

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bomyntra 120 mg süstelahus viaalis
Bomyntra 120 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Bomyntra 120 mg süstelahus viaalis

Üks viaal sisaldab 120 mg denosumabi (*denosumabum*) 1,7 ml lahuses (70 mg/ml).

Bomyntra 120 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 120 mg denosumabi (*denosumabum*) 1,7 ml lahuses (70 mg/ml).

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

1,7 ml lahust sisaldab 79,9 mg sorbitooli (E420).

1,7 ml lahust sisaldab 0,17 mg polüsorbaat 20 (E432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus viaalis (süstevedelik).
Süstelahus süstlis (süstevedelik).

Selge, värvitu kuni kergelt kollane lahus, mille pH on 5,2. Lahus ei sisalda nähtavaid osakesi.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Luustikuga seotud juhtude (patoloogilised luumurrud, luude kiiritus, seljaaju kompressioon või luukirurgia) ärahoidmine luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

Hiidrakulise luukasvaja ravi täiskasvanutel ja väljakujunenud luustikuga noorukitel, kui kasvaja ei ole kirurgiliselt eemaldatav või kirurgiline eemaldamine tõenäoliselt põhjustab raske seisundi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Bomyntra't tohib manustada ainult tervishoiutöötaja vastutusel.

Annustamine

Kõikidele patsientidele tuleb lisaks manustada 500 mg kaltsiumi ja 400 RÜ D-vitamiini ööpäevas, välja arvatud hüperkaltsemia korral (vt lõik 4.4).

Patsientidele, kes saavad ravi denosumabiga, tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meelespea.

Luustikuga seotud tüsistuste ennetamine luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloomuliste kasvajatega täiskasvanutel

Soovitav annus on 120 mg, manustatuna ühekordse nahaaluse süstena üks kord iga 4 nädala järel reide, kõhupiirkonda või õlavarde.

Hiidrakuline luukasvaja

Denosumabi soovitatav annus on 120 mg, manustatuna ühekordse nahaaluse süstena üks kord iga 4 nädala järel reide, kõhupiirkonda või õlavarde, koos täiendavate 120 mg annustega esimese ravikuu 8. ja 15. ravipäeval. Patsiendid, kelle hiidrakuline luukasvaja eemaldati kirurgiliselt täielikult II faasi uuringus, said kirurgilise ravi järgselt 6 kuud täiendavat ravi vastavalt uuringuprotokollile.

Hiidrakulise luukasvajaga patsiente tuleb regulaarselt hinnata, et teha kindlaks, kas ravi on neile jätkuvalt kasulik. Patsientidel, kelle haigus allub ravile denosumabiga, ei ole hinnatud ravi katkestamise või peatamise mõju, kuid piiratud andmed nende patsientide kohta ei viita tagasilöögiefektile pärast ravi lõpetamist.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 4.4 „Soovitused kaltsiumisisalduse jälgimiseks“, lõigud 4.8 ja 5.2).

Maksakahjustus

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

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada (vt lõik 5.2).

Lapsed

Denosumabi efektiivsus ja ohutus lastel (< 18 -aastased) ei ole kindlaks tehtud, välja arvatud väljakujunenud luustikuga noorukid (vanuses 12...17 aastat), kellel on hiidrakuline luukasvaja.

Denosumabi ei ole soovitatav kasutada lastel (< 18 -aastased), välja arvatud väljakujunenud luustikuga noorukid (vanuses 12...17 aastat), kellel on hiidrakuline luukasvaja (vt lõik 4.4).

Hiidrakulise luukasvaja ravi väljakujunenud luustikuga noorukitel, kui kasvaja ei ole kirurgiliselt eemaldatav või kirurgiline eemaldamine põhjustab tõenäoliselt raske seisundi: annustamine on sama nagu täiskasvanute puhul.

Tuumafaktor-kappa B-retseptori aktivaatori (*receptor activator of nuclear factor- κ B*, RANK) / RANK ligandi (RANKL) pärssimisega loomkatsetes kaasnes luukasvu pärssimine ja hammaste mittelõikumine ning need muutused olid osaliselt pöörduvad pärast RANKL pärssimise katkestamist (vt lõik 5.3).

Manustamisviis

Subkutaanne.

Bomyntra 120 mg süstelahus viaalis: 120 mg lahust viaalis tohib manustada ainult tervishoiutöötaja.

Bomyntra 120 mg lahus süstlis: 120 mg lahust süstlis tohib manustada patsient või hooldaja, kes on saanud tervishoiutöötajalt väljaõppe süstetehnikate alal. Esmakordset endale süstimist Bomyntra süstliga peab jälgima tervishoiutöötaja.

Ravimpreparaadi kasutamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske, ravimata hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

Paranemata vigastused suuõõnes pärast hambaravi või suuõõne kirurgilist protseduuri.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimite jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kaltsiumi ja D-vitamiini täiendav manustamine

Kaltsiumi ja D-vitamiini täiendav manustamine on vajalik kõikidel patsientidel, välja arvatud hüperkaltseemia olemasolul (vt lõik 4.2).

Hüpokaltseemia

Enne ravi alustamist denosumabiga tuleb korrigeerida olemasolev hüpokaltseemia. Hüpokaltseemia võib tekkida denosumabiga ravi käigus igal ajal. Kaltsiumisisaldust tuleb kontrollida (i) enne denosumabi esimest annust, (ii) kahe nädala jooksul pärast esimest annust, (iii) hüpokaltseemia sümptomite kahtluse korral (sümptomid vt lõik 4.8). Täiendavat kaltsiumisisalduse jälgimist ravi ajal tuleb kaaluda hüpokaltseemia riskiteguritega patsientidel või kui see on vajalik tulenevalt patsiendi kliinilisest seisundist.

Patsientidele tuleb soovitada, et nad teataksid hüpokaltseemiale viitavatest sümptomitest. Kui ravi ajal denosumabiga tekib hüpokaltseemia, võib olla vajalik kaltsiumi täiendav manustamine ja täiendav jälgimine.

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

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsravil olevatel patsientidel on suurem risk hüpokaltseemia tekkeks. Hüpokaltseemia risk koos kaasuva kõrvalkilpnäärme hormoonide sisalduse suurenemisega suureneb koos neerukahjustuse süvenemisega. Selliste patsientide puhul on eriti oluline kaltsiumisisalduse regulaarne jälgimine.

Lõualuu osteonekroos

Denosumabiga ravitud patsientidel on sageli teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suus paranemata lahtised pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi algust / uut ravikuuri edasi lükata. Enne ravi alustamist denosumabiga on soovitatav läbida hambaarsti kontroll koos preventiivse hambaraviga ning hinnata individuaalselt kasu ja riske.

Hinnates patsiendi lõualuu osteonekroosi riski, tuleb arvestada järgmiste riskiteguritega:

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

Kõikidele patsientidele tuleb soovitada hoolitseda hea suuhügieeni eest, käia regulaarselt hambaarsti juures hammaste seisundit kontrollimas ja ravi ajal denosumabiga teatada viivitamatult mis tahes suuõõnesümptomitest, nagu hamba liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritis. Ravi ajal tohib teostada invasiivseid hambaprotseduure ainult pärast hoolikat kaalumist ja vältides ajalist lähedust denosumabi manustamisega.

Patsientidele, kellel tekib lõualuu osteonekroos, tuleb koostada raviplaan raviarsti ja lõualuu osteonekroosi ravis kogenud hambaarsti või näo- ja lõualuukirurgi tihedas koostöös. Kui võimalik, peab kaaluma ravi ajutist katkestamist denosumabiga kuni seisundi paranemise ja kaasuvate riskitegurite minimeerimiseni.

Väliskuulmekäigu osteonekroos

Denosumabiga seoses on teatatud väliskuulmekäigu osteonekroosist. Väliskuulmekäigu osteonekroosi võimalikud riskitegurid on muuhulgas ravi kortikosteroididega, keemiaravi ja/või paiksed riskitegurid, nagu infektsioon või trauma. Denosumabiga ravitud patsientide puhul, kellel on kõrvasümptomeid (sh kroonilised kõrvainfektsioonid), peab kaaluma väliskuulmekäigu osteonekroosi võimalust.

Reieluu atüüpilised murrud

Denosumabiga ravitud patsientidel on teatatud reieluu atüüpiliste murdude tekkest (vt lõik 4.8). Reieluu atüüpilised murrud võivad tekkida reieluu pöörliialuses ja diafüüsi piirkonnas kerge trauma tagajärjel või ilma traumata. Neid juhte iseloomustab spetsiifiline radiograafiline leid. Reieluu atüüpiliste murdude tekkest on teatatud ka teatud kaasuva seisundiga patsientidel (nt D-vitamiini vaegus, reumatoidartriit, hüpofosfataasia) ning teatud ravimite kasutamisel (nt bisfosfonaadid, glükokortikoidid, prootonpumba inhibiitorid). Need juhud on tekkinud ka ilma antiresorptiivse ravita. Sarnased murrud, millest on teatatud seoses bisfosfonaatidega, on tihti mõlemapoolsed, mistõttu tuleb denosumabiga ravitud patsientidel, kellel on tekkinud reieluu keskosa murd, uurida ka teist reieluud. Denosumabiga ravitud patsientidel, kellel on atüüpiline reieluu murd, tuleb kaaluda ravi lõpetamist sõltuvalt patsiendi individuaalsest riski/kasu hinnangust. Ravi ajal denosumabiga tuleb patsientidele soovitada, et nad teataksid uuest või ebatavalisest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas. Selliste sümptomitega patsiente tuleb uurida võimaliku reieluu osalise murru suhtes.

Ravi lõpetamisele järgnev hüperkaltseemia hüdrakulise luukasvajaga patsientidel ja kasvava luustikuga patsientidel

Nädalate kuni kuude jooksul pärast ravi lõpetamist on denosumabiga ravitud hüdrakulise luukasvajaga patsientidel teatatud kliiniliselt olulisest hüperkaltseemiast, mis nõudis haiglaravi ning mille tüsistusena tekkis äge neerupuudulikkus.

Pärast ravi lõpetamist tuleb patsiente jälgida hüperkaltseemia nähtude ja sümptomite suhtes, kaaluda seerumi kaltsiumisisalduse regulaarset mõõtmist ning hinnata, kas patsiendile on vaja manustada lisaks kaltsiumi ja D-vitamiini (vt lõik 4.8).

Denosumabi ei soovitata kasutada kasvava luustikuga patsientidel (vt lõik 4.2). Kliiniliselt olulisest hüperkaltseemiast on teatatud selles patsiendirühmas ka nädalaid kuni kuid pärast ravi lõpetamist.

Muud

Denosumabiga ravitud patsiente ei tohi samaaegselt ravida teiste denosumabi sisaldavate ravimitega (osteoporoosi näidustusel).

Denosumabiga ravi saavaid patsiente ei tohi samaaegselt ravida bisfosfonaatidega.

Hiidrakulise luukasvaja muutumist pahaloomuliseks või progresseerumist metastaatiliseks haiguseks esineb harva; see on teadaolev risk hiidrakulise luukasvajaga patsientidel. Patsiente tuleb jälgida pahaloomulisuse radioloogiliste nähtude, uute röntgenoloogiliselt mittekontrastsete kollete ja osteolüüsi suhtes. Olemasolevad kliinilised andmed ei viita pahaloomuliseks muutumise riski suurenemisele denosumabiga ravitud hiidrakulise luukasvajaga patsientidel.

Abiained

Ravim sisaldab sorbitooli. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Ravim sisaldab 0,17 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis ja süstlis, mis vastab 0,10 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 120 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud.

