

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Prolia 60 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 60 mg denosumabia 1 millilitrassa liuosta (60 mg/ml).

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-menetelmällä nisäkässolulinjassa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa).

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 47 mg sorbitolia per yksi ml liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas, väritön tai kellertävä liuos.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Naisten postmenopausaalisen osteoporoosin ja miesten osteoporoosin hoito, kun murtumariski on suurentunut. Prolia pienentää merkittävästi postmenopausaalisten naisten nikamamurtumien, muiden kuin nikamamurtumien ja lonkkamurtumien riskiä.

Eturauhassyövän hormonihoitoon liittyvän luun haurastumisen hoito, kun murtumariski on suurentunut (ks. kohta 5.1). Prolia pienentää merkittävästi eturauhassyöpää sairastavien hormonihoitoa saavien miesten nikamamurtumien riskiä.

Pitkäkestoiseen systeemiseen glukokortikoidihoitoon liittyvän luun haurastumisen hoito aikuispotilailla, kun murtumariski on suurentunut (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun annos on 60 mg denosumabia, joka annetaan 6 kuukauden välein kertainjektiona ihon alle reiteen, vatsaan tai olkavarteeseen.

Potilaiden kalsiumin ja D-vitamiinin saannista on huolehdittava (ks. kohta 4.4).

Prolia-hoitoa saaville potilaille on annettava pakkausseloste ja potilaan muistutuskortti.

Luun hajoamista vähentävän hoidon optimaalista kokonaiskestoja (sekä denosumabi että bisfosfonaatit mukaan luettuina) osteoporoosipotilailla ei ole vahvistettu. Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava yksilöllisesti säännöllisin välein denosumabihoidon hyötyjen ja mahdollisten riskien perusteella, varsinkin yli 5 vuotta jatkuneen käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

### *Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)*

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohdasta 4.4 kalsiumarvon seuranta koskevat suositukset).

Tutkimustietoa ei ole vaikeaa munuaistautia (GFR < 30 ml/min) sairastavista potilaista, joita hoidetaan pitkään systeemisellä glukokortikoidilääkityksellä.

### *Maksan vajaatoiminta*

Denosumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2).

### *Pediatriset potilaat*

Proliaa ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille, koska sen turvallisuutta ja tehoa näiden potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Eläinkokeissa RANK:n tai RANK-ligandin (RANKL) estoon on liitetty luuston kasvun vähenemistä ja hampaiden puhkeamattomuutta (ks. kohta 5.3).

### Antotapa

Ihon alle.

Lääkkeen saa pistää henkilö, joka on saanut riittävän opastuksen pistotekniikkaan.

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet ovat kohdassa 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hypokalsemia (ks. kohta 4.4).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

#### Kalsium- ja D-vitamiinilisä

Kaikkien potilaiden riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää.

#### Käyttöön liittyvät varotoimet

##### *Hypokalsemia*

On tärkeää tunnistaa potilaat, joilla on hypokalsemian riski. Hypokalsemia on korjattava huolehtimalla riittävästä kalsiumin ja D-vitamiinin saannista ennen hoidon aloittamista. Kalsiumpitoisuuksien kliinistä seuranta suositellaan ennen jokaista annosta ja, jos potilas on altis hypokalsemian kehittymiselle, myös kahden viikon kuluessa ensimmäisestä annoksesta. Jos potilaalle ilmaantuu hoidon aikana hypokalsemiaan viittaavia oireita (ks. tietoa oireista kohdasta 4.8), kalsiumarvo on tarkistettava. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan hypokalsemiaan viittaavista oireista.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeaa oireista hypokalsemiaa, myös kuolemaan johtaneita tapauksia (ks. kohta 4.8). Useimmat tapaukset ilmaantuivat ensimmäisinä viikkoina hoidon aloittamisen jälkeen, mutta hypokalsemiaa voi esiintyä myöhemminkin.

Samanaikainen glukokortikoidihoito lisää hypokalsemian riskiä.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Hypokalsemian riski on suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidossa. Hypokalsemian ja siihen liittyvän lisäkilpirauhashormonipitoisuuksien suurenemisen riski on sitä suurempi mitä vaikea-asteisempi munuaisten vajaatoiminta on. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti ja kalsiumarvojen säännöllinen seuranta on näissä tapauksissa erityisen tärkeää (ks. edellä).

#### *Ihoinfektiot*

Denosumabihoitoa saaville potilaille voi kehittyä sairaalahoitoa vaativia ihoinfektioita (pääasiassa ihonalaisen sidekudoksen tulehdusta eli selluliittia) (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehotettava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heille ilmaantuu selluliitin oireita.

#### *Leuan luukuolio*

Leuan luukuoliota on raportoitu harvoin potilailla, jotka ovat saaneet Proliaa osteoporoosin hoitoon (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittamista tai uutta hoitojaksoa on lykättävä, jos potilaalla on huonosti paranevia avoimia pehmytkudosvaurioita suussa. Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä riski-hyötyarviota suositellaan ennen denosumabihoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on otettava huomioon leuan luukuolion riskiä arvioitaessa:

- luun hajoamista estävän lääkevalmisteen voimakkuus (erittäin voimakkaiden lääkeaineiden käyttöön liittyy suurempi riski), antotapa (parenteraaliseen hoitoon liittyy suurempi riski) ja luun hajoamista estävän lääkityksen kumulatiivinen annos.
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, hyytymishäiriöt, infektio), tupakointi.
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajat, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito.
- huono suuhygienia, hampaan kiinnityskudoksen sairaus, huonosti istuvat hammasproteesit, aikaisempi hammassairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet, esim. hampaanpoistot.

Kaikkia potilaita on kehotettava huolehtimaan hyvin suuhygieniasta, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti, jos denosumabihoidon aikana esiintyy suuoireita, kuten hampaiden heilumista, kipua tai turvotusta tai huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa. Hoidon aikana invasiivisia hammastoimenpiteitä on tehtävä vain huolellisen harkinnan jälkeen, eikä niitä pidä ajoittaa lähelle denosumabiannoksen antamista.

Jos potilaalle kehittyy leuan luukuolio, hoitavan lääkärin on tehtävä hoitosuunnitelma yhteistyössä leuan luukuolion hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, kunnes tila paranee ja riskitekijät vähenevät, mikäli mahdollista.

#### *Korvakäytävän osteonekroosi*

Denosumabin käytön yhteydessä on raportoitu korvakäytävän osteonekroosia. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja solunsalpaajahoito ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai vamma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on otettava huomioon, jos denosumabihoitoa saavalla potilaalla on korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

#### *Epätyypilliset reisiluun murtumat*

Denosumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu epätyypillisiä reisiluun murtumia (ks. kohta 4.8). Subtrokanteeriselle alueelle tai reisiluun varteen voi syntyä epätyypillisiä murtumia vain vähäisen trauman seurauksena tai ilman traumaa. Näihin tapahtumiin liittyy spesifisiä radiologisia löydöksiä. Epätyypillisiä reisiluun murtumia on raportoitu myös potilailla, joilla on samanaikaisesti tiettyjä muita sairauksia tai häiriöitä (esim. D-vitamiinin puutos, nivelreuma, hypofosfatasia), ja myös joidenkin lääkevalmisteiden (esim. bisfosfonaattien, glukokortikoidien, protonipumpun estäjien) käytön

yhteydessä. Näitä tapahtumia on esiintynyt myös potilailla, jotka eivät ole saaneet luun hajoamista vähentäviä lääkkeitä. Bisfosfonaatteja saaneilla potilailla raportoidut samanlaiset murtumat ovat olleet usein molemminpuolisia. Siksi myös vastakkainen reisiluu on tutkittava, jos denosumabihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varren murtuma. Denosumabihoiton keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla epäillään epätypillistä reisiluun murtumaa, kunnes potilaasta on tehty yksilöllinen riski-hyötyarvio. Denosumabihoitoa saavia potilaita on kehoitettava kertomaan lääkärille uudesta tai epätavallisesta reiden, lonkan tai nivustaipeen kivusta. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, potilas on tutkittava mahdollisen epätäydellisen reisiluun murtuman havaitsemiseksi.

#### *Pitkään jatkuva luun hajoamista vähentävä hoito*

Pitkään jatkuva luun hajoamista vähentävä hoito (sekä denosumabi että bisfosfonaatit mukaan luettuina) hidastaa huomattavasti luun uusiutumista, mikä voi lisätä haittavaikutusten, kuten leuan luukuolion ja epätypillisten reisiluun murtumien riskiä (ks. kohta 4.2).

#### *Muiden denosumabia sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö*

Denosumabihoitoa saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita denosumabia sisältäviä lääkevalmisteita (luustotapahtumien ehkäisemiseen aikuispotilaille, joilla on kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeitä).

#### *Kuiva luonnonkumi*

Esitetytyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia (lateksin johdannainen), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

#### *Apuaineita koskevat varoitukset*

Tämä lääkevalmiste sisältää 47 mg sorbitolia per yksi ml liuosta. Muiden sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 60 mg eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksessa denosumabi ei vaikuttanut midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Midatsolaami metaboloituu sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymin välityksellä. Tämän perusteella denosumabin ei siis pitäisi muuttaa CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaa.

Denosumabin ja hormonikorvaushoidon (estrogeenin) samanaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tutkimustietoa, mutta farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta pidetään vähäisenä.

Aiempi alendronaattihoito ei muuttanut denosumabin farmakokinetiikkaa eikä farmakodynamiikkaa tutkimuksessa, jossa postmenopausaalista osteoporoosia sairastavien naisten lääkitys vaihdettiin (alendronaatista denosumabiin).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja denosumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Proliaa ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Naisia on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä Prolia-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan hoidon jälkeen. Prolian mahdolliset vaikutukset ovat todennäköisesti suurempia raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, sillä istukan läpi kulkeutuvien

monoklonaalisten vasta-aineiden määrä suurenee lineaarisesti raskauden edetessä, ja istukan läpäisevä määrä on suurin kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö denosumabi ihmisen rintamaitoon. Tutkimukset geenimuunnelluilla hiirillä, joiden RANKL:a koodaava geeni on sammutettu (poistogeeninen hiiri), viittaavat siihen, että RANKL:n (denosumabin vaikutuskohde – ks. kohta 5.1) puuttuminen tiineyden aikana voi häiritä matorauhasen kehittymistä ja heikentää maidoneritystä synnytyksen jälkeen (ks. kohta 5.3). On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Prolia-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

### Hedelmällisyys

Denosumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria hedelmällisyyteen kohdistuvia haittoja (ks. kohta 5.3).

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

Prolialla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Lihis- ja luustokipu ja raajakipu ovat denosumabin yleisimmät haittavaikutukset (joita esiintyy useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä). Denosumabia käyttävillä potilailla on havaittu melko harvoin selluliittia, harvoin hypokalsemiaa, yliherkkyyttä, leuan luukuoliota ja epätyypillisiä reisiluun murtumia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 – Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus).

