

**ILISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prolia 60 mg süstelahus süstlis

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga süstel sisaldab 60 mg denosumabi 1 ml lahuses (60 mg/ml).

Denosumab on inimese monoklonaalne IgG2 antikeha, mis on toodetud imetaja rakuliinis (hiina hamstri munasarjarakud) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine

See ravim sisaldab lahuse iga ml kohta 47 mg sorbitooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu kuni kergelt kollane lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Osteoporoosi ravi naistel menopausijärgses eas ja meestel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks. Prolia vähendab olulisel määral lülisamba-, mitte-lülisamba- ja puusapiirkonna (*hip*) murdude riski menopausijärgses eas naistel.

Luukao ravi meestel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks seoses hormoonablatsiooniga eesnäärmevähi raviks (vt lõik 5.1). Eesnäärmevähi tõttu hormoonablatsioonravi saavatel meestel vähendab Prolia olulisel määral lülisambamurdude riski.

Luukao ravi täiskasvanud patsientidel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks seoses pikaajalise glükokortikoidteraapiaga (vt lõik 5.1).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Prolia soovitatav annus on 60 mg, manustatuna iga 6 kuu järel ühekordse nahaaluse süstena reide, kõhupiirkonda või õlavarde.

Patsiendid peavad saama täiendavalt vajalikul määral kaltsiumi ja D-vitamiini (vt lõik 4.4).

Patsientidele, kes saavad ravi Prolia'ga, tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meelespea.

Osteoporoosi antiresorptiivse ravi optimaalne kestus (nii denosumabi kui bisfosfonaatidega) ei ole kindlaks tehtud. Jätkuva ravi vajadust peab denosumabi kasulikkuse ja potentsiaalsete riskide põhjal igal patsiendil individuaalselt perioodiliselt uuesti hindama, eriti pärast 5-aastast või pikemat ravi (vt lõik 4.4).

### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4 soovitusel kaltsiumisisalduse jälgimiseks).

Pikaajalist süsteemset glükokortikoidteraapiat saavate ja raske neerukahjustusega (GFR < 30 ml/min) patsientide kohta andmed puuduvad.

### *Maksakahjustus*

Denosumabi efektiivsust ja ohutust ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

### *Eakad (vanuses ≥ 65 aasta)*

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

### *Lapsed*

Prolia't ei soovitata lastele (vanuses < 18 aasta), sest Prolia efektiivsus ja ohutus nendel patsientidel ei ole kindlaks tehtud. RANK/RANK ligandi (RANKL) pärssimisega loomkatsetes kaasnes luukasvu pärssimine ja hammaste mittelõikumine (vt lõik 5.3).

### Manustamisviis

Subkutaanne.

Ravimit peab manustama isik, kes on saanud piisava koolituse süstimistehnika alal.

Juhised manustamiseks, käsitsemiseks ja hävitamiseks on antud lõigus 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes.

Hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Kaltsiumi ja D-vitamiini täiendav manustamine

Piisav kaltsiumi ja D-vitamiini saamine on tähtis kõikide patsientide puhul.

### Ettevaatusabinõud kasutamisel

#### *Hüpokaltseemia*

On tähtis teha kindlaks patsiendid, kellel on oht hüpokaltseemia tekkeks. Hüpokaltseemia tuleb korrigeerida piisava kaltsiumi ja D-vitamiini manustamisega enne ravi alustamist. Enne igat annust on soovitatav kliiniliselt kontrollida vere kaltsiumisisaldust ning hüpokaltseemiasoodumusega patsientidel kahe nädala jooksul pärast esimest annust. Kui mõnel patsiendil tekivad ravi ajal võimalikule hüpokaltseemiale viitavad sümptomid (sümptomid vt lõik 4.8), peab mõõtma kaltsiumisisaldust. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid hüpokaltseemiale viitavatest sümptomitest.

Turuletulekujärgselt on teatatud raskest sümptomaatilise hüpokaltseemiast (vt lõik 4.8), mis enamikul juhtudest tekkis esimestel nädalatel ravi alguses, kuid võib tekkida ka hiljem.

Samaaegne glükokortikoidteraapia on hüpokaltseemia täiendav ohutegur.

### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsravi saavatel patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks. Oht hüpokaltseemia tekkeks koos kaasuva kõrvalkilpnäärme hormoonide sisalduse suurenemisega suureneb koos neerukahjustuse süvenemisega. Selliste patsientide puhul on eriti oluline kaltsiumi ja D-vitamiini piisav manustamine ning kaltsiumisisalduse regulaarne jälgimine, vt eespool.

### *Nahainfektsioonid*

Prolia'ga ravitavatel patsientidel võivad tekkida nahainfektsioonid (valdavalt tselluliit), mis viivad hospitaliseerimiseni (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb soovitada pöörduda kiiresti arsti poole, kui neil tekivad tselluliidinähud või -sümptomid.

### *Lõualuu osteonekroos*

Patsientidel, kellele manustati osteoporoosi raviks Prolia't, on harva teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suus paranemata lahtised pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi algust/ uut ravikuuri edasi lükata. Kaasuvate ohuteguritega patsientidele soovitatakse enne ravi alustamist denosumabiga hammaste arstlikku kontrolli koos asjakohase preventiivse hambaraviga ning individuaalset kasu ja riski hindamist.

Hinnates lõualuu osteonekroosi riski patsiendil, tuleb arvestada järgnevate ohuteguritega:

- ravimi toime tugevus luuresorptsiooni pärssimisel (tugevatoimeliste ravimitega on oht suurem), manustamisviisi (parenteraalsel manustamisel on oht suurem) ja luuresorptsiooni pärssiva ravimi kumulatiivne annus;
- kasvaja, kaasuvad haigusseisundid (nt aneemia, koagulopaatiaid, infektsioon), suitsetamine;
- kaasuv ravi – kortikosteroidid, keemiaravi, angiogeneesi inhibiitorid, pea ja kaela kiiritusravi;
- halb suuhügieen, periodondi haigused, halvasti asetuvad hambaproteesid, varasem hambahaigus, invasiivne hambaraviprotseduur, nt hamba eemaldamine.

Kõikidele patsientidele tuleb soovitada hoolitseda hea suuhügieeni eest, käia regulaarselt hammaste seisundi arstlikus kontrollis ja ravi ajal denosumabiga teavitada viivitamatult suuõõnesümptomitest nagu hamba liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritis. Ravi ajal tohib teostada invasiivseid hambaprotseduure ainult pärast hoolikat kaalumist ja vältides ajalast lähedust Prolia manustamisega.

Patsientidele, kellel tekkis lõualuu osteonekroos, tuleb koostada individuaalne raviplaan raviarsti ja lõualuu osteonekroosi ravivõime hambaarsti või näo- ja lõualuukirurgi tihedas koostöös. Kui võimalik, peab kaaluma ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemise ja kaasuvate ohutegurite leevendamiseni.

### *Väliskuulmekäigu osteonekroos*

On teatatud väliskuulmekäigu nekroosist seoses denosumabiga. Väliskuulmekäigu osteonekroosi võimalikud ohutegurid on muuhulgas ravi kortikosteroididega, keemiaravi ja/või paiksed ohutegurid nagu infektsioon või trauma. Denosumabiga ravitavate patsientide puhul, kellel on kõrvasümptomid, k.a kroonilised kõrvainfektsioonid, peab mõtlema väliskuulmekäigu osteonekroosi võimalusele.

### *Reieluu atüüpilised murrud*

Denosumabiga ravitavatel patsientidel on teatatud reieluu atüüpiliste murrude tekkest (vt lõik 4.8). Reieluu atüüpilised murrud võivad tekkida reieluu pöörliialuses ja diafüüsi piirkonnas kerge trauma tagajärjel või ilma traumata. Neid juhte iseloomustab spetsiifiline radiograafiline leid. Reieluu atüüpiliste murrude tekkest on teatatud ka teatud kaasuva haigusseisundiga patsientidel (nt D-vitamiini vaegus, reumatoidartriit, hüpofosfataasia) ning teatud ravimite kasutamisel (nt bisfosfonaadid, glükokortikoidid, prootonpumba inhibiitorid). Need juhud on tekkinud ka ilma antiresorptiivse ravita. Sarnased murrud, millest on teatatud seoses bisfosfonaatidega, on sageli mõlemapoolsed, mistõttu tuleb denosumabiga ravitavatel patsientidel, kellel on tekkinud reieluu keskosa murrud, uurida ka teist reieluud. Atüüpilise reieluu murru kahtlusega patsientidel, tuleb kaaluda

ravi lõpetamist Prolia'ga individuaalse riski-kasu hinnangu alusel. Ravi ajal denosumabiga tuleb patsientidele soovitada, et nad teataksid uuest või ebatavalisest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas. Selliste sümptomitega patsientidel tuleb uurida reieluu võimalikku osalist murdu.

#### *Pikaajaline antiresorptiivne ravi*

Pikaajaline antiresorptiivne ravi (nii denosumabi kui bisfosfonaatidega) võib suurendada ebasoovitavate tulemuste, nt lõualuu osteonekroosi ja reieluu atüüpiliste murdude riski, tulenevalt luukoe uueneva taastekke olulisest pärssimisest (vt lõik 4.2).

#### *Samaaegne ravi teiste denosumabi sisaldavate ravimitega*

Prolia'ga ravitavatele patsientidele ei tohi samaaegselt manustada teisi denosumabi sisaldavaid ravimeid (luustikuga seotud haigusjuhtude ärahoidmiseks soliidtuumori luumetastaasidega täiskasvanutel).

#### *Kuiv naturaalne kummi*

Süstli nõelakate sisaldab kuiva naturaalsset kummit (lateksi derivaat), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

#### *Hoiatused abiainete kohta*

See ravim sisaldab lahuse iga ml kohta 47 mg sorbitooli. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 60 mg kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Prolia ei mõjutanud koostoimeuuringus tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) poolt metaboliseeritava midasolaami farmakokineetikat. See näitab, et Prolia ei mõjuta CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite farmakokineetikat.

Puuduvad kliinilised andmed denosumabi manustamisest koos hormoonasendusraviga (östrogeen), kuid farmakodünaamilise koostoime võimalus on arvatavasti väike.

Ravivahetusuuringu (alendronaadilt denosumabile) andmetel ei mõjutanud eelnev ravi alendronaadiga menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel denosumabi farmakokineetikat ja farmakodünaamikat.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### Rasedus

Denosumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Prolia't ei soovitata kasutada rasedatel ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit. Naistele peab soovitama mitte rasestuda ravi ajal Prolia'ga ja vähemalt 5 kuud pärast ravi lõppu. Prolia mis tahes toimed on tõenäoliselt tugevamad raseduse teisel ja kolmandal trimestril, sest monoklonaalsed antikehad läbivad platsentat lineaarselt raseduse arenguga, suurim on ülekanne kolmandal trimestril.

