

**I PRIEDAS**  
**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## **1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prolia 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

## **2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS**

Kiekviename užpildytame švirkšte 1 ml tirpalo yra 60 mg denozumabo (60 mg/ml).

Denozumabas yra žmogaus monokloninis IgG2 antikūnas, gaminamas žinduolių ląstelių linijoje (Kiniškojo žiurkėno kiaušidžių ląstelėse) naudojant rekombinantinę DNR technologiją.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis yra žinomas

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## **3. FARMACINĖ FORMA**

Injekcinis tirpalas (injekcija).

Skaidrus, bespalvis ar šiek tiek gelsvas tirpalas.

## **4. KLINIKINĖ INFORMACIJA**

### **4.1 Terapinės indikacijos**

Osteoporozės gydymas moterims pomenopauziniu laikotarpiu ir vyrams, kuriems yra padidėjusi lūžių rizika. Pomenopauziniu laikotarpiu moterims Prolia reikšmingai mažina slankstelių, ne slankstelių ir šlaunikaulio lūžių riziką.

Prostatos vėžiu sergančių vyrų, kuriems yra padidėjusi lūžių rizika ir kuriems kaulų masės mažėjimas pasireiškia dėl hormonų abliacijos, gydymas (žr. 5.1 skyrių). Prostatos vėžiu sergantiems vyrams, kuriems taikoma hormonų abliacija, Prolia reikšmingai mažina slankstelių lūžių riziką.

Suaugusių pacientų, kuriems yra padidėjusi lūžių rizika ir kuriems kaulų masės mažėjimas pasireiškia dėl ilgalaikio sisteminio gydymo gliukokortikoidais (žr. 5.1 skyrių).

### **4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas**

#### Dozavimas

Rekomenduojama Prolia dozė yra 60 mg. Ji kartą kas 6 mėnesius švirkščinama kaip vienkartinė injekcija po šlaunies, pilvo arba žasto oda.

Pacientai turi vartoti reikiamą kiekį kalcio ir vitamino D papildų (žr. 4.4 skyrių).

Prolia gydomiems pacientams turi būti duotas pakuotės lapelis ir paciento priminimo kortelė.

Bendra optimali osteoporozės antirezorbcinio gydymo (įskaitant gydymą tiek denozumabu, tiek ir bisfosfonatais) trukmė nenustatyta. Prieš tęsiant gydymą reikia iš naujo periodiškai vertinti denozumabo naudą ir galimą riziką kiekvienam pacientui individualiai, ypač po 5 metų ar ilgesnio vartojimo (žr. 4.4 skyrių).

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės koreguoti nereikia (kalcio koncentracijos stebėjimo rekomendacijos nurodytos 4.4 skyriuje).

Duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFR < 30 ml/min.) ir kuriems taikomas ilgalaikis sisteminis gydymas gliukokortikoidais, nėra.

#### *Kepenų funkcijos sutrikimas*

Pacientų, kurių kepenų funkcija sutrikusi, gydymo denozumabu saugumas ir veiksmingumas netirtas (žr. 5.2 skyrių).

#### *Senyvi ( $\geq 65$ metų)*

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

#### *Vaikų populiacija*

Prolia nerekomenduojama vartoti vaikams (< 18 metų), nes Prolia saugumas ir veiksmingumas šiems pacientams nebuvo nustatytas. Tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad nuslopintas RANK/RANK ligandas (RANKL) susijęs su kaulų augimo slopinimu ir dantų neprasikalimu (žr. 5.3 skyrių).

#### Vartojimo metodas

Leisti po oda.

Vaistinį preparatą švirkšti turi žmogus, tinkamai išmokytas, kaip atlikti injekciją.

Nurodymai, kaip vartoti, paruošti ir tvarkyti vaistinį preparatą, pateikti 6.6 skyriuje.

### **4.3 Kontraindikacijos**

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Hipokalcemija (žr. 4.4 skyrių).

### **4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės**

#### Kalcio ir vitamino D papildai

Visiems pacientams būtina vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D.

#### Atsargumo priemonės

##### *Hipokalcemija*

Svarbu identifikuoti pacientus, kuriems yra hipokalcemijos pavojus. Hipokalcemiją reikia šalinti pakankama kalcio ir vitamino D doze prieš pradėdant gydymą. Kliniškai kalcio koncentraciją rekomenduojama patikrinti kiekvieną kartą prieš suleidžiant dozę, o pacientams linkusiems į hipokalcemiją, ir po dviejų savaičių po pradinės dozės suleidimo. Jei gydymo metu bet kuriam pacientui pasireiškia hipokalcemijos simptomų (simptomus žr. 4.8 skyriuje), reikia išmatuoti kalcio koncentraciją. Pacientus reikia paskatinti pranešti apie hipokalcemiją rodančius simptomus.

Vaistiniam preparatui esant rinkoje gauta pranešimų apie sunkius simptomines hipokalcemijos atvejus (žr. 4.8 skyrių), dažniausiai pasireiškiančius per pirmąsias savaites po pradinės dozės suleidimo, tačiau jų gali pasireikšti ir vėliau.

Kartu su šiuo vaistiniu preparatu skiriamas gydymas gliukokortikoidais yra papildomas hipokalcemijos rizikos veiksnys.

### *Inkštų funkcijos sutrikimas*

Hipokalcemijos atsiradimo rizika didesnė pacientams, kuriems yra sunkus inkštų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) arba kurie gydomi dializėmis. Kuo sunkesnis inkštų funkcijos sutrikimas, tuo didesnė hipokalcemijos ir ją lydinčio paratiroidinio hormono koncentracijos padidėjimo rizika. Šiems pacientams yra labai svarbu vartoti pakankamai kalcio, vitamino D ir reguliariai stebėti kalcio koncentraciją (žr. anksčiau).

### *Odos infekcijos*

Prolia vartojantiems pacientams gali atsirasti odos infekcija (dažniausiai celiulitas), dėl kurios pacientą reikia guldyti į ligoninę (žr. 4.8 skyrių). Pacientams reikia patarti vos atsiradus celiulito požymių ar simptomų nedelsiant kreiptis į medikus.

### *Žandikaulio osteonekrozė (ŽON)*

Retai gauta pranešimų apie ŽON atvejus pacientams, vartojantiems Prolia osteoporozei gydyti (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, kurių burnoje yra neužgijusių atvirų minkštųjų audinių žaizdų, gydymo pradžią ir (arba) naujo gydymo kurso pradžią reikia atidėti. Pacientams, turintiems lydinčių rizikos veiksnių, prieš pradėdant gydymą denozumabu rekomenduojama patikrinti dantis ir atlikti jų profilaktines procedūras bei kiekvienam pacientui atskirai įvertinti naudą ir riziką.

Vertinant ŽON išsivystymo pavojų pacientui, reikia atsižvelgti į šiuos rizikos veiksnius:

- kaulų rezorbciją slopinančio vaistinio preparato stiprumą (skiriant labai stiprius junginius, pavojus yra didesnis), vartojimo būdą (vartojant parenteraliai pavojus yra didesnis) ir kaulų rezorbcijos gydymo kumuliacinę dozę;
- vėžį, gretutines ligas (pvz., anemija, koagulopatija, infekcija), rūkymą;
- kartu taikomą gydymą: kortikosteroidais, chemoterapija, angiogenezės inhibitoriais, galvos ir kaklo spinduline terapija;
- blogą burnos higieną, periodonto ligas, netinkamus dantų protezus, anksčiau nustatytą dantų ligą, invazines dantų procedūras, pvz., danties traukimą.

Gydymo denozumabu metu visus pacientus reikia skatinti palaikyti gerą burnos higieną, reguliariai tikrinti dantis bei nedelsiant pranešti apie bet kokius simptomus burnoje, tokius kaip dantų klibėjimas, skausmas, patinimas, negyjančios žaizdos ar išskyros. Gydymo metu pacientams invazines dantų procedūras galima atlikti tik atidžiai apsvarsčius, vengiant jas atlikti, jeigu neilgai trukus bus vartojamas Prolia.

Pacientams, kuriems pasireiškia ŽON, reikia sudaryti gydymo planą, glaudžiai bendradarbiaujant gydančiam gydytojui bei odontologui arba burnos chirurgui, kurie turi ŽON gydymo patirties. Galima spręsti dėl laikino gydymo nutraukimo, kol pagerės būklė ir lemiančių rizikos veiksnių įtaka sumažės, jei tai įmanoma.

### *Išorinio ausies kanalo osteonekrozė*

Gauta pranešimų apie išorinio ausies kanalo osteonekrozės atvejus vartojant denozumabą. Galimi išorinio ausies kanalo osteonekrozės rizikos veiksniai – steroidų vartojimas ir chemoterapija ir (arba) lokalūs rizikos veiksniai, pvz., infekcija arba trauma. Išorinio ausies kanalo osteonekrozės galimybę reikėtų turėti omenyje gydant tuos denozumabą vartojančius pacientus, kuriems pasireiškia su ausimi susijusių simptomų, įskaitant simptomus, kuriuos sukelia lėtinės ausų infekcijos.

### *Atipiniai šlaunikaulio lūžiai*

Yra duomenų, kad pacientams, vartojantiems denozumabą, galimi atipiniai šlaunikaulio lūžiai (žr. 4.8 skyrių). Atipiniai šlaunikaulio lūžiai gali įvykti dėl nedidelės traumos arba be jos subtrochanterinėje srityje arba diafizėje. Šiems pakitimams būdingi specifiniai radiologiniai duomenys. Atipiniai šlaunikaulio lūžiai taip pat pasitaiko pacientams, sergantiems tam tikromis gretutinėmis ligomis (pvz., vitamino D deficitu, reumatoidiniu artritu, hipofosfatazija) ir vartojantiems kai kurias vaistines medžiagas (pvz., bisfosfonatus, gliukokortikoidus, protonų siurblio inhibitorius). Šie pakitimai gali įvykti ir netaikant antirezorbcinės terapijos. Panašūs lūžiai, susiję su bisfosfonatu

vartojimu, dažnai yra abipusiai, todėl denozumabu gydomiems pacientams, kuriems įvyko vieno šlaunikaulio kūno lūžis, reikia ištirti ir kitą šlaunikaulį. Reikia apsvarstyti gydymo Prolia nutraukimo galimybę pacientams, kuriems įtariamas atipinis šlaunikaulio lūžis, kol jie bus ištirti bei individualiai įvertinta galima nauda ir rizika. Reikia informuoti denozumabu gydomus pacientus, kad jie praneštų apie bet kokią naują ar neįprastą skausmą šlaunies, klubo ar kirkšnies srityje. Pacientams, jaučiantiems panašų skausmą, reikia įvertinti nepilno šlaunikaulio lūžio galimybę.

#### *Ilgalaikis antirezorbcinis gydymas*

Ilgalaikis antirezorbcinis gydymas (įskaitant gydymą tiek denozumabu, tiek ir bisfosfonatais) gali lemti padidėjusią nepageidaujamų išeičių, tokių kaip žandikaulio osteonekrozė ir atipiniai šlaunikaulio lūžiai, kurie pasireiškia dėl reikšmingo kaulo restruktūrizacijos slopinimo, riziką (žr. 4.2 skyrių).

#### *Vartojimas kartu su kitais vaistais, kurių sudėtyje yra denozumabo*

Gydomiems Prolia pacientams negalima tuo pat metu skirti kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra denozumabo (su skeletu susijusių reiškinų profilaktikai suaugusiems pacientams, kuriems yra solidinių navikų metastazių kauluose).

#### *Sausa natūrali guma*

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelyje yra sausos natūralios gumos (latekso darinio), kuri gali sukelti alerginę reakciją.

#### *Ispėjimai dėl pagalbinių medžiagų*

Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio. Reikia atsižvelgti į adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (arba fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (arba fruktozės) poveikį.

60 mg šio vaistinio preparato yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimo metu nustatyta, kad Prolia midazolamo, kurį metabolizuoja citochromas P450 3A4 (CYP3A4), farmakokinetikos neveikia. Tai reiškia, kad Prolia neveikia farmakokinetikos vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A4.