### Haittavaikutustaulukko

Alla olevan taulukon 1 tiedot perustuvat osteoporoosia sairastavilla potilailla ja rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavilla potilailla raportoituihin haittavaikutuksiin toisen ja kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa ja/tai spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti (ks. taulukko 1): hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyys- ja elinjärjestelmäluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 1. Osteoporoosia sairastavilla potilailla ja rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavilla potilailla raportoidut haittavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmä (MedDRA)</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Infektiot	Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen	Virtsatieinfektio Ylähengitystieinfektio Divertikuliitti <sup>1</sup> Selluliitti <sup>1</sup> Korvatulehdus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen Harvinainen	Lääkeaine yliherkkyys <sup>1</sup> Anafylaktinen reaktio <sup>1</sup>
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypokalsemia <sup>1</sup>
Hermosto	Yleinen	Iskias
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Yleinen	Ummetus Vatsavaivat
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Ihottuma Ekseema Hiustenlähtö Likenoidit lääkeihottumat <sup>1</sup> Yliherkkyysverisuonitulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Harvinainen Harvinainen Tuntematon	Raajakipu Lihäs- ja luustokipu <sup>1</sup> Leuan luukuolio <sup>1</sup> Epätyypilliset reisiluun murtumat <sup>1</sup> Korvakäytävän osteonekroosi <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

<sup>2</sup> Ks. kohta 4.4.

Analyysi toisen ja kolmannen vaiheen kliinisten lumevertailututkimusten yhdistetyistä tuloksista osoitti, että influenssan kaltaisen sairauden vakioimaton ilmaantuvuus oli denosumabiryhmässä 1,2 % ja lumeryhmässä 0,7 %. Vaikka tämä ero havaittiin yhdistettyjen tulosten analyysissä, se ei tullut esiin osoitetussa analyysissä.

#### Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

##### *Hypokalsemia*

Kahdessa kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa, joihin osallistui postmenopausaalista osteoporoosia sairastavia naisia, noin 0,05 prosentilla potilaista (2/4 050) seerumin kalsiumpitoisuus laski (arvon 1,88 mmol/l alapuolelle) Prolia-annoksen jälkeen. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua (arvon 1,88 mmol/l alapuolelle) ei raportoitu syövän hormonihoitoa saavilla potilailla kahdessa kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa eikä osteoporoosia sairastavilla miehillä kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin vaikeaa oireista hypokalsemiaa, pääasiassa niillä denosumabihoitoa saavilla potilailla, joilla on suurentunut hypokalsemian riski. Useimmat tapaukset ilmaantuivat ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloittamisen jälkeen. Vaikean oireisen hypokalsemian kliinisiä ilmenemismuotoja ovat olleet esimerkiksi pidentynyt QT-aika, tetania, kouristuskohtaukset ja psyykkisen tilan muutos (ks. kohta 4.4). Denosumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa hypokalsemian oireita olivat parestesiät tai lihasjäykkyys, lihasnykäykset, lihaskouristukset ja suonenvedot.

##### *Ihoinfektiot*

Kolmannen vaiheen kliinisissä lumevertailututkimuksissa ihoinfektioiden kokonaisilmaantuvuus oli samanlainen lumeryhmässä ja denosumabiryhmässä: postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla naisilla (lume [1,2 %, 50/4 041], Prolia [1,5 %, 59/4 050]), osteoporoosia sairastavilla miehillä (lume [0,8 %, 1/120], Prolia [0 %, 0/120]), rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavilla potilailla (lume

[1,7 %, 14/845], Prolia [1,4 %, 12/860]). Sairaalahoitoa vaativia ihoinfektioita raportoitiin lumeryhmässä 0,1 prosentilla (3/4 041) ja Prolia-ryhmässä 0,4 prosentilla (16/4 050) postmenopausaalista osteoporoosia sairastavista naisista. Useimmissa tapauksissa kyseessä oli selluliitti. Rinta- ja eturauhassyöpätutkimuksissa vakaviksi haittavaikutuksiksi luokiteltuja ihoinfektioita raportoitiin yhtä paljon lumeryhmässä (0,6 %, 5/845) ja Prolia-ryhmässä (0,6 %, 5/860).

#### *Leuan luukuolio*

Leuan luukuoliota on raportoitu harvoin, 16 potilaalla, osteoporoosipotilaiden ja rinta- tai eturauhassyöpän hormonihoitoa saavien potilaiden kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana yhteensä 23 148 potilasta (ks. kohta 4.4). Näistä leuan luukuoliotapauksista 13 todettiin kolmannen vaiheen kliinisen jatkotutkimuksen aikana osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla, jotka olivat saaneet denosumabia enintään 10 vuoden ajan. Leuan luukuolion ilmaantuvuus oli 0,04 %, kun denosumabihoito oli kestänyt kolme vuotta, 0,06 %, kun hoito oli kestänyt viisi vuotta, ja 0,44 %, kun hoito oli kestänyt 10 vuotta. Leuan luukuolion riski suureni denosumabialtistuksen pidentyessä.

#### *Epätyypilliset reisiluun murtumat*

Osteoporoosin kliinisessä tutkimusohjelmassa denosumabia saaneilla potilailla raportoitiin harvoin epätyypillisiä reisiluun murtumia (ks. kohta 4.4).

#### *Divertikuliitti*

Yhdessä kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa, johon osallistui androgeenideprivaatiolla hoidettuja eturauhassyöpäpotilaita, haittapahtumaksi luokitellun divertikuliitin esiintyvyydessä havaittiin ero ryhmien välillä (1,2 % denosumabiryhmässä, 0 % lumeryhmässä). Postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla naisilla ja osteoporoosia sairastavilla miehillä sekä aromataasinestäjiä saavilla etäpesäkkeetöntä rintasyöpää sairastavilla naisilla divertikuliitin ilmaantuvuus oli molemmissa hoitoryhmissä samalla tasolla.

#### *Lääkkeestä johtuvat yliherkkyysoireet*

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen Prolia-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu harvoin lääkkeestä johtuvia yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa, nokkosihottumaa, kasvojen turvotusta, punoitusta ja anafylaktisia reaktioita.

#### *Lihäs- ja luustokipu*

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen Prolia-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu lihas- ja luustokipua, joka on joissakin tapauksissa ollut vaikeaa. Kliinisissä tutkimuksissa lihas- ja luustokipua esiintyi hyvin yleisesti sekä denosumabiryhmässä että lumeryhmässä. Tutkimushoidon keskeyttämiseen johtanut lihas- ja luustokipu oli melko harvinaista.

#### *Likenoitit lääkeihottumat*

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen potilailla on raportoitu likenoideja lääkeihottumia (kuten punajäkälää muistuttavia reaktioita).

#### Muut erityisryhmät

##### *Munuaisten vajaatoiminta*

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka olivat dialyysihoidossa, oli suurempi hypokalsemian riski, elleivät he saaneet kalsiumlisää. Kalsiumin ja D-vitamiinin riittävä saanti on tärkeää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat dialyysihoidossa (ks. kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.



## 4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemuksia yliannostuksesta. Denosumabia on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 180 mg neljän viikon välein (kumulatiivinen annos enintään 1 080 mg 6 kuukauden aikana), eikä muita haittavaikutuksia ole havaittu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet – Muut luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi: M05BX04

#### Vaikutusmekanismi

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin spesifisesti vaikutuskohteeseensa RANK-ligandiin ja estää RANK-ligandin reseptorin RANK:n aktivoitumisen osteoklastien esiasteiden ja osteoklastien pinnalla. Kun RANKL:n ja RANK:n vuorovaikutus estetään, osteoklastien muodostuminen ja toiminta vähenevät ja niiden elinikä lyhenee. Tämän seurauksena kuoriluun ja hohkaluun hajotus vähenee.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Prolia-hoito vähensi nopeasti luun aineenvaihduntaa. Luun hajotuksen merkkiaineen, seerumin tyypin I kollageenin C-telopeptidin (CTX), pitoisuus oli alhaisimmillaan (85 %:n väheneminen) kolmen vuorokauden kuluttua. Pitoisuus säilyi alhaisena koko annosvälin ajan. Kunkin annosvälin lopussa CTX:n pitoisuus palautui osittain suurimmasta  $\geq 87$  prosentin vähenemästä noin  $\geq 45$  prosentin vähenemään (vaihteluväli 45–80 %). Tämä osoittaa, että Prolian luun uusiutumiseen kohdistuvat vaikutukset ovat palautuvia seerumin lääkeainepitoisuuden pienentyessä. Nämä vaikutukset säilyivät hoitoa jatkettaessa. Luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden pitoisuudet saavuttivat hoitoa edeltäneen tason yleensä 9 kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta. Denosumabin aikaansaama CTX:n väheneminen oli denosumabihoidon uudelleen aloittaneilla potilailla samanlainen kuin potilailla, jotka saivat denosumabihoidoa ensimmäistä kertaa.

#### Immunogeenisuus

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu denosumabia neutraloivia vasta-aineita. Herkässä immunomäärityksessä alle prosentilla potilaista, jotka saivat denosumabia enintään viiden vuoden ajan, todettiin ei-neutraloivia sitoutuvia vasta-aineita, eikä heillä havaittu farmakokinetiikan, toksisuuden eikä kliinisen vasteen muuttumista.

#### Kliininen teho ja turvallisuus postmenopausaalisten naisten osteoporoosin hoidossa

Kuuden kuukauden välein annetun denosumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin postmenopausaalisilla naisilla kolmen vuoden ajan (7 808 naista, jotka olivat 60–91-vuotiaita ja joista 23,6 %:lla oli aiempia nikamamurtumia). Lähtötilanteessa luun mineraalitiheyden (BMD) T-luku oli lannerangan tai lonkan alueella  $-2,5$ :n ja  $-4,0$ :n välillä, ja merkittävän osteoporoottisen murtuman absoluuttinen todennäköisyys 10 vuoden aikana oli 18,60 % (keskiarvo, desiilit: 7,9–32,4 %) ja lonkkamurtuman 7,22 % (keskiarvo, desiilit: 1,4–14,9 %). Naiset, joilla oli muita luuhun mahdollisesti vaikuttavia sairauksia tai hoitoja, suljettiin pois tutkimuksesta. Naiset saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 400 IU).

#### *Vaikutus nikamamurtumiin*

Prolia vähensi uusien nikamamurtumien riskiä merkittävästi vuoden, kahden vuoden ja kolmen vuoden jälkeen ( $p < 0,0001$ ) (ks. taulukko 2).

