas uzgali.

C. Vizuāli pārbaudiet zāles un pilnšlirci.

Zāles



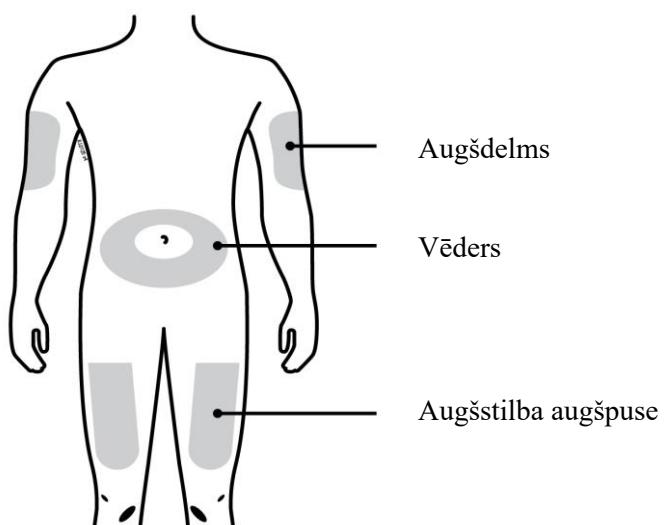
X Neizmantojiet pilnšlirci, ja:

- zāles ir duļķainas vai tajās ir cetas daļiņas. Tām jābūt dzidram, bezkrāsainam vai iedzeltenam šķīdumam;
- kāda tās daļa ir ieplaisājusi vai salūzusi;
- nav pelēkā adatas uzgaļa vai tas nav stingri pievienots;
- pagājusi uz etiķetes norādītā derīguma termiņa mēneša pēdējā diena.

Visos gadījumos sazinieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu.

2. solis: sagatavojeties

A. Rūpīgi nomazgājiet rokas. Sagatavojet un notīriet injekcijas vietu.



Jūs varat izmantot:

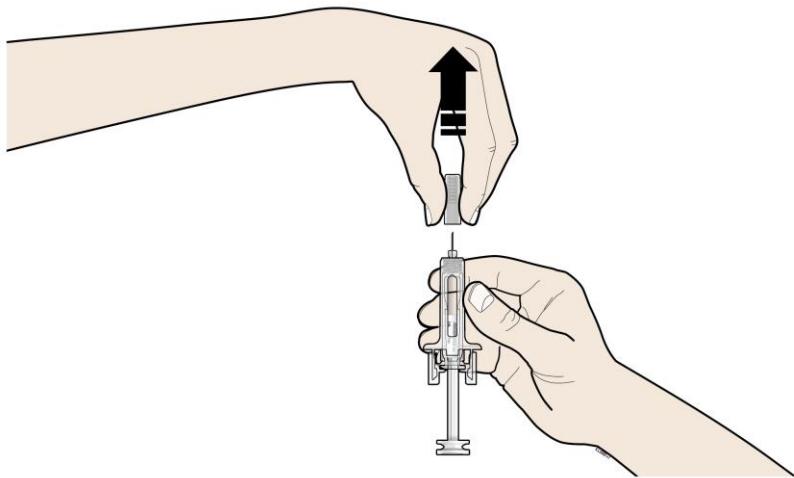
- augšstilba augšpusi;
- vēderu, izņemot 5 cm joslu ap nabu;
- augšdelma ārpusi (tikai tad, ja kāds cits veic Jums injekciju).

Notīriet injekcijas vietu ar spirta salveti. Laijiet ādai nožūt.

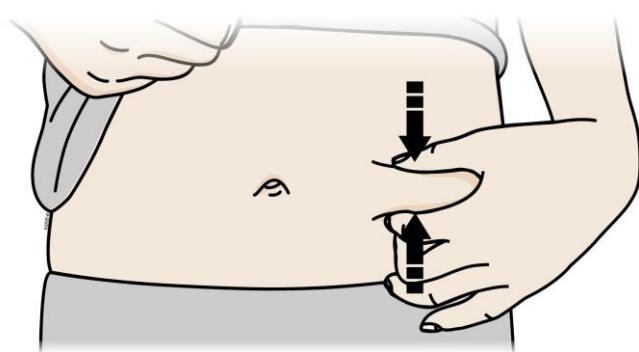
X Nepieskarieties injekcijas vietai pirms injicēšanas.

! **Neinjicējiet** vietās, kur āda ir maiga, ar asinsizplūdumu, apsārtumu vai cieta. Izvairieties no injicēšanas vietās ar rētu vai striju zīmēm.

