

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

Conexxence 60 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel sisaldab 60 mg denosumabi (*denosumabum*) 1 ml-s.

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

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 47 mg sorbitooli ühes ml lahuses.

Ravim sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 20 ühes ml lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis (süstevedelik).

Selge, värvitu kuni kergelt kollane lahus, mille pH on 5,2.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

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

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

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

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

Eakad patsiendid (≥ 65 -aastased)

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada (soovitused kaltsiumisisalduse jälgimiseks vt lõik 4.4).

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

Denosumabi ei tohi kasutada lastel vanuses < 18 aastat ohutusprobleemide tõttu, mis on seotud tõsise hüperkaltsëemia ning võimaliku luukasvu pärssimise ja hammaste mittelõikumisega (vt lõigud 4.4 ja 5.3). 2...17-aastaste laste kohta antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Subkutaanne.

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

Ravimipreparaadi kasutamise, käsitlemise ja hävitamise juhised on lõigus 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
Hüpokaltsëemia (vt lõik 4.4).

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

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

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpokaltsëemia

On tähtis teha kindlaks patsiendid, kellel on risk hüpokaltsëemia tekkeks. Hüpokaltsëemia tuleb korrigeerida piisava kaltsiumi ja D-vitamiini manustamisega enne ravi alustamist. Enne igat annust on soovitatav kliiniliselt kontrollida vere kaltsiumisisaldust ning hüpokaltsëemia soodumusega patsientidel kahe nädala jooksul pärast esimest annust. Kui mõnel patsiendil tekivad ravi ajal

võimalikule hüpokaltseemiale viitavad sümptomid (sümptomid vt lõik 4.8), peab mõõtma kaltsiumisisaldust. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teataksid hüpokaltseemiale viitavatest sümptomitest.

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

Samaaegne glükokortikoidravi on hüpokaltseemia täiendav riskitegur.

Neerukahjustus

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

Nahainfektsioonid

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

Lõualuu osteonekroos

Patsientidel, kellele manustati osteoporoosi raviks denosumabi, on harva teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suus paranemata lahtised pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi algust / uut ravikuuri edasi lükata. Kaasuvate riskiteguritega patsientidele soovitatakse enne ravi alustamist denosumabiga läbida hambaarsti kontroll koos preventiivse hambaraviga ning hinnata individuaalselt ravi 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 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 kuni seisundi paranemise ja kaasuvate riskitegurite minimeerimiseni.

Väliskuumekäigu osteonekroos

Denosumabiga seoses on teatatud väliskuumekäigu osteonekroosist. Väliskuumekäigu 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 väliskuumekäigu 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.

Pikaajaline antiresorptiivne ravi

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

Samaaegne ravi teiste denosumabi sisaldavate ravimitega

Denosumabiga ravitud patsiente ei tohi samaaegselt ravida teiste denosumabi sisaldavate ravimitega (luustikuga seotud haigusjuhtude ärahoidmiseks soliidtuumori luumetastaasidega täiskasvanutel).

Hüperkaltseemia lastel

Denosumabi ei tohi kasutada lastel (vanuses < 18 aastat). Teatatud on tõsisest hüperkaltseemiast. Mõnel kliinilises uuringus esinenud juhul tekkis tüsistusena äge neerukahjustus.

Hoiatused seoses abiainetega

Ravim sisaldab 47 mg sorbitooli ühes ml-s lahuses. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Ravim sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 20 ühes ml-s lahuses. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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. Katsed geneetiliselt modifitseeritud hiirtega, kelle RANKL oli geeni eemaldamise teel välja lülitatud (nn *knockout mouse*), viitavad, et RANKL-i (denosumabi toimekoht, vt lõik 5.1) puudumine võib mõjutada rinnanäärme kohanemist imetamiseks ja põhjustada laktatsioonihäireid sünnitusjärgselt (vt lõik 5.3). Rinnaga toitmise loobumine või ravist denosumabiga loobumine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu vastsündinule/imikule ja denosumabi 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