Kliinilistes uuringutes on denosumabi manustatud kombinatsioonis standardse kasvajakasvatuse raviga ning eelnevalt bisfosfonaatidega ravitud patsientidele. Samaaegne keemiaravi ja/või hormoonravi või eelnev bisfosfonaatide intravenoosne manustamine ei mõjutanud kliiniliselt olulisel määral denosumabi minimaalset manustamiseelset kontsentratsiooni seerumis ja farmakodünaamikat (kreatiniinile kohandatud N-telopeptiid uriinis, uNTX/Cr).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

Denosumabi ei soovitata kasutada rasedatel ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit. Naistele peab soovitama mitte rasestuda ravi ajal denosumabiga ja vähemalt 5 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Denosumabi mis tahes toimed on tõenäoliselt tugevamad raseduse teisel ja kolmandal trimestril, sest monoklonaalsete antikehade platsentat läbiv kogus suureneb lineaarselt koos raseduse arenguga, suurim kogus läbib platsentat kolmandal trimestril.

Imetamine

Ei ole teada, kas denosumab eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Katsed väljalülitatud geenidega hiirtel viitavad, et RANKL-i puudumine raseduse ajal võib mõjutada rinnanäärme küpsemist, mis põhjustab laktatsioonikahjustust sünnijärgselt (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmisest loobumine või ravi denosumabiga alustamata jätmine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu vastsündinule/imikule ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Denosumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Üldine ohutusprofiil on ühetaoline kõigi denosumabi ametlikult kinnitatud näidustuste puhul.

Denosumabi manustamise järel on väga sageli teatatud hüpokaltseemiast, peamiselt esimese kahe nädala jooksul. Hüpokaltseemia võib olla raske ja sümptomaatiline (vt lõik 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Seerumi kaltsiumisisalduse vähenemist sai üldiselt asjakohaselt ravida kaltsiumi ja D-vitamiini manustamisega. Kõige sagedam denosumabi kõrvaltoime on lihaste ja luustiku valu. Denosumabiga ravitud patsientidel on sageli täheldatud lõualuu osteonekroosi juhte (vt lõigud 4.4 ja 4.8 „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Neljas III faasi ja kahes II faasi kliinilises uuringus ning turuletulekujärgselt teatatud kõrvaltoimed (vt tabel 1) on kokkuleppeliselt klassifitseeritud esinemissageduse alusel alljärgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed, millest teatati luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja, hulgimüeloomiga või hiidrakulise luukasvaja patsientidel

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Uus primaarne pahaloomuline kasvaja ¹
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkus ravimi suhtes ¹
	Harv	Anafülaktiline reaktsioon ¹
	Väga sage	Hüpokaltseemia ^{1, 2}
	Sage	Hüpofosfateemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Ravi lõpetamisele järgnev hüperkaltseemia hiidrakulise luukasvaja patsientidel ³
	Väga sage	Düspnoe
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Kõhulahtisus
Seedetrakti häired	Väga sage	Hamba väljatõmbamine
	Sage	Hüperhidroos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lihhenoidne ravimilööve ¹
	Aeg-ajalt	

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihaste ja luustiku valu ¹
	Sage	Lõualuu osteonekroos ¹
	Aeg-ajalt	Reieluu atüüpiline murd ¹
	Teadmata	Väliskuumekäigu osteonekroos ^{3,4}

¹ Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

² Vt lõik „Teised patsientide erirühmad“

³ Vt lõik 4.4

⁴ Klassiefekt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Luukoe juhtude ärahoidmise kliinilistes uuringutes täheldati hüpokaltseemiat sagedamini isikutel, keda raviti denosumabiga, võrreldes zoledroonhappega.

Hüpokaltseemia suurimat tekkesagedust täheldati hulgimüeloomiga patsientide III faasi uuringus. Hüpokaltseemiast teatati 16,9%-l denosumabiga ravitud patsientidest ja 12,4%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest. Seerumi kaltsiumisisalduse 3. raskusastme vähenemine tekkis 1,4%-l denosumabiga ravitud patsientidest ja 0,6%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest. Seerumi kaltsiumisisalduse 4. raskusastme vähenemine tekkis 0,4%-l denosumabiga ravitud patsientidest ja 0,1%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest.

Kolmes aktiivkontrolliga III faasi kliinilises uuringus luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloormulise kasvajaga patsientidel teatati hüpokaltseemiast 9,6%-l denosumabiga ravitud patsientidest ja 5,0%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest.

Seerumi kaltsiumisisalduse 3. raskusastme vähenemine tekkis 2,5%-l denosumabiga ravitud patsientidest ja 1,2%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest. Seerumi kaltsiumisisalduse 4. raskusastme vähenemine tekkis 0,6%-l denosumabiga ravitud patsientidest ja 0,2%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest (vt lõik 4.4).

Kahes II faasi kontrollrühmata kliinilises uuringus hüdrakulise luukasvajaga patsientidel teatati hüpokaltseemiast 5,7%-l patsientidest. Ühtki neist kõrvaltoimetest ei hinnatud tõsiseks.

Turuletulekujärgselt on teatatud raskest sümptomaatilise hüpokaltseemiast (sh fataalsed juhud), mis enamikul juhtudest tekkis esimestel ravi alguse nädalatel. Näited raske sümptomaatilise hüpokaltseemia kliinilistest ilmingutest on järgmised: QT-intervalli pikenemine, tetaania, krambihood ja psüühilise seisundi häire (sh kooma) (vt lõik 4.4). Hüpokaltseemia sümptomiteks kliinilistes uuringutes olid paresteesiad või lihasjäikus, värisemine, spasmid ja lihaskrambid.

Lõualuu osteonekroos

Kliinilistes uuringutes oli pikemaajalise kasutamise korral lõualuu osteonekroosi esinemissagedus suurem. Lõualuu osteonekroosi diagnoositi ka pärast ravi lõpetamist denosumabiga, enamik juhtudest esinesid 5 kuu jooksul pärast viimast raviannust. Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli varasem lõualuu osteonekroos või lõualuu osteomüeliit; hamba või lõualuu aktiivne seisund, mis vajab kirurgilist ravi; kes ei olnud paranenud hamba/suuõõne kirurgilisest protseduurist või kellel oli plaanis invasiivne hambaravi.

Luukoe juhtude ärahoidmise kliinilistes uuringutes täheldati lõualuu osteonekroosi sagedamini denosumabiga kui zoledroonhappega ravitud isikutel. Lõualuu osteonekroosi suurimat tekkesagedust täheldati hulgimüeloomiga patsientide III faasi uuringus. Selle uuringu topeltpimeda ravifaasi jooksul leidis lõualuu osteonekroos kinnitust 5,9%-l denosumabiga ravitud patsientidest (ravi kestuse mediaan 19,4 kuud, vahemik 1...52) ja 3,2%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest. Pärast selle uuringu topeltpimeda ravifaasi lõppu oli kinnitust leidnud lõualuu osteonekroosi tekkesagedus kohandatuna patsiendiaasta suhtes denosumabi rühmas (ravi kestuse mediaan 19,4 kuud, vahemik 1...52) esimesel raviaastal 2,0, teisel aastal 5,0 ja seejärel 4,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Aja mediaan lõualuu osteonekroosi tekkeni oli 18,7 kuud (vahemik: 1...44).

Kolmes aktiivkontrolliga III faasi uuringus luukoosse levinud kaugelarenenud pahaloolumulise kasvajaga patsientidel leidis esmases ravifaasis lõualuu osteonekroos kinnitust 1,8%-l denosumabiga ravitud patsientidest (ravi kestuse mediaan 12,0 kuud; vahemik 0,1...40,5) ja 1,3%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest. Nende juhtude kliinilised omadused olid ravirühmade vahel sarnased. Kinnitust leidnud lõualuu osteonekroosiga patsientide hulgas oli enamikul (81% mõlemas ravirühmas) anamneesis hamba väljatõmbamine, halb suuhügieen ja/või hambaraviseadmete kasutamine. Enamik patsiente sai või oli saanud keemiaravi.

Rinna- või eesnäärmevähiga patsientide uuringutesse kuulus denosumabi jätkuravi faas (ravi kogukestuse mediaan 14,9 kuud; vahemik 0,1...67,2). Jätkuravi faasis diagnoositi lõualuu osteonekroosi 6,9%-l rinna- ja eesnäärmevähiga patsientidest.

Kinnitust leidnud lõualuu osteonekroosi üldine tekkesagedus kohandatuna patsiendiaasta suhtes oli esimesel raviaastal 1,1, teisel raviaastal 3,7 ja seejärel 4,6 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Aja mediaan lõualuu osteonekroosi tekkeni oli 20,6 kuud (vahemik: 4...53).

Rootsis, Taanis ja Norras läbi viidud randomiseerimata retrospektiivne vaatlusuuring 2877 patsiendil, kelle vähktõbe raviti denosumabi või zoledroonhappega, näitas, et arsti poolt kinnitatud lõualuu osteonekroosi 5 aasta kumulatiivne esinemus oli denosumabi saanud patsientide kohordis 5,7% (95% CI: 4,4; 7,3; järeljälgimisaja mediaan 20 kuud [vahemik 0,2...60]) ning zoledroonhapet saanud kohordis 1,4% (95% CI: 0,8; 2,3; järeljälgimisaja mediaan 13 kuud [vahemik 0,1...60]). Patsientidel, kes läksid zoledroonhappelt üle denosumabile, oli lõualuu osteonekroosi 5 aasta kumulatiivne esinemus 6,6% (95% CI: 4,2; 10,0; järeljälgimisaja mediaan 13 kuud [vahemik 0,2...60]).

III faasi kliinilises uuringus, milles mestastaseerumata eesnäärmevähiga patsiente (patsiendipopulatsioon, kellele denosumab ei ole näidustatud) raviti pikaajaliselt kuni 7 aastat, oli patsiendiaastale kohandatud lõualuu osteonekroosi tekkesagedus 100 patsiendiaasta kohta esimesel raviaastal 1,1, teisel raviaastal 3,0 ja seejärel 7,1 juhtu.

Pikaajalises II faasi avatud kliinilises uuringus hiidrakulise luukasvajaga patsientidel (uuring 6, vt lõik 5.1), kinnitati lõualuu osteonekroosi diagnoos 6,8%-l patsientidest, sh ühel noorukil (annuste arvu mediaan oli 34; vahemik 4...116). Uuringu lõpus oli uuringus osalemise aja mediaan koos ohutuse järeljälgimisfaasiga 60,9 kuud (vahemik 0...112,6). Kinnitust leidnud lõualuu osteonekroosi patsiendiaastale kohandatud tekkesagedus kõigi aastate jooksul oli 1,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (0,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta esimesel raviaastal, 1,5 teisel aastal, 1,8 kolmandal aastal, 2,1 neljandal aastal, 1,4 viiendal aastal ja edaspidi 2,2). Aja mediaan lõualuu osteonekroosi tekkeni oli 41 kuud (vahemik: 11...96).

Ravimiga seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgselt on denosumabiga ravitud patsientidel teatatud ülitundlikkuse juhtudest, sh harvad anafülaktilise reaktsiooni juhud.

Reieluu atüüpilised murrud

Kogu kliiniliste uuringute programmi jooksul on denosumabiga ravitud patsientidel aeg-ajalt teatatud reieluu atüüpilistest murdudest ja pikem ravi suurendas riski. Murrud tekkisid ravi ajal ja kuni 9 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist (vt lõik 4.4).