## Imetamine

Ei ole teada, kas denosumab eritub rinnapiima. Katsed geneetiliselt modifitseeritud hiirtega, kelle RANKL oli geeni eemaldamise teel välja lülitatud (nn *knockout mouse*), viitavad, et RANKL (denosumabi toimekoht, vt lõik 5.1) puudumine võib mõjutada rinnanäärme kohanemist imetamiseks ja põhjustada laktatsioonihäireid sünnitusjärgselt (vt lõik 5.3). Otsus loobuda imetamisest või ravist Prolia'ga tuleb teha, lähtudes rinnapiimaga toitumise kasust vastsündinule/imikule ja Prolia'ga ravi kasust emale.

## Fertiilsus

Puuduvad andmed denosumabi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Prolia'l puudub mõju autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele või see on ebaoluline.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Prolia kõige sagedasemad kõrvaltoimed (tekkesagedusega rohkem kui ühel patsiendil kümnest) on lihas-skeleti valu ja valu jäsemetes. Prolia'ga ravitavatel patsientidel on täheldatud aeg-ajalt tselluliidijuhte, harva hüpokaltseemia, ülitundlikkuse, lõualuu osteonekroosi ja reieluu atüüpilise murru juhte (vt lõigud 4.4 ja 4.8 – valitud kõrvaltoimete kirjeldus).

#### Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis 1 on kõrvaltoimed, millest teatati II ja III faasi kliinilistes uuringutes osteoporoosiga naistel ja hormoonablatsioonravi saavatel rinnanäärme- või eesnäärmevähiga patsientidel, ja/või turuletulekujärgselt kõrvaltoimeteatistes.

Kõrvaltoimed (vt tabel 1) on kokkuleppeliselt klassifitseeritud alljärgnevalt: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja väga harv ( $< 1/10\ 000$ ). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 1. Kõrvaltoimed osteoporoosiga patsientidel ja hormoonablatsioonravi saavatel rinnanäärme- või eesnäärmevähiga patsientidel.**

<b>MedDRA organsüsteemi klass</b>	<b>Sageduskategooria</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt	Kuseteede infektsioon Ülemiste hingamisteede infektsioon Divertikuliit <sup>1</sup> Tselluliit <sup>1</sup> Kõrvainfektsioon
Immuunsüsteemi häired	Harv Harv	Ülitundlikkus ravimi suhtes <sup>1</sup> Anafülaktiline reaktsioon <sup>1</sup>
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Hüpokaltseemia <sup>1</sup>
Närvisüsteemi häired	Sage	Ishias
Seedetrakti häired	Sage Sage	Kõhukinnisus Ebamugavustunne kõhus

MedDRA organsüsteemi klass	Sageduskategooria	Kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoekahjustused	Sage Sage	Lööve Ekseem
Lihaskoe ja sidekoekahjustused	Väga sage Väga sage Harv Harv Teadmata	Valu jäsemetes Lihaskoe valu <sup>1</sup> Lõualuu osteonekroos <sup>1</sup> Reieluu atüüpilised murrud <sup>1</sup> Väliskõrvaltoimetena osteonekroos <sup>2</sup>

<sup>1</sup> vt alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

<sup>2</sup> vt lõik 4.4

Platseebokontrolliga II faasi ja III faasi uuringute ühendatud andmete analüüsi põhjal teatati gripilaadsest haigusest denosumabi rühmas üldise esinemissagedusega 1,2% ja platseeborühmas 0,7%. Ehkki see kõrvalekalle tuvastati ühendandmete analüüsil, ei täheldatud seda kihitatud analüüsil.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Hüpokaltseemia*

Kahes platseebokontrolliga III faasi uuringus menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel langes ligikaudu 0,05% patsientidest (2/4050) pärast Prolia manustamist seerumi kaltsiumisisaldus (alla 1,88 mmol/l). Seerumi kaltsiumisisalduse langusest (alla 1,88 mmol/l) ei teatatud kahes platseebokontrolliga, III faasi kliinilises uuringus hormoonablatsioonravi saavate patsientidega ega platseebokontrolliga, III faasi kliinilises uuringus osteoporoosiga meespatsientidega.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud raske sümptomaatilise hüpokaltseemia juhtudest valdavalt suurenenud hüpokaltseemiariskiga patsientidel, kes said ravi Prolia'ga; enamik juhtudest tekkis esimestel nädalatel ravi alguses. Raske sümptomaatilise hüpokaltseemia kliinilise avaldumise näited on järgnevad: QT-intervalli pikenedamine, kangestuskramplused, krampid ja psüühilise seisundi häire (vt lõik 4.4). Denosumabi kliinilistes uuringutes olid hüpokaltseemia sümptomiteks paresteesiad või lihaskrambid, tõmbused, spasmid ja lihaskrambid.

#### *Nahainfektsioonid*

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli nahainfektsioonide üldine esinemissagedus platseebo ja Prolia rühmades sarnane menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel (platseebo: 1,2% (50/4041); Prolia: 1,5% (59/4050)); osteoporoosiga meestel (platseebo: 0,8% (1/120); Prolia 0% (0/120)); hormoonablatsioonravi saavatel rinnanäärme- ja eesnäärmevähiga patsientidel (platseebo: 1,7% (14/845); Prolia: 1,4% (12/860)). Hospitaliseerimiseni viinud nahainfektsioonidest teatati 0,1% (3/4041) platseebot saanud ja 0,4% (16/4050) Prolia't manustanud menopausijärgses eas osteoporoosiga naistest. Valdavalt oli tegemist tselluliidijuhtudega. Rinnanäärme- ja eesnäärmevähiga uuringutes teatati nahareaktsioonidest tõsiste kõrvaltoimetenähtena samavõrra platseebo (0,6%, 5/845) ja Prolia rühmades (0,6%, 5/860).

#### *Lõualuu osteonekroos*

Osteoporoosi ning hormoonablatsioonravi saavate rinna- või eesnäärmevähiga patsientide kliinilistes uuringutes, kus osales kokku 23 148 patsienti, teatati lõualuu osteonekroosist harva, 16 patsiendil (vt lõik 4.4). Neist kolmteist lõualuu osteonekroosi juhtu tekkis menopausijärgse osteoporoosiga naistel III faasi kliinilise uuringu jätku-uuringus, pärast ravi Prolia'ga kuni 10 aastat. Lõualuu osteonekroosi tekkesagedus oli Prolia'ga ravi 3. aastal 0,04%, 5. aastal 0,06% ja 10. aastal 0,44%. Lõualuu osteonekroosi risk kasvas koos Prolia ravi kestusega.

#### *Reieluu atüüpilised murrud*

Osteoporoosi kliiniliste uuringute programmis teatati Prolia'ga ravitud patsientidel reieluu atüüpilistest murrudest harva (vt lõik 4.4).

### *Divertikuliit*

Ühes platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus täheldati androgeensupressioonravi saanud eesnäärmevähiga patsientidel tasakaalustamatust divertikuliidi esinemisel kõrvaltoimena (1,2% denosumab ja 0% platseebo). Osteoporoosiga meestel või menopausijärgses eas naistel ja aromataasi inhibiitoriga ravitavatel metastaseerumata rinnanäärmevähiga naistel oli divertikuliidi tekkesagedus ravigruppides võrreldav.

### *Ravimiga seotud ülitundlikkusreaktsioonid*

Prolia'ga ravitud patsientidel on harva teatatud ravimiga seotud ülitundlikkusjuhtudest, k.a lööbest, urtikaariast, näotursest, erüteemist ja anafülaktilistest reaktsioonidest.

### *Lihaskoevalu*

Turuletulekujärgselt on Prolia'ga ravitud patsientidel teatatud lihas-skeleti valust, sh rasketest juhtudest. Kliinilistes uuringutes oli lihas-skeleti valu väga sagedane nii denosumabi kui platseeborühmades. Aeg-ajalt viis lihas-skeleti valu uuringuravi lõpetamiseni.

### Teised eripopulatsioonid

#### *Neerukahjustus*

Kliinilistes uuringutes oli tõsise neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsravi saavatel patsientidel suurem oht hüpokaltseemia tekkeks, kui neile ei manustatud täiendavalt kaltsiumi. Tõsise neerukahjustusega või dialüüsravi saavatel patsientidel on tähtis piisav kaltsiumi ja D-vitamiini saamine (vt lõik 4.4).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Puudub kogemus üleannustamisest kliinilistes uuringutes. Kliinilistes uuringutes manustati denosumabi annuses kuni 180 mg iga 4 nädala järel (kumulatiivsed annused kuni 1080 mg 6 kuu vältel) ning täiendavaid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained – teised luu struktuuri ja mineralisatsiooni mõjutavad ained; ATC-kood: M05BX04

#### Toimemehhanism

Denosumab on inimese monoklonaalne antikeha (IgG2), mis seondub kõrge afiinsusega sihtmärgiks oleva RANK ligandiga (RANKL), hoides ära selle retseptori, RANK-i (*Receptor Activator Nuclear kappa B*) aktivatsiooni osteoklastide eellasakkude ja osteoklastide pinnal. RANKL/RANK vastasmõju ärahoidmine pärsib osteoklastide moodustumist, funktsioneerimist ja ellujäämist, vähendades seetõttu luuresorptsiooni kortikaal- ja trabekulaarluukoes.



## Farmakodünaamilised toimed

Ravi Prolia'ga vähendas kiiresti luukoe uuenemise kiirust; luuresorptsiooni markeri, seerumi tüüp 1 C-telopeptiidi (CTX) madalseis (langus 85%) saavutati 3 päevaga, mis püsis annustamisintervalli vältel. Iga annustamisintervalli lõpus CTX vähenemine osaliselt taandus maksimaalsest tasemest  $\geq 87\%$  ligikaudu tasemele  $\geq 45\%$  (vahemik 45%...80%), peegeldades Prolia toime pöörduvust luukoe ümberkujunemisele (*remodelling*), kui sisaldus seerumis väheneb. Need toimed püsisid ravi jätkudes. Luukoe uuenemise markerid saavutasid üldiselt ravieelse taseme 9 kuu jooksul pärast viimast annust. Ravi taasalustamisel oli CTX vähenemine denosumabi toime võrreldav vähenemisega patsientidel, kes esmaselt ravi alustasid.

## Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud neutraliseerivate antikehade teket denosumabi vastu. Tundliku immuunanalüüsiga leiti mitteneutraliseerivad antikehad  $< 1\%$  patsientidest, keda raviti denosumabiga kuni 5 aastat, ilma tõenditeta farmakokineetika, toksilisuse või kliinilise ravivastuse muutumisest.