Ohutusprofiili kokkuvõte

Denosumabi kõige sagedamad kõrvaltoimed (esinevad rohkem kui ühel patsiendil kümnest) on lihaste ja luustiku valu ja valu jäsemetes. Denosumabiga ravitavatel patsientidel on täheldatud aeg-ajalt tselluliidijuhte, harva hüpokaltseemia, ülitundlikkuse, lõualuu osteonekroosi ja reieluu atüüpilise murru juhte (vt lõigud 4.4 ja 4.8 – valitud kõrvaltoimete kirjeldus).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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

Kõrvaltoimed (vt tabel 1) on kokkuleppeliselt klassifitseeritud alljärgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduste rühmas on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

MedDRA organsüsteemi klass	Esinemissageduse kategooria	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt	Kuseteede infektsioon Ülemiste hingamisteede infektsioon Divertikuliit ¹ Tselluliit ¹ Kõrvainfektsioon
Immuunsüsteemi häired	Harv Harv	Ülitundlikkus ravimi suhtes ¹ Anafülaktiline reaktsioon ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Hüpokaltseemia ¹
Närvisüsteemi häired	Sage	Ishias
Seedetrakti häired	Sage Sage	Kõhukinnisus Ebamugavustunne kõhus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage Sage Sage Aeg-ajalt Väga harv	Lööve Ekseem Alopeetsia Lihhenoidne ravimlööve ¹ Ülitundlikkusvaskuliit
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage Väga sage Harv Harv Teadmata	Valu jäsemes Lihaste ja luustiku valu ¹ Lõualuu osteonekroos ¹ Reieluu atüüpilised murrud ¹ Väliskulmekäigu osteonekroos ²

¹ Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

² Vt lõik 4.4.

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

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Kahes platseebokontrolliga III faasi uuringus menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel vähenes ligikaudu 0,05%-l patsientidest (2/4050) pärast denosumabi manustamist seerumi kaltsiumisisaldus (alla 1,88 mmol/l). Seerumi kaltsiumisisalduse vähenemisest (alla 1,88 mmol/l) ei teatatud ei kahes platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus hormoonablatsioonravi saavatel patsientidel ega ka platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus osteoporoosiga meespatsientidel.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud raske sümptomaatilise hüpokaltseemia juhtudest, valdavalt suurenenud hüpokaltseemiariskiga patsientidel, kes said ravi denosumabiga; enamik juhtudest tekkis esimestel ravi alguse nädalatel. Näited raske sümptomaatilise hüpokaltseemia kliinilistest ilmingutest on järgmised: QT-intervalli pikenemine, tetaania, epileptilised hood ja psüühilise seisundi häire (vt lõik 4.4). Denosumabi kliinilistes uuringutes olid hüpokaltseemia sümptomiteks paresteesiad või lihasjäikus, tõmbused, spasmid ja lihaskrambid.

Nahainfektsioonid

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli nahainfektsioonide üldine esinemissagedus platseebo- ja denosumabi rühmades sarnane järgmistes rühmades: menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel (platseebo: 1,2% (50/4041) versus denosumab: 1,5% (59/4050)); osteoporoosiga meestel (platseebo: 0,8% (1/120) versus denosumab: 0% (0/120)); hormoonablatsioonravi saavatel rinnanäärme- ja

eesnäärmevähiga patsientidel (platseebo: 1,7% (14/845) *versus* denosumab: 1,4% (12/860)). Hospitaliseerimiseni viinud nahainfektsioonidest teatati 0,1%-l (3/4041) platseebot saanud ja 0,4%-l (16/4050) denosumabi manustanud menopausijärgses eas osteoporoosiga naistest. Valdavalt oli tegemist tselluliidijuhtudega. Rinna- ja eesnäärmevähi uuringutes teatati nahareaktsioonidest tõsiste kõrvaltoimetena samavõrra platseebo (0,6%, 5/845) ja denosumabi rühmades (0,6%, 5/860).

Lõualuu osteonekroos

Osteoporoosi ning hormoonablatsioonravi saavate rinna- või eesnäärmevähi patsientide kliinilistes uuringutes, kus osales kokku 23 148 patsienti, teatati lõualuu osteonekroosist harva, 16 patsiendil (vt lõik 4.4).