Lihaste ja luustiku valu

Turuletulekujärgselt on denosumabiga ravitud patsientidel teatatud lihaste ja luustiku valust, sh tõsised juhud. Kliinilistes uuringutes oli lihaste ja luustiku valu väga sage nii denosumabi kui zoledroonhappe ravirühmades. Aeg-ajalt viis lihaste ja luustiku valu uuringuravi lõpetamiseni.

Uus primaarne pahaloolumuline kasvaja

Neljas aktiivse võrdlusravimi rühmaga III faasi kliinilises uuringus, milles osalesid luukoosse levinud kaugelarenenud pahaloolumulise kasvajaga patsiendid, teatati esimestes topeltpimedates ravifaasides uuest primaarsest pahaloolumulisest kasvajast 54-l denosumabiga ravitud patsiendil 3691-st (1,5%) (ravi

kestuse mediaan 13,8 kuud, vahemik: 1,0...51,7) ja 33-l zoledroonhappega ravitud patsiendil 3688-st (0,9%) (ravi kestuse mediaan 12,9 kuud, vahemik: 1,0...50,8).

Ühe aasta kumulatiivne esinemus oli 1,1% denosumabi puhul ja 0,6% zoledroonhappe puhul.

Raviga seotud mustrit individuaalsete kasvajate või kasvajarühmadega seoses ei täheldatud.

Lihhenoidne ravimilööve

Turuletulekujärgselt on teatatud lihhenoidse ravimilööbe (nt lameda lihheni sarnased reaktsioonid) juhtudest.

Lapsed

Denosumabi uuriti avatud uuringus, mis hõlmas 28 väljakujunenud luustikuga noorukit, kellel oli hiidrakuline luukasvaja. Nende piiratud andmete alusel sarnanes kõrvaltoimete profiil täiskasvanute omaga.

Turuletulekujärgselt on teatatud ravi lõpetamisele järgnevast kliiniliselt olulisest hüperkaltsseemiast lastel (vt lõik 4.4).

Teised patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Kliinilises uuringus ilma kaugelearenenud kasvajata patsientidel, kellel oli raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või kes said dialüüsravi, oli hüpokaltseemia risk suurem, kui neile ei ei manustatud lisaks kaltsiumi. Hüpokaltseemia risk ravi ajal denosumabiga suureneb koos neerukahjustuse süvenemisega. Kliinilises uuringus ilma kaugelearenenud kasvajata patsientidel tekkis hüpokaltseemia vaatamata kaltsiumi täiendavale manustamisele 19%-l raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidest ja 63%-l dialüüsravi saavatest patsientidest. Kliiniliselt olulise hüpokaltseemia üldine esinemus oli 9%.

Denosumabiga ravitud raske neerukahjustusega või dialüüsravi saavatel patsientidel on täheldatud kaasuvana kõrvalkilpnäärme hormoonide sisalduse suurenemist. Neerukahjustusega patsientide puhul on eriti oluline kaltsiumi ja D-vitamiini piisav manustamine ja kaltsiumisisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes puudub üleannustamise kogemus. Kliinilistes uuringutes manustati denosumabi annuses kuni 180 mg iga 4 nädala järel ja 120 mg nädalas 3 nädala jooksul.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Bomyntra on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

RANKL (*Receptor Activator Nuclear kappa B ligand*) eksisteerib transmembraanse või lahustuva valguna. RANKL on elutähtis osteoklastide – ainsa luukoe resorptsiooni eest vastutava rakutüübi – moodustumiseks, funktsioneerimiseks ja eluspüsimiseks. RANKL-i poolt stimuleeritud osteoklastide suurenenud aktiivsus on võtmetähtsusega luukoe lagunemise mediaator metastaatilise luuhaiguse ja hulgimüeloomi korral. Denosumab on inimese monoklonaalne antikeha (IgG2), mis seondub kõrge afiinsusega sihtmärgiks oleva RANKL-iga, hoides ära RANKL/RANK-i koosmõju tekke, mille tulemuseks on osteoklastide arvu ja funktsiooni vähenemine ning seeläbi luukoe resorptsiooni ja kasvaja tingitud luukoe lagunemise vähenemine.

Hiidrakulisi luukasvajaid iseloomustab RANK-ligandi avaldumine kasvajalistel stroomarakkudel ning RANK-retseptori avaldumine osteoklastiladsetel hiidrakudel. Hiidrakulise luukasvajaga patsientidel seondub denosumab RANK-ligandiga, vähendades oluliselt osteoklastiladseid hiidrakke või elimineerides need. Seeläbi väheneb osteolüüs ning proliferatiivne kasvaja strooma asendub mitteproliferatiivse diferentseerunud tihedakoelise uue luukoega.

Farmakodünaamilised toimed

II faasi kliinilistes uuringutes luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel oli denosumabi subkutaanse (s.c.) kas iga 4 nädala või iga 12 nädala järel manustamise tulemuseks luukoe resorptsiooni markerite (uNTX/Cr, CTx seerumis) kiire vähenemine: uNTX/Cr vähenemise mediaan ühe nädala jooksul oli ligikaudu 80%, sõltumata eelnevast ravist bisfosfonaatidega või uNTX/Cr ravieelsest väärtusest. III faasi kliinilistes uuringutes luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel püsis uNTX/Cr vähenemise mediaan ligikaudu 80% 49 denosumabi ravinädala kestel (120 mg iga 4 nädala järel).

Immunogeensus

Ravi ajal denosumabiga võivad tekkida denosumabivastased antikehad. Ilmset seost antikehade tekkimise ning farmakokineetika, kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel ei ole täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus soliidtuumori luumetastaasidega patsientidel

Kolmes randomiseeritud topeltpimedas aktiivkontrolliga uuringus võrreldi denosumabi (120 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel) ja zoledroonhappe (4 mg intravenoosselt iga 4 nädala järel, annus kohandatud vähenenud neerufunktsioonile) efektiivsust ja ohutust eelnevalt intravenoossete bisfosfonaatidega ravimata patsientidel, kellel oli luukoesse levinud pahaloomuline kasvaja: rinnavähiga täiskasvanud (1. uuring), teised soliidtuumorid või hulgimüeloom (2. uuring) ja kastratsiooniresistentne eesnäärmevähk (3. uuring). Neis aktiivse võrdlusravimi rühmaga kliinilistes uuringutes hinnati ohutust 5931 patsiendil. Nendesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli varasemalt olnud lõualuu osteonekroos või osteomüeliit, aktiivne kirurgilist ravi vajav hammaste või lõualuu seisund, kes ei olnud paranenud pärast suu või hammaste kirurgilist ravi või kellel plaaniti invasiivset hambaravi. Esmase ja teisese tulemusnäitajana hinnati ühe või enama luustikuga seotud juhu teket. Uuringutes, mis tõendasid denosumabi paremust zoledroonhappega võrreldes, pakuti patsientidele eelnevalt kindlaksmääratud avatud 2-aastast jätkuravi faasi denosumabiga. Luustikuga seotud juht oli määratletud ühena järgmistest: patoloogiline luumurd (lülisambas või mujal), luukoe kiiritusravi (sh radioisotoopide kasutamine), luukirurgia või seljaaju kompressioon.

Denosumab vähendas luustikuga seotud juhtude riski ning mitme (esmane ja järgnevad) luustikuga seotud juhu riski soliidtuumori luumetastaasidega patsientidel (vt tabel 2).

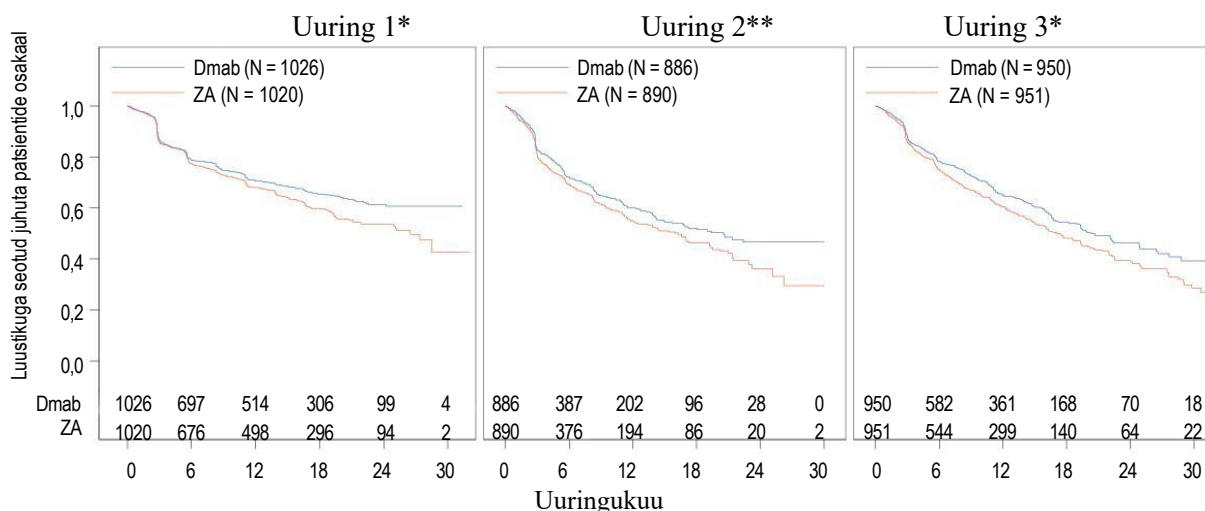
Tabel 2. Efektiivsustulemused luukoosse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidel

	1. uuring, rinnavähk		2. uuring, teised soliidtuumorid** või hulgiümeloorm		3. uuring, eesnäärmevähk		Kombineeritud tulemused kaugelearenenud vähi korral	
	denosumab	zoledroon-hape	denosumab	zoledroon-hape	denosumab	zoledroon-hape	denosumab	zoledroon-hape
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Esimene luustikuga seotud juht								
Aja mediaan (kuud)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Aja mediaani erinevus (kuud)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Samaväärsuse / paremuse p-väärtused	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Patsientide osakaal (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Esimene ja järgnev luustikuga seotud juht*								
Keskmine arv patsiendi kohta	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Määrade suhe (95% CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
Paremuse p-väärtus	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
Luustiku juhtude esinemus aastas	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Esimene luustikuga seotud juht või pahaloomulisest kasvajast tingitud hüperkaltseemia								
Aja mediaan (kuud)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Paremuse p-väärtus	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Esimene luude kiiritus								
Aja mediaan (kuud)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95% CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	
Paremuse p-väärtus	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR (*not reached*) – ei saavutatud; NA (*not available*) – puudub; HR (*hazard ratio*) – riskitiheduste suhe; RRR (*relative risk reduction*) – suhtelise riski vähenemine; [†] esitatud on kohandatud p-väärtused tulemusnäitajate (esimene luustikuga seotud juht ja järgnevate luustikuga seotud juhtude) kohta 1., 2. ja 3. uuringus; * hõlmab kõiki luustikuga seotud juhte aja jooksul, arvestatud on ainult juhtudega, mis tekkisid ≥ 21 päeva pärast eelnevat juhtu.

** sh mitte-väikerakk kopsuvähk, neerurakuline vähk, kolorektaalvähk, väikerakk-kopsuvähk, kusepõie vähk, pea- ja kaelapiirkonna vähk, gastrointestinaalne/kuse- ja suguteede vähk jm, välja arvatud rinna- ja eesnäärmevähk.