## Kliiniline efektiivsus ja ohutus menopausijärgse osteoporoosiga naistel

Prolia efektiivsust ja ohutust, manustatuna iga 6 kuu järel 3 aasta vältel, uuriti 7808 menopausijärgses eas naisel (vanuses 60...91 aastat, kellest 23,6% oli olemasolev lülisambamurd), kelle luukoe mineraalne tihedus (LMT) oli selgroo nimmeosas või kogu puusa kohta mõõdetud T-skoori lähteväärtusena vahemikus  $-2,5...-4,0$  ning keskmine absoluutne tõenäosus suurema osteoporootilise murru tekkeks oli 18,60% (detsiilid: 7,9%...32,4%) ja puusapiirkonna murru tekkeks 7,22% (detsiilid: 1,4%...14,9%). Uuringusse ei kaasatud naisi, kelle muu haigus või ravi võis mõjutada luukudet. Naistele manustati iga päev täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ).

### *Mõju lülisambamurdudele*

Prolia vähendas olulisel määral uute lülisambamurdude tekkeriski 1., 2. ja 3. aastal ( $p < 0,0001$ ), vt tabel 2.

**Tabel 2. Prolia mõju uute lülisambamurdude tekkeriskile**

	Luumurruga naiste osakaal (%)		Absoluutse riski vähenemine (%) (95% usaldusvahemik)	Suhtelise riski vähenemine (%) (95% usaldusvahemik)
	Platseebo n = 3906	Prolia n = 3902		
0...1 aastat	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0...2 aastat	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0...3 aastat	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

\* $p < 0,0001$ ; \*\* $p < 0,0001$  – selgitav analüüs

### *Mõju puusapiirkonna murdudele*

Puusapiirkonna murdude suhteline risk vähenes Prolia'ga 40% (absoluutse riski vähenemine 0,5%) 3 aasta vältel ( $p < 0,05$ ). Puusapiirkonna murdude tekkesagedus 3. aastaks oli platseeborühmas 1,2%, võrreldes 0,7% Prolia rühmas.

*Post-hoc* analüüsis üle 75-aastaste naiste kohta täheldati Prolia'ga suhtelise riski vähenemist 62% (absoluutse riski vähenemine 1,4%,  $p < 0,01$ ).

### *Mõju kõikidele kliinilistele luumurdudele*

Prolia vähendas olulisel määral igat liiki luumurde kõikides rühmades (vt tabel 3).

**Tabel 3. Prolia mõju kliiniliste murdude tekkeriskile 3 aasta vältel**

	Luumurruga naiste osakaal (%) <sup>+</sup>		Absoluutse riski vähenemine (%) (95% usaldusvahemik)	Suhtelise riski vähenemine (%) (95% usaldusvahemik)
	Platseebo n = 3906	Prolia n = 3902		
Mistahes kliiniline murd <sup>1</sup>	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Kliiniline lülisambamurd	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Mitte-lülisambamurd <sup>2</sup>	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Suur mitte-lülisambamurd <sup>3</sup>	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Suur osteoporootiline murd <sup>4</sup>	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

\*p ≤ 0,05; \*\*p = 0,0106 (paljususkohandusse kaasatud teisene tulemusnäitaja); \*\*\*p ≤ 0,0001

<sup>+</sup> Juhtude sagedus põhineb Kaplan-Meyeri hinnangul 3 aasta kohta.

<sup>1</sup> Hõlmab kliinilisi lülisamba ja mitte-lülisambamurde.

<sup>2</sup> Hõlmab lülisamba, kolju, näo, alalõua, randme, sõrmede ja varbalüliliste murde.

<sup>3</sup> Hõlmab vaagna, reieluu distaalse osa, sääreluu proksimaalse osa, roiete, õlavarreluu proksimaalse osa, küünarvarre ja puusapiirkonna murde.

<sup>4</sup> Hõlmab kliinilisi lülisamba, puusapiirkonna, küünarvarre ja õlavarreluu murde vastavalt WHO määratlusele.

Naistel reieluukaela LMT lähteväärtusega ≤ -2,5 vähendas Prolia mitte-lülisambamurdude riski (suhtelise riski vähenemine 35%, absoluutse riski vähenemine 4,1%, p < 0,001, uuriv analüüs).

Uute lülisamba-, puusapiirkonna ja mitte-lülisambamurdude tekkesagedus vähenes Prolia'ga 3 aasta vältel ühetaoliselt, sõltumata 10-aastase murruriski lähteväärtusest.

#### *Mõju luu mineraalsele tihedusele*

Prolia suurendas platseeboga võrreldes olulisel määral LMT-d kõigis mõõtmiskohtades 1., 2. ja 3. aastal. Prolia suurendas LMT-d 3 aasta vältel selgroo nimmeosas 9,2%, kogu puusapiirkonna kohta 6,0%, reieluu kaelas 4,8%, reieluu pöörilas 7,9%, kodarluu distaalses kolmandikus 3,5% ja kogu kehas 4,1% (kõik p < 0,0001).

Kliinilistes uuringutes, milles uuriti Prolia manustamise katkestamise toimeid, taastus LMT ligikaudu ravieelne sisaldus 18 kuu jooksul pärast viimast annust, jäädes kõrgemaks kui platseebo korral. Need andmed näitavad, et toime säilitamiseks on vajalik ravi jätkamine Prolia'ga. Prolia'ga ravi taasalgustamise tulemuseks oli samalaadne LMT tõus kui Prolia esmakordsel manustamisel.

#### *Menopausijärgse osteoporoosi ravi avatud jätku-uuring*

Kokku 4550 naist (2343 patsienti Prolia rühmas ja 2207 platseeborühmas), kellele ülalkirjeldatud olulise tähtsusega uuringus jäi manustamata maksimaalselt üks annus uuringuravimit ja kes osalesid 36. kuu uuringuviisil, nõustusid osalema 7-aastasest, rahvusvahelises, mitmekeskuselises, avatud, ühe uuringurühmaga jätku-uuringus, et hinnata Prolia ohutust ja efektiivsust pikaajalisel ravil. Kõikidele jätku-uuringus osalenud naistele pidi manustama 60 mg Prolia't iga 6 kuu järel, samuti igapäevaselt kaltsiumit (vähemalt 1 g) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ). Jätku-uuringu lõpetas kokku 2626 uuritavat (58% jätku-uuringusse kaasatud naistest, st 34% põhiuuringusse kaasatud naistest).

Patsientidel, keda raviti Prolia'ga kuni 10 aastat, tõusis LMT põhiuuringueelse lähteväärtusega võrreldes selgroo nimmeosas 21,7%, kogu puusapiirkonnas 9,2%, reieluu kaelas 9,0%, pöörilas 13,0% ja kodarluu distaalses kolmandikus 2,8%. Selgroo nimmeosa LMT keskmine T-skoor oli 10 aastat ravitud patsientidel uuringu lõpus -1,3.

Ohutuse tulemusnäitajana hinnati luumurdude tekkesagedust, kuid luumurdude preventiooni efektiivsust ei saa hinnata ravikatkestuste suure arvu ja avatud meetodi tõttu. Denosumabiga 10 aastat ravitud patsientidel (n = 1278) oli uute lülisamba- ja mitte-lülisambamurdude kumulatiivne tekkesagedus vastavalt ligikaudu 6,8% ja 13,1%. Patsientidel, kes uuringu mingil põhjusel katkestasid, oli raviaegsete luumurdude määr suurem.

Kinnitatud kolmteist lõualuu osteonekroosi juhtu ja kaks reieluu atüüpilise murru juhtu tekkisid jätku-uuringu ajal.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus osteoporoosiga meestel

Efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks manustati Prolia't iga 6 kuu järel 1 aasta jooksul 242 mehele vanuses 31...84 aastat. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsioon (eGFR) oli < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kõikidele meestele manustati täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg ööpäevas) ja D-vitamiini (vähemalt 800 RÜ ööpäevas).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli selgroo nimmeosa LMT protsentuaalne muutus; efektiivsust luumurdude suhtes ei hinnatud. Prolia suurendas LMT-d 12. kuuks platseeboga võrreldes olulisel määral kõikides kliinilistes mõõtepaikmetes: 4,8% selgroo nimmeosas, 2,0% kogu puusapiirkonnas, 2,2% reieluu kaelas, 2,3% reieluu pöörliis ja 0,9% kodarлуу distaalses kolmandikus ( $p < 0,05$ ). Prolia suurendas 1 aastaga selgroo nimmeosa LMT-d lähteväärtusega võrreldes 94,7% meestest. LMT olulist tõusu selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas, reieluu kaelas ja reieluu pöörliis täheldati 6 kuu möödudes ( $p < 0,0001$ ).

#### Luuhistoloogia menopausijärgse osteoporoosiga naistel ja osteoporoosiga meestel

Luuhistoloogiat hinnati 62 menopausijärgses eas osteoporoosiga väikese luumassiga naisel, kellel ei olnud varem ravitud osteoporoosi või läksid üle eelnevalt ravilt alendronaadiga 1...3-aastasele ravile Prolia'ga. Viiskümmend üheksa naist osales luubiopsia alluuringus menopausijärgse osteoporoosiga naiste jätku-uuringu 24. kuul ( $n = 41$ ) ja (või) 84. kuul ( $n = 22$ ). Luuhistoloogiat hinnati ka 17 osteoporoosiga mehel pärast 1-aastast ravi Prolia'ga. Luubiopsiad näitasid normaalset luukoe arhitektuuri ja kvaliteeti ilma tõenditeta mineralisatsioonidefektide, põimikulise luukoe ja luuüdi fibroosi kohta. Histomorfomeetria tulemused menopausijärgse osteoporoosiga naiste jätku-uuringus näitasid, et Prolia antiresorptiivne toime, mõõdetuna aktivatsioonisageduse ja luukoe moodustumise määrana, on ajalisel püsiv.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus androgeensupressiooniga seotud luukaoga patsientidel

Prolia efektiivsust ja ohutust, manustatuna iga 6 kuu järel 3 aasta vältel, uuriti histoloogiliselt kinnitatud metastaseerumata eesnäärmevähi tõttu androgeensupressioonravi saavatel meestel (1468 meest vanuses 48...97 aastat), kelle luumurrurisk oli suurenenud (järgneva määratluse alusel: vanus > 70 a või < 70 a koos LMT T-skooriga selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas või reieluu kaelas < -1,0 või varasem osteoporootiline murd). Kõikidele meestele manustati iga päev täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ).

Prolia suurendas 3. aastaks platseeboga võrreldes oluliselt LMT-d kõigis mõõtekohtades: selgroo nimmeosas 7,9%, kogu puusapiirkonnas 5,7%, reieluu kaelas 4,9%, reieluu pöörliis 6,9%, kodarлуу distaalses kolmandikus 6,9% ja kogu kehas 4,7% (kõik  $p < 0,0001$ ). Prospektiivselt kavandatud uurivas analüüsis täheldati LMT tõusu selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas, reieluu kaelas ja pöörliis 1 kuu möödudes esimesest annusest.