Neist lõualuu osteonekroosi juhtudest kolmteist tekkis menopausijärgse osteoporoosiga naistel III faasi kliinilise uuringu jätku-uuringus, pärast kuni 10-aastast ravi denosumabiga. Lõualuu osteonekroosi esinemus oli denosumabiga ravi 3. aastal 0,04%, 5. aastal 0,06% ja 10. aastal 0,44%. Lõualuu osteonekroosi risk suurenes koos denosumabiga ravi kestusega.

Reieluu atüüpilised murrud

Osteoporoosi kliiniliste uuringute programmis teatati denosumabiga ravitud patsientidel reieluu atüüpilistest murdudest harva (vt lõik 4.4).

Divertikuliit

Ühes platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus täheldati androgeendeprivatsioonravi saanud eesnäärmevähiga patsientidel kõrvaltoimena sagedamini divertikuliiti kui platseeborühmas (1,2% denosumabi ja 0% platseeborühmas). Osteoporoosiga meestel või menopausijärgses eas naistel ja aromataasi inhibiitoriga ravitavatel metastaseerumata rinnavähiga naistel oli divertikuliidi esinemissagedus ravirühmades võrreldav.

Ravimiga seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Turuletulekujärgselt denosumabiga ravitud patsientidel on harva teatatud ravimiga seotud ülitundlikkusjuhtudest, sh lööbest, urtikaariast, näotursest, erüteemist ja anafülaktilistest reaktsioonidest.

Lihaste ja luustiku valu

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

Lihhenoidne ravimlööve

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

Teised erirühmad

Lapsed

Denosumabi ei tohi kasutada lastel (vanuses < 18 aastat). Teatatud on tõsisest hüperkaltseemiast (vt lõik 5.1). Mõnel kliinilises uuringus esinenud juhul tekkis tüsistusena äge neerukahjustus.

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes oli raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsravi saavatel patsientidel suurem risk hüpokaltseemia tekkeks, kui neile ei manustatud lisaks kaltsiumi. Raske neerukahjustusega või dialüüsravi saavatel patsientidel on oluline saada piisavalt kaltsiumi ja D-vitamiini (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo 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 (kumulatiivsed annused kuni 1080 mg 6 kuu vältel) ning täiendavaid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Immunogeensus

Denosumabiga ravi käigus võivad tekkida denosumabivastased antikehad. Ilmset seost antikehade tekkimise ning farmakokineetika, kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimete vahel ei ole täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus menopausijärgse osteoporoosiga naistel

Iga 6 kuu järel 3 aasta vältel manustatud denosumabi efektiivsust ja ohutust uuriti 7808-l menopausijärgses eas naisel (vanuses 60...91 aastat, kellest 23,6%-l oli olemasolev lülisambamurd), kelle luu mineraalainetihedus (LMT) oli lülisamba nimmeosas või kogu puusa kohta mõõdetud T-skoori lähteväärtusena vahemikus $-2,5...-4,0$ ning keskmine absoluutne 10 aasta tõenäosus suurema osteoporootilise murru tekkeks oli 18,60% (detsiilid: 7,9%...32,4%) ja puusapiirkonna murru tekkeks 7,22% (detsiilid: 1,4%...14,9%). Uuringusse ei kaasatud naisi, kelle muu haigus või ravi võis mõjutada luukudet. Naistele manustati iga päev lisaks kaltsiumi (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ).

Mõju lülisambamurdudele

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

Tabel 2. Denosumabi mõju uute lülisambamurdude tekkeriskile

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

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,0001$ – uuriv analüüs

Mõju puusapiirkonna murdudele

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

Üle 75-aastaste naiste *post-hoc* analüüsis täheldati denosumabi puhul suhtelise riski vähenemist 62% (absoluutse riski vähenemine 1,4%, $p < 0,01$).

Mõju kõikidele kliinilistele luumurdudele

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

Tabel 3. Denosumabi mõju kliiniliste murdude tekkeriskile 3 aasta vältel

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

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

⁺ Juhtude sagedus põhineb Kaplani-Meyeri hinnangul 3 aasta kohta.

¹ Hõlmab kliinilisi lülisamba ja mitte-lülisambamurde.

² Välja arvatud lülisamba, kolju, näo, alalõua, randme, sõrme- ja varbalülide murrud.