Joonis 1. Kaplani-Meieri ajagraafikud esimese uuringuaegse luustikuga seotud juhuni



Dmab = denosumab 120 mg iga 4 nädala järel; ZA = zoledroonhappe 4 mg iga 4 nädala järel

N = randomiseeritud isikute arv

* = statistiliselt oluline paremus; ** = statistiliselt oluline samaväärsus

Haiguse progresseerumine ja üldine elulemus soliidtuumori luumetastaaside korral

Haigus progresseerus denosumabi ja zoledroonhappega sarnaselt kõigis kolmes uuringus ja kolme uuringu kombineeritud andmete eelnevalt määratletud analüüsis.

Uuringutes 1, 2 ja 3 oli luukoesse levinud kaugelearenenud kasvajaga patsientide üldine elulemus denosumabi ja zoledroonhappe rühmade vahel tasakaalus: rinnavähiga patsientidel oli riskitiheduste suhe (95% CI) 0,95 (0,81; 1,11), eesnäärmevähiga patsientidel oli riskitiheduste suhe (95% CI) 1,03 (0,91; 1,17) ning teiste soliidtuumoritega või hulgimüeloomiga patsientidel oli riskitiheduste suhe (95% CI) 0,95 (0,83; 1,08). 2. uuringu (teiste soliidtuumoritega või hulgimüeloomiga patsiendid) tagantjärele teostatud analüüsis uuriti üldist elulemust kihitatult 3 kasvajatüübi kohta (mitte-väikerakk kopsuvähk, hulgimüeloom, teised kasvajad). Üldine elulemus oli denosumabiga pikem mitte-väikerakk kopsuvähi korral (riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,79 (0,65; 0,95); n = 702), zoledroonhappega pikem hulgimüeloomi korral (riskitiheduste suhe ja 95% CI: 2,26 (1,13; 4,50); n = 180) ning teiste kasvajatüüpide korral (riskitiheduste suhe ja 95% CI: 1,08 (0,90; 1,30); n = 894) sarnane mõlemal. Antud uuringus ei arvestatud prognostiliste faktorite ja kasvajakavastase raviga. 1., 2. ja 3. uuringu kombineeritud andmete eelnevalt määratletud analüüsis oli üldine elulemus denosumabi ja zoledroonhappe rühmades sarnane (riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,99 (0,91; 1,07)).

Toime valu

Aeg valu leevenemiseni (st BPI-SF tugevaima valu skoori ≥ 2 -punktine vähenemine ravieelsest väärtusest) oli igas uuringus ning integreeritud analüüsis denosumabi ja zoledroonhappega sarnane. Kombineeritud andmekogumi *post-hoc* analüüsis oli aja mediaan valu tugevnemiseni (> 4 punkti tugevaima valu skooris) ravieelselt valuta või kerge valuga patsientidel denosumabi rühmas pikem kui zoledroonhappe rühmas (198 versus 143 päeva; p = 0,0002).

Kliiniline efektiivsus hulgimüeloomiga patsientidel

Denosumabi hinnati rahvusvahelises randomiseeritud (1 : 1) topeltpimedas aktiivkontrolliga uuringus (uuring 4), milles võrreldi denosumabi zoledroonhappega esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel.

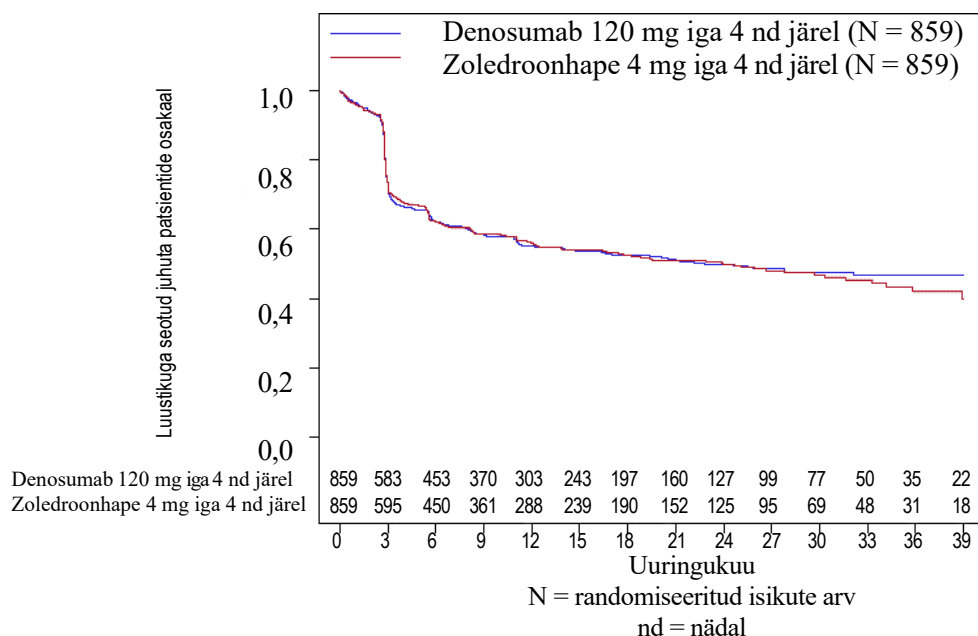
Selles uuringus randomiseeriti 1718 hulgimüeloomiga patsienti, kellel oli vähemalt üks kasvajakolle luudes, saama ravi denosumabi annusega 120 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel või zoledroonhappe annusega 4 mg intravenoosselt (i.v.) iga 4 nädala järel (annust kohandati vastavalt neerufunktsioonile).

Esmane tulemusnäitaja oli samaväärsus zoledroonhappega esimese luustikuga seotud juhu tekkeaja puhul. Teised tulemusnäitajad hõlmasid paremust esimese luustikuga seotud juhu tekkeaja puhul, paremust esimese ja järgneva luustikuga seotud juhu tekkeaja puhul ning üldist elulemust. Luustikuga seotud juht oli määratletud ühena järgmistest: patoloogiline luumurd (lülisambas või mujal), luukoe kiiritusravi (sh radioisotoopide kasutamine), luukirurgia või seljaaju kompressioon.

Mõlemas uuringurühmas kavandati autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamist 54,5%-l patsientidest, 95,8% patsientidest said või pidid saama ravi uudse müeloomivastase ravimiga (uudsed ravimid hõlmavad bortesomiibi, lenalidomiidi või talidomiidi) esimese rea ravina ning 60,7%-l patsientidest oli varasem luustikuga seotud juht. Mõlemas uuringurühmas oli patsientide osakaal haiguse raskusastmete lõikes ISS-i (*International Staging System*) alusel järgmine: I staadium 32,4%, II staadium 38,2% ja III staadium 29,3%.

Manustatud annuste arvu mediaan oli denosumabi puhul 16 ja zoledroonhappe puhul 15. Uuringu 4 tulemusnäitajad on esitatud joonisel 2 ja tabelis 3.

Joonis 2. Kaplani-Meieri ajagraafikud esimese uuringuaegse luustikuga seotud juhuni esmaselt diagnoositud hulgmüeloomiga patsientidel



Tabel 3. Denosumabi efektiivsustulemused võrreldes zoledroonhappega esmaselt diagnoositud hulgmüeloomiga patsientidel

	denosumab (N = 859)	zoledroonhape (N = 859)
Esimene luustikuga seotud juht		
Luustikuga seotud juhuga patsientide arv (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Aja mediaan luustikuga seotud juhuni (kuud)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Esimene ja järgnev luustikuga seotud juht		
Keskmine juhtude arv patsiendi kohta	0,66	0,66
Määrade suhe (95% CI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Luustikuga seotud haigestumus aastas	0,61	0,62

	denosumab (N = 859)	zoledroonhape (N = 859)
Esimene luustikuga seotud juht või pahaloomulisest kasvajast tingitud hüperkaltseemia		
Aja mediaan (kuud)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Esimene luude kiiritus		
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Üldine elulemus		
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = ei ole hinnatav

Kliiniline efektiivsus ja ohutus hiidrakulise luukasvajaga täiskasvanutel ja väljakujunenud luustikuga noorukitel

Denosumabi efektiivsust ja ohutust uuriti kahes II faasi avatud üheharulises uuringus (uuringud 5 ja 6), mis hõlmasid 554 hiidrakulise luukasvajaga patsienti, kelle kasvaja ei olnud kas kirurgiliselt eemaldatav või oleks selle kirurgilise eemaldamisega kaasnenud raske seisund. Patsiendid said subkutaanselt 120 mg denosumabi iga 4 nädala järel koos 120 mg küllastusannusega 8. ja 15. päeval. Patsiendid, kes denosumabi kasutamise lõpetasid, läksid vähemalt 60 kuuks üle ohutuse järeljälgimisfaasi.

Järeljälgimisfaasis oli uus ravikuur denosumabiga lubatud neil patsientidel, kellel oli algselt esinenud ravivastus denosumabile (nt haiguse taastekke korral).

Uuringusse 5 kaasati 37 täiskasvanud patsienti histoloogiliselt tõendatud hiidrakulise luukasvajaga, mis ei olnud kirurgiliselt eemaldatav või oli retsidiivne. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ravivastuse määr, mis määratleti kas vähemalt 90% hiidrakkude kadumisenähtude võrreldes ravieelsega (või hiidrakkude täieliku kadumisenähtude juhtudel, kui hiidrakud moodustasid < 5% kasvajakudede) või röntgenoloogiliselt tõendatud progressiooni puudumisenähtude vaadeldavas koldes juhul, kui histopatoloogiat ei saanud kasutada. Efektiivsusanalüüsi kaasatud 35 patsiendist oli 85,7%-l (95% CI: 69,7; 95,2) ravivastus denosumabile. Kõik histoloogiliselt hinnatud 20 patsienti (100%) vastasid ravivastuse kriteeriumitele. Ülejäänud 15 patsiendist 10-l (67%) ei näidanud radioloogilised mõõtmised haiguskolde progressiooni.

Uuringusse 6 kaasati 535 hiidrakulise luukasvajaga täiskasvanut või väljakujunenud luustikuga noorukit. Neist patsientidest 28 olid vanuses 12...17 aastat. Patsiendid määrati ühte kolmest kohordist: 1. kohort hõlmas kirurgiliselt ravimatu haigusega patsiente (nt kolded ristluu või lülisamba piirkonnas või hulgikolded, sh kopsu metastasid); 2. kohort hõlmas kirurgiliselt ravitava haigusega patsiente, kelle plaanitud kirurgiline ravi seondus raske seisundi tekkega (nt liigese reseksioon, jäsme amputatsioon või hemipelvektomia); 3. kohort hõlmas patsiente, kes olid varem osalenud uuringus 5 ja tulid üle sellesse uuringusse. Esmane eesmärk oli hinnata denosumabi ohutusprofiili hiidrakulise luukasvajaga isikutel. Uuringu teised tulemusnäitajad olid 1. kohordis aeg haiguse progressioonini (uurija hinnangu alusel) ning 2. kohordis ilma kirurgilise ravita patsientide osakaal 6. kuul.