Prolia vähendas uute lülisambamurdude suhtelist riski: 1. aastal 85% (absoluutse riski vähenemine 1,6%), 2. aastal 69% (absoluutse riski vähenemine 2,2%) ja 3. aastal 62% (absoluutse riski vähenemine 2,4%; kõik  $p < 0,01$ ).

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus adjuvantravist aromataasi inhibiitoritega tuleneva luukaoga patsientidel

Prolia efektiivsust ja ohutust uuriti manustades seda iga 6 kuu järel 2 aasta vältel metastaseerumata rinnanäärmevähiga naistele (252 naist vanuses 35-84 aastat), kelle LMT T-skoori lähteväärtus, mõõdetuna selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas ja reieluu kaelas, oli -1,0...-2,5. Kõikidele naistele manustati täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ) päevas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli selgroo nimmeosa LMT protsentuaalne muutus; efektiivsust luumurdude suhtes ei hinnatud. Prolia suurendas platseeboga võrreldes olulisel määral LMT-d kõigis kliinilistes mõõtekohtades 2. aastal: selgroo nimmeosas 7,6%, kogu puusapiirkonnas 4,7%, reieluu kaelas 3,6%, reieluu pööras 5,9%, kodarluu distaalses kolmandikus 6,1% ja kogu kehas 4,2% (kõik  $p < 0,0001$ ).

#### Süsteemse glükokortikoidteraapiaga seotud luukao ravi

Prolia efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks manustati iga päev suukaudselt  $\geq 7,5$  mg prednisooni (või võrdväärset ravimit) 795 patsiendile (70% naised ja 30% mehed) vanuses 20 kuni 94 aastat.

Uuriti kahte alampopulatsiooni: glükokortikoid-ravi jätkav (iga päev  $\geq 7,5$  mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit  $\geq 3$  kuud enne uuringusse kaasamist;  $n = 505$ ) ja glükokortikoid-ravi alustav (iga päev  $\geq 7,5$  mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit  $< 3$  kuud enne uuringusse kaasamist;  $n = 290$ ). Patsiendid randomiseeriti (1:1) kahe aasta vältel saama iga 6 kuu järel 60 mg Prolia't subkutaanselt või iga päev 5 mg risedronaati (aktiivne võrdlusravim) suu kaudu. Patsiendid said igapäevase annuse kaltsiumilisandit (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 800 RÜ).

#### *Mõju luu mineraalainetihedusele (LMT)*

Glükokortikoid-ravi jätkavas alampopulatsioonis suurendas Prolia lülisamba nimmeosa LMT-d risedronaadiga võrreldes esimesel aastal (Prolia 3,6%, risedronaat 2,0%;  $p < 0,001$ ) ja teisel aastal (Prolia 4,5%, risedronaat 2,2%;  $p < 0,001$ ). Glükokortikoid-ravi alustavas alampopulatsioonis suurendas Prolia lülisamba nimmeosa LMT-d risedronaadiga võrreldes esimesel aastal (Prolia 3,1%, risedronaat 0,8%;  $p < 0,001$ ) ja teisel aastal (Prolia 4,6%, risedronaat 1,5%;  $p < 0,001$ ).

Lisaks suurendas Prolia kogu puusapiirkonna, reieluukaela ja trohhanteri LMT protsentuaalset keskmist väärtust lähteväärtusega võrreldes oluliselt suuremal määral kui risedronaat.

Uuring ei kajasta luumurdude erinevusi. Esimesel aastal oli uute radioloogilise leiuna tuvastatud lülisambamurdude esinemissagedus 2,7% (denosumab) vs 3,2% (risedronaat). Muude (mittelülisamba) murdude esinemissagedus oli 4,3% (denosumab) vs 2,5% (risedronaat). Teisel aastal olid vastavad arvud 4,1% vs 5,8% uute radioloogilise leiuna tuvastatud lülisambamurdude osas ja 5,3% vs 3,8% muude (mittelülisamba) murdude osas. Suurem osa murdusid esines glükokortikoid-ravi jätkavas alamrühmas.

#### Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Prolia'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta suguhormoonide ablatsioonraviga seotud luukao ravis ja laste kõikide alarühmade kohta vanuses alla 2 aasta osteoporoosi ravis. Teavet lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist annuses 1,0 mg/kg, mis vastab ligikaudu kinnitatud annusele 60 mg, on süsteemne saadavus AUC alusel 78%, võrreldes samal tasemel annuse manustamisega intravenoosselt. 60 mg subkutaanse annuse korral saavutati denosumabi maksimaalne kontsentratsioon seerumis ( $C_{max}$ ) 6  $\mu\text{g/ml}$  (vahemik 1...17  $\mu\text{g/ml}$ ) 10 päevaga (vahemik 2...28 päeva).

#### Biotransformatsioon

Denosumab koosneb ainult aminohapetest ja süsivesikutest nagu loomulik immunoglobuliin ning selle eliminatsioon hepaatilise metabolismi mehhanismide vahendusel on ebatõenäoline. Eeldatavasti toimub selle metabolism ja eliminatsioon samal viisil nagu puhastumine immunoglobuliinidest, mille tulemuseks on lagundamine väikesteks peptiidideks ja individuaalseteks aminohapeteks.

## Eritumine

Pärast maksimaalset kontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) vähenes sisaldus seerumis poolväärtusajaga 26 päeva (vahemik 6...52 päeva) 3-kuulise perioodi vältel (vahemik 1,5...4,5 kuud). Viiekümne kolmel protsendil (53%) patsientidest ei olnud 6 kuu möödumisel manustamisest denosumabisisaldus mõõdetav.

Korduval subkutaansel manustamisel annuses 60 mg iga 6 kuu järel ei täheldatud akumulatsiooni või denosumabi farmakokineetika muutumist ajaga. Seonduvate antikehade teke ei mõjutanud denosumabi farmakokineetikat, mis oli sarnane meestel ja naistel. Vanus (28...87 aastat), rass ja haigusseisund (väike luumass või osteoporoos, eesnäärme- või rinnanäärmevähk) ei mõjuta ilmselt denosumabi farmakokineetikat olulisel määral.

Täheldati suundumust suurema kehakaaluga seotud väiksemale süsteemsele saadavusele AUC ja  $C_{max}$  põhjal. See suundumus ei ole siiski arvatavasti kliiniliselt oluline, sest farmakodünaamilised toimed luukoe ainevahetuse marketite alusel ja LMT tõus olid ühetaolised kehakaalu laias vahemikus.

## Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusvahemiku uuringutes oli denosumabi farmakokineetika mittelineaarne, annusest sõltuv, kliirensi aeglustumisega suuremate annuste või kontsentratsioonide korral, kuid ligikaudu annusega proportsionaalse süsteemse saadavuse suurenemisega 60 mg ja sellest suuremate annuste korral.

## Neerukahjustus

Neerukahjustuse raskusaste ei mõjutanud denosumabi farmakokineetikat uuringus, milles osales 55 patsienti erineval tasemel neerufunktsiooniga, k.a dialüüsravi saavad patsiendid.

## Maksakahjustus

Eriuuringut maksakahjustusega patsientidega ei ole teostatud. Üldiselt ei elimineeru monoklonaalsed antikehad hepaatilise metabolismi mehhanismide vahendusel. Eeldatavasti ei mõjuta maksakahjustus denosumabi farmakokineetikat.

## Lapsed

Farmakokineetilist profiili ei ole lastel uuritud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Denosumabi manustamine ühekordse ja korduva manustamise toksilisusuuringutes makaakidele annustes, millega kaasnes 100...150 korda suurem süsteemne saadavus kui inimesel soovitatava annusega, ei mõjutanud südame-veresoonkonna füsioloogiat, isas- või emasfertiilsuse ja ei põhjustatud spetsiifilist sihtorganite toksilist kahjustust.

Standarduuringuid denosumabi võimaliku genotoksilisuse tuvastamiseks ei ole tehtud, sest need ei ole selle molekuli puhul asjakohased. Oma iseloomu tõttu on denosumabi võimalik genotoksilisus siiski vähetõenäoline.

Denosumabi võimalikku kartsinogeensust ei ole pikaajalistes loomkatsetes hinnatud.

Prekliinilistes uuringutes väljalülitatud geenidega hiirtega, kellel puudus RANK või RANKL, täheldati loodetel häireid lümfisõlmede moodustumises. Väljalülitatud geenidega hiirtel, kellel puudus RANK või RANKL, täheldati samuti laktatsiooni puudumist seoses piimanäärmete laktatsiooniks küpsemise pärssimisega (lobulo-alveolaarsete näärmete areng tiinuse ajal).

Uuringus makaakidega tiinuse perioodil, mis ajalisel vastab raseduse esimesele trimestrile, ei põhjastanud denosumabi annused, mis olid 99 korda suurema süsteemse saadavusega AUC põhjal kui inimannused (60 mg iga 6 kuu järel), emaslooma või lootekahjustust. Selles katses loote lümfisõlmi ei uuritud.

Teises loomkatses makaakidega, kellel kogu tiinuse vältel manustatud denosumabi süsteemne saadavus AUC põhjal ületas 119-kordselt inimannust (60 mg iga 6 kuu järel), täheldati surnult sündide ja sünnijärgse suremuse suurenemist; ebanormaalse luukoe moodustumist, mille tõttu luutugevus vähenes, hematopoeesi langust ja hambumushäireid; perifeersetes lümfisõlmede puudumist ja lootekasvu aeglustumist. Kõrgeim tase, mille puhul kõrvaltoimeid veel ei täheldatud, jäi reproduktsioonitoimete jaoks kindlaks tegemata. Luumuutused taandusid 6 kuu jooksul pärast sündi ja mõju hammaste lõikumisele puudus. Mõju lümfisõlmedele ja hambumushäired siiski püsisid ning ühel loomal täheldati mitmete kudede minimaalset või mõõdukat mineraliseerumist (seos raviga ei ole kindel). Puuduvad tõendid emaslooma sünnituseelse kahjustuse kohta; emasloomal tekkisid kõrvaltoimed sünnituse ajal harva. Emaslooma rinnanäärmete areng oli normaalne.

Prekliinilistes luukvaliteedi uuringutes pikka aega denosumabi saanud ahvidel kaasnes luukoe uuenemise langusega luu tugevuse paranemine ja normaalne luuhistoloogia. Denosumabi manustamisel eemaldatud munasarjadega ahvidele vähenes ajutiselt kaltsiumisisaldus ja suurenes ajutiselt parathormooni sisaldus.

Geneetiliselt muundatud isashiirtel, kellel avaldus huRANKL (*knock-in mice*) ja kutsuti esile läbiv koljuluu murd, aeglustas denosumabi manustamine kõhre eemaldamist ja luukalluse ümberkujunemist kontrollrühmaga võrreldes, kuid puudus kõrvalmõju biomehaanilisele tugevusele.