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

⁴ Hõlmab kliinilisi lülisamba, puusapiirkonna, küünarvarre ja õlavarreluu murde vastavalt WHO määratlusele.

Naistel reieluukaela LMT läheväärtusega $\leq -2,5$ vähendas denosumab mitte-lülisambamurdude riski (suhtelise riski vähenemine 35%, absoluutse riski vähenemine 4,1%, $p < 0,001$, uuriv analüüs).

Uute lülisamba-, puusapiirkonna ja mitte-lülisambamurdude tekkesagedus vähenes denosumabiga 3 aasta vältel ühetaoliselt, sõltumata 10-aastase murruriski läheväärtusest.

Mõju luu mineraalsele tihedusele

Denosumab suurendas platseeboga võrreldes olulisel määral LMT-d kõigis mõõtmiskohtades 1., 2. ja 3. aastal. Denosumab suurendas LMT-d 3 aasta vältel lülisamba nimmeosas 9,2%, kogu

puusapiirkonna kohta 6,0%, reieluu kaelas 4,8%, reieluu pööras 7,9%, kodarluu distaalses kolmandikus 3,5% ja kogu kehas 4,1% võrra (kõik $p < 0,0001$).

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

Menopausijärgse osteoporoosi ravi avatud jätku-uuring

Kokku 4550 naist (2343 patsienti denosumabi rühmas ja 2207 platseeborühmas), kellele ülalkirjeldatud olulise tähtsusega uuringus jäi manustamata mitte rohkem kui üks annus uuringuravimit ja kes osalesid 36. kuu uuringuviisil, nõustusid osalema 7-aastases rahvusvahelises mitmekeskuselises avatud kontrollrühmata jätku-uuringus, et hinnata denosumabi ohutust ja efektiivsust pikaajalisel ravil. Kõikidele jätku-uuringus osalenud naistele pidi manustama 60 mg denosumabi iga 6 kuu järel, samuti igapäevaselt kaltsiumi (vähemalt 1 g) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ). Jätaku-uuringu lõpetas kokku 2626 uuritavat (58% jätku-uuringusse kaasatud naistest, st 34% põhiuuringusse kaasatud naistest).

Patsientidel, keda raviti denosumabiga kuni 10 aastat, suurenes LMT põhiuuringueelse lähteväärtusega võrreldes lülisamba nimmeosas 21,7%, kogu puusapiirkonnas 9,2%, reieluu kaelas 9,0%, pööras 13,0% ja kodarluu distaalses kolmandikus 2,8% võrra. Lülisamba nimmeosa LMT keskmine T-skoor oli 10 aastat ravitud patsientidel uuringu lõpus $-1,3$.

Ohutuse tulemusnäitajana hinnati luumurdude esinemust, kuid luumurdude preventsiiooni efektiivsust ei saa hinnata ravikatkestuste suure arvu ja avatud meetodi tõttu. 10 aastaks denosumabiga ravile jäänud patsientidel ($n = 1278$) oli uute lülisamba- ja mitte-lülisambamurdude kumulatiivne esinemus vastavalt ligikaudu 6,8% ja 13,1%. Patsientidel, kes uuringu mis tahes põhjusel katkestasid, oli raviaegsete luumurdude määr suurem.

Kolmteist kinnitatud lõualuu osteonekroosi juhtu ja kaks kinnitatud reieluu atüüpilise murru juhtu tekkisid jätku-uuringu ajal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus osteoporoosiga meestel

Efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks manustati denosumabi 242 mehele vanuses 31...84 aastat iga 6 kuu järel 1 aasta jooksul. Uuringusse ei kaasatud isikuid, kelle eGFR oli < 30 ml/min/1,73 m². Kõikidele meestele manustati lisaks kaltsiumi (vähemalt 1000 mg ööpäevas) ja D-vitamiini (vähemalt 800 RÜ ööpäevas).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli lülisamba nimmeosa LMT protsentuaalne muutus; efektiivsust luumurdude suhtes ei hinnatud. Denosumab suurendas LMT-d 12. kuuks platseeboga võrreldes olulisel määral kõigis mõõtmiskohtades: 4,8% lülisamba nimmeosas, 2,0% kogu puusapiirkonnas, 2,2% reieluu kaelas, 2,3% reieluu pööras ja 0,9% kodarluu distaalses kolmandikus (kõik $p < 0,05$). Denosumab suurendas 1 aastaga lülisamba nimmeosa LMT-d lähteväärtusega võrreldes 94,7%-l meestest. LMT olulist suurenemist lülisamba nimmeosas, kogu puusapiirkonnas, reieluu kaelas ja reieluu pööras täheldati 6 kuu möödudes ($p < 0,0001$).