**Taulukko 2. Prolian vaikutus uusien nikamamurtumien riskiin**

	Murtuman saaneiden naisten osuus (%)		Absoluuttinen riskin väheneminen (%-yksikköä) (95 % CI)	Suhteellinen riskin väheneminen (%) (95 % CI)
	Lume n = 3 906	Prolia n = 3 902		
0–1 vuotta	2,2	0,9	1,4 (0,8–1,9)	61 (42–74)**
0–2 vuotta	5,0	1,4	3,5 (2,7–4,3)	71 (61–79)**
0–3 vuotta	7,2	2,3	4,8 (3,9–5,8)	68 (59–74)*

\*p < 0,0001, \*\*p < 0,0001 eksploratiivisessa analyysissä

#### *Vaikutus lonkkamurtumiin*

Prolialla saatiin aikaan lonkkamurtumien riskin 40 %:n suhteellinen väheneminen (0,5 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) (p < 0,05) kolmen vuoden aikana. Lonkkamurtumien ilmaantuvuus oli kolmen vuoden kuluttua lumeryhmässä 1,2 % ja Prolia-ryhmässä 0,7 %.

Yli 75-vuotiaiden naisten post-hoc-analyysissä Prolia-ryhmässä todettiin 62 %:n suhteellinen riskin väheneminen (1,4 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen, p < 0,01).

#### *Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin*

Prolia vähensi merkittävästi kaikkien murtumatyyppien määrää (ks. taulukko 3).

**Taulukko 3. Prolian vaikutus kliinisten murtumien riskiin 3 vuoden aikana**

	Murtuman saaneiden naisten osuus (%) <sup>+</sup>		Absoluuttinen riskin väheneminen (%-yksikköä) (95 % CI)	Suhteellinen riskin väheneminen (%) (95 % CI)
	Lume n = 3 906	Prolia n = 3 902		
Kaikki kliiniset murtumat <sup>1</sup>	10,2	7,2	2,9 (1,6–4,2)	30 (19–41)***
Kliininen nikamamurtuma	2,6	0,8	1,8 (1,2–2,4)	69 (53–80)***
Muu kuin nikamamurtuma <sup>2</sup>	8,0	6,5	1,5 (0,3–2,7)	20 (5–33)**
Muu merkittävä murtuma kuin nikamamurtuma <sup>3</sup>	6,4	5,2	1,2 (0,1–2,2)	20 (3–34)*
Merkittävä osteoporoottinen murtuma <sup>4</sup>	8,0	5,3	2,7 (1,6–3,9)	35 (22–45)***

\*p ≤ 0,05; \*\*p = 0,0106 (toissijainen päätetapahtuma, toistuvat havainnot huomioitu), \*\*\*p ≤ 0,0001

<sup>+</sup> Kaplan–Meier-estimaatti kolmen vuoden ajalta.

<sup>1</sup> Sisältää kliiniset nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat.

<sup>2</sup> Ei sisällä nikama-, kallo-, kasvo-, leukaluu-, kämmenluu-, sormiluu- ja varvasluumurtumia.

<sup>3</sup> Sisältää lantion, reisiluun alaosan, sääriluun yläosan, kylkiluiden, olkaluun yläosan, kyynärvarren ja lonkan murtumat.

<sup>4</sup> Sisältää WHO:n määritelmän mukaiset kliiniset nikamien, lonkan, kyynärvarren ja olkaluun murtumat.

Naisilla, joiden reisiluun kaulan mineraalitiheys oli lähtötilanteessa ≤ -2,5, Prolia vähensi muiden kuin nikamamurtumien riskiä (35 %:n suhteellinen riskin väheneminen, 4,1 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen, p < 0,001, eksploratiivinen analyysi).

Uusien nikamamurtumien, lonkkamurtumien ja muiden kuin nikamamurtumien ilmaantuvuus väheni Prolia-hoidolla kolmen vuoden aikana samassa määrin riippumatta tutkittavien lähtötilanteen 10 vuoden murtumariskistä.

#### *Vaikutus luun mineraalitiheyteen*

Prolia suurensi merkittävästi luun mineraalitiheyttä lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa yhden, kahden ja kolmen vuoden jälkeen. Prolia suurensi luun mineraalitiheyttä 9,2 %

lannerangassa, 6,0 % lonkassa, 4,8 % reisiluun kaulassa, 7,9 % reisiluun trokantterissa, 3,5 % varttinäluun alakolmanneksessa ja 4,1 % koko luustossa kolmessa vuodessa (kaikkien  $p < 0,0001$ ).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa selvitettiin Prolia-lääkityksen lopettamisen vaikutuksia, luun mineraalitiheys palautui suunnilleen hoitoa edeltävälle tasolle ja pysyi parempana kuin lumeryhmässä 18 kuukautta viimeisen lääkeannoksen jälkeen. Nämä tulokset osoittavat, että Prolia-hoitoa on jatkettava, jotta lääkkeen vaikutus säilyy. Kun Prolia aloitettiin uudelleen, luun mineraalitiheys suureni samassa määrin kuin ensimmäisen Prolia-hoidon aikana.

#### *Avoim jatkotutkimus postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa*

Prolian pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin monikeskustutkimuksena tehdyssä 7 vuoden avoimessa, monikansallisessa, yhden hoitohaaran jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin yhteensä 4 550 naista (2 343 Prolia-ryhmästä ja 2 207 lumeryhmästä), jotka olivat saaneet kaikki tutkimuslääkeannokset (enintään yhtä annosta lukuun ottamatta) ja käyneet 36. kuukauden tutkimuskäynnillä edellä kuvatussa keskeisessä tutkimuksessa. Kaikkien jatkotutkimukseen osallistuneiden naisten oli tarkoitus saada Proliaa 60 mg kuuden kuukauden välein sekä kalsiumia (vähintään 1 g) ja D-vitamiinia (vähintään 400 IU) päivittäin. Yhteensä 2 626 naista (mikä on 58 % jatkotutkimukseen osallistuneista ja 34 % keskeiseen tutkimukseen osallistuneista naisista) oli mukana jatkotutkimuksen loppuun asti.

Potilailla, jotka saivat Prolia-hoitoa enintään 10 vuoden ajan, luun mineraalitiheys suureni lannerangassa 21,7 %, lonkassa 9,2 %, reisiluun kaulassa 9,0 %, trokantterissa 13,0 % ja varttinäluun alakolmanneksessa 2,8 % keskeisen tutkimuksen lähtöarvoihin verrattuna. Tutkimuksen päättyessä 10 vuotta hoitoa saaneiden potilaiden luun mineraalitiheyden T-luku lannerangassa oli -1,3 (keskiarvo).

Murtumien ilmaantuvuus oli turvallisuutta mittaava päätetapahtuma, mutta keskeyttäneiden suuren lukumäärän ja avoimen tutkimusasetelman vuoksi murtumia ehkäisevää tehoa ei voida arvioida. Potilailla, jotka jatkoivat denosumabihoitoa 10 vuoden ajan ( $n = 1\,278$ ), uusien nikamamurtumien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli noin 6,8 % ja muiden kuin nikamamurtumien noin 13,1 %. Hoidon aikaisten murtumien esiintymistiheys oli suurempi potilailla, jotka eivät jatkaneet tutkimuksessa sen loppuun asti mistä tahansa syystä.

Jatkotutkimuksen aikana esiintyi 13 vahvistettua leuan luukuoliotapausta ja kaksi vahvistettua epätyypillistä reisiluun murtumaa.

#### Kliininen teho ja turvallisuus miesten osteoporoosin hoidossa

Kuuden kuukauden välein annetun Prolian tehoa ja turvallisuutta tutkittiin 242 miehellä (ikäjakauma 31–84 vuotta) vuoden ajan. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kaikki miehet saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 800 IU).

Ensisijainen tehoa mittaava muuttuja oli lannerangan luun mineraalitiheyden prosentuaalinen muutos. Murtumia ehkäisevää tehoa ei arvioitu. Prolia suurensi luun mineraalitiheyttä merkitsevästi lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa 12 kuukauden kuluessa: 4,8 % lannerangassa, 2,0 % lonkassa, 2,2 % reisiluun kaulassa, 2,3 % reisiluun trokantterissa ja 0,9 % varttinäluun alakolmanneksessa (kaikkien  $p < 0,05$ ). Prolia suurensi lannerangan luun mineraalitiheyttä lähtötasosta 94,7 %:lla miehistä vuoden kuluessa. Luun mineraalitiheyden merkitsevää suurenemista todettiin lannerangassa, lonkassa, reisiluun kaulassa ja reisiluun trokantterissa kuuden kuukauden kuluttua ( $p < 0,0001$ ).

#### Luun histologia naisten postmenopausaalisisissa osteoporoosissa ja miesten osteoporoosissa

Luun histologista rakennetta arvioitiin 1–3 vuoden Prolia-hoidon jälkeen 62 postmenopausaalisisella naisella, joilla oli osteoporoosi tai vähäinen luumassa ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet osteoporoosilääkitystä tai jotka oli siirretty aiemmasta alendronaattihoidosta Prolia-hoitoon.

Jatkotutkimukseen osallistuneista osteoporoosia sairastaneista postmenopausaalisista naisista 59 osallistui lisätutkimukseen, jossa heiltä otettiin luubiopsia, kun jatkotutkimus oli kestänyt 24 kuukautta (n = 41) ja/tai 84 kuukautta (n = 22). Luun histologiaa arvioitiin myös 17:llä osteoporoosia sairastavalla miehellä yhden vuoden Prolia-hoidon jälkeen. Luubiopsiatulokset osoittivat, että luun rakenne ja laatu olivat normaaleja. Niissä ei havaittu merkkejä mineralisaatiohäiriöstä, järjestäytymättömästä luukudoksesta (woven bone) eikä luuytimen fibroosista. Jatkotutkimukseen osallistuneiden osteoporoosia sairastaneiden postmenopausaalisten naisten histomorfometriset löydökset osoittivat, että Prolian luun hajoamista vähentävät vaikutukset säilyivät ajan kuluessa, aktiivaatiotaajuuden ja luun muodostumisnopeuden perusteella mitattuina.

#### Kliininen teho ja turvallisuus androgeenideprivaatioon liittyvän luun haurastumisen hoidossa

Kuuden kuukauden välein annetun Prolian tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kolmen vuoden ajan histologisesti varmistettua etäpesäkkeetöntä eturauhassyöpää sairastavilla miehillä, jotka saivat androgeenideprivaatiohoitoa (1 468 miestä, ikä 48–97 vuotta) ja joilla oli lisääntynyt murtumariski (jonka kriteerinä oli yli 70 vuoden ikä tai alle 70-vuotiailla luun mineraalitiheyden T-luku < -1,0 lannerangan, lonkan tai reisiluun kaulan alueella tai aikaisempi osteoporoottinen murtuma). Kaikki miehet saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 400 IU).