B. Rūpīgi novelciet pelēko adatas uzgali taisnā virzienā un prom no sava ķermēņa.



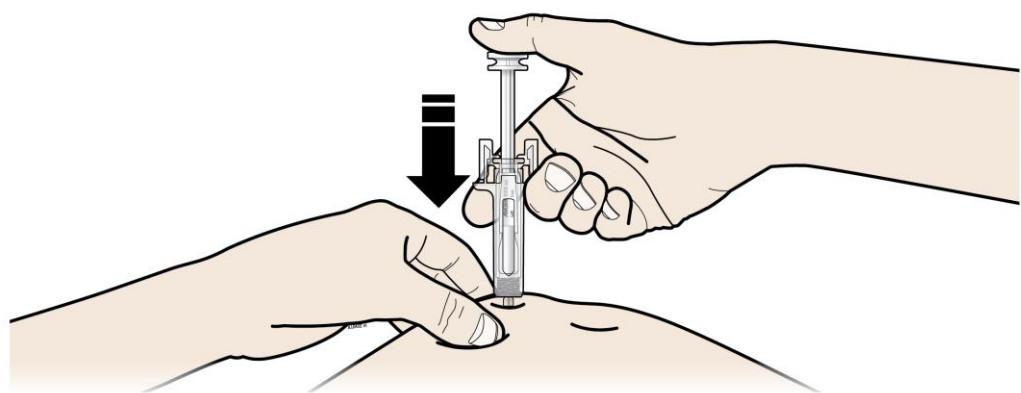
C. Satveriet injekcijas vietu, lai izveidotu stingru virsmu.



Injicēšanas laikā ir svarīgi saglabāt satvertu ādu.