1. kohordi lõppanalüüs näitas haiguse progressiooni 28 patsiendil 260-st ravitud patsiendist (10,8%). 2. kohordi 238-st hindamiskõlblikust patsiendist, keda raviti denosumabiga, ei olnud 6. kuuks kirurgilist ravi saanud 219 (92,0%; 95% CI: 87,8%, 95,1%). 239-st 2. kohordi isikust, kelle ravieelne või uuringuaegne vaadeldav kolle ei asunud kopsudes ega pehmetes kudedes, õnnestus uuringuaegset kirurgilist ravi vältida kokku 82 isikul (34,3%). Kokkuvõttes olid väljakujunenud luustikuga noorukite ravi efektiivsuse näitajad sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Toime valule

1. ja 2. kohordi kombineeritud lõppanalüüsis teatati kõige tugevama valu kliiniliselt olulisest vähenemisest (st vähenemine ≥ 2 punkti võrra võrreldes ravieelsega) 1. ravinädalal 30,8%-l ja 5. ravinädalal $\geq 50\%$ -l riskirühma patsientidest (st need, kelle kõige tugevama valu ravieelne skoor oli ≥ 2). Valu vähenemine oli püsiv kõigi järgnevate hindamiste puhul.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama denosumabiga läbi viidud uuringute tulemusi kõikide alarühmade kohta luumetastaasidega lastel skeletiga seotud juhtude ennetamisel ja alla 12-aastaste laste alarühmade kohta hiidrakulise luukasvaja ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Uuringus 6 hinnati denosumabi alarühmas, kuhu kuulus 28 noorukieas (vanuses 13...17 aastat) hiidrakulise luukasvajaga patsienti, kellel luustik oli välja kujunenud vähemalt 1 pikas toruluus (nt sulgunud õlavarreluu epifüüsi kasvuplaadid) ja kehakaal ≥ 45 kg. Ühel kirurgiliselt mitteravitava haigusega noorukil ($N = 14$) esines algse ravi ajal haiguse retsidiiv. Kolmeteistkümmel neist 14 patsiendist, kellel oli kirurgiliselt ravitav haigus ja kellele oli planeeritud kirurgiline protseduur seoses raske seisundi tekkega, ei olnud 6. kuuks kirurgilist ravi teostatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist oli biosaadavus 62%.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Kaugelearenenud vähiga patsientidel, kellele manustati korduvalt annust 120 mg iga 4 nädala järel, täheldati denosumabi ligikaudu kahekordset akumulatsiooni seerumis ning tasakaalukontsentratsioon saavutati 6 kuuga, kooskõlas ajast sõltumatu farmakokineetikaga. Hulgimüeloomiga isikutel, kellele manustati 120 mg iga 4 nädala järel, varieerus minimaalse manustamiseelse vereplasma kontsentratsiooni mediaan 6. ja 12. kuu vahel vähem kui 8%. Hiidrakulise luukasvajaga isikutel, kellele manustati 120 mg iga 4 nädala järel koos küllastusannusega 8. ja 15. päeval, saavutati tasakaalukontsentratsioon esimese ravikuu jooksul. Vahemikus 9...49 nädalat varieerus minimaalse manustamiseelse kontsentratsiooni mediaan vähem kui 9%. Isikutel, kes lõpetasid manustamise 120 mg iga 4 nädala järel, oli keskmine poolväärtusaeg 28 päeva (vahemik 14 kuni 55 päeva).

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs ei näidanud kliiniliselt olulisi muutusi denosumabi süsteemses saadavuses tasakaalukontsentratsiooni juures sõltumata vanusest (18 kuni 87 aastat), rassist/etnilisest kuuluvusest (mustanahalised, hispaania, aasia ja europiidset päritolu), soost või soliidtuumori tüübist ega hulgimüeloomiga patsientidel. Suurem kehakaal seostus väiksema süsteemse saadavusega ja vastupidi. Kõikumisi ei peetud kliiniliselt olulisteks, sest luukoe ainevahetuse markerite alusel olid farmakodünaamilised toimed ühetaolised laias kehakaaluvahemikus.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Denosumabi farmakokineetika oli mittelineaarne suures annusevahemikus, kuid annusetasemel 60 mg (ehk 1 mg/kg) ja üle selle oli süsteemse saadavuse suurenemine ligikaudu annusega proportsionaalne.

Mittelineaarsus on tõenäoliselt tingitud küllastuvast eliminatsioonist toime sihtkoha vahendusel, mis on oluline väikeste kontsentratsioonide korral.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse raskusaste ei mõjutanud denosumabi farmakokineetikat denosumabi uuringutes (60 mg, n = 55 ja 120 mg, n = 32), milles osalesid patsiendid, kelle kasvaja ei olnud levinud, kuid erineval tasemel neerufunktsiooniga, sh dialüüsravi saavad patsiendid; seega ei ole neerukahjustuse korral vaja denosumabi annust kohandada. Denosumabi annustamisel ei ole vaja neerufunktsiooni jälgida.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidel ei ole eraldi uuringuid tehtud. Üldiselt ei eritu monoklonaalsed antikehad hepaatilise metabolismi mehhanismide vahendusel. Eeldatavasti ei mõjuta maksakahjustus denosumabi farmakokineetikat.

Eakad

Geriaatriliste patsientide ja nooremate patsientide vahel ei täheldatud üldisi erinevusi efektiivsuses ja ohutuses. Denosumabi kontrolliga kliinilistes uuringutes üle 65-aastastel luukoosse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidel olid efektiivsus ja ohutus vanematel ja noorematel patsientidel sarnased. Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Väljakujunenud luustikuga hiidrakulise luukasvajaga noorukitel (vanuses 12...17 aastat), kes said 120 mg iga 4 nädala järel koos küllastusannusega 8. ja 15. päeval, oli denosumabi farmakokineetika sarnane sellele, mida täheldati hiidrakulise luukasvajaga täiskasvanud isikutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuivõrd denosumabi farmakokineetika loomadel on spetsiifiline mitteinimprimaatidele, kasutati denosumabi farmakodünaamiliste omaduste hindamisel näriliste mudelis geneetiliselt muundatud (väljalülitatud geenidega) hiiri või RANK/RANKL-juhtetee pärssimist teiste bioloogiliste inhibiitoritega, nagu OPG-Fc ja RANK-Fc.

Östrogeenretseptor-positiivse ja -negatiivse inimese rinnavähi, eesnäärmevähi ja mitte-väikerakk kopsuvähi luumetastaasi mudelis hiirel vähendas OPG-Fc osteolüütilisi, osteoblastilisi ja osteolüütilis-osteoblastilisi kahjustusi, aeglustas *de novo* luumetastaaside teket ning vähendas luukoekasvaja kasvumist. OPG-Fc kombineerimisel hormoonraviga (tamoksifeen) või keemiaraviga (dotsetakseel) nendes mudelites pärssis aditiivselt luukoekasvaja kasvumist rinna-, eesnäärme- ja kopsuvähi korral. Rinnanäärme kasvaja induktsiooni mudelis hiirel vähendas RANK-Fc rinnanäärme epiteeli hormoonindutseeritud proliferatsiooni ning aeglustas kasvaja moodustumist.

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

Denosumabi kartsinogeenset potentsiaali ei ole pikaajalistes loomkatsetes hinnatud.

Denosumabi manustamine ühekordse ja korduvtoksilisuse uuringutes makaakidele annustes, millega kaasnes 2,7 kuni 15 korda suurem süsteemne saadavus kui inimesel soovitatava annuse juures, ei mõjutanud südame-veresoonkonna füsioloogiat, isas- või emasloomade fertiilsust ega põhjustatud spetsiifilist sihtorganite toksilisust.

Loomkatses makaakidega tiinuse perioodil, mis ajaliselt vastab raseduse esimesele trimestrile, põhjustasid denosumabi annused, mille tulemuseks oli 9 korda suurem süsteemne saadavus kui inimesel soovitatava annuse juures, toksilisust emasloomadele või lootekahjustust esimesele trimestrile vastava perioodi jooksul, kuid loote lümfisõlmi ei uuritud.

Teises loomkatses makaakidega, kellel kogu tiinuse vältel manustatud denosumabi süsteemne saadavus ületas 12-kordselt inimeste annust, täheldati surnultsündide arvu ja sünnijärgse suremuse suurenemist; ebanormaalse luukoe moodustumist, mille tõttu luutugevus vähenes; hematopoeesi vähenemist ja hambumushäireid; perifeersete lümfisõlmede puudumist ja lootekasvu aeglustumist. Suurim tase, mille puhul kõrvaltoimeid veel ei täheldatud, jäi reproduktsoonitoimete jaoks kindlaks tegemata. Luumuutused taandusid 6 kuu jooksul pärast sündi ja mõju hammaste lõikumisele puudus. Mõju lümfisõlmedele ja hambumushäired siiski püsisid ning ühel loomal täheldati mitmete kudede minimaalset või mõõdukat mineraliseerumist (seos raviga ei ole kindel). Puuduvad tõendid emaslooma sünnituseelsete kahjustuste kohta; emasloomal tekkis kõrvaltoimeid sünnituse ajal harva. Emaslooma rinnanäärmete areng oli normaalne.

Prekliinilistes luukvaliteedi uuringutes denosumabiga pikka aega ravitud ahvidel esines luukoe ainevahetuse vähenemine koos luu tugevuse paranemise ja normaalse luuhistoloogiaga.

Geneetiliselt modifitseeritud, avalduva huRANKL-iga isastel hiirtel (*knock-in mice*), kellel kutsuti esile läbiv koljuluu murd, aeglustas denosumab kõhrkoe kadumist ja luumurru kalluse ümberkujunemist kontrollrühmaga võrreldes, kuid puudus kõrvalmõju biomehaanilisele tugevusele. Prekliinilistes uuringutes täheldati väljalülitatud geenidega hiirtel, kellel puudus RANK või RANKL, laktatsiooni puudumist seoses piimanäärmete maturatsiooni pärssimisega (lobulo-alveolaarsete näärmete areng tiinuse ajal) ja puudulikku lümfisõlmede moodustumist. Väljalülitatud geenidega, puuduva RANK või RANKL-iga vastsündinud hiirtel oli väiksem kehakaal, pidurdunud luude kasv, kahjustatud kasvuplaadid ning puudus hammaste lõikumine. Pidurdunud luude kasvu, kahjustatud kasvuplaate ja puudulikku hammaste lõikumist täheldati ka uuringutes vastsündinud rottidega, kellele oli manustatud RANKL-inhibiitoreid, ning need muutused olid osaliselt pöörduvad, kui RANKL-inhibiitori manustamine katkestati. Primaatidest noorloomadel, kellele manustati denosumabi kliinilist süsteemset saadavust 2,7 ja 15 korda ületavas annuses (annus 10 ja 50 mg/kg), olid luude kasvuplaadid ebanormaalsed. Seetõttu võib ravi denosumabiga kahjustada luude kasvu avatud kasvuplaatidega lastel ja pärssida hammaste lõikumist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape
Naatriumatsetaattrihiidraat
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 20 (E432)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast külmkapist väljavõtmist võib ühte süstlit või viaali hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordse 30-päevase perioodi jooksul. Süstlit või viaali tuleb hoida valguse eest kaitstult ning see tuleb hävitada, kui seda ei ole ära kasutatud 30 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal või süstel väliskarbis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Bomyntra 120 mg süstelahus viaalis

1,7 ml lahust ühekordselt kasutatavas viaalis (I tüüpi klaas), millel on punnkork (fluoropolümeeriga kaetud elastomeer) ja ümbris (alumiinium) koos eemaldatava kattega.

Pakendi suurused: 1, 3 või 4 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Bomyntra 120 mg süstelahus süstlis

1,7 ml lahust I tüüpi klaasist ühekordselt kasutatavas fluoropolümeeriga kaetud elastomeerist otsakorgiga süstlis, millel on roostevabast terasest 27G nõel ja jäik nõelakate. Süstel on varustatud passiivse nõelakaitsega.