Prolia suurensi merkittävästi luun mineraalitiheyttä lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa kolmessa vuodessa: 7,9 % lannerangassa, 5,7 % lonkassa, 4,9 % reisiluun kaulassa, 6,9 % reisiluun trokanterissa, 6,9 % varttinäluun alakolmanneksessa ja 4,7 % koko luustossa (kaikkien p < 0,0001). Ennalta suunnitellussa eksploraatiivisessa analyysissä todettiin luun mineraalitiheyden merkittävä suureneminen lannerangassa, lonkassa, reisiluun kaulassa ja reisiluun trokanterissa kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Prolia vähensi merkittävästi uusien nikamamurtumien riskiä: 85 % (1,6 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) vuoden kuluttua, 69 % (2,2 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) kahden vuoden kuluttua ja 62 % (2,4 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) kolmen vuoden kuluttua (kaikkien p < 0,01).

#### Kliininen teho ja turvallisuus liitännäishoitona käytettyihin aromataasinestäjiin liittyvän luun haurastumisen hoidossa

Kuuden kuukauden välein annetun Prolian tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahden vuoden ajan etäpesäkkeetöntä rintasyöpää sairastavilla naisilla (252 naista, ikä 35–84 vuotta), joiden luun mineraalitiheyden T-luku oli lähtötilanteessa -1,0:n ja -2,5:n välillä lannerangassa, lonkassa tai reisiluun kaulassa. Kaikki naiset saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 400 IU).

Ensisijainen tehoa mittaava muuttuja oli lannerangan luun mineraalitiheyden prosentuaalinen muutos. Murtumia ehkäisevää tehoa ei arvioitu. Prolia suurensi luun mineraalitiheyttä merkittävästi lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa kahdessa vuodessa: 7,6 % lannerangassa, 4,7 % lonkassa, 3,6 % reisiluun kaulassa, 5,9 % reisiluun trokanterissa, 6,1 % varttinäluun alakolmanneksessa ja 4,2 % koko luustossa (kaikkien p < 0,0001).

#### Systeemiseen glukokortikoidihoitoon liittyvän luun haurastumisen hoito

Prolian tehoa ja turvallisuutta tutkittiin 795 potilaalla (70 % naisia ja 30 % miehiä, ikäjakauma 20–94 vuotta), jotka saivat päivittäin  $\geq 7,5$  mg prednisonia (tai vastaavaa) suun kautta.

Tutkimukseen kuului kaksi potilasryhmää: glukokortikoidihoitoa jatkavat ( $\geq 7,5$  mg prednisonia päivittäin tai vastaava hoito  $\geq 3$  kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista; n = 505) ja glukokortikoidihoidon aloittavat ( $\geq 7,5$  mg prednisonia päivittäin tai vastaava hoito < 3 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista; n = 290). Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään (1:1), joista toisessa potilaat saivat Proliaa 60 mg ihon alle kuuden kuukauden välein ja toisessa risedronaattia

5 mg päivittäin suun kautta (vaikuttava vertailuaine) kahden vuoden ajan. Potilaat saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 800 IU).

#### *Vaikutus luun mineraalitiheyteen*

Glukokortikoidihoitoa jatkavien ryhmässä Prolia suurensi luun mineraalitiheyttä lannerangassa risedronaattia enemmän yhdessä vuodessa (Prolia 3,6 %, risedronaatti 2,0 %;  $p < 0,001$ ) ja kahdessa vuodessa (Prolia 4,5 %, risedronaatti 2,2 %;  $p < 0,001$ ). Glukokortikoidihoidon aloittavien ryhmässä Prolia suurensi luun mineraalitiheyttä lannerangassa risedronaattia enemmän yhdessä vuodessa (Prolia 3,1 %, risedronaatti 0,8 %;  $p < 0,001$ ) ja kahdessa vuodessa (Prolia 4,6 %, risedronaatti 1,5 %;  $p < 0,001$ ).

Lisäksi Prolia suurensi merkitsevästi luun mineraalitiheyttä (prosentuaalisen muutoksen keskiarvo lähtötasosta) risedronaattiin verrattuna lonkassa, reisiluun kaulassa ja reisiluun trokanterissa.

Tutkimuksen tilastollinen voima ei riittänyt arvioimaan eroja murtumien ilmaantuvuudessa. Röntgentutkimuksissa todettujen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuus oli 2,7 % (denosumabi) ja 3,2 % (risedronaatti) yhdessä vuodessa. Muiden kuin nikamamurtumien ilmaantuvuus oli 4,3 % (denosumabi) ja 2,5 % (risedronaatti). Vastaavasti kahden vuoden kuluttua röntgentutkimuksissa todettujen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuus oli 4,1 % ja 5,8 % ja muiden kuin nikamamurtumien ilmaantuvuus 5,3 % ja 3,8 %. Suurin osa murtumista oli glukokortikoidihoitoa jatkavien ryhmässä.

#### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Prolia-valmisteen käytöstä sukupuolihormonien estohoidon aiheuttaman luun haurastumisen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä ja osteoporoosin hoidossa alle 2-vuotiaiden pediatristen potilaiden ryhmässä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Hyväksytyä 60 mg:n annosta suunnilleen vastaavan ihon alle annetun 1,0 mg/kg annoksen jälkeen altistus oli AUC-arvon perusteella 78 % samaa annostasoa vastaavan laskimonsisäisen annoksen aiheuttamasta altistuksesta. Ihon alle annetun 60 mg:n annoksen jälkeen denosumabin maksimipitoisuus seerumissa ( $C_{max}$ ), 6 mikrog/ml (vaihteluväli 1–17 mikrog/ml), saavutettiin 10 vuorokauden kuluttua (vaihteluväli 2–28 vrk).

### Biotransformaatio

Denosumabi koostuu yksinomaan aminohapoista ja hiilihydraateista, samoin kuin natiivi immunoglobuliini, eikä siten todennäköisesti eliminoitu maksametabolian kautta. Sen metabolian ja eliminoitumisen odotetaan noudattavan immunoglobuliinipuhdistuman reittiä, mikä johtaa pilkkoutumiseen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

### Eliminaatio

Maksimipitoisuuden saavuttamisen jälkeen pitoisuudet seerumissa pienenevät puoliintumisajan ollessa 26 vuorokautta (vaihteluväli 6–52 vrk) kolmen kuukauden aikana (vaihteluväli 1,5–4,5 kuukautta). Potilaista 53 prosentilla ei havaittu mitattavia määriä denosumabia kuuden kuukauden kuluttua annoksesta.

Kumuloitumista tai ajan myötä ilmaantuvia farmakokineettisiä muutoksia ei havaittu, kun denosumabia annettiin toistuvina annoksina 60 mg ihon alle kuuden kuukauden välein. Denosumabiin sitoutuvien vasta-aineiden muodostuminen ei vaikuttanut denosumabin farmakokinetiikkaan, joka oli samanlaista miehillä ja naisilla. Ikä (28–87 vuotta), etninen tausta tai tautitila (vähäinen luumassa tai

osteoporoosi, eturauhas- tai rintasyöpä) ei näytä vaikuttavan merkittävästi denosumabin farmakokinetiikkaan.

Suuremman kehonpainon ja pienemmän AUC- ja  $C_{max}$ -arvoihin perustuvan altistuksen välillä havaittiin suuntaa antava yhteys. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävänä, koska luun mineraalitiheyden suurenemisen ja luun aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden perusteella farmakodynaamiset vaikutukset olivat yhdenmukaiset hyvin eripainoisilla potilailla.

#### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tutkimuksissa, joissa käytettiin useita annostasoja, denosumabin farmakokinetiikka oli ei-lineaarinen ja annoksesta riippuva. Puhdistuma oli pienempi annosten tai pitoisuuksien ollessa suurempia. Altistus kasvoi suunnilleen suhteessa annokseen käytettäessä 60 mg:n tai suurempia annoksia.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 55 potilaan tutkimuksessa, jossa oli mukana myös dialyysihoidossa olevia potilaita, munuaisten vajaatoiminnan asteen ei havaittu vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan.

#### Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta ei ole tehty erillistä tutkimusta. Monoklonaaliset vasta-aineet eivät yleensä eliminoidu maksametabolian välityksellä. Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan.

#### Pediatriset potilaat

Denosumabin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu lapsilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kun kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuutta tutkittiin jaavanmakakeilla (*Cynomolgus*-apinoilla), denosumabiannokset, jotka saivat aikaan 100–150 kertaa suuremman systeemisen altistuksen kuin ihmisille suositeltu annos, eivät vaikuttaneet sydän- ja verisuonijärjestelmän fysiologiaan, urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eivätkä aiheuttaneet spesifistä kohde-elintoksisuutta.

Denosumabin genotoksisuutta ei ole tutkittu tavanomaisilla testeillä, koska ne eivät sovellu tämän molekyylin tutkimiseen. Denosumabin ominaisuuksien perusteella on kuitenkin epätodennäköistä, että sillä voisi olla genotoksisia vaikutuksia.

Denosumabin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäaikaisissa eläinkokeissa.

Prekliinisissä tutkimuksissa poistogeenisillä hiirillä, joilta puuttui RANK tai RANKL, havaittiin häiriöitä sikiöiden imusolmukkeiden muodostumisessa. Poistogeeniset hiiret, joilta puuttui RANK tai RANKL, eivät erittäneet maitoa, koska maitorauhasen kypsyminen (rauhasen lobuloalveolaarinen kehitys tiineyden aikana) oli estynyt.

Tutkimuksessa, jossa denosumabia annettiin jaavanmakakeille tiineyden ensimmäistä kolmannesta vastaavan jakson ajan annoksina, jotka saivat aikaan enintään 99 kertaa suuremman altistuksen AUC-arvojen perusteella kuin ihmisille suositeltu annos (60 mg kuuden kuukauden välein), ei havaittu viitteitä emoon eikä sikiöön kohdistuvista haitoista. Sikiöiden imusolmukkeita ei tutkittu tässä tutkimuksessa.

Toisessa tutkimuksessa, jossa jaavanmakakeille annettiin denosumabia koko tiineysajan annoksina, jotka saivat aikaan 119 kertaa suuremman altistuksen AUC-arvojen perusteella kuin ihmisille

suositeltu annos (60 mg kuuden kuukauden välein), havaittiin kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja poikaskuolleisuuden lisääntymistä, luun poikkeavaa kasvua, joka heikensi luiden lujuutta, hematopoiesin vähenemistä sekä hampaiden asentovirheitä, perifeeristen imusolmukkeiden puuttumista ja neonataalisen kasvun hidastumista. Annostasoa, jolla ei ole lisääntymistoimintoihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (NOAEL), ei määritetty. Kuuden kuukauden kuluttua syntymästä luustomuutokset olivat korjautumassa eikä vaikutuksia hampaiden puhkeamiseen ollut havaittavissa. Imusolmukemuutokset ja hampaiden asentovirheet olivat kuitenkin pysyneet ennallaan, ja yhdellä eläimellä havaittiin useiden kudosten vähäistä tai kohtalaista mineralisoitumista (yhteys hoitoon epävarma). Ennen poikimista ei havaittu viitteitä emoon kohdistuneista haitoista. Poikimisen aikana emoon kohdistuneita haittavaikutuksia esiintyi harvoin. Emojen maitorauhaset kehittyivät normaalisti.