Väljalülitatud geenidega hiirtel (vt lõik 4.6), kellel puudus RANK või RANKL, täheldati kehakaalu langust, aeglustunud luukasvu ja hammaste lõikumise puudumist. Vastsündinud rottidel põhjustas denosumabi sihtmärgiks oleva RANKL pärssimine Fc valguga seondunud osteoprotegeriiniga (OPG-Fc) luu kasvu ja hammaste lõikumise pärssimist. Selles mudelis olid muutused osaliselt pöörduvad, kui RANKL inhibiitorite manustamine katkestati. Primaatidest noorloomadel, kellele manustati denosumabi kliinilist süsteemset saadavust 27 ja 150 korda ületavas annuses (10 ja 50 mg/kg), olid luude kasvuplaadid ebanormaalsed. Seetõttu võib denosumab lastel kahjustada luude kasvu, jättes kasvuplaadid avatuks, ja pärssida hammaste lõikumist.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Jää-äädikhape\*

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)\*

Sorbitool (E420)

Polüsorbaat 20

Süstevesi

\* Äädikhappe segunemisel naatriumhüdroksiidiga moodustub atsetaatpuhver

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast külmpapist välja võtmist võib Prolia't hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 30 päeva originaalpakendis. Ravim tuleb nende 30 päeva jooksul ära kasutada.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üks ml lahust ühekordselt kasutatavas süstlis I tüüpi klaasist roostevabast terasest nõelaga, mõõt 27 G, koos nõelakaitsmega või ilma.

Süstli nõelakate sisaldab naturaalsel kummit, mis on lateksi derivaat (vt lõik 4.4).

Pakendis on üks süstel (koos nõelakaitsmega või ilma) blisterümbrises või blisterümbrisetä (ainult ilma nõelakaitsmeta süstel).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

- Enne manustamist peab lahust kontrollima. Ärge süstige lahust, mis sisaldab nähtavaid osakesi, on hägune või muutnud värvi.
- Mitte loksutada.
- Ebamugavustunde vältimiseks süstekohal laske süstlil enne süstimist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C) ja süstige aeglaselt.
- Süstige kogu süstli sisu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

### **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/618/001

EU/1/10/618/002

EU/1/10/618/003

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. mai 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. jaanuar 2015

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>

## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**



## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

### Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Amgen Singapore Manufacturing  
1 Tuas View Drive  
Singapore 637026

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Retseptiravim.

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.
- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama lõualuu osteonekroosi käsitleva patsiendi meelespea rakendamise.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### SÜSTLI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Prolia 60 mg süstelahus süstlis  
denosumab

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstel sisaldab 60 mg denosumabi (60 mg/ml).

#### 3. ABIAINED

Jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 20, süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Üks süstel automaatse nõelakaitsega.

Üks süstel.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.

**Oluline:** enne süstli käsitlemist lugege pakendi infolehte.

Mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

#### 9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/10/618/001 1 süstel blisterpakendis  
EU/1/10/618/002 1 süstel ilma blisterpakendita  
EU/1/10/618/003 1 süstel automaatse nõelakaitsmega (blisterpakendis)

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Prolia

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA KIRJAS BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL**

**BLISTERÜMBRISEGA SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Prolia 60 mg süstelahus  
denosumab

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Amgen Europe B.V.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

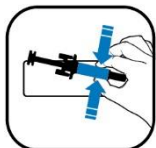
EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

s.c.



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**SÜSTLI ETIKETT (BLISTERÜMBRISETA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Prolia 60 mg süstelahus  
denosumab  
s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml

**6. MUU**



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**AUTOMAATSE NÕELAKAITSMEGA VÕI ILMA SELLETA SÜSTLI ETIKETT  
(BLISTERÜMBRISES)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Prolia 60 mg  
denosumab  
s.c.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml

**6. MUU**

**MEELESPEAKLEEBISE TEKST (sisaldub pakendis)**

Järgmine süst

Prolia 60 mg süstelahus  
denosumab

s.c.

Iga 6 kuu järel

Amgen Europe B.V.

<.../.../...>

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Prolia 60 mg süstelahus süstlis denosumab**

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Arst annab teile patsiendi meelespea, mis sisaldab olulist ohutusteavet, mida peate teadma enne ravi alustamist ja ravi ajal Prolia'ga.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Prolia ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Prolia kasutamist
3. Kuidas Prolia't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Prolia't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Prolia ja milleks seda kasutatakse**

##### **Mis on Prolia ja kuidas see toimib**

Prolia sisaldab denosumabi, valku (monoklonaalset antikeha), mis mõjutab teise valgu toimet, et ravida luukadu ja osteoporoosi. Ravi Prolia'ga muudab luud tugevamaks ja vähendab murdude tõenäosust.

Luu on elav kude, mis uueneb kogu aeg. Östrogeenid aitavad luudel püsida tervena. Pärast menopausi östrogeenisaldus väheneb, mis võib muuta luud õhukeseks ja hapraks. See võib lõpuks viia seisundini, mida nimetatakse osteoporoosiks. Osteoporoos võib tekkida ka meestel mitmel erineval põhjusel, k.a vananemine ja/või meessuguhormoon testosterooni väike sisaldus. See võib tekkida ka glükokortikoidide saaval patsiendil. Paljudel osteoporoosiga patsientidel puuduvad sümptomid, kuid neil on oht luumurdude tekkeks, eriti selgroos, puusas ja randmepiirkonnas.

Rinnanäärme- või eesnäärmevähiga patsientide raviks kasutatakse kirurgiat või ravimeid, mis peatavad östrogeeni või testosterooni tootmise ja võivad viia ka luukao tekkele. Luud muutuvad nõrgemaks ja murduvad kergemini.

##### **Milleks Prolia't kasutatakse**

Prolia'ga ravitakse:

- osteoporoosi naistel pärast menopausi ja meestel, kellel on suurem risk luumurdude tekkeks, et vähendada selgroo-, mitte-selgroo- ja puusapiirkonna luumurdude riski;
- luukadu tulenevalt hormoonisisalduse (testosterooni) vähenemisest, mille põhjuseks on eesnäärmevähi kirurgiline või medikamentoosne ravi.
- luukadu tulenevalt pikaajalisest glükokortikoidteraapiast patsientidel, kellel on suurenenud luumurdude risk.

## 2. Mida on vaja teada enne Prolia kasutamist

### Ärge kasutage Prolia't

- kui kaltsiumisisaldus teie veres on väike (hüpokaltseemia);
- kui olete selle ravimi toimeaine (denosumab) või mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Prolia kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal Prolia'ga võib teil tekkida nahainfektsioon, mille sümptomiteks on paistes, punetav nahapiirkond, kõige tavalisemalt jala allosas, mis tundub kuum ja valulik (tselluliit) ja millega võivad kaasneda palavikusümptomid. Öelge viivitamatult oma arstile, kui teil tekib mis tahes eelnimetatud sümptom.

Öelge oma arstile, kui te olete allergiline lateksi suhtes (süstli nõelakate sisaldab lateksi derivaati).

Ravi ajal Prolia'ga peate te samuti võtma täiendavalt kaltsiumi ja D-vitamiini. Teie arst arutab seda teiega.

Ravi ajal Prolia'ga võib teie vere kaltsiumisisaldus olla väike. Palun teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil tekivad järgnevad sümptomid: lihasspasmid, tõmbused või krambid ja/või tuimus või torkimistunne sõrmedes, varvastes või suu ümbruses ja/või krambihood, segasusseisund või teadvusekaotus.

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud tõsiseid probleeme neerudega, neerupuudulikkus või olete vajanud dialüüsravi või tarvitate glükokortikoide (nt prednisolooni või deksametasooni), mis võib suurendada ohtu, et teie vere kaltsiumisisaldus väheneb liiga palju, kui te ei võta kaltsiumilisandeid.

### Probleemid suu, hammaste ja lõualuuga

Patsientidel, kellele manustati Prolia't osteoporoosi raviks, on harva (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st) teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroosi oht suureneb pikaajalist ravi saavatel patsientidel (võib tekkida kuni 1 inimesel 200-st, keda ravitakse 10 aastat). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist. On oluline püüda ennetada lõualuu osteonekroosi teket, mis võib olla valulik haigusseisund ja raskesti ravitav. Lõualuu osteonekroosi tekkeohtu vähendamiseks peate rakendama teatud ettevaatusabinõusid.

Enne ravi alustamist teavitage oma arsti või meditsiiniõde (tervishoiutöötajat), kui:

- teil on mis tahes probleemid suu või hammastega, nt hammaste halb tervislik seisund, igemehaigus või on plaanis hamba eemaldamine;
- te ei käi regulaarselt hambaarstil või te ei ole pikka aega käinud hammaste arstlikus kontrollis;
- te suitsetate (see võib suurendada hambaprobleemide tekkeohtu);
- te olete varasemalt saanud ravi bisfosfonaatidega (kasutatakse luukahjustuste ennetamiseks või raviks);
- te võtate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (nt prednisoloon või deksametasoon);
- teil on kasvaja.

Enne ravi alustamist Prolia'ga võib arst soovitada hammaste arstlikku kontrolli.

Ravi ajal peate pidevalt hoolitsema hea suuhügieeni eest ja käima regulaarselt hammaste arstlikus kontrollis. Kui te kasutate hambaproteese, veenduge, et need oleksid teile sobivad. Kui te saate hambaravi või teile plaanitakse kirurgilist hambaravi (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti ja rääkige oma hambaarstile, et teid ravitakse Prolia'ga.

Teavitage viivitamatult oma arsti ja hambaarsti, kui ravi ajal Prolia'ga tekivad teil mis tahes probleemid suu või hammastega, nt hamba väljalangemine, valu või turse, või mitteparanevad haavandid või eritis, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi kõrvaltoime ilmingud.

#### Ebaharilikud reieluumurrud

Mõnel Prolia'ga ravitaval patsiendil on tekkinud ebaharilik reieluumurd. Kui teil tekib esmakordne või ebaharilik valu puusa, kubeme või reie piirkonnas, võtke ühendust oma arstiga.

#### **Lapsed ja noorukid**

Prolia't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta. Prolia kasutamist lastel ja noorukitel ei ole uuritud.

#### **Muud ravimid ja Prolia**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on teatada oma arstile, kui saate ravi mõne teise denosumabi sisaldava ravimiga.

Te ei tohi kasutada Prolia't koos mõne teise denosumabi sisaldava ravimiga.