Nors ir nėra klinikinių duomenų apie denozumabo vartojimą kartu su hormonų pakaitine terapija (estrogenais), manoma, kad galima farmakodinaminės sąveikos rizika yra maža.

Gydymo alendronatu keitimo gydymu denozumabu metu gauti duomenys rodo, kad ankstesnis gydymas alendronatu denozumabo farmakokinetikos ir farmakodinamikos pomenopauzine osteoporoze sergančių pacienčių organizme nekeičia.

### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

#### Nėštumas

Duomenų apie denozumabo vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Prolia nėščiosioms moterims ir galinčioms pastoti moterims, jei jos nenaudoja kontracepcijos priemonių, vartoti nerekomenduojama. Moterims reikia patarti gydymo Prolia metu arba praėjus mažiausiai 5 mėnesiams po gydymo pabaigos nepastoti. Tikėtina, kad bet koks Prolia poveikis gali būti didesnis antrąjį ir trečiąjį nėštumo trimestrą, nes monokloninių antikūnų pernešimas per placentą tolygiai didėja didėjant nėštumui ir pasiekia didžiausią kiekį trečiajame trimestre.

## Žindymas

Nežinoma, ar denozumabas išsiskiria į motinos pieną. Pelių, kurioms RANKL buvo išjungtas genų inžinerijos būdu pašalinus geną („išjungtų pelių“) tyrimai rodo, kad RANKL (denozumabo taikinio, žr. 5.1 skyrių) nebuvimas nėštumo metu gali trikdyti pieno liaukų brendimą ir bloginti žindymą po atsivedimo (žr. 5.3 skyrių). Sprendimą, ar nutraukti žindymą, ar gydymą Prolia, reikia priimti atsižvelgiant į žindymo naudą naujagimiui ar kūdikiui ir gydymo Prolia naudą moteriai.

## Vaisingumas

Duomenų apie denozumabo poveikį žmogaus vaisingumui nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio reprodukcijai neparodė (žr. 5.3 skyrių).

### **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

Prolia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

### **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

#### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausias nepageidaujamas poveikis, vartojant Prolia (pasireiškė daugiau nei vienam pacientui iš dešimties) yra kaulų ir raumenų skausmas bei skausmas galūnėse. Pacientams, vartojantiems Prolia, nustatyti nedažni celiulito atvejai, retais atvejais pasireiškė hipokalcemija, padidėjęs jautrumas, žandikaulio osteonekrozė ir atipiniai šlaunikaulio lūžiai (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius, tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas).

#### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

1 lentelėje pateiktos nepageidaujamos reakcijos nustatytos II ir III fazės klinikinių tyrimų metu pacientams, sergantiems osteoporozė ir krūties ar prostatos vėžiu, kuriems buvo taikoma hormonų abliacija ir (ar) savanoriškų pranešimų duomenys.

Nustatytų nepageidaujamų reakcijų suskirstymas (žr. 1 lentelę) yra toks: labai dažni ( $\geq 1/10$ ), dažni (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažni (nuo  $\geq 1/1\ 000$  iki  $< 1/100$ ), reti (nuo  $\geq 1/10\ 000$  iki  $< 1/1\ 000$ ) ir labai reti ( $< 1/10\ 000$ ). Kiekvienoje dažnio ir organų sistemų grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

### **1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos osteoporozė sergantiems pacientams bei krūties ar prostatos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems taikoma hormonų abliacija**

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnumo kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos	Dažni Dažni Nedažni Nedažni Nedažni	Šlapimo takų infekcija Viršutinių kvėpavimo takų infekcija Divertikulitas <sup>1</sup> Celiulitas <sup>1</sup> Ausų infekcija
Imuninės sistemos sutrikimai	Reti Reti	Padidėjęs jautrumas vaistui <sup>1</sup> Anafilaksinė reakcija <sup>1</sup>
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Reti	Hipokalcemija <sup>1</sup>
Nervų sistemos sutrikimai	Dažni	Išialgija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni Dažni	Vidurių užkietėjimas Pilvo diskomfortas

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnumo kategorija	Nepageidaujamos reakcijos
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažni Dažni	Išbėrimas Egzema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažni Labai dažni Reti Reti Dažnis nežinomas	Galūnių skausmas Skeleto ir raumenų skausmas <sup>1</sup> Žandikaulio osteonekrozė <sup>1</sup> Atipiniai šlaunikaulio lūžiai <sup>1</sup> Išorinio ausies kanalo osteonekrozė <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Žr. poskyrį „Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas“

<sup>2</sup> Žr. 4.4 skyrių

Remiantis II ir III fazės placebo kontroliuojamų tyrimų duomenų jungtinės analizės suvestine, į gripą panašios ligos pasireiškimo bendras dažnio koeficientas buvo 1,2 % denozumabo grupėje ir 0,7 % placebo grupėje. Nors šis svyravimas buvo aptiktas jungtinėje duomenų analizėje, jis nebuvo nustatytas stratifikuotos analizės metu.

#### Tam tikrų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

##### *Hipokalcemija*

Dviejų III fazės placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pomenopauzine osteoporozė sergusios moterys, metu maždaug 0,05 % (2 iš 4 050) pacientų po Prolia pavartojimo sumažėjo kalcio koncentracija serume (tapo mažesnė kaip 1,88 mmol/l). Taip pat dviejų III fazės placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo pacientai, kuriems taikoma hormonų abliacija, arba III fazės placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo osteoporozė sergantys vyrai, metu kalcio koncentracija serume nesumažėjo (netapo mažesnė kaip 1,88 mmol/l).

Vaistinio preparato buvimo rinkoje metu gauta pranešimų apie retai pasireiškčius sunkius simptomines hipokalcemijos atvejus Prolia vartojantiems pacientams, daugiausia tiems, kuriems hipokalcemijos pavojus yra padidėjęs. Dažniausiai hipokalcemija pasireiškia per pirmąsias savaites nuo gydymo pradžios. Sunki hipokalcemija kliniškai pasireiškia QT intervalo pailgėjimu, tetanija, traukuliais ir sąmonės sutrikimu (žr. 4.4 skyrių). Denozumabo klinikinių tyrimų metu hipokalcemijos simptomai buvo parestzijos arba raumenų sustingimas, trūkčiojimai, spazmai ir mėšlungis.

##### *Odos infekcijos*

Bendrasis odos infekcijos atsiradimo dažnis Prolia ir placebo vartojusių pacientų grupėse III fazės placebo kontroliuotų klinikinių tyrimų metu buvo panašus ir pomenopauzinėms osteoporozė sergusioms moterims (placebo – 1,2 % (50 iš 4 041), Prolia – 1,5 % (59 iš 4 050)) ir osteoporozė sergusiems vyrams (placebo – 0,8 % (1 iš 120), Prolia – 0 % (0 iš 120)), krūties bei prostatos vėžiu sergusiems pacientams, kuriems taikoma hormonų abliacija (placebo – 1,7 % (14 iš 845), Prolia – 1,4 % (12 iš 860)). Odos infekcija, dėl kurios pacientės reikėjo guldyti į ligoninę, atsirado 0,1 % (3 iš 4 041) pomenopauzine osteoporozė sergusių moterų, vartojusių placebo, ir 0,4 % (16 iš 4 050) moterų, vartojusių Prolia. Minėtais atvejais dažniausiai atsiradavo celiulitas. Odos infekcijos, apie kurias tyrimų metu pranešta kaip apie sunkias nepageidaujamas reakcijas, dažnis buvo panašus placebo (0,6 %, t. y., 5 iš 845) ir Prolia (0,6 %, t. y., 5 iš 860) vartojusiųjų grupėje, sergusių krūties bei prostatos vėžiu.

##### *Žandikaulio osteonekrozė*

Osteoporozės klinikinių tyrimų metu ir krūties arba prostatos vėžiu sergantiems pacientams, kuriems taikoma hormonų abliacija, registruoti reti ŽON atvejai 16 pacientų (iš visų 23 148 pacientų) (žr. 4.4 skyrių). Trylika iš šių ŽON atvejų pasireiškė pomenopauzine osteoporozė sergančioms moterims III fazės klinikinio tyrimo pratęsimo metu, toliau taikant gydymą Prolia iki 10 metų. ŽON dažnis po 3 metų gydymo Prolia buvo 0,04 %, po 5 metų gydymo – 0,06 %, o po 10 metų – 0,44 %. Prolia ekspozicijos trukmė didino ŽON pasireiškimo riziką.

### *Atipiniai šlaunikaulio lūžiai*

Osteoporozės klinikinių tyrimų programos metu pacientams, gydomiems Prolia, šlaunikaulio lūžiai buvo reti (žr. 4.4 skyrių).

### *Divertikulitas*

Vienkartiniame III fazės placebu kontroliuojamo klinikinio tyrimo metu, pacientams sergantiems prostatos vėžiu, kuriems taikoma ADT, divertikulitas, kaip nepageidaujama reakcija pasireiškė 1,2 % denozumabą ir 0 % placebą vartojusių pacientų. Pomenopauzine osteoporozė sergusių moterų arba osteoporozė sergančių vyrų grupėje ir moterų, sergusių nemetastazavusiu krūties vėžiu, kurioms buvo taikoma aromatazės inhibitorių terapija, divertikulito dažnis buvo panašus.

### *Su vaistu susijusios padidėjusio jautrumo reakcijos*

Vaistui esant rinkoje retai gauta pranešimų apie pacientų, vartojančių Prolia, su vaistu susijusias padidėjusio jautrumo reakcijas, įskaitant išbėrimą, dilgėlinę, veido patinimą, eritemą ir anafilaksines reakcijas.

### *Skeleto ir raumenų skausmas*

Vaistui esant rinkoje gauta pranešimų apie Prolia vartojantiems pacientams pasireiškusių skeleto ir raumenų skausmą, įskaitant ir sunkius atvejus. Klinikinių tyrimų metu skeleto ir raumenų skausmas registruotas labai dažnai tiek denozumabo, tiek placebo vartojusiųjų grupėse. Nedažnai dėl skeleto ir raumenų skausmo gydymą tyrimo metu reikėjo nutraukti.

### Kitos populiacijos

#### *Inkstų funkcijos sutrikimas*

Klinikinių tyrimų metu pacientams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) ar kurie buvo gydomi dializėmis, buvo didesnė hipokalcemijos atsiradimo rizika tuo atveju, jei jie nevartojo kalcio papildų. Pacientams, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi ar kurie gydomi dializėmis, svarbu vartoti pakankamai kalcio ir vitamino D (žr. 4.4 skyrių).

### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Klinikinių tyrimų metu duomenų apie perdozavimą negauta. Klinikinių tyrimų metu kas 4 savaites vartota ne didesnė kaip 180 mg denozumabo dozė (suminė per 6 mėnesius suvartota dozė buvo ne didesnė kaip 1 080 mg) papildomų nepageidaujamų reakcijų nesukėlė.

## **5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS**

### **5.1 Farmakodinaminės savybės**

Farmakoterapinė grupė: Vaistai kaulų ligoms gydyti – Kiti vaistai veikiantys kaulų struktūrą ir mineralizaciją, ATC kodas: M05BX04.

#### Veikimo mechanizmas

Denozumabas yra žmogaus monokloninis antikūnas (IgG2), kurio taikinytis yra RANKL (jungimasis prie šio ligando yra labai specifiškas, afinitetas – labai didelis). Denozumabui prisijungus prie ligando, jo receptoriai (RANK), esantys ant osteoklastų prekursorių ir osteoklastų, neaktyvinami.



RANKL ir RANK sąveikos slopinimas stabdo osteoklastų susidarymą, funkciją ir gyvavimą, todėl mažėja kaulų rezorbcija kaulų kortikaliniame ir trabekuliniame audinyje.