Pakendi suurused: 1, 3 või 4 süstlit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Enne manustamist peab Bomyntra lahust visuaalselt kontrollima. Lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Ärge süstige lahust, kui see on hägune või selle värv on muutunud.
- Mitte loksutada.
- Süstekoha ebamugavustunde vältimiseks laske viaalil või süstlil enne süstimist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C) ja süstige aeglaselt.
- Süstige kogu viaali või süstli sisu.
- Viaali kasutamisel on denosumabi manustamiseks soovitatav kasutada 27G nõela.
- Ärge sisestage nõela viaali korduvalt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg von der Hoehe
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1953/01
EU/1/25/1953/02
EU/1/25/1953/03
EU/1/25/1953/04
EU/1/25/1953/05
EU/1/25/1953/06

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILIS(T)E TOIMEAINE(TE) TOOTJA(D) JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Bioloogilis(t)e toimeaine(te) tootja(te) nimi (nimed) ja aadress(id)

WuXi Biologics Co., Ltd
108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District
Wuxi, Jiangsu 214092
Hiina

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama lõualuu osteonekroosi käsitleva patsiendi meelespea rakendamise.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – VIAAL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bomyntra 120 mg süstelahus viaalis
denosumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 120 mg denosumabi 1,7 ml lahuses (70 mg/ml).

3. ABIAINED

Acidum aceticum, Natrii acetat trihydricus, Sorbitolum (E420), Polysorbatum 20 (E432), Aqua ad iniectabile.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

1 ühekordne viaal

3 ühekordset viaali

4 ühekordset viaali

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Mitte loksutada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1953/01 1 ühekordselt kasutatav viaal
EU/1/25/1953/02 3 ühekordselt kasutatavat viaali
EU/1/25/1953/03 4 ühekordselt kasutatavat viaali

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

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

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bomyntra 120 mg süstevedelik
denosumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 mg/1,7 ml (70 mg/ml)

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP – SÜSTEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Bomyntra 120 mg süstelahus süstlis
denosumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 120 mg denosumabi 1,7 ml lahuses (70 mg/ml).

3. ABIAINED

Acidum aceticum, Natrii acetat trihydricus, Sorbitolum (E420), Polysorbatum 20 (E432), Aqua ad iniectabile.

Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Automaatse nõelakaitsega süstel.

1 ühekordne süstel

3 ühekordset süstlit

4 ühekordset süstlit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Subkutaanne.

Mitte loksutada.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel väliskarbis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1953/04 1 ühekordne süstel

EU/1/25/1953/05 3 ühekordset süstlit

EU/1/25/1953/06 4 ühekordset süstlit

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Bomyntra

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:

SN:

NN:

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

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Bomyntra 120 mg süstevedelik
denosumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

120 mg/1,7 ml (70 mg/ml)

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Bomyntra 120 mg süstelahus viaalis denosumab (*denosumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Bomyntra ja milleks seda kasutatakse

Bomyntra sisaldab denosumabi. See on valk (monoklonaalne antikeha), mis aeglustab luukoe hävimist, mis on põhjustatud luukoesse levinud pahaloomulisest kasvajast (luumetastaasid) või hiidrakulisest luukasvajast.

Bomyntra't kasutatakse kaugelarenenud kasvajaga täiskasvanutel luumetastaasidest tingitud tõsiste tüsistuste (nt luumurd, surve seljaajule või vajadus kiiritusraviks või kirurgiliseks raviks) ennetamiseks.

Bomyntra't kasutatakse ka hiidrakulise luukasvaja raviks täiskasvanutel ja noorukitel, kellel luude kasvamine on lõppenud, kui kasvaja ei ole kirurgiliselt ravitav või kui kirurgia ei ole sobivaim ravivalik.

2. Mida on vaja teada enne Bomyntra kasutamist

Bomyntra't ei tohi kasutada

- kui olete denosumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on väga väike vere kaltsiumisisaldus, mida ei ole ravitud.
- kui teil on paranemata haavad hammaste või suuõõne kirurgia järgselt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Bomynta kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Täiendav kaltsium ja D-vitamiin

Ravi ajal Bomynta'ga peate te võtma lisaks kaltsiumi ja D-vitamiini, välja arvatud siis, kui teie vere kaltsiumisisaldus on suur. Teie arst arutab seda teiega. Kui teie vere kaltsiumisisaldus on väike, võib teie arst otsustada määrata teile lisaks kaltsiumi juba enne ravi alustamist Bomynta'ga.

Vere väike kaltsiumisisaldus

Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Bomynta'ga lihastes spasmid, tõmblused või krampid ja/või tuimus või torkiv tunne sõrmedes, varvastes või suuümbruses ja/või krampihood, segasusseisund või teadvusekadu. Teie vere kaltsiumisisaldus võib olla liiga väike.

Neerukahjustus

Teatage oma arstile, kui teil on või on olnud tõsiseid probleeme neerudega, neerupuudulikkus või olete vajanud dialüüsravi, sest see võib suurendada vere väikese kaltsiumisisalduse tekkeriski, eriti kui te ei võta lisaks kaltsiumi.

Suuõõne, hammaste või lõualuu probleemid

Patsientidel, kes said Bomynta süsteid kasvajaga seotud seisundite raviks, on teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

On oluline püüda ennetada lõualuu osteonekroosi, mis võib olla valulik ja raskesti ravitav seisund. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks peate te rakendama teatud ettevaatusabinõusid:

- Enne ravi alustamist teatage oma arstile/meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui teil on mis tahes probleeme suu või hammastega. Arst peab teie ravi algust edasi lükkama, kui teil on hambaprotseduuride või suuõõne kirurgia järgselt suus paranemata haavad. Enne ravi alustamist Bomynta'ga võib teie arst soovitada teil käia hambaarsti juures kontrollis.
- Ravi ajal peate te pidevalt hoolitsema hea suuhügieeni eest ja käima regulaarselt hambaarsti juures kontrollis. Kui te kasutate hambaproteese, peate te veenduma, et need sobivad teile hästi.
- Kui te saate hambaravi või teile plaanitakse kirurgilist hambaravi (nt hamba väljatõmbamine), teatage hambaravist oma arstile ja rääkige oma hambaarstile, et teid ravitakse Bomynta'ga.
- Võtke viivitamatult ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kui teil tekivad mis tahes probleemid suu või hammastega, nt hamba loksumine, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritis, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Lõualuu osteonekroosi tekkerisk võib olla suurem patsientidel, kes saavad keemiaravi ja/või kiiritusravi, võtavad kortikosteroide või angiogeneesi pärssivaid ravimeid (kasutatakse pahaloolumulise kasvaja raviks), kellele tehakse kirurgilisi hambaravi protseduure, kes ei käi regulaarselt hambaarsti juures, kellel on igemehaigus või kes suitsetavad.

Reieluu atüüpilised murrud

Ravi ajal Bomynta'ga on mõnedel inimestel tekkinud reieluu atüüpilised murrud. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekib uus või ebatavaline valu puusa, kubeme või reie piirkonnas.

Vere suur kaltsiumisisaldus pärast Bomynta'ga ravi lõpetamist

Mõnel hiidrakulise luukasvaja patsiendil on nädalaid kuni kuid pärast ravi lõpetamist täheldatud vere suurt kaltsiumisisaldust. Pärast Bomynta'ga ravi lõpetamist jälgib teie arst teid vere suure kaltsiumisisalduse nähtude ja sümptomite osas.

Lapsed ja noorukid

Bomynta't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, välja arvatud hiidrakulise luukasvaja noorukitel, kellel on luude kasvamine lõppenud. Bomynta kasutamist ei ole uuritud lastel ja noorukitel, kellel on mõni muu pahaloolumuline kasvaja, mis on levinud luudesse.

Muud ravimid ja Bomynta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita ostetud ravimeid. Eriti oluline on teatada oma arstile, kui teid ravitakse

- teise denosumabi sisaldava ravimiga,
- bisfosfonaadiga.

Bomynta't ei tohi kasutada koos teiste denosumabi sisaldavate ravimitega ega bisfosfonaatidega.

Rasedus ja imetamine

Bomynta't ei ole rasedatel uuritud. On tähtis öelda oma arstile, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Bomynta't ei ole soovitatav kasutada, kui te olete rase. Rasestumisvõimelises eas naised peavad ravi ajal Bomynta'ga ja vähemalt 5 kuu jooksul pärast ravi lõppu Bomynta'ga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Palun teatage oma arstile, kui te rasestute ravi ajal Bomynta'ga või vähem kui 5 kuu jooksul pärast Bomynta'ga ravi lõppu.

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

Palun teatage oma arstile, kui te imetate ravi ajal Bomynta'ga. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Bomynta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Bomynta sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 78 mg sorbitooli ühes viaalis.

Bomynta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 120 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bomynta sisaldab polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,17 mg polüsorbaat 20 ühes viaalis, mis vastab 0,10 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Bomynta't kasutada

Bomynta't tohib manustada ainult tervishoiutöötaja vastutusel.

Bomynta soovitatav annus on 120 mg, manustatuna üks kord iga 4 nädala järel ühekordse nahaaluse süstena (subkutaanselt). Bomynta't süstitakse reie, kõhu või õlavarre piirkonda. Kui teid ravitakse hiidrakulise luukasvaja tõttu, saate te täiendava annuse 1 nädal ja 2 nädalat pärast esimest annust.

Mitte loksutada.

Ravi ajal Bomynta'ga peate te võtma lisaks ka kaltsiumi ja D-vitamiini, välja arvatud juhul, kui teie veres on liiga palju kaltsiumi. Teie arst arutab seda teiega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Palun teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Bomynta'ga mõni järgmistest sümptomitest:

- lihasspasmid, -tõmblused, -krambid, tuimus või torkiv tunne sõrmedes, varvastes või suuümbruses ja/või krambihood, segasusseisund või teadvusekadu. Need võivad olla vere väikese kaltsiumisisalduse nähud. Vere väike kaltsiumisisaldus võib põhjustada ka muutusi südametöös, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks, ja see on nähtav elektrokardiogrammil (EKG).

Palun teatage viivitamatult oma arstile ja hambaarstile, kui teil tekib ravi ajal Bomynta'ga või pärast ravi lõpetamist mõni järgmistest sümptomitest:

- püsiv valu suuõõnes ja/või lõualuus ja/või turse või mitteparanevad haavad suuõõnes või lõualuus, eritis, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba loksumine, kuna need võivad olla lõualuu luukoe kahjustuse nähud (osteonekroos).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- luu-, liigese- ja/või lihasevalu, mis on mõnikord tugev,
- hingeldus,
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vere väike fosfaadisisaldus (hüpofosfateemia),
- hamba eemaldamine,
- rohke higistamine,
- kaugelearenenud vähiga patsiendid: muud tüüpi vähi teke.

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

- vere suur kaltsiumisisaldus (hüperkaltseemia) hiidrakulise luukasvajaga patsientidel pärast ravi lõpetamist,
- uus või ebatavaline valu puusa, kubeme või reie piirkonnas (see võib olla reieluu murru varajane tundemärk),
- lööve, mis võib esineda nahal, või villid suus (lihhenoidne ravimilööve).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- allergilised reaktsioonid (nt vilistav hingamine või hingamisraskus, näo, huulte, keele, kõri või teiste kehaosade turse, lööve, sügelus või nõgestõbi nahal). Harvadel juhtudel võivad allergilised reaktsioonid olla rasked.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- õelge oma arstile, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvainfektsioon. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bomynta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Enne süstimist võib viaali jätta külmkapist välja, et see soojeneks toatemperatuurini (kuni 25 °C). See muudab süstimise mugavamaks. Kui viaal on soojenenud toatemperatuurini (kuni 25 °C), tuleb see 30 päeva jooksul ära kasutada.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bomyntra sisaldab

- Toimeaine on denosumab. Üks viaal sisaldab 120 mg denosumabi 1,7 ml lahuses (vastab 70 mg/ml).
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, naatriumatsetaatrihüdraat, sorbitool (E420), polüsorbaat 20 (E432) ja süstevesi.