#### **Rasedus ja imetamine**

Prolia't ei ole rasedatel uuritud. On tähtis öelda oma arstile, kui te olete rase, arvate, et võite olla rase või plaanite raseduda. Prolia't ei ole soovitatav kasutada, kui te olete rase. Viljakas eas naised peavad ravi ajal Prolia'ga ja vähemalt 5 kuud pärast ravi lõppu Prolia'ga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Palun teavitage oma arsti, kui te rasestute ravi ajal Prolia'ga või kuni 5 kuu jooksul pärast ravi lõppu Prolia'ga.

Ei ole teada, kas Prolia eritub rinnapiima. On tähtis rääkida oma arstile, kui te toidate last rinnaga või plaanite seda teha. Teie arst aitab sel juhul otsustada, kas peaksite loobuma rinnaga toitmisest või Prolia kasutamisest, arvestades imetamise kasu lapsele ja Prolia kasu emale.

Palun teavitage oma arsti, kui te imetate ravi ajal Prolia'ga.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Prolia'l puudub mõju autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele või see on ebaoluline.

#### **Prolia sisaldab sorbitooli**

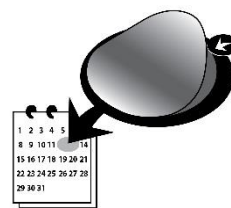
See ravim sisaldab lahuse iga ml kohta 47 mg sorbitooli.

#### **Prolia sisaldab naatriumi**

Ravim sisaldab vähem kui 1 millimooli naatriumi (23 milligrammi) 60 milligrammi kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### 3. Kuidas Prolia't kasutada

Soovitatav annus on üks süstlitäis, 60 mg, manustatuna üks kord iga 6 kuu järel nahaaluse süstina (subkutaanselt). Parimad süstekohad on reite ja kõhu ülaosa. Teie hooldaja võib süstida ka õlavarre välisküljele. Iga Prolia pakend sisaldab meelepeakaarti koos kleebisega, mille saab karbi küljest eemaldada. Kasutage äratõmmatavaid kleebiseid järgmise süstimispäeva märkimiseks oma isiklikku kalendrisse ja/või meelepeakaarti, et meeles pidada järgmise süsti kuupäeva.



Ravi ajal Prolia'ga peate te samuti võtma täiendavalt kaltsiumi ja D-vitamiini. Teie arst arutab seda teiega.

Teie arst võib otsustada, et parim on, kui te ise süstite Prolia't või seda teeb teie hooldaja. Teie arst või tervishoiuteenuse osutaja näitab teile või teie hooldajale, kuidas Prolia't kasutada. Juhiseid Prolia kasutamise kohta lugege käesoleva infolehe lõpust.

#### Kui te unustate Prolia't kasutada

Kui Prolia annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Järgnevad süstid tuleb teha iga 6 kuu järel alates viimase süsti kuupäevast.

#### Kui te lõpetate Prolia kasutamise

Suurima kasu saamiseks ravist on tähtis kasutada Prolia't niikaua, kui arst on määranud. Palun rääkige oma arstiga enne, kui kaalute ravi lõpetamist.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Prolia'ga ravitavatel patsientidel võib harva tekkida nahainfektsioon (valdavalt tselluliit). **Õelge oma arstile otsekohe**, kui teil ravi ajal Prolia'ga tekib mistahes järgnevalt loetletud sümptomitest: paistes, punetav nahapiirkond tavaliselt jala allosas, mis tundub kuum ja valulik, millega võivad kaasneda palavikusümptomid.

Prolia'ga ravitavatel patsientidel võib harva tekkida valu suus ja/või lõualuus, turse või mitteparanevad haavandid suus või lõualuus, eritis, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba väljalangemine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse nähud. **Teavitage viivitamatult oma arsti ja hambaarsti**, kui teil tekivad sellised sümptomid ravi ajal Prolia'ga või pärast ravi lõpetamist.

Prolia'ga ravitavatel patsientidel võib vere kaltsiumisisaldus harva olla väike (hüpokaltseemia). Sümptomiteks on spasmid, tõmbused või krambid lihastes ja/või tundetus või torkimistunne sõrmedes, varvastes või suu ümbruses ja/või krambihood, segasusseisund või teadvusekaotus. Kui eelnev kehtib teie kohta, **teavitage viivitamatult oma arsti**. Väike kaltsiumisisaldus veres võib põhjustada muutusi südametöös, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks ja see on nähtav elektrokardiogrammil (EKG).

Prolia'ga ravitavatel patsientidel võivad harva tekkida ebaharilikud reieluumurrud. **Võtke ühendust oma arstiga**, kui teil tekib esmakordne või ebaharilik valu puusa, kubeme või reie piirkonnas, sest see võib olla reieluumurru varajane ilming.

Prolia'ga ravitavatel patsientidel võivad harva tekkida allergilised reaktsioonid. Sümptomid on muuhulgas näo, huulte, keele, kõri või teiste kehapiirkondade turse; lööve, sügelus või nõgestõbi

nahal; hingeldus või vilistav hingamine. **Palun teavitage oma arsti**, kui teil tekib mõni nendest sümptomitest ravi ajal Prolia'ga.

**Väga sagedased kõrvaltoimed** (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- luu-, liiges- ja/või lihasvalu, mis on mõnikord tugev,
- käe- või jalavalu (valu jäsemetes).

**Sagedased kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- valulik urineerimine, sagedane urineerimine, veri uriinis, võimetus urineerimist tagasi hoida,
- ülemiste hingamisteede infektsioon,
- valu, surina- või tuimustunne, mis kandub mööda jalga allapoole (ishias),
- kõhukinnisus,
- ebamugavustunne kõhus,
- lööve,
- nahasügelus, punetus ja/või kuivus (ekseem).

**Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed** (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- palavik, oksendamine, valu või ebamugavustunne kõhus (divertikuliit),
- kõrvainfektsioon.

**Teadmata** (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- Öelge oma arstile, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvainfektsioon. Need võivad olla luukahjustuse sümptomid kõrvas.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Prolia't säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil pärast teksti. Kõlblik kuni või EXP. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis valguse eest kaitstult.

Mitte loksutada.

Teie süstli võib jätta külmkapist välja soojenemiseks toatemperatuurini (25 °C) enne süstimist. See teeb süstimise mugavamaks. Kui süstal on väljavõetuna soojenenud toatemperatuurini (25 °C), tuleb see 30 päeva jooksul ära kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.



## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Prolia sisaldab

- Toimeaine on denosumab. Iga 1-milliliitrine süstel sisaldab 60 milligrammi denosumabi (60 mg/ml).
- Abiained on jää-äädikhape, naatriumhüdroksiid, sorbitool (E420), polüsorbaat 20 ja süstevesi.

### Kuidas Prolia välja näeb ja pakendi sisu

Prolia on selge, värvitu või kergelt kollakas süstelahus kasutusvalmis süstlis.

Iga pakend sisaldab ühte süstlit nõelakaitsega.

Iga pakend sisaldab ühte süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloo hoidja ja tootja

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

### Müügiloo hoidja

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

### Tootja

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

### Tootja

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole.

### 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

### 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

**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 Limited  
United Kingdom  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Malta**

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

**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 4220550

**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**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Infoleht on viimati uuendatud**

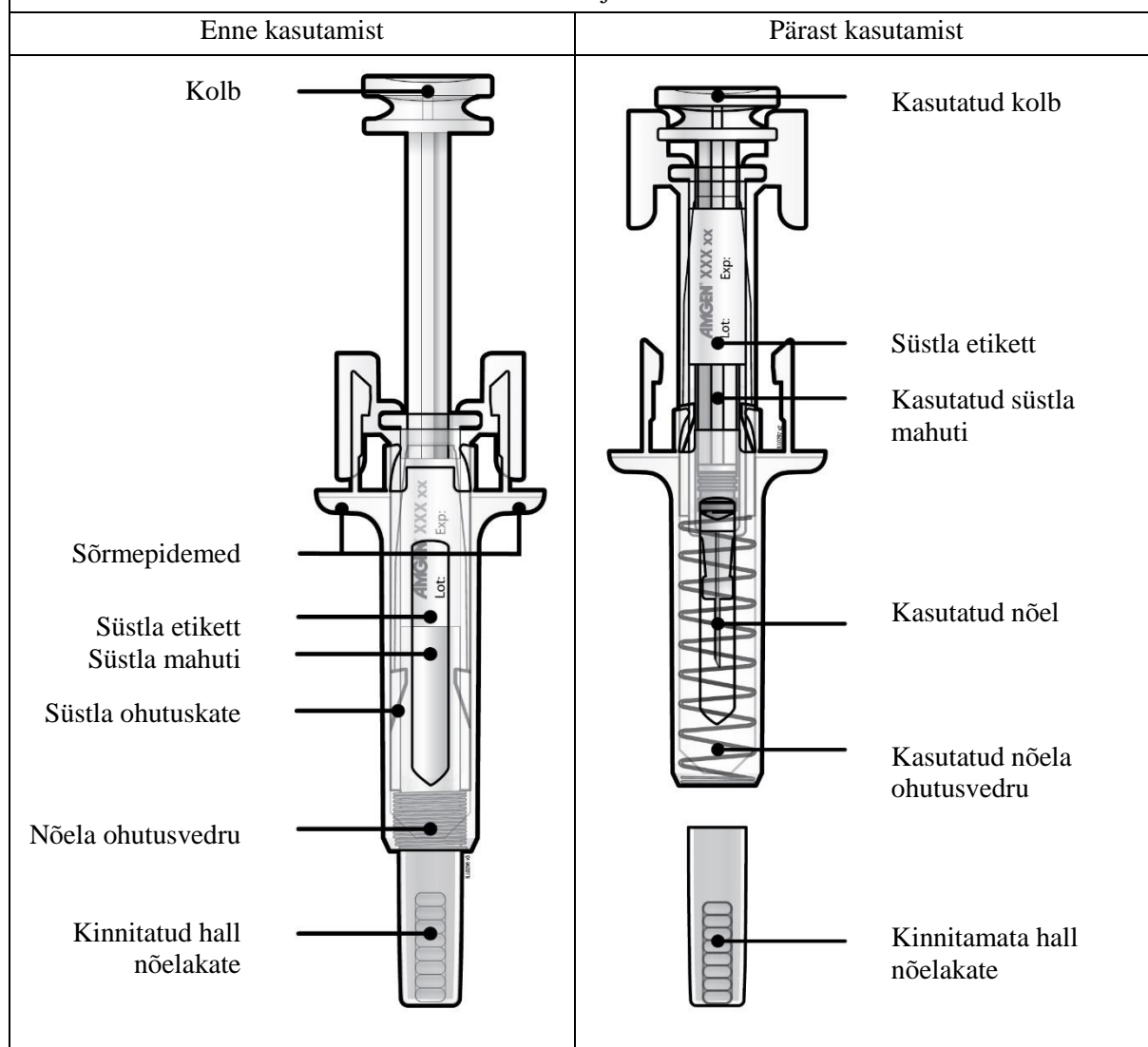
**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <http://www.ema.europa.eu/>

---

Kasutusjuhised:

Tehniline juhend



## Oluline

**Lugege seda olulist teavet, enne kui kasutate Prolia süstlit, millel on automaatne nõelakaitse.**

- On oluline, et te ei proovi süstimist või ei süsti endale enne, kui arst või tervishoiutöötaja on teid koolitanud.
- Prolia't süstitakse nahaalusesse koesse (subkutaanne süst).
- Õelge oma arstile, kui teil on allergia lateksi suhtes (süstli nõelakate sisaldab lateksi derivaate).
- ✘ **Ärge** eemaldage halli nõelakatet süstlilt enne, kui olete süstimiseks valmis.
- ✘ **Ärge** kasutage süstlit pärast selle kukkumist kõvale pinnale. Kasutage uut süstlit ja võtke ühendust oma arsti või tervishoiutöötajaga.
- ✘ **Ärge** üritage aktiveerida süstlit enne süstimist.
- ✘ **Ärge** üritage eemaldada läbipaistvat nõelakaitset süstlilt.