Luuhistoloogia menopausijärgse osteoporoosiga naistel ja osteoporoosiga meestel

Luuhistoloogiat hinnati 62-l menopausijärgses eas osteoporoosiga või väikese luumassiga naisel, kellel kas ei olnud osteoporoosi varem ravitud või kes läksid üle eelnevalt ravilt alendronaadiga 1...3-aastasele ravile denosumabiga. Viiskümmend üheksa naist osales luubiopsia alluuringus menopausijärgse osteoporoosiga naiste jätku-uuringu 24. kuul ($n = 41$) ja/või 84. kuul ($n = 22$). Luuhistoloogiat hinnati ka 17-l osteoporoosiga mehel pärast 1-aastast ravi denosumabiga. Luubiopsia tulemused näitasid normaalset luukoe struktuuri ja kvaliteeti ilma tõenditeta

mineralisatsioonidefektide, põimikulise luukoe ja luuüdi fibroosi kohta. Histomorfomeetria tulemused menopausijärgse osteoporoosiga naiste jätku-uuringus näitasid, et denosumabi antiresorptiivne toime, mõõdetuna aktivatsioonisageduse ja luukoe moodustumise määrana, on ajaliselt püsiv.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus androgeendeprivatsiooniga seotud luukaoga patsientidel

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

Denosumab suurendas 3. aastaks platseeboga võrreldes LMT-d oluliselt kõigis mõõtmiskohtades: lülisamba nimmeosas 7,9%, kogu puusapiirkonnas 5,7%, reieluu kaelas 4,9%, reieluu pööras 6,9%, kodarluu distaalses kolmandikus 6,9% ja kogu kehas 4,7% (kõik $p < 0,0001$). Prospektiivselt kavandatud uurivas analüüsis täheldati LMT olulist suurenemist lülisamba nimmeosas, kogu puusapiirkonnas, reieluu kaelas ja pööras 1 kuu möödudes esimesest annusest.

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus adjuvantravist aromataasi inhibiitoritega tuleneva luukaoga patsientidel

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

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

Süsteemse glükokortikoidraviga seotud luukao ravi

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

Uuriti kahte alampopulatsiooni: glükokortikoidravi ($\geq 7,5$ mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit ööpäevas ≥ 3 kuud enne uuringusse kaasamist; $n = 505$) jätkavat ja glükokortikoidravi ($\geq 7,5$ mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit ööpäevas < 3 kuud enne uuringusse kaasamist; $n = 290$) alustavat. Patsiendid randomiseeriti (1 : 1) saama kahe aasta vältel iga 6 kuu järel subkutaanselt 60 mg denosumabi või iga päev suukaudselt 5 mg risedronaati (aktiivne võrdlusravim). Patsiendid said igapäevase annuse kaltsiumilisandit (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 800 RÜ).

Mõju luu mineraalsele tihedusele (LMT)

Glükokortikoidravi jätkavas alampopulatsioonis andis denosumab lülisamba nimmeosa LMT suurendamisel parema tulemuse kui risedronaat nii esimesel aastal (denosumab 3,6%, risedronaat 2,0%; $p < 0,001$) kui ka teisel aastal (denosumab 4,5%, risedronaat 2,2%; $p < 0,001$).

Glükokortikoidravi alustavas alampopulatsioonis andis denosumab lülisamba nimmeosa LMT

suurendamisel parema tulemuse kui risedronaat nii esimesel aastal (denosumab 3,1%, risedronaat 0,8%; $p < 0,001$) kui ka teisel aastal (denosumab 4,6%, risedronaat 1,5%; $p < 0,001$).