Pitkään denosumabia saaneilla apinoilla tehdyissä luun laatua selvittävässä prekliinisissä tutkimuksissa luun aineenvaihdunnan hidastumiseen liittyi parantunut luun lujuus ja normaali luun histologia. Kalsiumpitoisuudet pienenevät ja lisäkilpirauhashormonin pitoisuudet suurenevät tilapäisesti denosumabia saaneilla apinoilla, joiden munasarjat oli poistettu.

Geenimuunnelluilla uroshiirillä, jotka ilmensivät ihmisen RANK-ligandia (huRANKL) (siirtogeeninen knock-in -hiirimalli) ja joille aiheutettiin transkortikaalinen murtuma, denosumabi hidasti murtumakalluksen ruston hajoamista ja korvautumista uudisluulla verrokkiryhmään verrattuna, mutta luun biomekaaniseen lujuuteen sillä ei ollut haitallista vaikutusta.

Poistogeeniset hiiret (ks. kohta 4.6), joilta puuttui RANK tai RANKL, painoivat vähemmän, niiden luuston kasvu oli hidastunut eivätkä niiden hampaat puhjenneet. Kun vastasyntyneillä rotilla RANKL:n (denosumabihoidon vaikutuskohde) toiminta estettiin Fc-konjugoidun osteoprotegeriinin (OPG-Fc) suurilla annoksilla, se johti luuston kasvun ja hampaiden puhkeamisen estymiseen. Nämä muutokset korjautuivat osittain tässä koemallissa, kun RANKL:n estäjien antaminen lopetettiin. Nuorilla kädellisillä todettiin poikkeavia kasvulevyjä, kun denosumabialtistus oli 27-kertainen (10 mg/kg) ja 150-kertainen (50 mg/kg) ihmisen altistukseen verrattuna. Denosumabihoito voi siis häiritä lapsen luuston kasvua, jos kasvulevyt ovat vielä avoimet, ja estää hampaiden puhkeamista.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Etikkahappo, väkevä\*

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)\*

Sorbitoli (E420)

Polysorbaatti 20

Injektionesteisiin käytettävä vesi

\* Kun etikkahappo sekoittuu natriumhydroksidiin, syntyy asetaattipuskuri.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Kun Prolia on otettu pois jääkaapista, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C:ssa) enintään 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessaan. Se on käytettävä näiden 30 vuorokauden kuluessa.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml liuosta kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa, jossa on tai ei ole turvamekanismia. Ruisku on tyyppin I lasia, ja siinä on ruostumattomasta teräksestä valmistettu 27 G:n neula.

Esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää kuivaa luonnonkumia, joka on lateksin johdannainen (ks. kohta 4.4).

Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku, muovikotelossa (esitäytetty ruisku, jossa on tai ei ole turvamekanismia) tai ilman muovikoteloa (vain esitäytetty ruisku, jossa ei ole turvamekanismia).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Liuos on tarkistettava ennen käyttöä. Liuosta ei saa antaa injektiona, jos siinä on hiukkasia tai se on sameaa tai sen väri on muuttunut.
- Älä ravista.
- Jotta pistos olisi miellyttävämpi, esitäytetyn ruiskun annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistosta ja pistos annetaan hitaasti.
- Esitäytetyn ruiskun koko sisältö injisoidaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Alankomaat

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/10/618/001

EU/1/10/618/002

EU/1/10/618/003

## 9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. toukokuuta 2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. tammikuuta 2020



## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

**A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Amgen Singapore Manufacturing  
1 Tuas View Drive  
Singapore 637026

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

**B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke.

**C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

#### **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että leuan luukuoliota koskeva potilaan muistutuskortti toteutetaan.

**LIITE III**  
**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Prolia 60 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku  
denosumabi

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

1 ml:n esitäytetty ruisku, jossa on 60 mg denosumabia (60 mg/ml).

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Etikkahappo, väkevä, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420), polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku, jossa automaattinen turvamekanismi.

Yksi esitäytetty ruisku.

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Ihon alle.

**Tärkeää:** Lue pakkausseloste ennen kuin käsittelet esitäytettyä ruiskua.

Älä ravista.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäätyä.  
Pidä pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN****11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/10/618/001 1 esitötetty ruisku (muovikotelo)  
EU/1/10/618/002 1 esitötetty ruisku (ei muovikotelo)  
EU/1/10/618/003 1 esitötetty ruisku, jossa automaattinen turvamekanismi (muovikotelo)

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU****15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Prolia

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN



**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT  
MERKINNÄT**

**ESITÄYTETTY RUISKU MUOVIKOTELOSSA**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Prolia 60 mg injektioneste  
denosumabi

**2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI**

Amgen Europe B.V.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. MUUTA**

s.c.



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI (EI MUOVIKOTELOSSA)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Prolia 60 mg injektioneste  
denosumab  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 ml

**6. MUUTA**

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
ETIKETTI ESITÄYTETTYYN RUISKUUN, JOSSA ON TAI EI OLE TURVAMEKANISMIA  
(MUOVIKOTELO)**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Prolia 60 mg  
denosumab  
s.c.

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

1 ml

**6. MUUTA**

**MUISTUTUSKORTIN TEKSTI (mukana pakkauksessa)**

Prolia 60 mg injektioneste  
denosumabi

s.c.

Seuraava pistokerta 6 kuukauden kuluttua:

Käytä Prolia-valmistetta niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle

Amgen Europe B.V.

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

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## **Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle**

### **Prolia 60 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku** denosumabi

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaan muistutuskortin. Se sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joihin sinun on syytä perehtyä ennen Prolia-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

#### **Tässä pakkausselosteessa kerrotaan**

1. Mitä Prolia on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Prolia-valmistetta
3. Miten Prolia-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Prolia-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### **1. Mitä Prolia on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Prolia on ja miten se vaikuttaa**

Prolia sisältää denosumabia, valkuaisainetta eli proteiinia (monoklonaalista vasta-ainetta), joka estää toisen proteiinin toimintaa, ja se on tarkoitettu luun haurastumisen ja osteoporoosin hoitoon. Prolia-hoito vahvistaa luita ja estää siten luunmurtumia.

Luu on elävää kudosta, joka uusiutuu koko ajan. Estrogeeni auttaa pitämään luuston terveenä. Vaihdevuosien jälkeen estrogeenitaso laskee, mikä voi aiheuttaa luiden ohenemista ja haurastumista. Tämä voi lopulta johtaa osteoporoosiksi kutsuttuun tilaan. Osteoporoosia voi esiintyä myös miehillä, ja sen kehittymiseen voivat vaikuttaa useat eri syyt, kuten vanheneminen ja/tai mieshormoni testosteronin vähäinen määrä. Sitä voi esiintyä myös glukokortikoidihoitoa saavilla potilailla. Osteoporoosia sairastavat potilaat ovat usein oireettomia. Heillä on silti luunmurtumien, erityisesti selkäranka-, lonkka- ja rannemurtumien, riski.

Luiden haurastumista voi aiheuttaa myös rintasyövän tai eturauhassyövän leikkaus- tai lääkehoito, joka estää estrogeenin tai testosteronin tuotannon. Tämä heikentää luita, jolloin ne murtuvat helpommin.

##### **Mihin Prolia-valmistetta käytetään**

Prolia-valmistetta käytetään:

- vaihdevuodet ohittaneiden (postmenopausaalisten) naisten osteoporoosin hoitoon ja miesten osteoporoosin hoitoon, kun luunmurtumien riski on suurentunut, vähentämään nikamamurtumia, muita kuin nikamamurtumia sekä lonkkamurtumia.
- eturauhassyövän leikkaus- tai lääkehoidon aiheuttamasta sukuhormonin (testosteronin) vähenemisestä johtuvan luun haurastumisen hoitoon.
- pitkäkestoisesta glukokortikoidihoidosta johtuvan luun haurastumisen hoitoon, kun luunmurtumien riski on suurentunut.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Prolia-valmistetta

### Älä käytä Prolia-valmistetta

- jos veresi kalsiumpitoisuus on pieni (hypokalsemia).
- jos olet allerginen denosumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

### Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Prolia-valmistetta.

Prolia-hoidon aikana sinulle voi kehittyä ihoinfektio, jonka oireena on turvonnut, punainen, kuumottava ja aristava ihoalue, yleensä sääressä (ihonalaisen sidekudoksen tulehdus, selluliitti), ja mahdollisesti myös kuumetta. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu näitä oireita.

Kerro lääkärille, jos olet allerginen lateksille (esitätetyn ruiskun neulansuojus sisältää lateksin johdannaista).

Sinun on käytettävä kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita koko Prolia-hoidon ajan. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Veresi kalsiumpitoisuus saattaa olla liian pieni Prolia-hoidon aikana. Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia oireita: lihaskouristuksia, lihasnykäyksiä tai suonenvetoa ja/tai puutumista tai pistelyä sormissa, varpaissa tai suun ympärillä ja/tai kouristuskohtauksia, sekavuutta tai tajuttomuutta.

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut vaikea munuaissairaus tai munuaisten vajaatoimintaa tai olet tarvinnut dialyysihoitoa tai käytät glukokortikoideja (esimerkiksi prednisolonia tai deksametasonia), sillä nämä saattavat lisätä veren kalsiumpitoisuuden pienenemisen riskiä, ellei samanaikaisesti käytetä kalsiumvalmisteita.

### Suun, hampaiden tai leuan ongelmat

Potilailla, jotka ovat saaneet Proliaa osteoporoosin hoitoon, on esiintynyt harvinaisena haittavaikutuksena (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta) leuan luukuoliota (leukaluun vaurioitumista). Leuan luukuolion riski on suurempi potilailla, jotka saavat hoitoa pitkään (voi esiintyä yhdellä potilaalla 200:sta, jos hoito jatkuu 10 vuotta). Leuan luukuolio voi ilmaantua myös vasta hoidon lopettamisen jälkeen. Leuan luukuolio voi olla kivulias ja vaikeahoitoinen tila, ja siksi sen kehittyminen on pyrittävä estämään. Pienentääksesi leuan luukuolion riskiä noudata seuraavia varotoimenpiteitä:

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhoitohenkilökunnalle) ennen hoidon aloittamista, jos:

- sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, kuten huonokuntoiset hampaat tai iensairaus tai sinulta aiotaan poistaa hammas.
- hampaitasi ei ole hoidettu säännöllisesti tai et ole pitkään aikaan käynyt hammastarkastuksessa.
- tupakoit (sillä se voi lisätä hampasongelmien riskiä).
- olet aikaisemmin saanut bisfosfonaattilääkitystä (käytetään luusairauksien hoitoon tai ehkäisyyn).
- käytät parhaillaan kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esimerkiksi prednisolonia tai deksametasonia).
- sairastat syöpää.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Prolia-hoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvin suuhygieniasta ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksessa. Jos sinulla on hammasproteesi, sinun on huolehdittava siitä, että se istuu hyvin

paikoillaan. Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esimerkiksi hampaanpoistoon), ilmoita lääkärille hammashoidostasi ja kerro hammaslääkärille, että saat Prolia-lääkitystä.

Ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkəriin, jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, kuten heiluvia hampaita, kipua tai turvotusta tai huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa, sillä nämä voivat olla leuan luukuolion merkkejä.

#### Epätavalliset reisiluun murtumat

Joillekin potilaille on kehittynyt epätavallisia reisiluun murtumia Prolia-hoidon aikana. Ota yhteyttä lääkäriin, jos tunnet uudenlaista tai epätavallista kipua lonkassa, nivustaipeessa tai reidessä.

### **Lapset ja nuoret**

Prolia-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Prolia-valmisteen käyttöä lasten ja nuorten hoidossa ei ole tutkittu.

### **Muut lääkevalmisteet ja Prolia**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro lääkärille erityisesti, jos sinulle on määrätty jotakin toista lääkettä, joka sisältää denosumabia.

Älä käytä Prolia-valmistetta yhtäaikaan muiden lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät denosumabia.

### **Raskaus ja imetys**

Prolia-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Prolia-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Prolia-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta Prolia-hoidon päättymisen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos tulet raskaaksi Prolia-hoidon aikana tai kun Prolia-hoidon päättymisestä on alle 5 kuukautta.

Toistaiseksi ei tiedetä, erittykö Prolia äidinmaitoon. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos imetät tai harkitset imettämistä. Lääkäri auttaa sinua päättämään, haluatko lopettaa imettämisen vai keskeyttää Prolia-hoidon. Ratkaisua tehtäessä on punnittava imettämisen hyötyä vauvalle ja Prolia-hoidon hyötyä äidille.

Kerro lääkärille, jos imetät Prolia-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Prolia-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

### **Prolia sisältää sorbitolia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 47 mg sorbitolia per yksi ml liuosta.

### **Prolia sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 60 mg eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.



### 3. Miten Prolia-valmistetta käytetään

Suosittelun annos on yhden esitäytetyn ruiskun sisältämä 60 mg:n annos kuuden kuukauden välein yhtenä pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio). Parhaita pistoskohtia ovat reisien yläosat ja vatsa. Jos joku muu antaa sinulle pistoksesi, pistoskohta voi olla myös olkavarressa. Kysy lääkäriltä, milloin on seuraava pistospäivä. Jokaisessa Prolia-pakkauksessa on irrotettava muistutuskortti, jonka voi ottaa pois pakkauksesta ja johon voi merkitä muistiin seuraavan pistospäivän.

Sinun on käytettävä kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita koko Prolia-hoidon ajan. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Lääkäri saattaa olla sitä mieltä, että sinulle on parasta, että pistät Prolia-annoksesi itse tai sinusta huolehtiva avustaja pistää sen sinulle. Lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen näyttää sinulle tai avustajallesi, miten Prolia-valmistetta käytetään. Lue Prolia-valmisteen pistosohjeet tämän pakkausselosteen lopusta.

Älä ravista.

#### Jos unohdat käyttää Prolia-valmistetta

Jos unohdat yhden Prolia-pistoksen, ota se mahdollisimman pian. Seuraavat pistokset otetaan tämän jälkeen aina kuuden kuukauden kuluttua edellisestä pistoksesta.

#### Jos lopetat Prolia-valmisteen käytön

Jotta voit saada hoidosta parhaan mahdollisen hyödyn murtumariskin pienentämisessä, on tärkeää, että käytät Prolia-valmistetta niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Prolia-hoitoa saaville potilaille voi kehittyä melko harvoin ihotulehduksia (yleisimmin ihonalaisen sidekudoksen tulehdus eli selluliitti). **Ota heti yhteyttä lääkäriin**, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista oireista Prolia-hoidon aikana: yleensä sääressä esiintyvä turvonnut, punainen ihoalue, joka kuumottaa ja aristaa ja johon voi liittyä myös kuumetta.

Prolia-hoitoa saaville potilaille saattaa kehittyä harvoin suu- ja/tai leukakipua, turvotusta tai huonosti paranevia haavoja suussa tai leuassa, eritevuotoa, tunnottomuutta tai paineen tunnetta leuassa tai hampaan heilumista. Nämä voivat olla leuan luuvaurion (luukuolion) oireita. **Kerro heti lääkärille ja hammaslääkärille**, jos sinulla on tällaisia oireita Prolia-hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

Prolia-hoitoa saavilla potilailla voi olla harvoin liian pieni veren kalsiumpitoisuus (hypokalsemia). Sen oireita ovat lihaskouristukset, lihasnykäykset tai suonenvedot ja/tai puutuminen tai pistely sormissa, varpaissa tai suun ympärillä ja/tai kouristuskohtaukset, sekavuus tai tajuttomuus. Jos jokin näistä koskee sinua, **kerro siitä heti lääkärille**. Veren pieni kalsiumpitoisuus voi aiheuttaa myös sydämen rytmihäiriön, joka näkyy sydänsähkökäyrässä (EKG) ja josta käytetään nimitystä pidentynyt QT-aika.

Prolia-hoitoa saavilla potilailla voi esiintyä harvoin epätavallisia reisiluun murtumia. **Ota yhteyttä lääkäriin**, jos tunnet uudenlaista tai epätavallista kipua lonkassa, nivustaipeessa tai reidessä, sillä se voi olla mahdollisen reisiluun murtuman ensimmäinen oire.

Prolia-hoitoa saavilla potilailla voi esiintyä harvoin allergisia reaktioita. Oireita ovat kasvojen, huulien, kielen, kurkun tai muiden ruumiinosien turvotus, ihottuma, ihon kutina tai nokkosihottuma, hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet. **Ota yhteyttä lääkäriin**, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa näistä oireista Prolia-hoidon aikana.

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- luu-, nivel- ja/tai lihaskipu, joka on toisinaan voimakasta
- käsivarsien tai jalkojen kipu (raajakipu).

**Yleiset haittavaikutukset** (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- kipu virtsatessa, tiheä virtsaamistarve, verivirtsaisuus, virtsanpidätyskyvyttömyys
- ylähengitysteiden infektio
- iskiaskivut (jalkaan säteilevä kipu, pistely tai puutumisen)
- ummetus
- vatsavaivat
- ihottuma
- ihon kutina, punoitus ja/tai kuivuus (ekseema)
- hiustenlähtö (kaljuuntuminen).

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- kuume, oksentelu ja vatsakivut tai -vaivat (divertikuliitti)
- korvatulehdus
- ihottuma tai haavaumat suussa (punajäkälää muistuttavat lääkereaktiot).

**Hyvin harvinaiset haittavaikutukset** (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- allerginen reaktio, joka voi vahingoittaa pääasiallisesti ihon verisuonia (ihoon voi tulla esimerkiksi violetteja tai ruskeanpunaisia läikkiä, nokkosihottumaa tai haavaumia) (yliherkkyyssuonitulehdus).

**Tuntematon** (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Nämä voivat olla korvan luuvaurion oireita.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Prolia-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä.

Pida pakkaus ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytetty ruisku voidaan ottaa pois jääkaapista ja antaa sen lämmitä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistämistä, jotta pistos olisi miellyttävämpi. Kun ruiskun on annettu lämmitä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C), se on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Prolia sisältää**

- Vaikuttava aine on denosumabi. Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 60 mg denosumabia (60 mg/ml).
- Muut aineet ovat etikkahappo, väkevä, natriumhydroksidi, sorbitoli (E420), polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

Prolia on kirkas, väritön tai kellertävä liuos (injektioliuos) käyttövalmiissa esitäytetyssä ruiskussa.

Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku, jossa on turvamekanismi.

**Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku.**

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **Myyntiluvan haltija ja valmistaja**

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

### **Myyntiluvan haltija**

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

### **Valmistaja**

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

### **Valmistaja**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen Ireland Limited  
Tel: +353 1 8527400

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Amgen 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 4220606

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

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

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

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

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

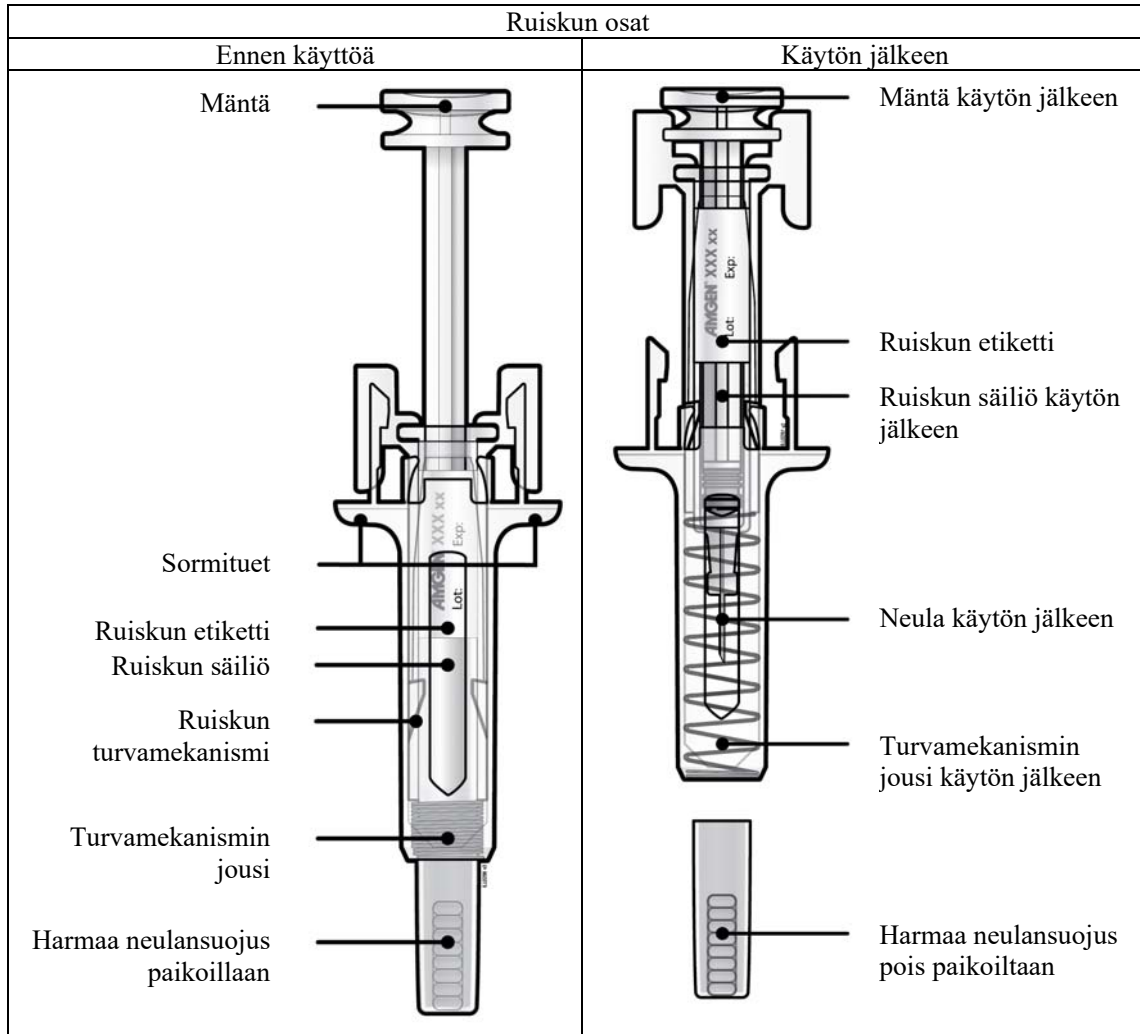
**Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