### Farmakodinaminis poveikis

Gydymo Prolia metu greitai mažėja kaulo apykaitos greitis: mažiausias kaulų rezorbcijos greičio žymens 1 tipo C-telopeptido (CTX) kiekis serume (sumažėjimas nuo pradinio rodmens 85 %) atsiranda per 3 dienas ir išlieka sumažėję tarp dozių vartojimo. Kiekvienos dozės intervalo pabaigoje CTX sumažėjimas iš dalies sumažėdavo: vietoj  $\geq 87\%$  tapdavo maždaug  $\geq 45\%$  (svyravo 45–80 %). Tai rodo, kad Prolia poveikis kaulo restruktūrizavimui išnyksta, kai koncentracija serume sumažėja. Toks poveikis tęsiant gydymą išliko. Kaulo apykaitos žymenys paprastai sumažėdavo iki prieš gydymą buvusių rodmenų lygio po paskutinės dozės sušvirkštimo praėjus maždaug 9 mėnesiams. Gydymą atnaujinus, denozumabo sukeliamas CTX slopinimas būdavo panašus į pasireiškiantį pirmą kartą denozumabu pradėtiems gydyti pacientams.

### Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu denozumabą neutralizuojančių antikūnų neatsirado. Naudojant jautrų imuninį tyrimo metodą mažiau  $< 1\%$  pacientų gydytų denozumabu ne ilgiau kaip 5 metus, nustatyti neutralizuojantys sujungiamieji antikūnai, nors farmakokinetikos, toksinio poveikio ar klinikinės reakcijos pokyčių, negauta.

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas pomenopauzine osteoporozė sergančioms moterims

Kartą kas 6 mėnesius 3 metus vartojamo Prolia saugumas ir veiksmingumas tirtas tyrime dalyvaujant moterims po menopauzės (dalyvavo 7 808 60–91 metų moterys, iš kurių 23,6 % jau buvo lūžęs slankstelis), kurių pradinis juosmeninių slankstelių arba viso šlaunikaulio kaulų mineralų tankio (KMT) T rodmuo buvo nuo  $-2,5$  iki  $-4,0$  ir kurioms vidutinė absoliuti sunkaus osteoporozinio lūžio 10 metų laikotarpyje tikimybė buvo 18,60 % (decilės: 7,9–32,4 %), šlaunikaulio lūžio – 7,22 % (decilės: 1,4–14,9 %). Į šį tyrimą nebuvo įtrauktos moterys, kurios sirgo kitomis ligomis, veikiančiomis kaulus. Moterys kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV) papildų.

#### *Poveikis slankstelių lūžiams*

Prolia reikšmingai mažino naujų slankstelių lūžių riziką 1, 2 ir 3 metais ( $p < 0,0001$ ) (žr. 2 lentelę).

#### **2 lentelė. Prolia poveikis naujų slankstelių lūžių rizikai**

	Moterų, kurioms įvyko lūžis, dalis (%)		Absoliutus rizikos sumažėjimas (%) (95 % PI)	Santykinis rizikos sumažėjimas (%) (95 % PI)
	Placebas n = 3 906	Prolia n = 3 902		
0–1 metai	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0–2 metai	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61,79)**
0–3 metai	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

\* $p < 0,0001$ , \*\* $p < 0,0001$  – žvalgomoji analizė

#### *Poveikis šlaunikaulio lūžiams*

Prolia per 3 metus santykinę šlaunikaulio lūžio riziką sumažino 40 % (absoliuti rizika sumažėjo 0,5 %) ( $p < 0,05$ ). Per 3 metus šlaunikaulio lūžio dažnis vartojant placebą buvo 1,2 %, o vartojant Prolia – 0,7 %.

Post-hoc analizės metu nustatyta, kad  $> 75$  metų moterims, Prolia santykinę riziką sumažino 62 % (absoliuti rizika sumažėjo 1,4 %,  $p < 0,01$ ).

#### *Poveikis visiems kliniškai pasireiškiantiems lūžiams*

Prolia poveikis lūžių rizikos mažinimui buvo statistškai reikšmingas vertinant visų tipų ir grupių lūžius (žr. 3 lentelę).

### 3 lentelė. Prolia poveikis kliniškai pasireiškiančių lūžių rizikai per 3 metus

	Moterų, kurioms įvyko lūžis, dalis (%) <sup>+</sup>		Absolūtus rizikos sumažėjimas (%) (95 % PI)	Santykinis rizikos sumažėjimas (%) (95 % PI)
	Placebas n = 3 906	Prolia n = 3 902		
Bet koks kliniškai pasireiškiantis lūžis <sup>1</sup>	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Kliniškai pasireiškiantis slankstelio lūžis	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Ne slankstelio lūžis <sup>2</sup>	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Sunkus ne slankstelio lūžis <sup>3</sup>	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Sunkus osteoporozinis lūžis <sup>4</sup>	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

\*p ≤ 0,05; \*\*p = 0,0106 (antrinė vertinamoji baigtis įtraukta į daugybiškumo koregavimą), \*\*\*p ≤ 0,0001

<sup>+</sup> Reiškinių dažnumas, remiantis *Kaplan-Meier* vertinimu, per 3 metus.

<sup>1</sup> Įskaitant kliniškai pasireiškiantį slankstelio lūžį ir ne slankstelio lūžį.

<sup>2</sup> Neįtraukti slankstelio, kaukolės, veido, žandikaulio, delnakaulių ir rankų bei kojų pirštų falangų lūžiai.

<sup>3</sup> Įtraukti dubens, distalinės šlaunikaulio dalies, proksimalinės blauzdikaulio dalies, šonkaulių, proksimalinės žasto dalies, dilbio ir šlaunikaulio lūžiai.

<sup>4</sup> Įtraukti kliniškai pasireiškiantys slankstelių, šlaunikaulio, dilbio ir žasto lūžiai, kaip nurodo PSO.

Moterims, kurių pradinis šlaunikaulio kaklo KMT buvo ≤ -2,5, Prolia sumažino ne slankstelių lūžių riziką (santykinė rizika sumažėjo 35 %, absoliuti rizika sumažėjo 4,1 %, p < 0,001, atlikta žvalgomoji analizė).

Naujų slankstelių, šlaunikaulio ir ne slankstelių lūžių dažnumas vartojant Prolia 3 metus buvo sumažėjęs tolygiai ir nepriklausė nuo 10 metų pradinės lūžio rizikos.

#### *Poveikis kaulų mineralų tankiui*

Prolia reikšmingai didino KMT visose klinikinio ištyrimo vietose 1, 2 ir 3 metais, palyginti su placebo poveikiu. Prolia per 3 metus juosmeninių slankstelių KMT didino 9,2 %, viso šlaunikaulio – 6,0 %, šlaunikaulio kaklo – 4,8 %, šlaunikaulio gūbrio – 7,9 %, distalinio stipinkaulio trečdalis – 3,5 %, visų kaulų – 4,1 % (visais atvejais p < 0,0001).

Klinikinių tyrimų metu tirtas Prolia vartojimo nutraukimo poveikis. KMT tapo maždaug toks, koks buvo prieš gydymą per 18 mėnesių nuo paskutinės dozės sušvirkštimo bei tuo laikotarpiu išliko didesnis nei placebo vartojusių tiriamųjų. Šie duomenys rodo, kad norint palaikyti preparato poveikį, gydymą Prolia būtina tęsti. Vėl pradėjus vartoti Prolia, KMT padidėjimas būna panašus į pasireiškiančių Prolia pradėjus vartoti pirmą kartą.

#### *Atviras tęstinis osteoporozės po menopauzės gydymo tyrimas*

Iš viso 4 550 moterų (2 343 vartojusios Prolia ir 2 207 placebo), kurios pagrindinio, anksčiau aprašyto tyrimo metu praleido ne daugiau nei vieną tiriamojo preparato dozę ir įvykdė 36-ojo mėnesio vizito procedūras, sutiko dalyvauti 7 metų trukmės, daugianacionaliniame, daugiacentriame, atviraime, vienos grupės, tęstiniame tyrime, kurio metu buvo siekiama įvertinti ilgalaikį Prolia saugumą ir veiksmingumą. Visos moterys tęstinio tyrimo metu gavo 60 mg Prolia dozę kas 6 mėnesius, taip pat kiekvieną dieną kalcio (mažiausiai 1 g) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV). Iš viso 2 626 tiriamųjų (58 % į tyrimo pratęsimą įtrauktų moterų, t.y. 34 % į pagrindinį tyrimą įtrauktų moterų) baigė tyrimo pratęsimą.

Iki 10 metų Prolia gydytoms pacientėms juosmeninių slankstelių KMT padidėjo 21,7 %, viso šlaunikaulio 9,2 %, šlaunikaulio kaklo 9,0 %, šlaunikaulio gūbrio 13,0 % ir distalinio stipinkaulio trečdalis – 2,8 % nuo pagrindinio rodmens tyrimo pradžios. 10 metų gydytų pacienčių vidutinis juosmeninių slankstelių KMT T rodmuo tyrimo pabaigoje buvo -1,3.

Saugumo vertinamoji baigtis buvo lūžių dažnis, tačiau veiksmingumo rodiklio lūžių profilaktikai nebuvo galima įvertinti dėl didelio gydymo nutraukimo skaičiaus ir atvirojo tyrimo dizaino. Pacientėms, gydytoms denozumabu 10 metų (n = 1 278), naujų slankstelių ir ne slankstelių lūžių kumuliacinis dažnis buvo atitinkamai 6,8 % ir 13,1 %. Pacientėms, kurios nebaigė dalyvavimo tyrime dėl bet kokių priežasčių, gydymo metu nustatytų lūžių dažnis buvo didesnis.

Tęstinio tyrimo metu nustatyti ir patvirtinti trylika žandikaulio osteonekrozės (ŽON) ir du šlaunikaulio atipinio lūžio atvejai.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas osteoporozė sergantiems vyrams

Prolia, vartojamo kas 6 mėnesius 1 metus, veiksmingumas ir saugumas tirti tyrime, kuriame dalyvavo 242 31–84 metų vyrai. Į tyrimą nebuvo įtraukiami tiriamieji, kurių aGFG buvo < 30 ml/min./1,73 m<sup>2</sup>. Visi vyrai kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 800 TV) papildų.

Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo procentinis juosmeninių slankstelių KMT pokytis, o poveikis lūžiams vertintas nebuvo. Prolia reikšmingai didino visų tirtų klinikinių sričių KMT, palyginus su placebo poveikiu po 12 mėnesių: juosmeninių slankstelių – 4,8 %, viso šlaunikaulio – 2,0 %, šlaunikaulio kaklo – 2,2 %, šlaunikaulio gūbrio – 2,3 %, distalinio stipinkaulio trečdalis – 0,9 % (visais atvejais p < 0,05). Vartojant Prolia 94,7 % vyrų po vienerių metų padidėjo juosmeninių slankstelių KMT, lyginant su nuo pradiniu lygmeniu. Po 6 mėnesių buvo nustatyti reikšmingi juosmeninių slankstelių, viso klubo, šlaunikaulio kaklo ir didžiojo šlaunikaulio gūbrio KMT padidėjimai (p < 0,0001).

#### Pomenopauzine osteoporozė sergančių moterų ir osteoporozė sergančių vyrų kaulų histologija

Kaulų histologija vertinta 62 moterims, kurios sirgo pomenopauzine osteoporozė arba kurių kaulo masė buvo maža ir kurioms osteoporozė anksčiau buvo negydyta arba kurios po ankstesnio gydymo alendronatu 1–3 metus vartojo Prolia. Penkiasdešimt devynios pomenopauzine osteoporozė sergančios moterys dalyvavo pratęsto tyrimo papildomame kaulų biopsijos tyrime 24-ąjį mėnesį (n = 41) ir (ar) 84-ąjį mėnesį (n = 22). Kaulų histologija taip pat buvo vertinta 17 vyrų, sirgusių osteoporozė, kurie 1 metus vartojo Prolia. Analizuojant kaulų biopsijos mėginius nustatyta, kad kaulų struktūra ir kokybė buvo normali, mineralizacijos sutrikimų, tinklinių kaulų susidarymo ar kaulų čiulpų fibrozės atvejų nebuvo. Pomenopauzine osteoporozė sergančių moterų pratęsto tyrimo histomorfometriniai duomenys, gauti išmatavus aktyvinimo dažnį ir kaulų formavimosi greitį, parodė antirezorbcinį Prolia poveikį, kuris išliko bėgant laikui.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems kaulų masės mažėjimas susijęs su androgenų deprivacija

Prolia, vartojamo kas 6 mėnesius 3 metus, veiksmingumas ir saugumas tirtas tyrime, kuriame dalyvavo vyrai (1 468, 48–97 metų) sergantys nemestazavusiu prostatos vėžiu, patvirtintu histologiniu tyrimu, kuriems taikoma ADT ir kuriems buvo padidėjusi lūžių rizika (> 70 metų, < 70 metų, kuriems juosmeninių slankstelių, viso šlaunikaulio ar šlaunikaulio kaklelio KMT T rodmuo buvo < -1,0 arba šiems pacientams jau buvo įvykęs osteoporozinis lūžis). Visi vyrai kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV) papildų.