Kuidas Bomyntra välja näeb ja pakendi sisu

Bomyntra on süstelahus.

Bomyntra on selge värvitu või kergelt kollane lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Üks pakend sisaldab ühte, kolme või nelja ühekordselt kasutatavat viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg von der Hoehe

Saksamaa

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstrasse 36

8055 Graz

Austria

Infoleht on viimati uuendatud

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajale:

- Enne manustamist peab Bomyntra lahust visuaalselt kontrollima. Lahus ei tohi sisaldada nähtavaid osakesi. Ärge süstige, kui lahus on hägune või selle värv on muutunud.
- Mitte loksutada.

- Süstekoha ebamugavustunde vältimiseks laske viaalil enne süstimist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25°C) ja süstige aeglaselt.
- Süstige kogu viaali sisu.
- Denosumabi manustamiseks on soovitatav kasutada 27G nõela.
- Ärge sisestage nõela viaali korduvalt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Bomyntra 120 mg süstelahus süstlis denosumab (*denosumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

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

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

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Bomyntra ja milleks seda kasutatakse

Bomyntra sisaldab denosumabi; see on valk (monoklonaalne antikeha), mis aeglustab luukoesse levinud pahaloomulise kasvaja (luumetastaasid) või hiidrakulise luukasvaja poolt põhjustatud luukoe lagunemist.

Bomyntra't kasutatakse kauglearenenud kasvajaga täiskasvanutel luumetastaasidest tingitud tõsiste tüsistuste (nt luumurd, surve seljaajule või vajadus kiiritusraviks või kirurgiliseks raviks) ennetamiseks.

Bomyntra't kasutatakse ka hiidrakulise luukasvaja raviks täiskasvanutel ja noorukitel, kellel luude kasvamine on lõppenud, kui kasvaja ei ole kirurgiliselt ravitav või kui kirurgia ei ole sobivaim ravivalik.

2. Mida on vaja teada enne Bomyntra kasutamist

Bomyntra't ei tohi kasutada

- kui olete denosumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- kui teil on väga väike vere kaltsiumisisaldus, mida ei ole ravitud.
- kui teil on paranemata haavad hammaste või suuõõne kirurgia järgselt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Bomynta kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Täiendav kaltsium ja D-vitamiin

Ravi ajal Bomynta'ga peate te võtma lisaks kaltsiumi ja D-vitamiini, välja arvatud siis, kui teie vere kaltsiumisisaldus on suur. Teie arst arutab seda teiega. Kui teie vere kaltsiumisisaldus on väike, võib teie arst otsustada määrata teile lisaks kaltsiumi juba enne ravi alustamist Bomynta'ga.

Vere väike kaltsiumisisaldus

Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekivad ravi ajal Bomynta'ga lihastes spasmid, tõmblused või krampid ja/või tuimus või torkiv tunne sõrmedes, varvastes või suuümbruses ja/või krampihood, segasusseisund või teadvusekadu. Teie vere kaltsiumisisaldus võib olla liiga väike.

Neerukahjustus

Teatage oma arstile, kui teil on või on olnud tõsiseid probleeme neerudega, neerupuudulikkus või olete vajanud dialüüsravi, sest see võib suurendada vere väikese kaltsiumisisalduse tekkeriski, eriti kui te ei võta lisaks kaltsiumi.

Suuõõne, hammaste või lõualuu probleemid

Patsientidel, kes said Bomynta süsteid kasvajaga seotud seisundite raviks, on teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

On oluline püüda ennetada lõualuu osteonekroosi, mis võib olla valulik ja raskesti ravitav seisund. Lõualuu osteonekroosi tekkeriski vähendamiseks peate te rakendama teatud ettevaatusabinõusid:

- Enne ravi alustamist teatage oma arstile/meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui teil on mis tahes probleeme suu või hammastega. Arst peab teie ravi algust edasi lükkama, kui teil on hambaprotseduuride või suuõõne kirurgia järgselt suus paranemata haavad. Enne ravi alustamist Bomynta'ga võib teie arst soovitada teil käia hambaarsti juures kontrollis.
- Ravi ajal peate te pidevalt hoolitsema hea suuhügieeni eest ja käima regulaarselt hambaarsti juures kontrollis. Kui te kasutate hambaproteese, peate te veenduma, et need sobivad teile hästi.
- Kui te saate hambaravi või teile plaanitakse kirurgilist hambaravi (nt hamba väljatõmbamine), teatage hambaravist oma arstile ja rääkige oma hambaarstile, et teid ravitakse Bomynta'ga.
- Võtke viivitamatult ühendust oma arsti ja hambaarstiga, kui teil tekivad mis tahes probleemid suu või hammastega, nt hamba loksumine, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritis, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Lõualuu osteonekroosi tekkerisk võib olla suurem patsientidel, kes saavad keemiaravi ja/või kiiritusravi, võtavad kortikosteroide või angiogeneesi pärssivaid ravimeid (kasutatakse pahaloomulise kasvaja raviks), kellele tehakse kirurgilisi hambaraviprotseduure, kes ei käi regulaarselt hambaarsti juures, kellel on igemehaigus või kes suitsetavad.

Reieluu atüüpilised murrud

Ravi ajal Bomynta'ga on mõnedel inimestel tekkinud reieluu atüüpilised murrud. Võtke ühendust oma arstiga, kui teil tekib uus või ebatavaline valu puusa, kubeme või reie piirkonnas.

Vere suur kaltsiumisisaldus pärast Bomynta'ga ravi lõpetamist

Mõnel hiidrakulise luukasvajaga patsiendil on nädalaid kuni kuid pärast ravi lõpetamist täheldatud vere suurt kaltsiumisisaldust. Pärast Bomynta'ga ravi lõpetamist jälgib teie arst teid vere suure kaltsiumisisalduse nähtude ja sümptomite osas.

Lapsed ja noorukid

Bomynta't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta, välja arvatud hiidrakulise luukasvajaga noorukitel, kellel on luude kasvamine lõppenud. Bomynta kasutamist ei ole uuritud lastel ja noorukitel, kellel on mõni muu pahaloomuline kasvaja, mis on levinud luudesse.

Muud ravimid ja Bomynta

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid, sh ilma retseptita ostetud ravimeid. Eriti oluline on teatada oma arstile, kui teid ravitakse

- teise denosumabi sisaldava ravimiga,
- bisfosfonaadiga.

Bomynta't ei tohi kasutada koos teiste denosumabi sisaldavate ravimitega ega bisfosfonaatidega.

Rasedus ja imetamine

Bomynta't ei ole rasedatel uuritud. On tähtis öelda oma arstile, kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda. Bomynta't ei ole soovitatav kasutada, kui te olete rase. Rasestumisvõimelises eas naised peavad ravi ajal Bomynta'ga ja vähemalt 5 kuu jooksul pärast ravi lõppu Bomynta'ga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Palun teatage oma arstile, kui te rasestute ravi ajal Bomynta'ga või vähem kui 5 kuu jooksul pärast Bomynta'ga ravi lõppu.

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

Palun teatage oma arstile, kui te imetate ravi ajal Bomynta'ga. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Bomynta ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Bomynta sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 78 mg sorbitooli ühes süstlis.

Bomynta sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 120 mg annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bomynta sisaldab polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,17 mg polüsorbaat 20 ühes süstlis, mis vastab 0,10 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Bomynta't kasutada

Juhiseid Bomynta süstimiseks vt infolehe lõpus olevast lõigust.

Bomynta soovitatav annus on 120 mg, manustatuna üks kord iga 4 nädala järel ühekordse nahaaluse süstena (subkutaanselt). Te võite Bomynta süstliga süstida reie või kõhu piirkonda (välja arvatud 5 cm raadiuses ümber naba). Esmakordset endale süstimist Bomynta süstliga peab jälgima tervishoiutöötaja. Kui teile süstib Bomynta't keegi teine, võib ta süstida seda teile reie, kõhu või õlavarre väliskülje piirkonda. Tervishoiutöötaja peab teile või teie hooldajale õpetama süstetehnikaid. Kui teid ravitakse hiidrakulise luukasvaja tõttu, saate te täiendava annuse 1 nädal ja 2 nädalat pärast esimest annust.

Mitte loksutada.

Ravi ajal Bomynta'ga peate te võtma lisaks ka kaltsiumi ja D-vitamiini, välja arvatud juhul, kui teie veres on liiga palju kaltsiumi. Teie arst arutab seda teiega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Palun teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Bomynta'ga mõni järgmistest sümptomitest:

- lihasspasmid, -tõmbused, -krambid, tuimus või torkiv tunne sõrmedes, varvastes või suuümbruses ja/või krabihood, segasusseisund või teadvusekadu. Need võivad olla vere väikese kaltsiumisisalduse nähud. Vere väike kaltsiumisisaldus võib põhjustada ka muutusi südametöös, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks, ja see on nähtav elektrokardiogrammil (EKG).

Palun teatage viivitamatult oma arstile ja hambaarstile, kui teil tekib ravi ajal Bomynta'ga või pärast ravi lõpetamist mõni järgmistest sümptomitest:

- püsiv valu suuõõnes ja/või lõualuus, ja/või turse või mitteparanevad haavad suuõõnes või lõualuus, eritis, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba loksumine, kuna need võivad olla lõualuu luukoe kahjustuse nähud (osteonekroos).

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui 1 inimesel 10-st):

- luu-, liigese- ja/või lihasevalu, mis on mõnikord tugev,
- hingeldus,
- kõhulahtisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vere väike fosfaadisisaldus (hüpfosfateemia),
- hamba eemaldamine,
- rohke higistamine,
- kauglearenenud vähiga patsiendid: muud tüüpi vähi teke.

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

- vere suur kaltsiumisisaldus (hüperkaltseemia) hiidrakulise luukasvajaga patsientidel pärast ravi lõpetamist,
- uus või ebatavaline valu puusa, kubeme või reie piirkonnas (see võib olla reieluu murru varajane tundemärk),
- lööve, mis võib esineda nahal, või villid suus (lihhenoidne ravimilööve).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st):

- allergilised reaktsioonid (nt vilistav hingamine või hingamisraskus, näo, huulte, keele, kõri või teiste kehaosade turse, lööve, sügelus või nõgestõbi nahal). Harvadel juhtudel võivad allergilised reaktsioonid olla rasked.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- öelge oma arstile, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvainfektsioon. Need võivad olla kõrva luukahjustuse nähud.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Bomynta't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Enne süstimist võib süstli jätta külmkapist välja, et see soojeneks toatemperatuurini (kuni 25 °C). See muudab süstimise mugavamaks. Kui süstel on soojenenud toatemperatuurini (kuni 25 °C), tuleb see 30 päeva jooksul ära kasutada.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Bomynta sisaldab

- Toimeaine on denosumab. Üks süstel sisaldab 120 mg denosumabi 1,7 ml lahuses (vastab 70 mg/ml).
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, naatriumatsetaatrihüdraat, sorbitool (E420), polüsorbaat 20 (E432) ja süstevesi.

Kuidas Bomynta välja näeb ja pakendi sisu

Bomynta on süstelahus.

Bomynta on selge värvitu või kergelt kollane lahus, mis ei sisalda nähtavaid osakesi.