---

Käyttöohjeet:



## Tärkeää

**Lue nämä tärkeät tiedot ennen kuin käytät esitäytettyä Prolia-ruiskua, jossa on automaattinen turvamekanismi:**

- On tärkeää, ettet yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä tai terveydenhoitohenkilökunnalta.
- Prolia annetaan pistoksena aivan ihon alla olevaan kudokseen (ihonalainen eli subkutaaninen injektio).
- Kerro lääkärille, jos olet allerginen lateksille (esitäytetyn ruiskun neulansuojus sisältää lateksin johdannaista).
- ✗ **Älä** poista harmaata neulansuojusta esitäytetystä ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään annoksen.
- ✗ **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Ota käyttöön uusi esitäytetty ruisku ja ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhoitohenkilökuntaan.
- ✗ **Älä** yritä aktivoida esitäytettyä ruiskua ennen annoksen pistämistä.
- ✗ **Älä** yritä irrottaa läpinäkyvää turvamekanismia esitäytetystä ruiskusta.

Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhoitohenkilökuntaan, jos sinulla on kysyttävää.

## Vaihe 1: Esivalmistelut

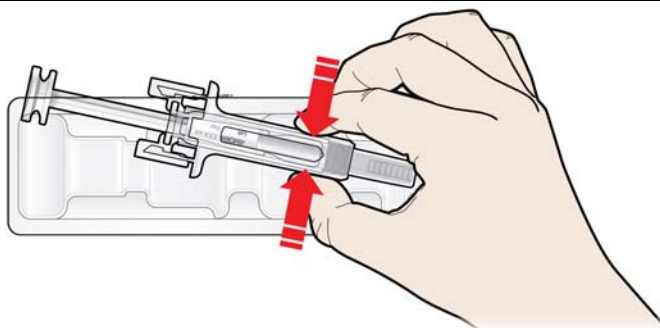
- A Ota esitäytetyn ruiskun sisältävä muovikotelo pois pakkauksesta ja ota esiin tarvikkeet, joita annoksen pistämisessä tarvitaan: desinfiointipyyhkeet, vanutuppo tai harsotaitos, laastari ja asianmukainen keräysastia (ei mukana pakkauksessa).

Jotta pistos olisi miellyttävämpi, jätä esitäytetty ruisku huoneenlämpöön noin 30 minuutin ajaksi ennen annoksen pistämistä. Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.

Aseta uusi esitäytetty ruisku ja muut tarvikkeet puhtaalle hyvin valaistulle työtasolle.

- ✗ **Älä** yritä lämmittää ruiskua millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunissa.
- ✗ **Älä** jätä esitäytettyä ruiskua suoraan auringonvaloon.
- ✗ **Älä** ravista esitäytettyä ruiskua.
- **Pidä esitäytetty ruisku poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.**

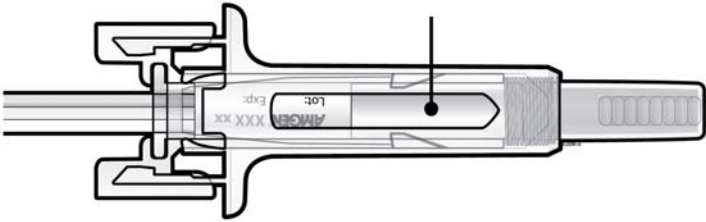
- B Irrota muovikotelon paperikansi. Tartu esitäytetyn ruiskun turvamekanismiin ja nosta ruisku pois muovikotelosta.

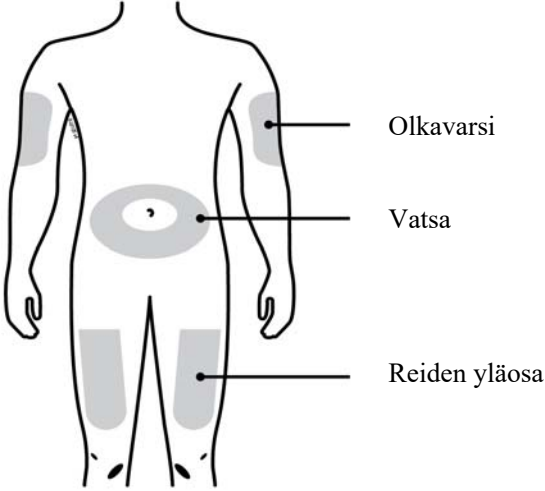


### Tartu ruiskuun näin

Jotta ruisku ei vahingoitu:

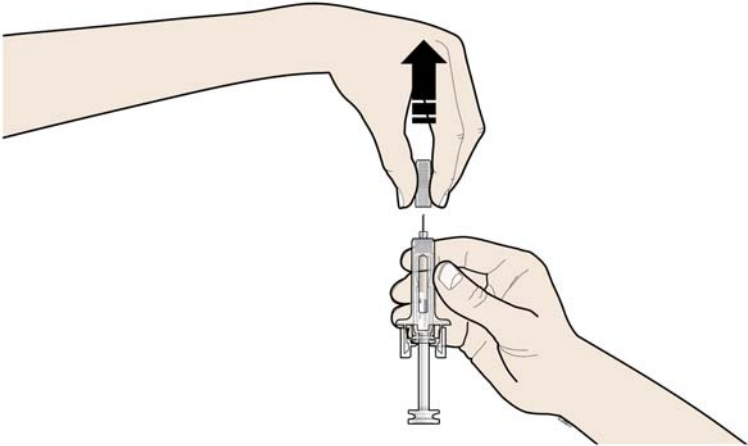
- ✗ **Älä** ota kiinni männästä.
- ✗ **Älä** ota kiinni harmaasta neulansuojuksesta.

C	Tarkasta lääke ja esitäytetty ruisku.
<p style="text-align: center;">Lääke</p> 	
<p>✘ <b>Älä</b> käytä esitäytettyä ruiskua, jos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia. Sen on oltava kirkasta, väritöntä tai kellertävää nestettä.</li> <li>• Jokin osa on murtunut tai rikki.</li> <li>• Harmaa neulansuojus puuttuu tai se ei ole kunnolla paikoillaan.</li> <li>• Etikettiin merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt.</li> </ul> <p>Kaikissa näissä tapauksissa ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhoitohenkilökuntaan.</p>	

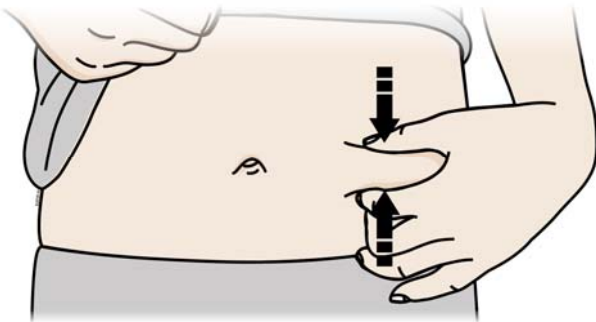
<b>Vaihe 2: Pistoksen valmistelu</b>	
A	Pese kädet huolellisesti. Valitse pistoskohta ja puhdista se.
	
<p><b>Sopivat pistoskohdat:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Reiden yläosa.</li> <li>• Vatsa, lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä.</li> <li>• Olkavarren ulkopinta (vain jos joku muu pistää annoksesi sinulle).</li> </ul> <p>Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä. Anna ihon kuivua.</p> <p>✘ <b>Älä</b> koske pistoskohtaan ennen annoksen pistämistä.</p> <p>⚠ <b>Älä</b> pistä, jos ihoalue aristaa, punoittaa tai tuntuu kovalta tai jos siinä on mustelma. Vältä ihoalueita, joissa on arpia tai raskausarpia.</p>	




B	Vedä harmaa neulansuojus varovasti pois suoraan ulospäin ja itsestäsi pois päin.
---	--




C	Purista pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta.
---	---



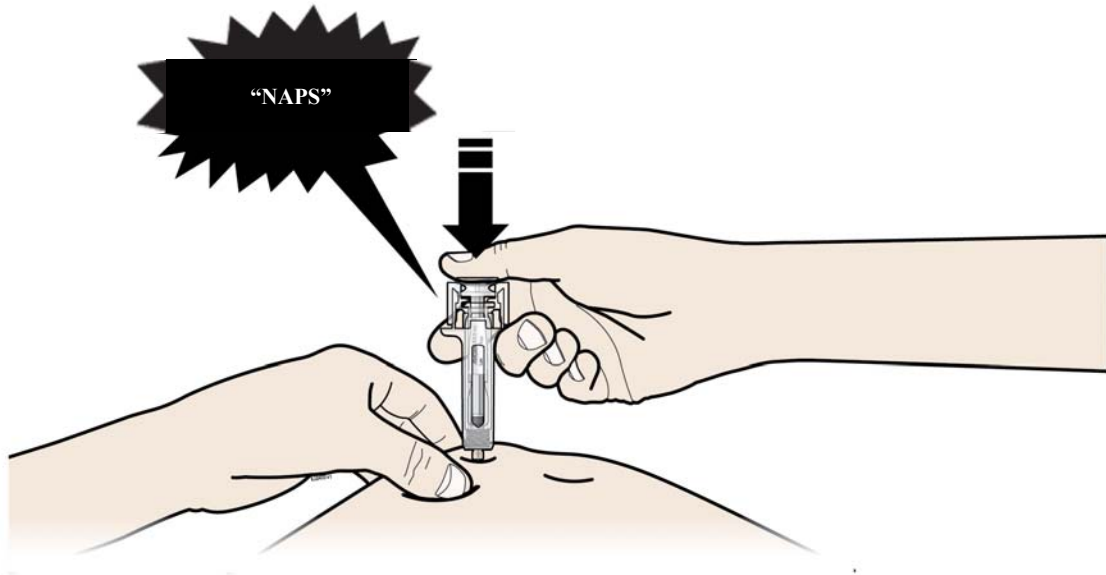
 On tärkeää, että ihopoimu on puristettuna sormien väliin, kun annos pistetään.