Visose klinikinio ištyrimo vietose 3 metų laikotarpiu Prolia, palyginti su placebo poveikiu reikšmingai didino KMT: juosmeninių slankstelių – 7,9 %, viso šlaunikaulio – 5,7 %, šlaunikaulio kaklo – 4,9 %, šlaunikaulio gūbrio – 6,9 %, distalinio stipinkaulio trečdalis – 6,9 % ir visų kaulų – 4,7 % (visais atvejais p < 0,0001). Iš anksto suplanuotos žvalgomosios analizės metu nustatyta, kad juosmeninių slankstelių, viso šlaunikaulio, šlaunikaulio kaklo ir šlaunikaulio gūbrio KMT padidėjo po pradinės dozės sušvirkštimo praėjus 1 mėnesiui.

Prolia reikšmingai sumažino santykinę naujų slankstelių lūžių riziką: 85 % (absoliutus rizikos sumažėjimas 1,6 %) po vienerių metų, 69 % (absoliutus rizikos sumažėjimas 2,2 %) po 2 metų ir 62 % (absoliutus rizikos sumažėjimas 2,4 %) po 3 metų (visais atvejais p < 0,01).

### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas pacientams, kuriems kaulų masės mažėjimas susijęs su adjuvantiniu gydymu aromatazės inhibitoriais

Prolia, vartojamo kas 6 mėnesius 2 metus, veiksmingumas ir saugumas tirti tyrime, kuriame dalyvavo moterys (252, 35–84 metų), sirgusios nemetastazavusiu krūties vėžiu, kurių pradinis juosmeninių slankstelių, viso šlaunikaulio ar šlaunikaulio kaklo KMT T rodmuo buvo nuo –1,0 iki –2,5. Visos moterys kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 400 TV) papildų.

Pagrindinis veiksmingumo kintamasis buvo procentinis juosmeninių slankstelių KMT pokytis, o poveikis lūžiams vertintas nebuvo. Prolia reikšmingai didino visų tirtų klinikinių sričių KMT palyginti su placebo poveikiu po 2 metų: juosmeninių slankstelių – 7,6 %, viso šlaunikaulio – 4,7 %, šlaunikaulio kaklo – 3,6 %, šlaunikaulio gūbrio – 5,9 %, distalinio stipinkaulio trečdalis – 6,1 % ir visų kaulų – 4,2 % (visais atvejais  $p < 0,0001$ ).

### Su sisteminiu gliukokortikoidų vartojimu susijusio kaulų masės mažėjimo gydymas

Prolia veiksmingumas ir saugumas tirti tyrime, kuriame dalyvavo 795 pacientai (70 % moterų ir 30 % vyrų, 20–94 metų), kuriems buvo skiriama  $\geq 7,5$  mg geriamojo prednizono (arba lygiaverčio vaistinio preparato) per parą.

Buvo tiriami du pogrupiai: pacientai, tęsiantys gliukokortikoidų vartojimą (vartoję  $\geq 7,5$  mg prednizono arba lygiaverčio vaistinio preparato per parą  $\geq 3$  mėnesius prieš įtraukimą į tyrimą;  $n = 505$ ) ir pradedantys gliukokortikoidų vartojimą (vartoję  $\geq 7,5$  mg prednizono arba lygiaverčio vaistinio preparato per parą  $< 3$  mėnesius prieš įtraukimą į tyrimą;  $n = 290$ ). Pacientams atsitiktinių imčių būdu (santykiu 1:1) buvo paskirta 2 metus vartoti arba 60 mg Prolia po oda kartą kas 6 mėn., arba 5 mg geriamojo rizedronato kartą per parą (aktyvi kontrolė). Pacientai kasdien vartojo kalcio (mažiausiai 1 000 mg) ir vitamino D (mažiausiai 800 TV) papildų.

#### *Poveikis kaulų mineralų tankiui (KMT)*

Gliukokortikoidų vartojimą tęsiančių pacientų pogrupyje Prolia labiau nei rizedronatas padidino juosmeninių slankstelių KMT: po vienerių metų – Prolia 3,6 %, rizedronatas 2,0 %;  $p < 0,001$ ; po 2 metų – Prolia 4,5 %, rizedronatas 2,2 %;  $p < 0,001$ . Gliukokortikoidų vartojimą pradedančių pacientų pogrupyje Prolia labiau nei rizedronatas padidino juosmeninių slankstelių KMT: po vienerių metų – Prolia 3,1 %, rizedronatas 0,8 %;  $p < 0,001$ ; po 2 metų – Prolia 4,6 %, rizedronatas 1,5 %;  $p < 0,001$ .

Be to, Prolia vartojantiems pacientams pasireiškė gerokai didesnis vidutinis procentinis viso šlaunikaulio, šlaunikaulio kaklo ir šlaunikaulio gūbrio KMT padidėjimas nuo pradinio įvertinimo, palyginti su rizedronatą vartojusiais pacientais.

Tyrimu nebuvo siekiama pademonstruoti skirtumą pagal lūžius. Po vienerių metų tiriamųjų, kuriems rentgenologiškai nustatytas naujas slankstelio lūžis, paplitimas buvo 2,7 % (vartojusių denozumabą), palyginti su 3,2 % (vartojusių rizedronatą). Tiriamųjų, kuriems nustatytas ne slankstelio lūžis, paplitimas buvo 4,3 % (vartojusių denozumabą), palyginti su 2,5 % (vartojusių rizedronatą). Po 2 metų atitinkamos naujų rentgenologiškai nustatytų slankstelių lūžių dažnio vertės buvo 4,1 %, palyginti su 5,8 %, o ne slankstelių lūžių dažnio vertės – 5,3 %, palyginti su 3,8 %. Daugumą lūžių patyrė gliukokortikoidų vartojimą tęsiantys pacientai.

### Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Prolia tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis, gydant kaulų masės mažėjimą, susijusį su lytinių hormonų abliacijos terapija, ir jaunesnių kaip 2 metų amžiaus vaikų populiacijos pogrupio duomenis, gydant osteoporozę (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

### Absorbicija

Po oda pavartojus 1,0 mg/kg kūno svorio dozę (tai maždaug atitinka patvirtintą 60 mg dozę), ekspozicija (vertinant AUC) buvo 78 %, lyginant su esančia po tokios dozės sušvirkštimo į veną. Po oda sušvirkštus 60 mg dozę, didžiausia denozumabo koncentracija serume ( $C_{max}$ ), t. y. 6 µg/ml (nuo 1 µg/ml iki 17 µg/ml) atsirasdavo per 10 dienų (2 – 28 dienas).

### Biotransformacija

Denozumabas, kaip natūralus imunoglobulinas, sudarytas tik iš aminorūgščių ir angliavandenių, todėl tikėtina, kad jis nėra šalinamas kepenų metabolinių mechanizmų pagalba. Manoma, kad denozumabo metabolizmo ir eliminacijos mechanizmai yra tokie, kaip ir kitų imunoglobulinų, t. y. vyksta skaidymas į mažus peptidus ir atskiras aminorūgštis.

### Eliminacija

Atsiradus  $C_{max}$ , pusinio koncentracijos serume mažėjimo laikas buvo 26 dienos (6 – 52 dienos) 3 mėnesių laikotarpiu (per 1,5 – 4,5 mėnesio). Penkiasdešimt trijų procentų (53 %) pacientų kraujyje denozumabo kiekis po dozės pavartojimo praėjus 6 mėnesiams buvo neišmatuojamas.

Kartotinai kas 6 mėnesius po oda suleidžiant vieną 60 mg dozę, denozumabas nesikaupė, jo farmakokinetika nekito. Denozumabą sujungiančių antikūnų susidarymas vyrų ir moterų organizme nesiskyrė bei denozumabo farmakokinetikos neveikė. Amžius (28–87 metai), rasė ir ligos būklė (maža kaulų masė ar osteoporozė, prostatos ar krūties vėžys) denozumabo farmakokinetikos reikšmingai nekeitė.

Pastebėtas ryšys tarp didesnio kūno svorio ir mažesnės ekspozicijos vertinant AUC ir  $C_{max}$ . Vis dėlto šis ryšys nelaikomas kliniškai reikšmingu, kadangi farmakodinaminis poveikis yra susijęs su kaulų apykaitos žymenimis, o KMT padidėjimas buvo vienodas labai įvairaus kūno svorio pacientams.

### Tiesinis / netiesinis pobūdis

Dozės nustatymo tyrimų metu denozumabo farmakokinetika buvo nelinejinė ir priklausoma nuo dozės - kai dozė ar koncentracija buvo didesnė, klirensas buvo mažesnis, tačiau vartojant 60 mg ir didesnę dozę, ekspozicijos didėjimas buvo maždaug proporcingas dozės didėjimui.

### Inkstų funkcijos sutrikimas

Tyrimo, kuriame dalyvavo 55 pacientai, kurių inkstų funkcijos sutrikimas buvo įvairaus sunkumo (įskaitant dializuojamus pacientus), metu nustatyta, kad inkstų funkcijos sutrikimo sunkumas įtakos denozumabo farmakokinetikai neturi.

### Kepenų funkcijos sutrikimas

Specifinių tyrimų, kuriuose dalyvautų pacientai su sutrikusia kepenų funkcija neatlikta. Apskritai monokloniniai antikūnai nėra šalinami kepenų metabolinių mechanizmų pagalba. Manoma, kad kepenų funkcijos sutrikimas denozumabo farmakokinetikos neveikia.

### Vaikų populiacija

Farmakokinetikos savybės vaikų organizme netirtos.

### 5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Vienkartinės ir kartotinių dozių toksinio poveikio tyrimų su *cynomolgus* rūšies beždžionėmis metu denozumabo dozės, po kurių pavartojimo ekspozicija buvo 100–150 kartų didesnė už sisteminę ekspoziciją, būnančią po žmonėms rekomenduojamų dozių pavartojimo, poveikio širdies ir kraujagyslių sistemos fiziologijai, patinų ir patelių vaisingumui nesukėlė, toksinio poveikio specifiniam organui taikiniui neatsirado.

Galimas genotoksinis denozumabo poveikis įprastiniais testais netirtas, kadangi šiai molekulei tokie testai nėra būtini. Vis dėlto atsižvelgiant į denozumabo savybes, nepanašu, kad denozumabas galėtų turėti genotoksinį poveikį.

Ilgalaikių tyrimų su gyvūnais metu galimas kancerogeninis denozumabo poveikis netirtas.

Ikiklinikinių tyrimų metu „išjungtų pelių“, kurių organizme nebuvo RANK ar RANKL, vaisiui pablogėjo limfmazgių formavimasis. Be to, „išjungtoms pelėms“, kurių organizme nebuvo RANK ar RANKL, nebuvo laktacijos, kadangi buvo slopinamas pieno liaukų (skiltinių alveolinių liaukų) brendimas vaikingumo metu.

Tyrimas su šunbeždžionėmis, kurioms per laikotarpį, ekvivalentišką pirmajam vaikingumo trečdaliui, buvo duodamas denozumabas dozėmis, susijusiomis su 99 kartus didesne AUC ekspozicija, negu žmogaus dozė (60 mg kas 6 mėnesius), toksinio poveikio patelei ir vaisiui neparodė. Šiame tyrime vaisiaus limfmazgiai nebuvo tirti.