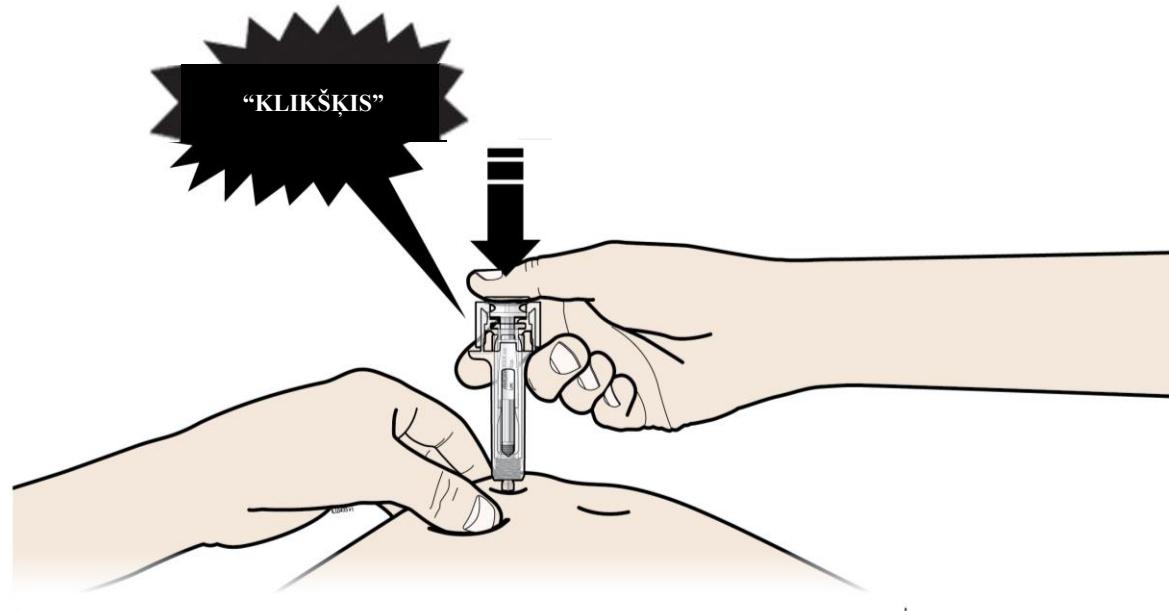
3. solis: injicējet

A. Turiet satvērumu. IEDURIET adatu ādā.



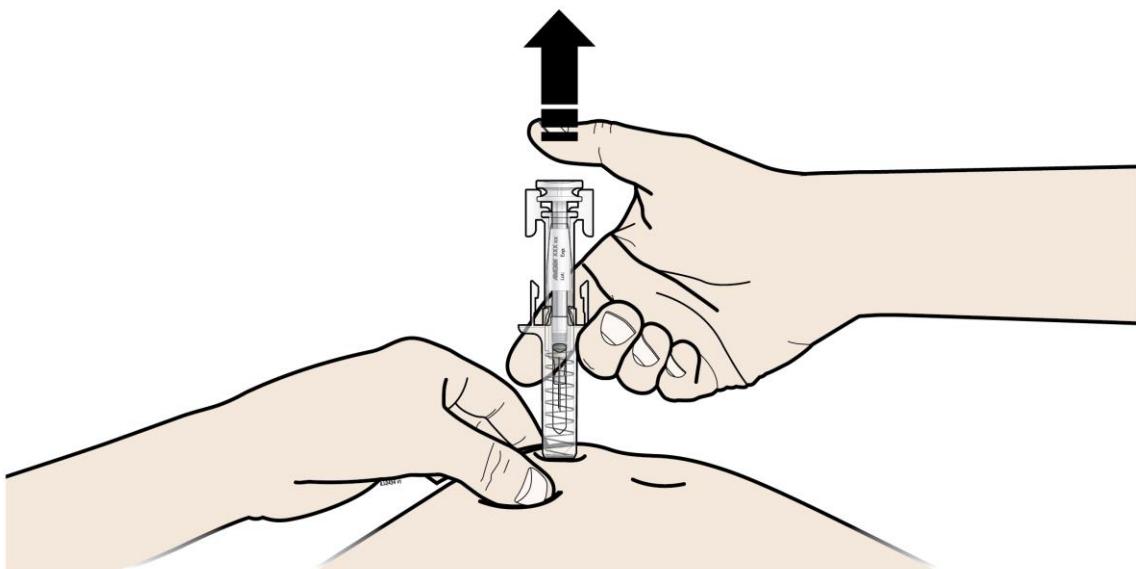
✗ Nepieskarieties notīrītajai ādas zonai.

- B. Lēni, ar pastāvīgu spiedienu SPIEDIET virzuli, līdz sajūtat vai izdzirdat “klikšķi”. Klikšķa laikā turpiniet spiest uz leju.



Ir svarīgi “klikšķa” laikā spiest uz leju, lai ievadītu pilnu devu.

- C. **NONEMIET** īkšķi. Tad PACELIET šķirci virs ādas.

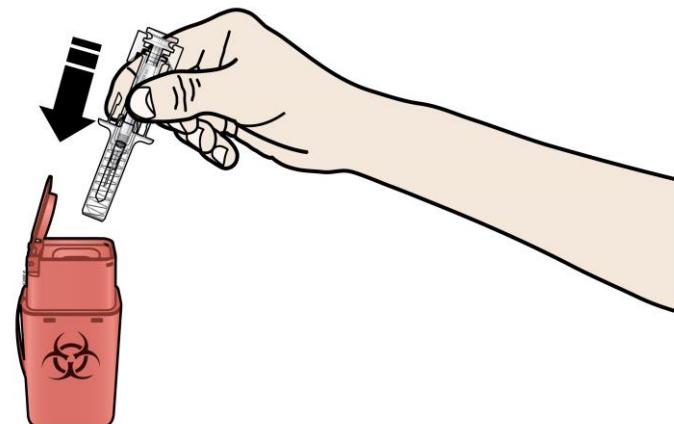


Pēc virzuļa atbrīvošanas pilnšķirces drošības aizsargs droši pārklās injekcijas adatu.

X Nelieciet atpakaļ pelēko adatas uzgali uz izmantotajām pilnšķircēm.

4. solis: pabeidziet

- A. Izmetiet izmantoto pilnšķirci un citus piederumus asiem priekšmetiem paredzētā atkritumu konteinerā.



Zāles jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Uzglabājiet šķirces un atkritumu konteineru bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

- ✗ **Nelietojiet** pilnšķirci atkārtoti.
- ✗ **Nepārstrādājiet** pilnšķirces un neizmetiet tās sadzīves atkritumos.

- B. Apskatiet injekcijas vietu.

Ja tur ir asinis, pies piediet injekcijas vietai vates vai marles tamponu. **Neberzējiet** injekcijas vietu. Ja nepieciešams, uzlieciet plāksteri.

Instrukcija injekcijas veikšanai ar Prolia pilnšķirci

Šī nodaļa satur informāciju, kā lietot Prolia pilnšķirci. **Svarīgi, lai Jūs vai Jūsu aprūpētājs neuzsāktu veikt injekcijas, kamēr ārsts vai veselības aprūpes sniedzejs nav Jūs tam apmācījuši.** Pirms katras injekcijas vienmēr nomazgājiet rokas. Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā veikt injekcijas, jautājiet palīdzību ārstam vai veselības aprūpes sniedzējam.

Pirms Jūs sākat

Pirms pilnšķirces lietošanas rūpīgi izlasiet visu instrukciju.

NELIETOJIET pilnšķirci, ja adatas uzgalis ir noņemts.

Kā Jums jālieto Prolia pilnšķirce?

Ārsts ir parakstījis Prolia pilnšķirci, lai injicētu to audos tieši zem ādas (subkutāni). Jums ir **jāinjicē viss Prolia pilnšķirces saturs (1 ml)**, un tā būs jādara ik pēc 6 mēnešiem, kā norādījis Jūsu ārsts.

Aprīkojums

Lai veiktu injekciju, Jums būs nepieciešams:

1. jauna Prolia pilnšķirce
2. spirta salvetes vai kas līdzīgs.