<b>Vaihe 3: Annoksen pistäminen</b>	
A	Pidä pistoskohtaa sormien välissä. <b>TYÖNNÄ</b> neula ihon sisään.



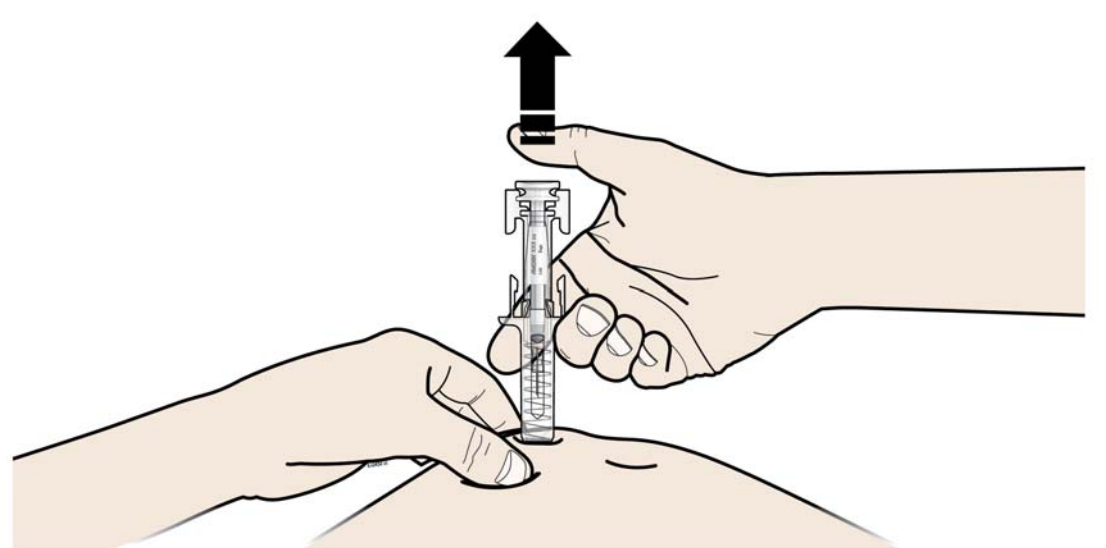
**x** Älä koske puhdistettuun ihoalueeseen.

B PAINA mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes tunnet tai kuulet napsahduksen. Paina mäntä aivan pohjaan kunnes se napsahtaa.



On tärkeää, että mäntää painetaan, kunnes se napsahtaa, jotta saat varmasti koko annoksen.

C VAPAUTA mäntä. NOSTA sitten ruisku irti ihosta.

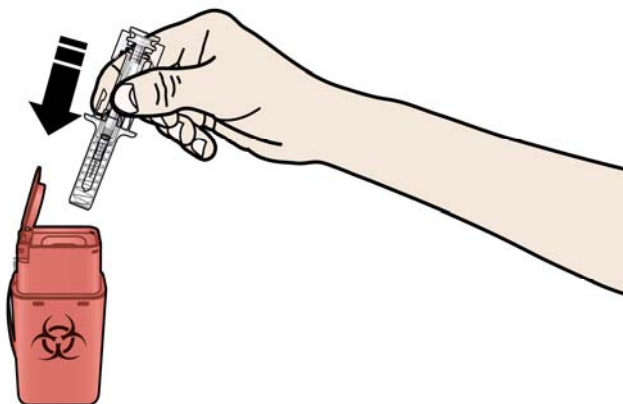


Kun mäntä on vapautettu, neula jää turvallisesti esitäytetyn ruiskun turvamekanismin sisään.

✘ Älä pane harmaata neulansuojusta takaisin käytettyyn esitäytettyyn ruiskuun.

Vaihe 4: **Kun annos on pistetty**

A Hävitä käytetty esitäytetty ruisku ja muut tarvikkeet asianmukaiseen keräysastiaan.



Lääkkeet on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pidä ruisku ja keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

- ✘ **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua uudelleen.
- ✘ **Älä** kierrätä esitäytettyjä ruiskuja äläkä hävitä niitä talousjätteiden mukana.

B Tarkasta pistoskohta.

Jos pistoskohdassa näkyy verta, paina vanutuppo tai harsotaitos sen päälle. **Älä** hankaa pistoskohta. Voit tarvittaessa panna siihen laastarin.

## **Ohjeet ruiskeen pistämisestä esitäytetyllä Prolia-ruiskulla**

Tässä osassa neuvotaan, miten esitäytettyä Prolia-ruiskua käytetään. **On tärkeää, että sinä itse tai avustajasi ette yritä pistää ruisketta, elleste ole saaneet siihen opetusta lääkäriltä tai muulta terveydenhuollon ammattilaiselta.** Pese aina kädet ennen ruiskeen pistämistä. Jos olet epävarma siitä, kuinka lääke pitäisi pistää, pyydä apua lääkäriltä tai muulta terveydenhuollon ammattilaiselta.

### **Ennen kuin aloitat**

**Lue kaikki ohjeet huolellisesti ennen kuin käytät esitäytettyä ruiskua.**

**ÄLÄ** käytä esitäytettyä ruiskua, jos neulansuojus on poistettu.

### **Miten esitäytettyä Prolia-ruiskua käytetään?**

Lääkäri on määrännyt sinulle esitäytetyn Prolia-ruiskun, jolla lääke pistetään aivan ihon alla oleviin kudoksiin. Esitäytetyn Prolia-ruiskun koko sisältö (1 ml) pistetään kuuden kuukauden välein lääkärin ohjeiden mukaan.

### **Tarvittavat välineet:**

Pistosta varten tarvitset:

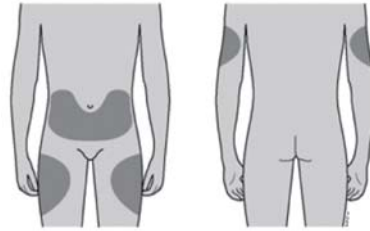
1. uuden esitäytetyn Prolia-ruiskun
2. desinfiointipyyhkeitä.

### **Mitä pitää tehdä ennen ihonalaisen Prolia-ruiskeen pistämistä**

1. Ota esitäytetty ruisku jääkaapista.  
**ÄLÄ** nosta esitäytettyä ruiskua männästä äläkä neulansuojuksesta. Se voi vahingoittaa ruiskua.
2. Esitäytetty ruisku voidaan ottaa pois jääkaapista ja antaa sen lämmitä huoneenlämpöiseksi, jotta pistos olisi miellyttävämpi.  
**ÄLÄ** lämmitä ruiskua millään muulla tavoin, esim. älä lämmitä sitä mikroaaltouunissa äläkä kuumassa vedessä.  
**ÄLÄ** jätä ruiskua suoraan auringonvaloon.
3. **ÄLÄ** ravista esitäytettyä ruiskua.
4. **ÄLÄ** irrota neulansuojusta esitäytetystä ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään lääkkeen.
5. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetyn ruiskun etiketistä (EXP).  
**ÄLÄ** käytä lääkettä, jos etikettiin merkityn kuukauden viimeinen päivä on jo mennyt.
6. Tarkista Prolia-valmisteen ulkonäkö. Sen on oltava kirkasta, väritöntä tai kellertävää liuosta. Liuosta ei saa pistää, jos siinä on hiukkasia tai jos se on sameaa tai sen väri on muuttunut.
7. Etsi miellyttävä, hyvin valaistu paikka ja aseta kaikki tarvitsemasi välineet käden ulottuville puhtaalle tasolle.
8. Pese kätesi huolellisesti.

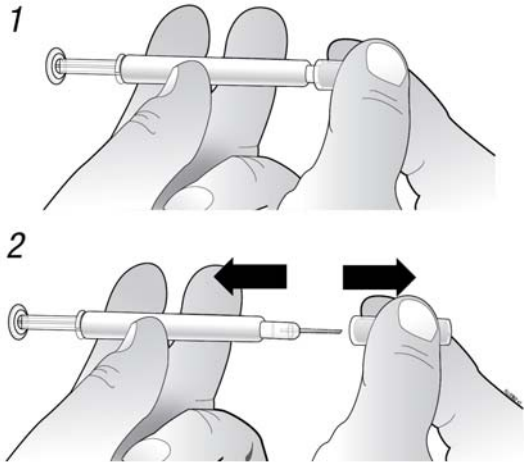
### Mihin ruiske pitäisi pistää?

Parhaita pistoskohtia ovat reisien yläosat ja vatsa. Jos joku muu antaa sinulle pistoksesi, pistoskohta voi olla myös olkavarressa.



### Miten pistos annetaan?

1. Desinfioi iho desinfiointipyyhkeellä.
2. Vedä neulansuojus varovasti pois suoraan ulospäin kuvien 1 ja 2 osoittamalla tavalla. Älä väännä, jotta neula ei taivu.  
**ÄLÄ** koske neulaan äläkä paina mäntää.
3. Saatat havaita pienen ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa. Ilmakuplaa ei tarvitse poistaa ennen pistämistä. Ilmakuplasta ei ole haittaa lääkettä pistettäessä.
4. Ota ihopoimu kevyesti (älä purista) peukalon ja etusormen väliin. Työnnä neula kokonaan ihon sisään lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen opettamalla tavalla.
5. Paina mäntää **hitaasti** ja tasaisesti ja pidä ihopoimua koko ajan sormien välissä. Paina mäntä pohjaan asti niin pitkälle kuin se menee, jotta ruisku tyhjenee **kokonaan**.
6. Vedä neula ulos ja irrota otteesi ihopoimusta.
7. Jos huomaat veripisaran, voit kuivata sen pumpulitupolla tai paperiliinalla. Älä hankaa pistoskohtaa. Voit tarvittaessa panna pistoskohtaan laastarin.
8. Käytä kutakin esitäytettyä ruiskua vain yhteen pistokseen. **ÄLÄ** käytä ruiskuun jäänyttä Prolia-liuosta.



**Muista:** Jos sinulla on ongelmia, pyydä lääkäriltä tai muulta terveydenhuollon ammattilaiselta apua ja neuvoja.

### Käytettyjen ruiskujen hävittäminen

- **ÄLÄ** pane neulansuojusta takaisin käytetyn neulan päälle.
- Pidä käytetyt ruiskut poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.
- Käytetty ruisku on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.