Kito tyrimo su šunbeždžionėmis, kurioms per vaikingumo laikotarpį buvo duodamas denozumabas dozėmis, susijusiomis su 119 kartų didesne AUC ekspozicija, negu žmogaus dozė (60 mg kas 6 mėnesius), metu nustatytas didesnis negyvagimių ir postnatalinio mirtingumo dažnis; pakitęs kaulų augimas, dėl kurio sumažėjo kaulų tvirtumas, sulėtėjusi hemopoezė ir dantų poslinkis; periferinių limfmazgių nebuvimas, sulėtėjęs atsivestų jauniklių augimas. Lygis, kuriam esant šalutinio poveikio reprodukcinei sistemai nepastebėta (angl. *no observed adverse effect level*, NOAEL), nenustatytas. Po atsivedimo praėjus 6 mėnesiams, su kaulais susiję pakitimai atsistatė ir įtakos dantų prasikalimui neturėjo. Tačiau vienam gyvūnui išliko poveikis limfmazgiams ir dantų poslinkiui bei stebėta daugelio audinių mažo ir vidutinio laipsnio mineralizacija (ryšys su gydymu neaiškus). Nėra įrodymų apie žalingą poveikį patelei prieš atsivedimą, atsivedimo metu nepageidaujamas poveikis pasireiškė nedažnai. Patelės pieno liaukų vystymasis buvo normalus.

Ikiklinikinių kaulo kokybės tyrimų su ilgai denozumabo vartojusiomis beždžionėmis metu kaulų apykaitos sulėtėjimas buvo susijęs su kaulų sustiprėjimu, histologinė kaulo struktūra buvo normali. Denozumabo vartojusiomis beždžionėms, kurioms buvo pašalintos kiaušidės, laikinai sumažėjo kalcio koncentracija ir padidėjo parathormono koncentracija.

Pelėms, kurios buvo genetiškai modifikuotos, t. y. jų organizme vyko huRANKL ekspresija („išjungtoms pelėms“) ir kurioms buvo transkortikaliai sulaužyti kaulai, denozumabas lėtino kremzlės šalinimą ir lūžio rumbo restruktūrizaciją, palyginti su kontrolinės grupės pelėmis, tačiau biomechaninė jėga žalingai nepakito.

„Išjungtoms pelėms“ (žr. 4.6 skyrių), kurių organizme nebuvo RANK ar RANKL, sumažėjo kūno svoris, kaulų augimas bei neprasikalė dantys. Žiurkių jaunikliams RANKL (gydymo denozumabu taikinio) slopinimas didelėmis prie Fc (OPG-Fc) prisijungusio osteoprotegerino komplekso dozėmis buvo susijęs su kaulo augimo bei dantų prasikalimo slopinimu. Šie pakitimai buvo iš dalies laikini modelyje, kai RANKL inhibitorių dozavimas buvo galutinai nutrauktas. Paaugliško amžiaus primatų, vartojusių denozumabo dozę, 27 ir 150 kartų viršijančią klinikinę eksploziją (10 mg/kg kūno svorio ir 50 mg/kg kūno svorio), augimo plokštelės buvo nenormalios. Vadinasi, gydymas denozumabu gali bloginti kaulų augimą vaikams, turintiems atvirų augančių plokštelių, bei slopinti dantų prasikalimą.

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Acto rūgštis, ledinė\*

Natrio hidroksidas (pH koreguoti)\*

Sorbitolis (E420)

Polisorbatas 20

Injekcinis vanduo

\* Acto rūgščiai susimaišius su natrio hidroksidu, susidaro acetatinis buferis

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

### **6.3 Tinkamumo laikas**

3 metai.

Išimtas iš šaldytuvo Prolia gali būti laikomas kambario temperatūroje (ne didesnėje kaip 25°C), gamintojo pakuotėje ne ilgiau kaip 30 dienų. Jis turi būti suvartotas per šį 30 dienų laikotarpį.

### **6.4 Specialios laikymo sąlygos**

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

### **6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys**

Vienas ml tirpalo vienkartiniam užpildytame I tipo stiklo švirkšte su 27 dydžio nerūdijančio plieno adata ir su adatos apsauga arba be jos.

Užpildyto švirkšto adatos gaubtelyje yra sausos natūralios gumos, latekso darinio (žr. 4.4 skyrių).

Vienas užpildytas švirkštas lizdinėje pakuotėje (užpildytas švirkštas su adatos apsauga arba be jos) ir nelizdinėje pakuotėje (užpildytas švirkštas tik be adatos apsaugos).

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### **6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti**

- Prieš vartojimą tirpalą būtina apžiūrėti. Tirpalo, kuriame yra dalelių arba kuris yra drumstas ar pakitusios spalvos, švirkšti negalima.
- Negalima kratyti.
- Kad būtų išvengta nemalonaus pojūčio injekcijos vietoje, prieš injekciją užpildytą švirkštą reikia sušildyti iki kambario (ne didesnės kaip 25 °C) temperatūros ir vaistinį preparatą švirkšti lėtai.
- Reikia sušvirkšti visą užpildyto švirkšto turinį.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

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

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data: 2010 m. gegužės 26 d.  
Paskutinio perregistravimo data: 2015 m. sausio 15 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.



## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAI, ATSAKINGI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Amgen Singapore Manufacturing  
1 Tuas View Drive  
Singapūras 637026

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresai

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

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Receptinis vaistinis preparatas.

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.
- **Papildomos rizikos mažinimo priemonės**

Registruotojas turi užtikrinti, kad būtų įgyvendinta paciento priminimo kortelė dėl žandikaulio osteonekrozės.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

## INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

### UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO DĖŽUTĖ

#### 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Prolia 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte  
denosumab

#### 2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml užpildytas švirkštas, kuriame yra 60 mg denozumabo (60 mg/ml).

#### 3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, sorbitolis (E420), polisorbatai 20, injekcinis vanduo.

#### 4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas

Vienas užpildytas švirkštas su automatine adatos apsauga.

Vienas užpildytas švirkštas.

#### 5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

**Svarbu:** prieš naudojant užpildytą švirkštą perskaitykite pakuotės lapelį.

Negalima kratyti.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

#### 6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

#### 7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

#### 8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

#### 9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/10/618/001 1 užpildytas švirkštas (lizdinėje plokštelėje)  
EU/1/10/618/002 1 užpildytas švirkštas (be lizdinės plokštelės)  
EU/1/10/618/003 1 užpildytas švirkštas su automatine adatos apsauga (lizdinėje plokštelėje)

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Prolia

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA  
DVISLUOKSNIŲ JUOSTELIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO LIZDINĖ PLOKŠTELĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Prolia 60 mg injekcija  
denosumab

**2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS**

Amgen Europe B.V.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

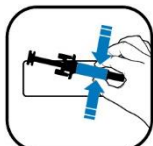
EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KITA**

s.c.





**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ  
UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO ETIKETĖ (BE LIZDINĖS PLOKŠTELĖS)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Prolia 60 mg injekcija  
denosumab  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml

**6. KITA**

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**UŽPILDYTO ŠVIRKŠTO SU ADATOS APSAUGA ARBA BE JOS ETIKETĖ  
(LIZDINĖJE PLOKŠTELĖJE)**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

Prolia 60 mg  
denosumab  
s.c.

**2. VARTOJIMO METODAS**

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Lot

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

1 ml

**6. KITA**

**PRIMINIMO LIPDUKO TEKSTAS (esantis pakuotėje)**

Sekanti injekcija

Prolia 60 mg injekcija  
denosumab

s.c.

Kas 6 mėnesius

Amgen Europe B.V.

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

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**

## Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

### **Prolia 60 mg injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte** Denosumabas (*denosumab*)

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.
- Jūsų gydytojas duos Jums paciento priminimo kortelę, kurioje yra svarbios saugumo informacijos, kurią turite žinoti prieš pradėdami gydymą ir gydymo Prolia metu.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra Prolia ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Prolia
3. Kaip vartoti Prolia
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Prolia
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra Prolia ir kam jis vartojamas**

##### **Kas yra Prolia ir kaip jis veikia**

Prolia sudėtyje yra denosumabo – baltymo (monokloninio antikūno), kuris keičia kito baltymo poveikį ir todėl slopina kaulo masės mažėjimą bei gydo osteoporozę. Gydant Prolia kaulai tampa stipresni, mažėja jų lūžio rizika.

Kaulas yra gyvas audinys, visą laiką atsinaujinantis. Estrogenai padeda kaulus palaikyti sveikus. Po menopauzės estrogenų kiekis organizme sumažėja, todėl kaulai gali tapti ploni ir trapūs. Dėl šios priežasties ilgainiui gali atsirasti būklė, vadinama osteoporozė. Osteoporozė taip pat gali pasireikšti vyrams dėl keleto priežasčių, įskaitant senėjimą ir (arba) nedidelį vyriško hormono testosterono kiekį. Ji gali išsivystyti ir gliukokortikoidus vartojantiems pacientams. Daug osteoporozė sergančių pacientų simptomų nejaučia, tačiau jiems išlieka kaulų, ypač stuburo, šlaunikaulio ir riešo, lūžio rizika.

Be to, kaulų retėjimą gali sukelti operacija ar vaistai, stabdantys estrogenų ar testosterono susidarymą (taip gydomi krūties ar prostatos vėžiu sergantys pacientai). Kaulai tampa silpnesni ir lengviau lūžta.

##### **Kam vartojamas Prolia**

Prolia vartojamas:

- osteoporozėi gydyti moterims po menopauzės (pomenopauziniu laikotarpiu) ir vyrams, kuriems yra padidėjusi kaulų lūžių rizika, taip mažinant stuburo, ne stuburo kaulų ir šlaunikaulio lūžio riziką;
- kaulų retėjimui, kurį sukelia operacijos ar gydymo vaistais nuo prostatos vėžio sukeltas hormonų (testosterono) kiekio organizme sumažėjimas, gydyti.
- kaulų masės mažėjimui, pasireiškiančiam pacientams, kuriems dėl ilgalaikio gydymo gliukokortikoidais padidėjusi lūžių rizika, gydyti.

## 2. Kas žinotina prieš vartojant Prolia

### Prolia vartoti negalima

- jei kalcio kiekis Jūsų kraujyje yra mažas (yra hipokalcemija).
- jeigu yra alergija denozumabui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

### Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Prolia.

Pavartojus Prolia, Jums gali atsirasti odos infekcija, kurios simptomai yra karšti ir jautrūs patinę raudoni odos ploteliai, dažniausiai apatinėje kojos dalyje (celiulitas), be to, kartu gali būti karščiavimo simptomų. Nedelsiant kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda bet kuris iš šių simptomų.

Pasakykite savo gydytojui, jei esate alergiškas lateksui (užpildyto švirkšto adatos gaubtelyje yra latekso darinio).

Gydymo Prolia metu turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų. Gydytojas aptars tai su Jumis.

Vartojant Prolia, Jūsų kraujyje gali sumažėti kalcio koncentracija. Nedelsiant pasakykite gydytojui, jei pastebėjote bet kurį iš šių simptomų: raumenų spazmus, trūkčiojimus ar mėšlungį ir (arba) tirpimą arba dilgčiojimą rankų, kojų pirštuose arba aplink burną ir (arba) traukulius, sumišimą arba sąmonės netekimą.

Pasakykite gydytojui, jei yra ar buvo sunkių inkstų sutrikimų, inkstų funkcijos nepakankamumas arba jei turite gydytis dializėmis ar vartojate vaistinius preparatus, vadinamus gliukokortikoidais (pvz., prednizoloną arba deksametazoną), dėl kurių gali padidėti kalcio koncentracijos sumažėjimo pavojus, jei nevartojate kalcio papildų.

### Burnos, dantų arba žandikaulio problemos

Pacientams, kurie osteoporozės gydymui vartoja Prolia, retai (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių) registruoti vadinamosios žandikaulio osteonekrozės (ŽON) (žandikaulio pažaidos) atvejai. ŽON rizika didėja pacientams, kurie gydomi ilgą laiką (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 200 žmonių, gydytų 10 metų). Žandikaulio osteonekrozė gali pasireikšti ir baigus gydymą. Svarbu stengtis išvengti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo, nes ši būklė sukelia skausmą ir ją sunku gydyti. Siekdamas sumažinti žandikaulio osteonekrozės išsivystymo pavojų, turite imtis tam tikrų atsargumo priemonių.