Küsimuste korral võtke ühendust oma arsti või raviasutusega.

## Samm 1. Valmistuge

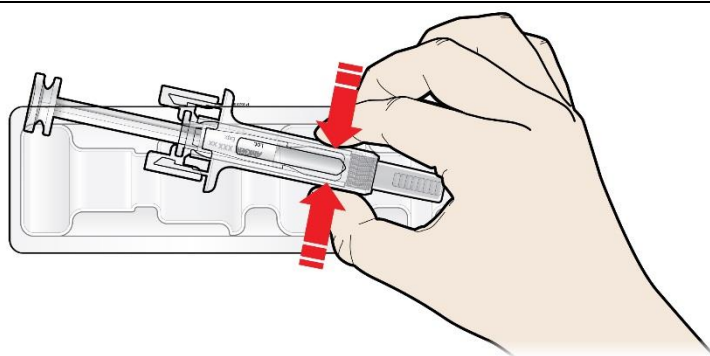
- |   |   |
|---|---|
| A | Võtke süstel pakendist välja ja pange valmis süstimiseks vajalikud tarvikud: alkoholilapid, vatipadjake või marlilapp, plaaster ja mahuti teravate esemete ära viskamiseks (ei sisaldu pakendis). |
|---|---|

Hoidke süstlit enne süstimist ligikaudu 30 minutit toatemperatuuril, et süstimine oleks mugavam. Peske hoolikalt käsi seebi ja veega.

Asetage uus süstel ja muu vajalik puhtale, hästivalgustatud tööpinnale.

- ✘ **Ärge** üritage süstlit soojendada kuumas vees või mikrolaineahjus.
- ✘ **Ärge** jätke süstlit otsese päikesevalguse kätte.
- ✘ **Ärge** raputage süstlit.
- **Hoidke süstlid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

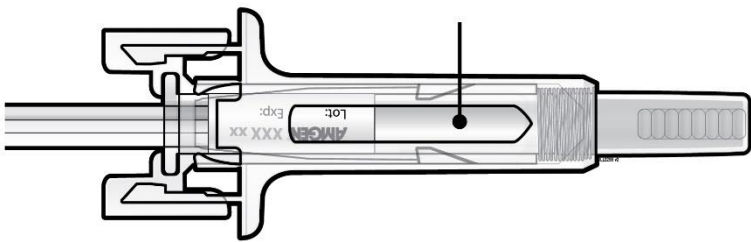
- |   |  |
|---|--|
| B | Avage pakend, tõmmates katte pealt ära. Süstli pakendist välja võtmiseks võtke kinni süstli ohutuskattest. |
|---|--|

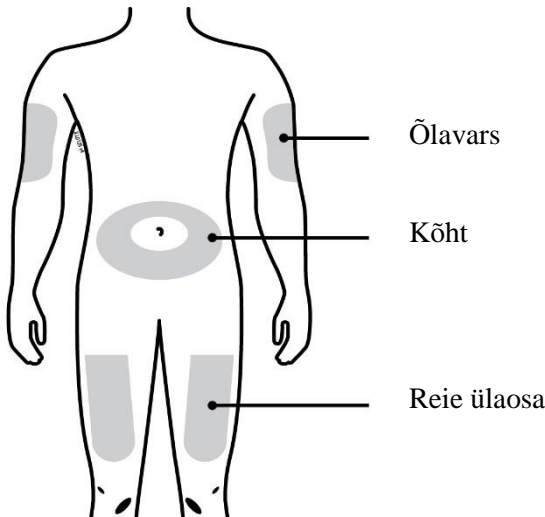


**Võtke siit kinni**

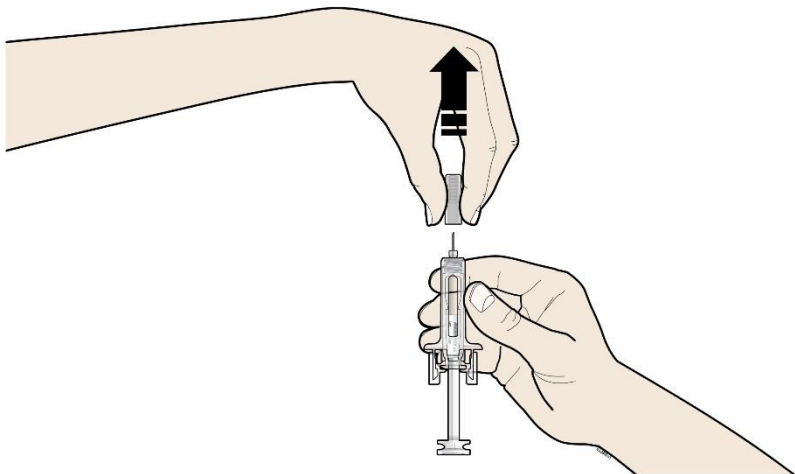
Ohutuse tõttu:

- ✘ **ärge** haarake kolvivarrest;
- ✘ **ärge** haarake hallist nõelakattest.

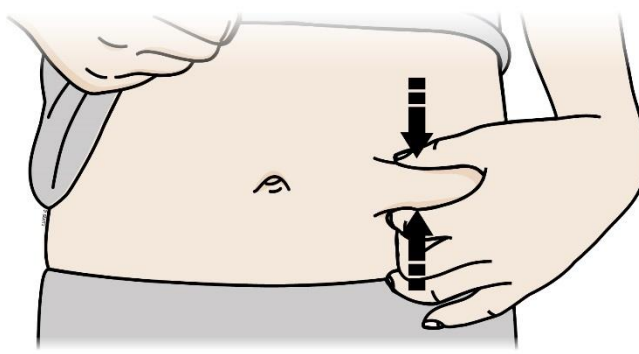
C	Kontrollige ravimit ja süstlit.
<p style="text-align: center;">Ravim</p> 	
<p><b>X</b> Ärge kasutage süstlit järgmistel juhtudel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ravim on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi; see peab olema selge, värvitu kuni kergelt kollakas lahus;</li> <li>• mis tahes süstliosa on mõranenud või katki;</li> <li>• hall nõelakate puudub või on puudulikult kinnitatud;</li> <li>• etiketil kõlblikkusajana märgitud kuu viimane päev on möödunud.</li> </ul> <p>Kõikidel juhtudel võtke ühendust oma arsti või raviastutusega.</p>	

<b>Samm 2. Olge valmis</b>	
A	Peske hoolikalt käsi. Valmistage ette ja puhastage süstekoht.
	
<p><b>Te võite kasutada:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reie ülaosa;</li> <li>• kõhupiirkonda, välja arvatud 5-sentimeetrine ala naba ümber;</li> <li>• õlavarre piirkonda (ainult siis, kui teid süstib keegi teine).</li> </ul> <p>Puhastage süstekoht alkoholilapiga. Laske nahal kuivada.</p> <p><b>X</b> Ärge puudutage süstimiskohta enne süstimist.</p> <p><b>!</b> Ärge süstige piirkonda, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav või tihkestunud. Vältige süstimist armide või venitusarmide piirkonda.</p>	

B Tõmmake hall nõelakate ettevaatlikult otse ära, suunaga teie kehast eemale.



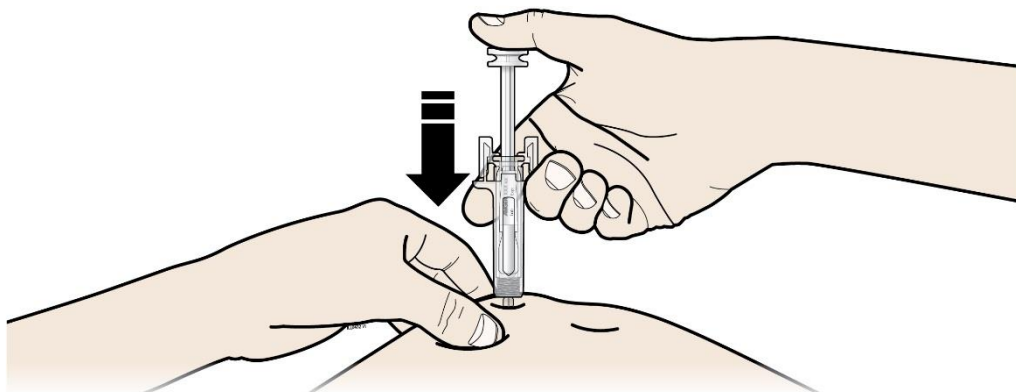
C Pigistage süstekohta sõrmede vahel, et tekiks tugev nahapind.



Süstimise ajal on oluline hoida nahk sõrmede vahele pigistatuna.