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

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

Lapsed

2...17-aastastel *osteogenesis imperfecta*'ga (ebatäiuslik luuteke) lastel, kellest 52,3% olid meessoost ja 88,2% valgenahalised, viidi läbi üheharuline III faasi uuring, milles hinnati efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat. 153 uuritavale manustati 36 kuu jooksul iga 6 kuu järel subkutaanselt denosumabi annuses 1 mg/kg, maksimaalselt kuni 60 mg. 60 uuritavat viidi üle manustamisele iga 3 kuu järel.

Iga 3 kuu järel manustamise 12. kuul oli vähimruutude (LS) meetodil leitud keskmine (standardviga, SE) muutus lülisamba nimmeosa LMT Z-skooris võrreldes ravieelsega 1,01 (0,12).

Iga 6 kuu järel manustamise korral teatatud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid artralgia (45,8%), valu jäsemes (37,9%), seljavalu (32,7%) ja hüperkaltsiuria (32,0%). Hüperkaltsiemiast teatati nii iga 6 kuu järel (19%) kui ka iga 3 kuu järel (36,7%) manustamise korral. Hüperkaltsiemiast kui tõsisest kõrvaltoimest (13,3%) teatati iga 3 kuu järel manustamise korral.

Jätku-uuringus (N = 75) täheldati hüperkaltsiemiast (18,5%) tõsise kõrvaltoimena iga 3 kuu järel manustamise puhul.

Uuringud lõpetati enneaegselt eluohtlike kõrvaltoimete esinemise ja hüperkaltsiemia tõttu hospitaliseerimiste pärast (vt lõik 4.2).

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

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

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

Lineaarsus/mittelineaarsus

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

Neerukahjustus

Neerukahjustuse raskusaste ei mõjutanud denosumabi farmakokineetikat uuringus, milles osales 55 patsienti, kellel oli erineval tasemel neerufunktsioon, sh dialüüsravi saavad patsiendid.

Maksakahjustus

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

Lapsed

Denosumabi ei tohi kasutada lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Ebatüüpiliku luutekkega lastel (N = 153) läbi viidud III faasi uuringus täheldati kõigis vanuserühmades denosumabi maksimaalset kontsentratsiooni seerumis 10. päeval. Iga 3 kuu järel ja iga 6 kuu järel manustamise puhul olid denosumabi keskmised minimaalsed manustamiseelsed kontsentratsioonid seerumis 11...17-aastaste laste puhul suuremad ja 2...6-aastaste laste puhul kõige väiksemad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Denosumabi manustamine ühekordse ja korduvtoksilisuse uuringutes makaakidele annustes, millega kaasnes 100...150 korda suurem süsteemne saadavus kui inimesel soovitatava annuse puhul, ei mõjutanud südame-veresoonkonna füsioloogiat, isas- või emasloomade fertiilsust ega põhjustatud spetsiifilist toksilisust sihtorganitele.

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.

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

Loomkatses makaakidega tiinuse perioodil, mis ajaliselt vastab raseduse esimesele trimestrile, ei põhjustanud denosumabi annused, mille tulemuseks oli AUC põhjal 99 korda suurem süsteemne saadavus kui inimese annusega (60 mg iga 6 kuu järel), mingeid kahjustusi emasloomale ega lootele. Selles katses loote lümfisõlmi ei uuritud.

Teises loomkatses makaakidega, kellel kogu tiinuse vältel manustatud denosumabi süsteemne saadavus AUC põhjal ületas 119-kordselt inimese annust (60 mg iga 6 kuu järel), 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 reproduktsioonitoimete jaoks kindlaks tegemata. Luumuutused taandusid 6 kuu jooksul pärast sündi ja mõju hammaste lõikumisele puudus. Mõju lümfisõlmedele ja hambumushäired siiski püsisid ning ühel loomal täheldati mitmete kudede minimaalset või mõõdukat mineraliseerumist (seos raviga ei ole kindel). Puuduvad tõendid emaslooma sünnituseelse kahjustuse kohta; emasloomal tekkis kõrvaltoimeid sünnituse ajal harva. Emaslooma rinnanäärmete areng oli normaalne.

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

Geneetiliselt muundatud isastel hiirtel, kellel avaldus huRANKL (*knock-in mice*) ja kellel kutsuti esile läbiv koljuluu murd, aeglustas denosumabi manustamine kõhrkoe kadumist ja luumurru kalluse ümberkujunemist kontrollrühmaga võrreldes, kuid puudus kõrvalmõju biomehaanilisele tugevusele.