Prieš pradėdamas gydymą, pasakykite gydytojui arba slaugytojai (sveikatos priežiūros specialistui), jeigu:

- turite burnos ar dantų problemų, tokių kaip bloga dantų būklė, dantenu liga arba planuojama traukti dantį;
- Jums reguliariai netikrinami dantys arba dantų patikra nebuvo atliekama ilgesnį laiką;
- rūkote (tai gali didinti dantų problemų riziką);
- anksčiau buvote gydytas bisfosfonatais (vartojamais kaulų ligų gydymui ir profilaktikai);
- vartojate vaistus, vadinamus kortikosteroidais (tokius kaip prednizolonas arba deksametazonas);
- sergate vėžiu.

Jūsų gydytojas gali rekomenduoti pasitikrinti dantis prieš pradėdamas gydymą Prolia.

Gydymo metu turite palaikyti gerą burnos higieną ir reguliariai tikrintis dantis. Jei nešiojate dantų protezus, įsitikinkite, kad jie Jums gerai tinka. Jei gydomi Jūsų dantys ar bus atliekama dantų operacija (pvz., danties traukimas), informuokite gydytoją apie dantų gydymą ir pasakykite odontologui, kad vartojate Prolia.

Nedelsdamas praneškite gydytojui ir odontologui, jei atsiranda bet kokių burnos ar dantų problemų, tokių kaip dantų iškritimas, skausmas, patinimas, negyjančios žaizdos ar išskyros, nes tai gali būti žandikaulio osteonekrozės požymiai.

#### Neįprasti šlaunikaulio lūžiai

Kai kuriems pacientams gydymo Prolia metu nustatyti neįprasti šlaunikaulio lūžiai. Jeigu pajutote naują ar neįprastą skausmą klubo, kirkšnies arba šlaunies šlaunies srityje, susisieki su savo gydytoju.

#### **Vaikams ir paaugliams**

Prolia nerekomenduojama vartoti vaikams ir paaugliams, jaunesniems kaip 18 metų. Vaikų ir paauglių gydymas Prolia netirtas.

#### **Kiti vaistai ir Prolia**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Labai svarbu pasakyti gydytojui, jei esate gydomas kitu vaistu, kurio sudėtyje yra denozumabo.

Jei vartojate vaistus, kurių sudėtyje yra denozumabo, Prolia vartoti negalima.

#### **Nėštumas ir žindymo laikotarpis**

Prolia tyrimų su nėščiomis moterimis neatlikta. Jei esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia, ar planuojate pastoti, svarbu apie tai pasakyti gydytojui. Jei esate nėščia, Prolia vartoti nerekomenduojama. Vartojant Prolia ir mažiausiai 5 mėnesius po gydymo Prolia vaisingo amžiaus moterys turi naudoti patikimus kontracepcijos metodus.

Jei pastojote Prolia vartojimo metu arba praėjus mažiau nei 5 mėnesiams po gydymo Prolia, pasakykite gydytojui.

Ar Prolia išsiskiria į moters pieną, nežinoma. Jei žindote ar planuojate žindyti, svarbu, kad apie tai pasakytumėte gydytojui. Jūsų gydytojas, įvertinęs žindymo naudą kūdikiui ir Prolia naudą motinai, padės apsispręsti ar nutraukti žindymą ar Prolia vartojimą.

Jei Prolia vartojimo metu žindote, pasakykite gydytojui.

Prieš vartojant bet kokį vaistą, būtina pasitarti su gydytoju arba vaistininku.

#### **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Prolia gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

#### **Prolia sudėtyje yra sorbitolio**

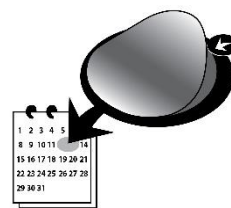
Kiekviename šio vaistinio preparato tirpalo mililitre yra 47 mg sorbitolio.

#### **Prolia sudėtyje yra natrio**

60 mg šio vaisto yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

### 3. Kaip vartoti Prolia

Rekomenduojama dozė yra vienas 60 mg užpildytas švirkštas. Tokia dozė švirkščiamią kartą kas 6 mėnesius (ji leidžiama po oda). Geriausias švirkštimo vietas yra viršutinė šlaunų dalis ir pilvas. Jūsų slaugytojas gali švirkšti į išorinę žasto dalį. Kiekvienoje Prolia pakuotėje yra priminimo kortelė su lipdukais (kortelę galima išimti iš dėžutės). Naudokite nulupamuosius lipdukus kitos injekcijos datai pažymėti ant savo kalendoriaus ir (arba) priminimo kortelę su įrašu apie kitos injekcijos datą.



Gydymo Prolia metu turite vartoti kalcio ir vitamino D papildų. Gydytojas aptars tai su Jumis.

Jūsų gydytojas gali nuspręsti, ar Prolia turėtumėte švirkštis pats, ar tai turėtų daryti Jūsų slaugytojas. Jūsų gydytojas ar sveikatos priežiūros specialistas parodys, kaip vartoti Prolia. Prolia švirkštimo instrukcijos pateiktos šio lapelio pabaigoje esančiame skyriuje.

#### Pamiršus pavartoti Prolia

Jei praleidote Prolia dozę, ją sušvirkškite kiek įmanoma greičiau. Injekcijos turi būti suplanuotos kas 6 mėnesius, skaičiuojant nuo paskutinės injekcijos datos.

#### Nustojus vartoti Prolia

Kad gydymo nauda būtų maksimali, svarbu Prolia vartoti iki tol, kol nurodė gydytojas. Jei svarstote, ar nutraukti gydymą, prieš tai pasitarkite su gydytoju.

### 4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedažnai pacientams, vartojantiems Prolia, gali pasireikšti odos infekcija (dažniausiai celiulitas). **Nedelsiant praneškite gydytojui**, jei vartojant Prolia pasireiškia bent vienas šių simptomų: patinę, raudoni, karšti ir jautrūs odos ploteliai, dažniausiai apatinėje kojos dalyje, kartu gali būti ir karščiavimo simptomų.

Retais atvejais pacientams, vartojantiems Prolia, gali pasireikšti burnos ir (ar) žandikaulio skausmas, patinimas ar negyjančios burnos arba žandikaulio žaizdos, išskyros, nutirpimo arba sunkumo jausmas žandikaulyje ar danties iškritimas. Tai gali būti žandikaulio pažaidos (osteonekrozės) požymis. Jei gydymo Prolia metu arba baigus gydymą pasireiškia šie simptomai, **nedelsdamas pasakykite savo gydytojui ir odontologui**.

Retais atvejais pacientams, vartojantiems Prolia, gali sumažėti kalcio koncentracija kraujyje (hipokalcemija). Simptomai apima raumenų spazmus, trūkčiojimus ar mėšlungį ir (ar) tirpimą, dilgčiojimą rankų ir kojų pirštuose ar aplink burną ir (arba) traukulius, sumišimą arba sąmonės praradimą. Jei pasireiškia bent vienas iš šių simptomų, **nedelsiant praneškite gydytojui**. Dėl mažos kalcio koncentracijos kraujyje gali pasikeisti širdies ritmas, atsirasti vadinamasis QT pailgėjimas, kuris nustatomas elektrokardiogramoje (EKG).

Prolia vartojantiems pacientams retai pasitaiko neįprasti šlaunikaulio lūžiai. Jeigu pajutote naują ar neįprastą skausmą klubo, kirkšnies ar šlaunies srityje, **susisiekite su savo gydytoju**, nes tai gali būti ankstyvas galimo šlaunikaulio lūžio požymis.

Prolia vartojantiems pacientams retai pasireiškia alerginės reakcijos. Simptomai yra veido, lūpų, liežuvio, gerklės ar kitų kūno dalių patinimas, odos išbėrimas, niežulys ar dilgėlinė, švokštimas ar



pasunkėjęs kvėpavimas. **Pasakykite gydytojui**, jei gydymo Prolia metu pasireiškia bent vienas šių simptomų.

**Labai dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- kaulų, sąnarių ir (ar) raumenų skausmas, kartais stiprus;
- rankų ar kojų skausmas (galūnių skausmas).

**Dažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- skausmingas šlapinimasis, dažnas šlapinimasis, kraujas šlapime, negalėjimas sulaukyti šlapimo;
- viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- skausmas, dilgčiojimas ar tirpimas, plintantis žemyn į koją (išialgija);
- vidurių užkietėjimas;
- diskomforto pojūtis pilve;
- išbėrimas;
- odos pakitimai: niežulys, paraudimas ir (arba) sausumas (egzema).

**Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- karščiavimas, vėmimas ir pilvo skausmas arba diskomfortas (divertikulitas);
- ausų infekcija.

**Dažnis nežinomas** (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis):

- Pasakykite gydytojui, jei skauda ausį, yra išskyrių iš ausies ir (arba) ausies infekcija. Tai gali būti ausyje esančio kaulo pažaidos požymis.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti Prolia**

Šį vaistą laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ ar „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C–8 °C).

Negalima užšaldyti.

Talpyklę laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima kratyti.

Prieš injekciją užpildytą švirkštą galima palaikyti ne šaldytuve, kad jis sušiltų iki kambario (ne didesnės kaip 25 °C) temperatūros. Tokiu atveju injekcija bus malonesnė. Švirkštą atšildžius iki kambario (ne didesnės kaip 25°C) temperatūros, jį būtina panaudoti per 30 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## 6. Pakuotės turinys ir kita informacija

### Prolia sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra denozumabas. Kiekviename 1 ml užpildytame švirkšte yra 60 mg denozumabo (60 mg/ml).
- Pagalbinės medžiagos yra ledinė acto rūgštis, natrio hidroksidas, sorbitolis (E420), polisorbatas 20 ir injekcinis vanduo.

### Prolia išvaizda ir kiekis pakuotėje

Prolia yra skaidrus bespalvis arba šiek tiek gelsvas injekcinis tirpalas, tiekiamas vartoti paruoštais injekciniais švirkštais.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas su adatos apsauga.

Kiekvienoje pakuotėje yra vienas užpildytas švirkštas.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

### Registruotojas ir gamintojas

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

### Registruotojas

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

### Gamintojas

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

### Gamintojas

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

### België/Belgique/Belgien

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

### България

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

### Lietuva

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

### Luxembourg/Luxemburg

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Amgen 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

**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 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

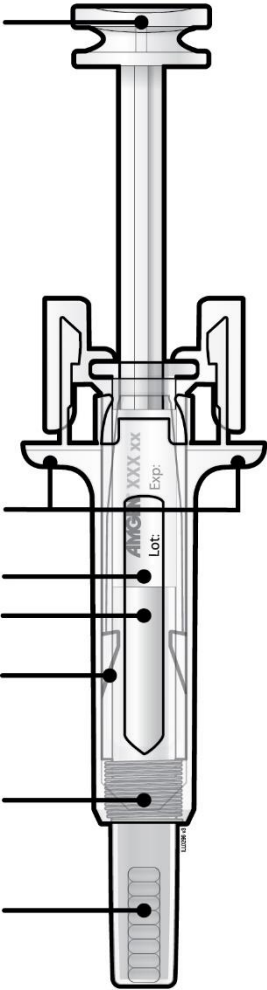
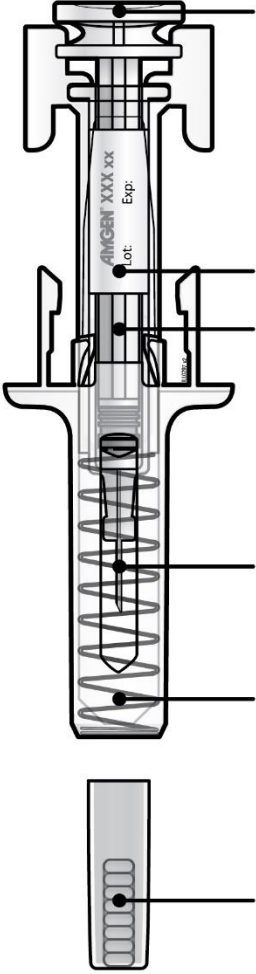
**Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**

**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu/>

---

Naudojimo instrukcija:

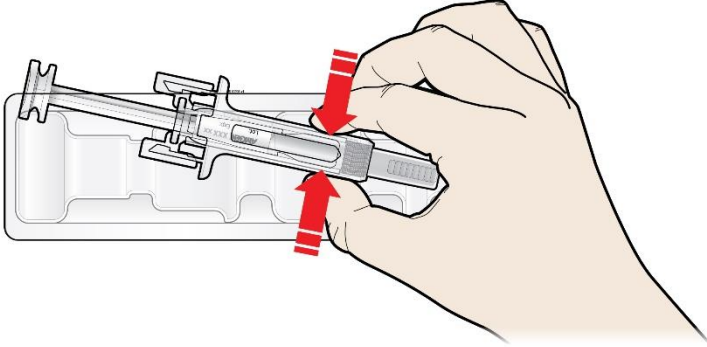
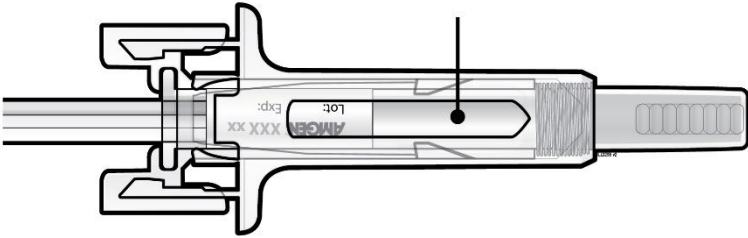
Dalių aprašymas	
Prieš naudojimą	Po naudojimo
<p>Stūmoklis</p>  <p>Pirštų rankenėlė</p> <p>Švirkšto etiketė Švirkšto talpa</p> <p>Švirkšto apsauga</p> <p>Apsauginė adatos spyruoklė</p> <p>Pilkas apsauginis adatos gaubtelis yra uždėtas</p>	<p>Panaudotas stūmoklis</p>  <p>Švirkšto etiketė</p> <p>Panaudoto švirkšto talpa</p> <p>Panaudota adata</p> <p>Panaudota apsauginė adatos spyruoklė</p> <p>Pilkas apsauginis adatos gaubtelis yra nuimtas</p>

**Svarbu**

**Prieš naudodami Prolia su automatine adatos apsauga, perskaitykite šią svarbią informaciją:**

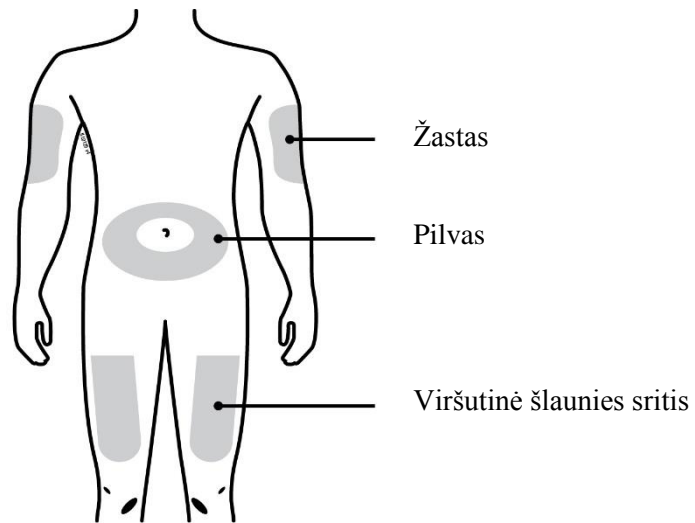
- Labai svarbu, kad nebandytumėte sau įšvirkšti vaisto, jeigu gydytojas ar slaugytoja Jūsų neapmokė.
- Prolia švirkščiama į audinius po oda (poodinė injekcija).
- Jeigu esate alergiškas lateksui, būtinai apie tai pasakykite savo gydytojui. Užpildyto švirkšto adatos gaubtelyje yra latekso darinių.
- ✗ **Nenuimkite** apsauginio adatos gaubtelio nuo užpildyto švirkšto, kol nesate pasiruošę injekcijai.
- ✗ **Nenaudokite** užpildyto švirkšto, jeigu jis buvo nukritęs ant kieto paviršiaus. Naudokite naują užpildytą švirkštą ir susisieki su savo gydytoju ar slaugytoju.
- ✗ **Nebandykite** aktyvuoti užpildyto švirkšto prieš injekciją.
- ✗ **Nebandykite** nuimti skaidrios užpildyto švirkšto apsaugos nuo užpildyto švirkšto.

Jeigu Jums kyla klausimų, susisieki su savo gydytoju ar sveikatos priežiūros specialistu.

1 žingsnis: <b>paruošimas</b>	
A	<p>Išimkite užpildyto švirkšto dėklą iš pakuotės ir pasiruoškite visas injekcijai reikalingas priemones: spiritu suvilgytas servetėles, vatos gabalėlį ar marlės tamponą, pleistrą ir aštriems daiktams skirtą talpyklę (jos nėra pakuotėje).</p> <p>Kad injekcija būtų malonesnė, prieš injekciją palikite užpildytą švirkštą kambario temperatūroje apie 30 minučių. Kruopščiai nusiplaukite rankas vandeniu ir muilu.</p> <p>Naują užpildytą švirkštą ir kitas priemones padėkite ant švaraus gerai apšviesto paviršiaus.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ <b>Nebandykite</b> šildyti švirkšto jokiais kitais būdais, tokiais kaip karštas vanduo arba mikrobangų krosnelė.</li> <li>✗ <b>Negalima</b> užpildyto švirkšto palikti tiesioginėje saulės šviesoje.</li> <li>✗ <b>Nekratykite</b> užpildyto švirkšto.</li> <li>• <b>Užpildytą švirkštą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.</b></li> </ul>
B	<p>Atidarykite dėklą nulupdami dangą. Suimkite užpildytą švirkštą už švirkšto apsaugos ir išimkite užpildytą švirkštą iš dėklo.</p> <div style="text-align: center;">  <p><b>Suimkite čia</b></p> </div> <p>Saugumui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ <b>Neimkite</b> už stūmoklio.</li> <li>✗ <b>Neimkite</b> už pilko apsauginio adatos gaubtelio.</li> </ul>
C	<p style="text-align: center;">Vaistas</p> <div style="text-align: center;">  </div> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ <b>Nenaudokite</b> užpildyto švirkšto, jeigu: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaistas yra drumstas ir jame yra dalelių. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas.</li> <li>• Jeigu kokia nors dalis atrodo įskilusi arba sulūžusi.</li> <li>• Nėra pilko adatos apsauginio gaubtelio arba jis uždėtas nesaugiai.</li> <li>• Ant etiketės nurodytas tinkamumo laikas pasibaigė paskutinę nurodyto mėnesio dieną.</li> </ul> </li> </ul> <p>Visais atvejais susisiekite su savo gydytoju ar sveikatos priežiūros specialistu.</p>

2 žingsnis: **pasiruoškite**

A Kruopščiai nusiplaukite rankas. Paruoškite ir nuvalykite injekcijos vietą.



**Jūs galite švirkšti vaistą į:**

- Viršutinę šlaunies dalį.
- Pilvą, išskyrus 5 cm (2 coliai) sritį apie bambą.
- Išorinę žasto sritį (tik tuomet, jeigu injekciją Jums atlieka kitas asmuo).

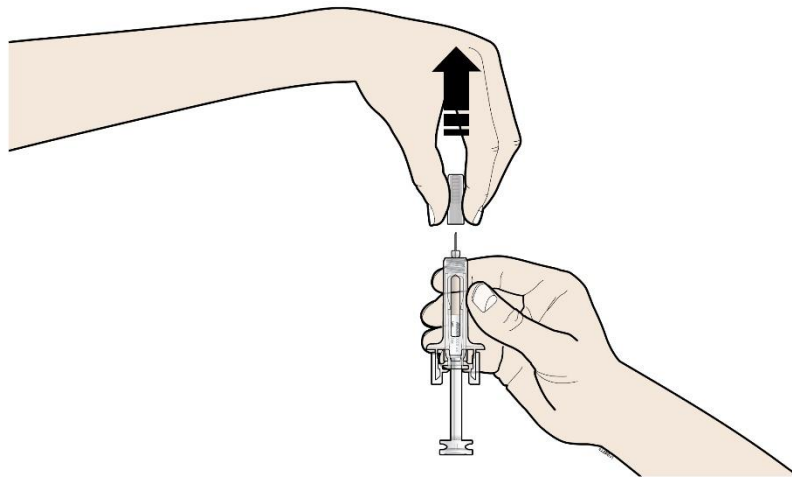
Nuvalykite injekcijos vietą spiritu suvilgyta servetėle. Palaukite, kol oda nudžius.

**x Nelieskite** injekcijos vietos prieš injekciją.

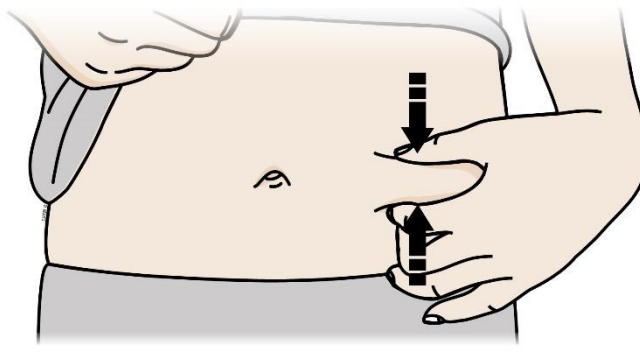


**Nešvirkškite** vaistų į tas sritis, kur oda yra jautri, yra kraujosruvų, oda paraudusi arba sukietėjusi. Venkite atlikti injekcijas į sritis, kuriose yra randų arba strijų.

B Atsargiai nuimkite apsauginį adatos gaubtelį patraukdami jį tiesiai ir laikydami toliau nuo savęs.



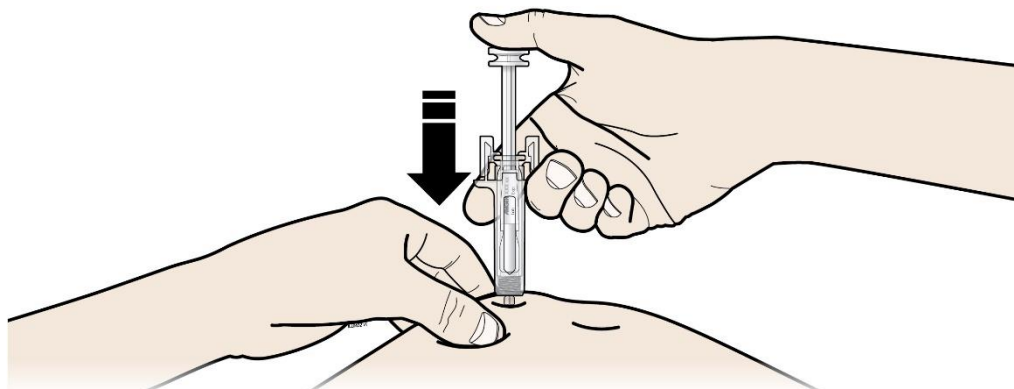
C Suimkite odą injekcijos vietoje į raukšlę, kad susidarytų tvirtas paviršius.



Svarbu, kad injekcijos metu odą laikytumėte suėmę į raukšlę.