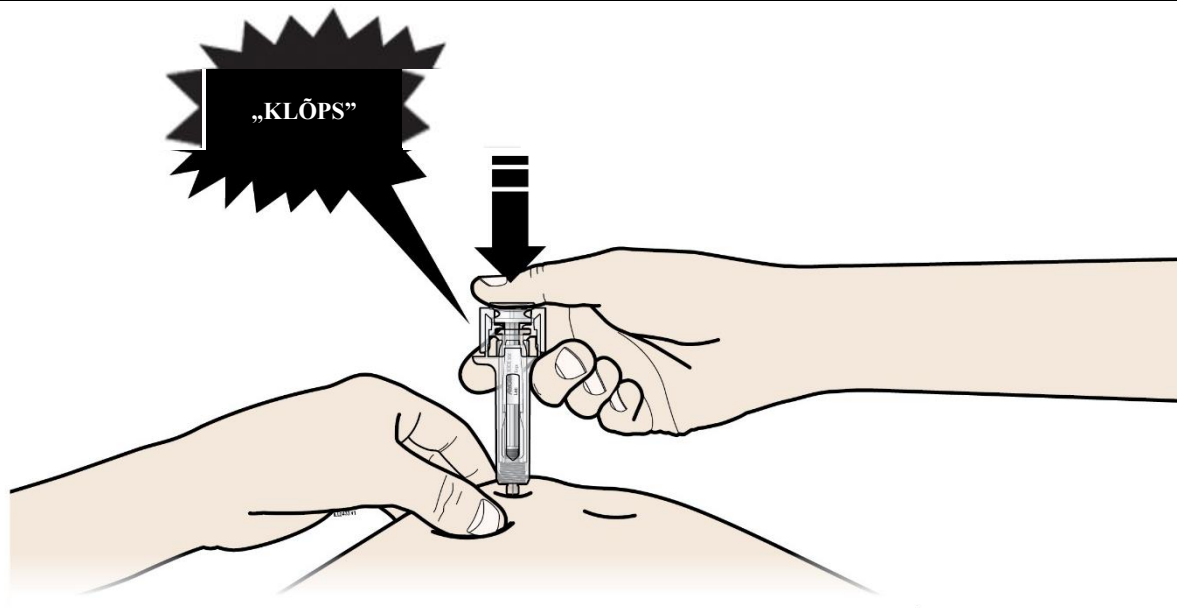
### Samm 3. Süstige

A Hoidke nahk sõrmede vahele pigistatuna. TORGAKE nõel naha sisse.



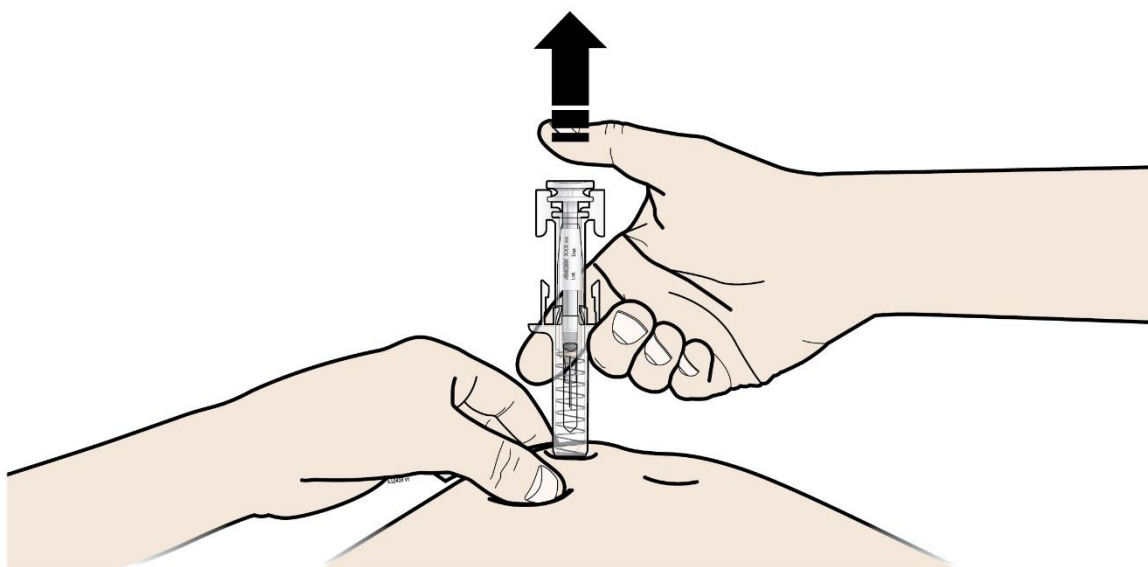
✘ Ärge puudutage puhastatud nahapinda.

B SURUGE kolbi aeglaselt ja ühtlaselt vajutades, kuni tunnete või kuulete „klõpsu”. Suruge kolb lõpuni alla kuni klõpsuni.



Kogu annuse manustamiseks on oluline kolbi suruda lõpuni kuni „klõpsuni”.

C VABASTAGE põial. Seejärel TÕSTKE süstlat nahast välja.



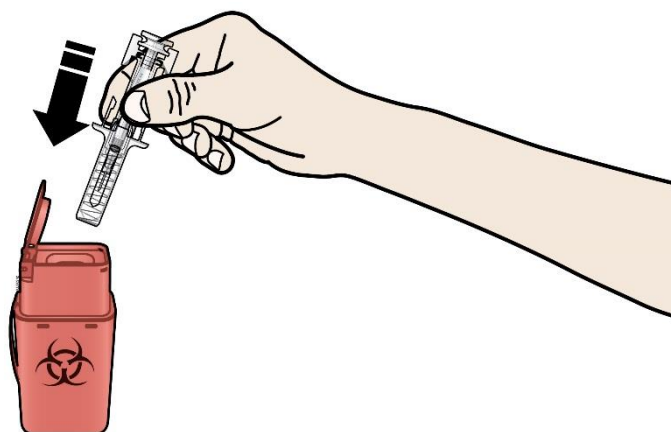
Pärast kolvi vabastamist süstli ohutuskate katab ohutult nõela.

✘ Ärge pange halli nõelakatet tagasi kasutatud süstlile.



#### Samm 4. Lõpetage

A Pange kasutatud süstel ja teised vahendid teravate jäätmete mahutisse.



Ravimeid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

Hoidke süstal ja teravad esemed jäätmete mahutis, laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- ✘ **Ärge** kasutage süstlit korduvalt.
- ✘ **Ärge** taaskasutage süstleid ega visake olmejäätmete hulka.

B Kontrollige süstekohta.

Kui seal on verd, suruge süstekohta vatipadjakese või puuvillalapiga. **Ärge** hõõruge süstekohta. Vajadusel katke plaastriga.

## Juhised süstimiseks Prolia süstliga

See lõik sisaldab teavet Prolia süstli kasutamise kohta. **On tähtis, et teie või teie hooldaja ei süsti, kui ei ole saanud koolitust arstilt või tervishoiuteenuse osutajalt.** Peske alati käsi enne igat süsti. Kui teil on küsimusi süstimise kohta, küsige abi oma arstilt või tervishoiuteenuse osutajalt.

### Enne, kui alustate

**Enne süstli kasutamist lugege hoolikalt kõiki juhiseid.**

**ÄRGE** kasutage süstlit, kui nõelakate on eemaldatud.

### Kuidas kasutada Prolia süstlit?

Arst on teile määranud süstid Prolia süstliga vahetult nahaalusesse koesse (subkutaanselt). Te peate süstima kogu Prolia süstli sisu (1 ml) ja tegema seda iga 6 kuu järel nagu arst on määranud.

### Varustus:

Süstimiseks vajate:

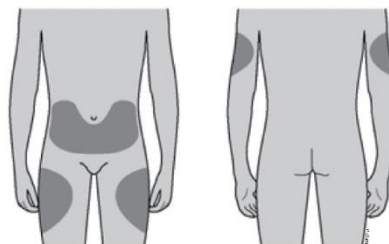
1. uut Prolia süstlit
2. alkoholiga puhastuslappe või samaväärset.

### Mida peab tegema enne Prolia nahaalust süstimist

1. Võtke süstel külmpapist välja.  
**ÄRGE** võtke süstlit kolvist või nõelakaitsest kinni hoides. See võib seadet vigastada.
2. Süstlit võib hoida külmpapist väljas soojenemiseks toatemperatuurini. See teeb süstimise mugavamaks.  
**ÄRGE** soojendage seda ühelgi teisel viisil, näiteks mikrolaineahjus või kuumas vees.  
**ÄRGE** jätke süstlit otsese päikesevalguse kätte.
3. **ÄRGE** loksutage süstlit.
4. **ÄRGE** eemaldage süstlilt nõelakatet enne, kui te olete valmis süstima.
5. Kontrollige süstli etiketile märgitud kõlblikkusaega (EXP).  
**ÄRGE** kasutage seda, kui märgitud kuu viimane kuupäev on möödunud.
6. Kontrollige Prolia väljanägemist. See peab olema selge, värvitu või kergelt kollakas lahus. Lahust ei tohi süstida, kui see sisaldab nähtavaid osakesi, on hägune või muunud värvi.
7. Leidke mugav, hästivalgustatud puhas pind ja asetage kogu varustus käeulatusse.
8. Peske hoolikalt käsi.

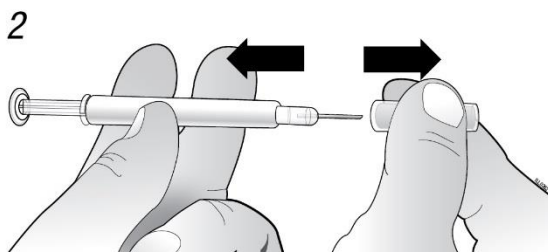
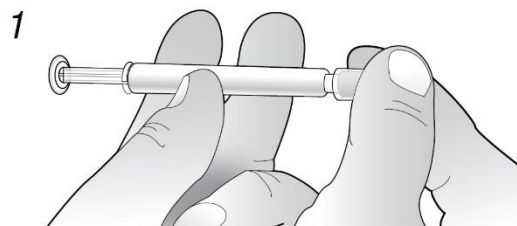
### Kuhu te peate süstima?

Parimad süstekohad on reite ja kõhu ülaosa.  
Teie hooldaja võib süstida ka õlavarre välisküljele.



### Kuidas te peate süstima?

1. Desinfitseerige nahk, kasutades alkoholilapikest.
2. Vältides nõela paindumist, tõmmake nõelakate õrnalt otse ära, ilma keeramata, nagu näidatud pildidel 1 ja 2.  
**ÄRGE** puudutage nõela ega vajutage kolvile.
3. Te võite märgata väikest mulli süstlis. Te ei pea õhku enne süstimist eemaldama. Lahuse süstimine koos õhumulliga on ohutu.
4. Võtke (pigistamata) pöidla ja nimetissõrme vahele nahavolt. Torgake nõel täielikult naha sisse, nagu teie arst või tervishoiuteenuse osutaja on näidanud.
5. Vajutage kolbi **aeglaselt** ühtlase rõhuga, hoides kogu aeg nahavolti sõrmede vahel. Vajutage kolb lõpuni alla, nii palju kui saab, et süstida **kogu lahus**.
6. Tõmmake nõel välja ja vabastage nahavolt.
7. Kui te märkate verepiiska, võite selle eemaldada vatitupsu või marlitamponiga tupsutades. Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel katke süstekoht plaastriga.
8. Kasutage süstlit ainult üheks süstiks. ÄRGE kasutage Prolia't, mis jäi süstlisse.



**Pidage meeles:** kui teil on probleeme, küsige oma arstilt või tervishoiuteenuse osutajalt abi ja nõuannet.

### Kasutatud süstalde hävitamine

- **ÄRGE** pange nõelakatet kasutatud süstlitele tagasi.
- Hoidke kasutatud süstlaid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Kasutatud süstlid tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.