Üks pakend sisaldab ühte, kolme või nelja ühekordselt kasutatavat süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg von der Hoehe
Saksamaa

Tootja

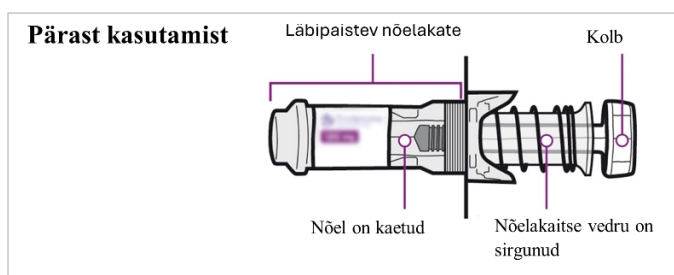
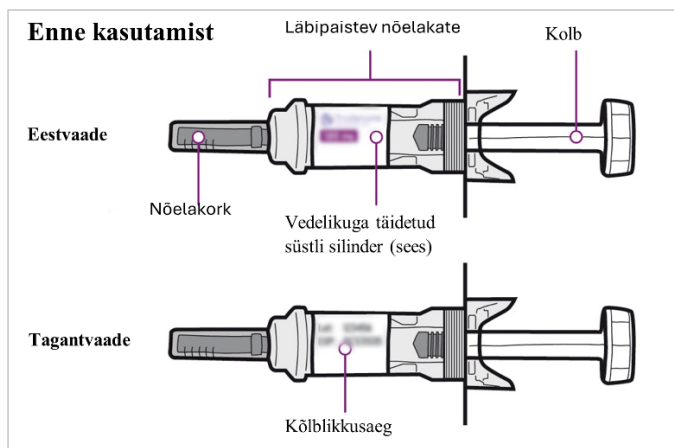
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

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

7. Kasutusjuhend

Osade tutvustus:



Enne kui kasutate automaatse nõelakaitsega Bomyntra süstlit, lugege läbi see oluline teave:

- On oluline, et te ei prooviks ennast ise süstida enne, kui olete saanud väljaõppe oma arstilt või tervishoiutöötajalt.
- Bomyntra't manustatakse süstena vahetult naha all asuvasse koesse (subkutaanne süste).
- **Ärge** eemaldage halli nõelakorki süstlilt enne, kui olete valmis süstima.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui karp on rikutud või kinnitus on katki.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on kukkunud kõvale pinnale. Võtke uus süstel ja pöörduge oma arsti või tervishoiutöötaja poole.
- **Ärge** püüdke vajutada süstli kolvivarrele enne süstimist.
- **Ärge** loksutage süstlit.
- **Tähtis:** hoidke süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Bomyntra süstli säilitamine

- Hoidke Bomyntra't külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, originaalkarbis. **Mitte** lasta külmuda.
- Enne süstimist võib Bomyntra't lasta originaalmahutis soojeneda toatemperatuurini kuni 25 °C. Selleks kulub 15...30 minutit. **Ärge** soojendage Bomyntra't ühelgi muul viisil.
- Pärast Bomyntra külmkapist väljavõtmist peab selle ära kasutama 30 **päeva** jooksul. Kui seda ei ole 30 päeva jooksul kasutatud, tuleb Bomyntra ära visata (hävitada).
- **Ärge** kasutage Bomyntra't pärast kõlblikkusaega, mis on trükitud etiketile.
- Hoidke Bomyntra't otsese valguse ja kuumuse eest kaitstult.

Kui teil on mis tahes küsimusi, pidage nõu oma arsti või tervishoiutöötajaga.

1. samm: pange kõik valmis

1.1. Koguge kokku vajalikud esemed

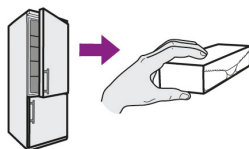
- Koguge süsteks vajalikud esemed puhtale hästi valgustatud tööpinnale (vt **joonis A**):
- alkoholilapid
- vati- või marlitups
- kleepplaaster
- teravate esemete konteiner (vt **4. samm „Visake oma süstel ära“**)



Joonis A

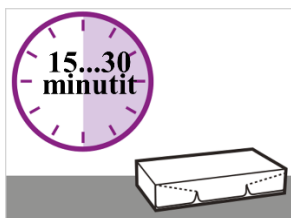
1.2. Oodake 15...30 minutit, et lasta süstlil soojeneda toatemperatuurini

Võtke karp külmkapist välja (vt **joonis B**) ja asetage see tasasele pinnale.



Joonis B

Laske sellel 15...30 minuti jooksul soojeneda toatemperatuurini (vt **joonis C**)



Joonis C

Ärge püüdke süstlit soojendada kuumaallikate, nt kuuma vee või mikrolaineahju abil.

Ärge jätke süstlit otsese päikesevalguse kätte.

Ärge loksutage süstlit

Hoidke süstlit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

1.3. Peske käed

Peske käed hoolikalt vee ja seebiga ning kuivatage need puhta rätiga (vt **joonis D**).



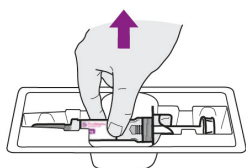
Joonis D

1.4. Võtke süstel aluselt

Võtke süstel kahe sõrme vahele läbipaistva nõelakaitse keskosast. Tõstke süstel otsesuunas üles ja aluselt välja (vt **joonis E**).

Ärge võtke kinni süstli kolvist.

Ärge võtke kinni nõelakorgist.

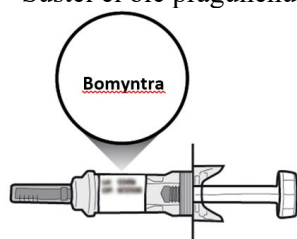


Joonis E

1.5. Kontrollige süstlit ja ravimit

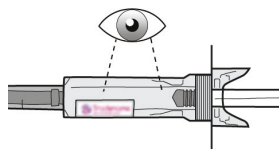
Kontrollige süstlit veendumaks, et:

- Etiketil on nimi Bomynta (vt **joonis F**).
- Etiketil olev kõlblikkusaeg ei ole möödas.
- Süstel ei ole pragunenud ega katki.



Joonis F

Kontrollige, et vedelikus ei ole nähtavaid osakesi ja et selle värv ei ole muutunud (vt **joonis G**).



Joonis G

Ärge kasutage süstlit, kui:

- Etiketil olev nimi ei ole Bomynta.
- Etiketil olev kõlblikkusaeg on möödas.
- Mis tahes osa näib pragunenud või katki.
- Nõelakork puudub või ei ole kindlalt peal.
- Ravim on hägune või sisaldab osakesi. See peab olema selge, värvitu kuni kergelt kollane lahus.

Kõigil neil juhtudel kasutage uut süstlit ja pöörduge oma arsti või tervishoiutöötaja poole.

2. samm: Valmistuge süstima

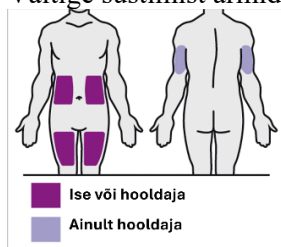
2.1. Valige süstekoht

Te võite ravimit süstida järgmistesse kohtadesse (vt **joonis H**):

- reie ülaosa
- kõht, välja arvatud 5 cm raadiuses ümber naba
- õlavarre väliskülj (kui süstite teist inimest)

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav või kõva.

Vältige süstimist armide või venitusarmide piirkonda



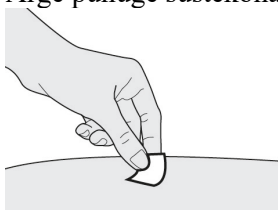
Joonis H

2.2. Puhastage süstekoht

Puhastage süstekoht alkoholilapiga (vt **joonis I**).

Laske nahal õhu käes kuivada.

Ärge puhuge süstekohale ega puudutage seda pärast puhastamist.



Joonis I

2.3. Eemaldage nõelakork

Tõmmake nõelakork ettevaatlikult otse ära suunaga endast eemale (vt **joonis J**). Nõelakorgi eemaldamiseks tuleb võib-olla rakendada veidi jõudu.

Ärge eemaldage nõelakorki süstlilt enne, kui olete valmis süstima.

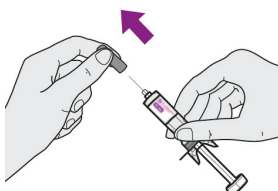
Ärge võtke kinni süstli kolvivarrest.

Ärge väänake ega painutage nõelakorki.

Visake (hävitage) nõelakork oma teravate esemete konteinerisse (vt **4. samm „Visake oma süstel ära“**).

Ärge pange nõelakorki süstlile tagasi.

Ärge puudutage nõela ega laske sellel puutuda ühegi pinna vastu, kui olete nõelakorgi eemaldanud.



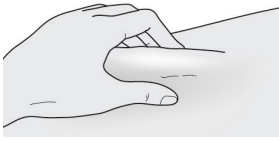
Joonis J

3. samm: Süstige ravim

3.1. Võtke nahk volti

Võtke süstekohal nahk volti, et moodustada kindel pind (vt **joonis K**).

Märkus: tähtis on hoida nahka voltis kogu süstimise kestel.

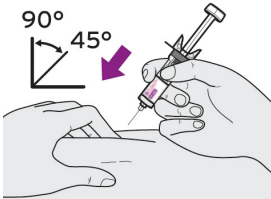


Joonis K

3.2. Sisestage nõel

Sisestage nõel kiire otsesuunas liigutusega nahavolti 45...90-kraadise nurga all (vt **joonis L**).

Ärge süstige lihasesse ega veresoonde.



Joonis L

3.3. Süstige

Vajutage aeglase ja ühtlase survega kolvile (vt **joonis M**), kuni seda ei saa enam edasi suruda ja te olete kogu vedeliku naha alla (subkutaanselt) süstinud (vt **joonis N**). te võite kuulda või tunda klõpsu.



Joonis M

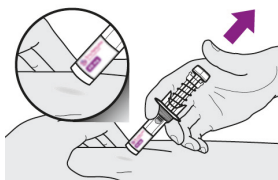


Joonis N

Ärge tõstke süstlit nahalt ära.

3.4. Vabastage kolb

Vabastage aeglaselt kolb ja laske nõelal nahast välja tulla sama nurga all, nagu selle sisestasite. Läbipaistev nõelakaitse katab turvaliselt nõela (vt **joonis O**).



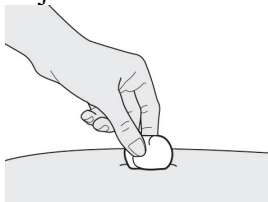
Joonis O

Ärge pange nõelakorki nõelale tagasi.

3.5. Korrastage süstekoht

Kui süstekohal on verd või vedelikku, vajutage vati- või marlitupsuga õrnalt nahale (vt **joonis P**).

Vajadusel võite kasutada kleepplaastrit.



Joonis P

Ärge hõõruge süstekohta.

4. samm: visake süstel ära

4.1. Hävitamine

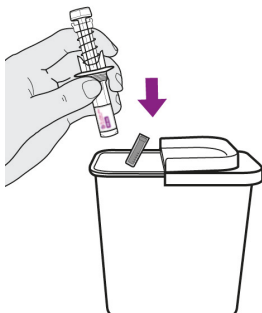
Visake kasutatud süstel ja nõelakork kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse (vt **joonis Q**).

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

Ärge kasutage süstlit korduvalt.

Ärge visake kasutatud süstleid majapidamisprügi hulka.

Ärge töödelge oma kasutatud teravate esemete konteinerit ümber.



Joonis Q

Hoidke Bomynta süstleid, teravate esemete konteinerit ja kõiki ravimeid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.