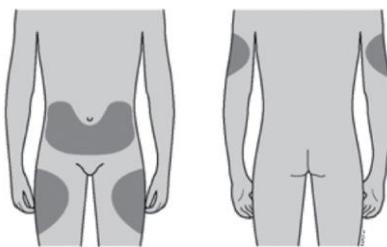
Kas Jums ir jādara pirms Prolia subkutānās injekcijas veikšanas

1. Izņemiet pilnšķirci no ledusskapja.
NEŅEMIET pilnšķirci aiz virzuļa vai adatas uzgaļa. Tas var bojāt ierīci.
2. Pilnšķirci var izņemt no ledusskapja, lai tā sasniegstu istabas temperatūru. Tas padarīs injekciju daudz komfortablāku.
NESILDİET to nekādā citā veidā, piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī.
NEATSTĀJIET šķirci tiešos saules staros.
3. **NEKRATIET** pilnšķirci.
4. **NENONEMIET** adatas uzgali no pilnšķirces, kamēr neesat gatavs injekcijai.
5. Pārbaudiet derīguma termiņa datumu uz pilnšķirces etiķetes (EXP).
NELIETOJIET to, ja pagājusi norādītā datuma mēneša pēdējā diena.
6. Pārbaudiet Prolia izskatu. Tam jābūt dzidram, bezkrāsainam vai viegli iedzeltenam šķīdumam. Šķīdumu nedrīkst injicēt, ja tas satur daļīņas vai tas ir mainījis krāsu, vai ir duļķains.
7. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu, tīru virsmu un nolieciet visu aprīkojumu sasniedzamā attālumā.
8. Rūpīgi nomazgājiet rokas.

Kurā vietā ir jāveic injekcija?

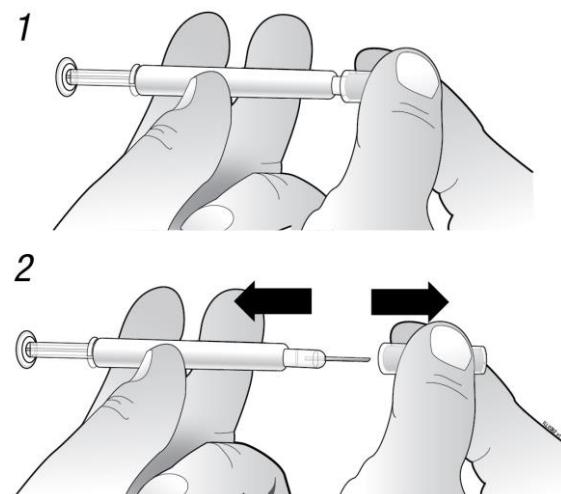
Labākās vietas injekcijām ir augšstilbu augšējā daļa un vēders.

Jūsu aprūpētājs var veikt injekcijas arī Jūsu augšdelmu ārējā virsmā.



Kā Jums jāveic injekcija?

1. Dezinficējet ādu, lietojot spirta salveti.
2. Lai nesaliektu adatu, uzmanīgi un taisni, nepagriezot to, noņemiet uzgali no adatas, kā parādīts 1. un 2. zīmējumā.
NEPIESKARIETIES adatai un nepies piediet virzuli.
3. Jūs pilnšķircē varat ievērot mazu gaisa burbuli. Jums pirms injekcijas nav jāizvada gaisa burbulis. Šķiduma injicēšana ar gaisa burbuli ir nekaitīga.
4. Saņemiet (nesaspiežot) ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu. Ieduriet adatu pilnībā ādā, kā to rādījis Jūsu ārsts vai veselības aprūpes sniedzējs.
5. Spiediet virzuli ar **lēnu**, vienmērīgu spēku, visu laiku turot ādu saņemtu krokā. Spiediet virzuli uz leju līdz galam, lai injicētu **visu šķidumu**.
6. Izvelciet adatu un atlaidiet ādas kroku.
7. Ja parādās asins piliens, Jūs to, viegli pieskaroties, varat noslaucīt ar vates picīnu vai kokvilnas audumu. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja nepieciešams, injekcijas vietai Jūs varat uzlikt plāksteri.
8. Katru pilnšķirci lietojiet tikai vienai injekcijai. NELIETOJIET pilnšķircē pāri palikušo Prolia.



Atcerieties: ja Jums rodas kādas problēmas, vaicājiet pēc palīdzības un padoma savam ārstam vai medicīniskās aprūpes sniedzējam.

Izlietoto šķirču iznīcināšana

- **NELIECIET** atpakaļ adatas uzgali uz izlietotās šķirces.
- Izlietotās šķirces uzglabāt bērniem nepieejamā un nerēdzamā vietā.
- Izlietotās šķirces jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.