3 žingsnis: **sušvirkškite vaistą**

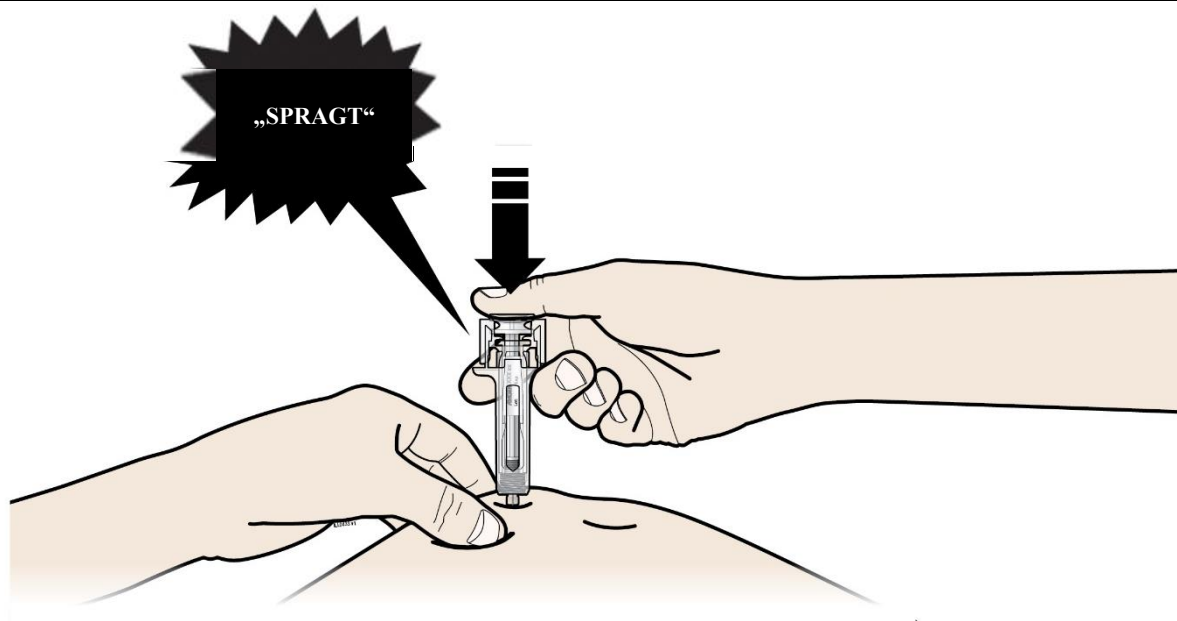
A Laikykite odą suimta į raukšlę. **ĮBESKITE** adatą į odą.



**Nelieskite** nuvalytos odos srities.

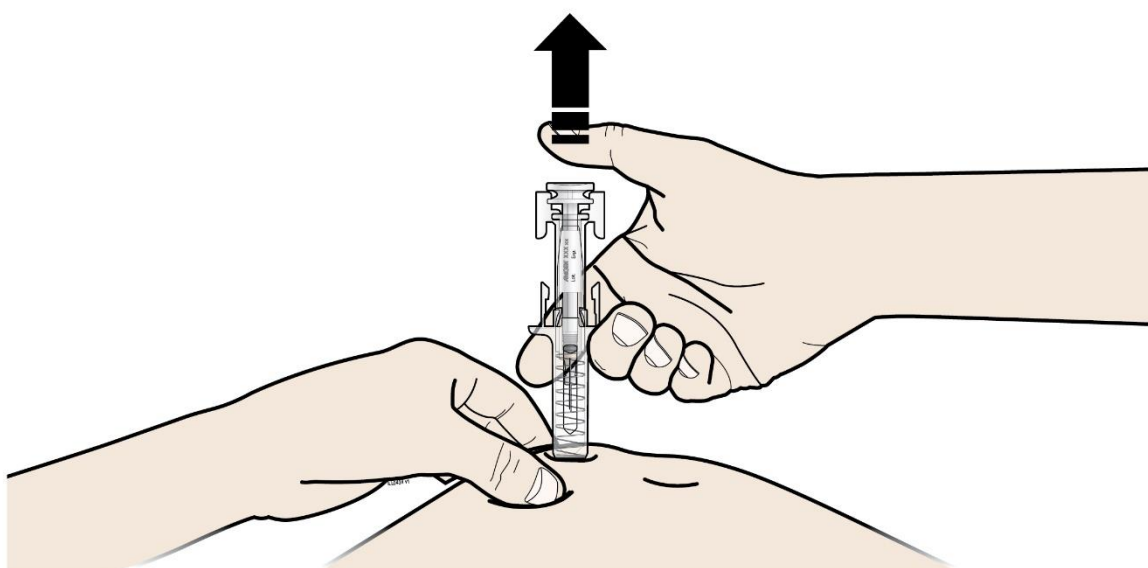


B Lėtai ir tolygiai STUMKITE stūmoklį, kol pajusite arba išgirsite spragtelėjimą. Visą laiką stumkite žemyn kol išgirsite spragtelėjimą



Svarbu stumti, kol išgirsite spragtelėjimą, kad sušvirkštumėte visą dozę.

C ATITRAUKITE nykštį. Tuomet PATRAUKITE švirkštą nuo odos.

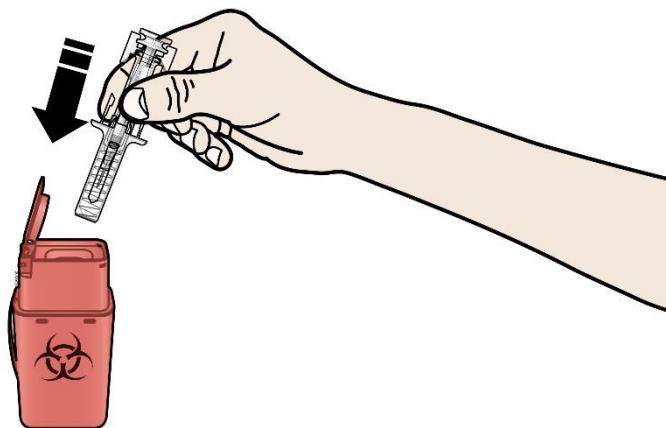


Kai paleisite stūmoklį, užpildyto švirkšto apsauga saugiai uždengs injekcinę adatą.

✘ **Nebedėkite** pilko adatos gaubtelio ant panaudotų užpildytų švirkštų.

4 žingsnis: **užbaikite**

A Išmeskite užpildytą švirkštą ir kitas priemones į aštrių atliekų talpyklę.



Vaistai turi būti išmetami laikantis vietinių reikalavimų. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

Švirkštą ir aštrių atliekų talpyklę laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

- ✘ **Nenaudokite** užpildyto švirkšto pakartotinai.
- ✘ **Neperdirbkite** užpildyto švirkšto ir neišmeskite jo kartu su buitinėmis atliekomis.

B Apžiūrėkite injekcijos vietą.

Jei atsirado kraujas, ant injekcijos vietos prispauskite vatos gumulėlį arba marlės tamponą. **Netrinkite** injekcijos vietos. Jei reikia, užklijuokite pleistrą.

## **Prolia užpildyto švirkšto švirkštimo instrukcija**

Šiame skyriuje pateikiama informacija apie tai, kaip naudoti Prolia užpildytą švirkštą. **Labai svarbu, kad nei Jūs, nei Jūsų slaugytojas nedarytumėte injekcijos, kol to neišmokė Jūsų gydytojas arba sveikatos priežiūros specialistas.** Prieš kiekvieną injekciją visada nusiplaukite rankas. Jei turite klausimų apie injekciją, klauskite gydytojo arba sveikatos priežiūros specialisto.

### **Prieš pradėdant**

**Prieš naudojant užpildytą švirkštą atidžiai perskaitykite visas instrukcijas.**

**NEGALIMA** naudoti užpildyto švirkšto, jei adatos gaubtelis nuimtas.

### **Kaip naudoti Prolia užpildytą švirkštą?**

Jūsų gydytojas Jums skyrė Prolia užpildytą švirkštą injekcijoms į audinius, esančius po pat oda (injekcija po oda). Būtina švirkšti visą Prolia užpildyto švirkšto turinį (1 ml), kas 6 mėnesius taip, kaip nurodė gydytojas.

### **Reikmenys:**

Kad galėtumėte atlikti injekciją, Jums reikės:

1. naujo Prolia užpildyto švirkšto
2. spiritinio ar panašaus tampono.

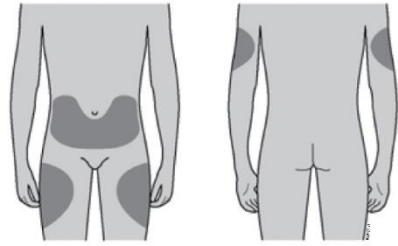
### **Ką daryti prieš švirkščiant Prolia po oda**

1. Užpildytą švirkštą išimkite iš šaldytuvo.  
**NEGALIMA** užpildyto švirkšto imti už stūmoklio ar adatos gaubtelio. Tai gali pažeisti prietaisą.
2. Užpildytą švirkštą galima palaikyti ne šaldytuve, kad jis sušiltų iki kambario temperatūros. Tokiu atveju injekcija bus malonesnė.  
**NEGALIMA** švirkšto šildyti jokiai kitu būdu, pvz., mikrobangų krosnelėje ar karštame vandenyje.  
**NEGALIMA** švirkšto palikti tiesioginėje saulės šviesoje.
3. **NEGALIMA** kratyti užpildyto švirkšto.
4. **NEGALIMA** nuo užpildyto švirkšto nuimti adatos gaubtelio tol, kol nepasirengta injekcijai.
5. Patikrinkite tinkamumo laiką, nurodytą ant užpildyto švirkšto etiketės („EXP“).  
**NEGALIMA** vartoti vaisto, jei nurodyto mėnesio paskutinė diena jau praėjusi.
6. Patikrinkite kaip atrodo Prolia. Tirpalas turi būti skaidrus, bespalvis arba šiek tiek gelsvas. Tirpalo, kuriame yra dalelių arba kuris yra drumstas ar pakitusios spalvos, švirkšti negalima.
7. Raskite patogų gerai apšviestą švarų paviršių ir visus injekcijos reikmenis padėkite ant jo taip, kad galėtumėte pasiekti.
8. Kruopščiai nusiplaukite rankas.

### Kur švirkšti?

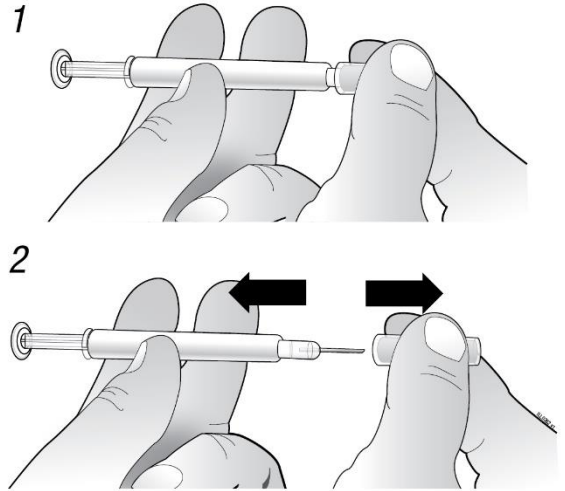
Geriausios švirkštimo vietos yra viršutinė šlaunų dalis ir pilvas.

Jūsų slaugytojas gali leisti ir į išorinę žasto dalį.



### Kaip švirkšti?

1. Spiritiniu tamponu dezinfekuokite odą.
2. Kad adata nesulinktų, švelniai nutraukite dangtelį nuo adatos tiesiai taip, kaip parodyta 1 ir 2 paveiksle.  
**NEGALIMA** liesti adatos ar stumti stūmoklio.
3. Užpildytame švirkšte galite pastebėti smulkių burbuliukų. Jų prieš injekciją pašalinti nereikia. Tirpalą su burbuliukais švirkšti nežalinga.
4. Suimkite (nespausdami) odą nykščiu ir smiliumi. Į odą įsmeikite visą adatą taip, kaip parodė gydytojas ar sveikatos priežiūros specialistas.
5. **Lėtai** tolygiu spaudimu stumkite stūmoklį (oda visą laiką turi būti suimta). Stūmoklį stumkite žemyn iki galo, kad būtų sušvirkštas **visas skystis**.
6. Ištraukite adatą iš odos.
7. Jei pastebėsite kraujo dėmę, galite ją švelniai nuvalyti medvilniniu tamponu ar audiniu. Netrinkite injekcijos vietos. Jei reikia, injekcijos vietą galite užklijuoti pleistru.
8. Kiekvieną užpildytą švirkštą galima naudoti tik vienai injekcijai. **NEGALIMA** vartoti bet kokio švirkšte likusio Prolia likučio.



**Atsiminkite:** jei kyla bet kokių problemų, paprašykite gydytojo ar sveikatos priežiūros specialisto pagalbos ir patarimo.

### Panaudotų švirkštų tvarkymas

- **NEGALIMA** vėl dėti adatos gaubtelio ant panaudoto švirkšto.
- Naudotus švirkštus laikyti vaikams nepasiekiamoje ir nepastebimoje vietoje.
- Panaudotą švirkštą reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.