Väljalülitatud geenidega hiirtel (vt lõik 4.6), kellel puudus RANK või RANKL, täheldati kehakaalu vähenemist, aeglustunud luukasvu ja hammaste lõikumise puudumist. Vastsündinud rottidel põhjustas denosumabi sihtmärgiks oleva RANKL pärssimine Fc-valguga seondunud suures annuses osteoprotegeriiniga (OPG-Fc) luu kasvu ja hammaste lõikumise pärssimist. Selles mudelis olid need muutused osaliselt pöörduvad, kui RANKL inhibiitorite manustamine katkestati. Primaatidest noorloomadel, kellele manustati denosumabi kliinilist süsteemset saadavust 27 ja 150 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
Naatriumatsetaattrihüdraat
Sorbitool (E420)
Polüsorbaat 20 (E432)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida mahuti väliskarbis, valguse eest kaitstult.

Süstlit võib säilitada temperatuuril kuni 25 °C maksimaalselt ühekordse 30-päevase perioodi jooksul. Süstlit tuleb hoida valguse eest kaitstult ning see tuleb hävitada, kui seda ei ole ära kasutatud 30 päeva jooksul.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust I tüüpi klaasist ühekordselt kasutatavas fluoropolümeeriga kaetud elastomeerist kolvikorgiga süstlis, millel on roostevabast terasest 29G nõel ja jäik nõelakate. Süstel on varustatud passiivse nõelakaitsmega.

Pakendi suurus on 1 süstel (klaasist) koos nõelakaitsmega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Enne manustamist peab lahust kontrollima. Ärge süstige lahust, kui see sisaldab osakesi, on hägune või selle värv on muutunud.
- Mitte loksutada.
- Süstekoha ebamugavustunde vältimiseks laske süstlil enne süstimist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C) ja süstige aeglaselt.
- Süstige kogu süstli sisu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1954/01

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)

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama lõualuu osteonekroosi käsitleva patsiendi meeldetuletuskaardi rakendamise.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Conexxence 60 mg süstelahus süstlis
denosumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 60 mg denosumabi (60 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 süstlis

1 ühekordne süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Subkutaanne.

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/1/25/1954/01 1 ühekordselt kasutatav süstel

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Conexxence

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)

Conexxence 60 mg süstevedelik
denosumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

60 mg/ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Conexxence 60 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 meeldetuletuskaardi, mis sisaldab olulist ohutusteavet, mida peate teadma enne ravi alustamist ja ravi ajal Conexxence'iga.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Conexxence ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Conexxence'i kasutamist
3. Kuidas Conexxence'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Conexxence'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Conexxence ja milleks seda kasutatakse

Mis on Conexxence ja kuidas see toimib

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

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

Rinna- või eesnäärmevähiga patsientide raviks kasutatakse kirurgiat või ravimeid, mis peatavad östrogeeni või testosterooni tootmise ja võivad põhjustada ka luukadu. Luud muutuvad nõrgemaks ja murduvad kergemini.

Milleks Conexxence'i kasutatakse

Conexxence'iga ravitakse:

- osteoporoosi naistel pärast menopausi ja meestel, kellel on suurem risk luumurdude tekkeks, et vähendada lülisamba-, mitte-lülisamba- ja puusapiirkonna luumurdude riski;
- luukadu tulenevalt hormooni (testosteroon) sisalduse vähenemisest, mille põhjuseks on eesnäärmevähi kirurgiline või medikamentoosne ravi.

- luukadu tulenevalt pikaajalisest glükokortikoidravist patsientidel, kellel on suurenenud luumurdude risk.

2. Mida on vaja teada enne Conexxence'i kasutamist

Conexxence'i ei tohi kasutada

- kui teie vere kaltsiumisisaldus on väike (hüpokaltseemia).
- kui olete denosumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Conexxence'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal Conexxence'iga võib teil tekkida nahainfektsioon, mille sümptomiteks on paistes, punetav nahapiirkond, kõige tavalisemalt jala allosas, mis tundub kuum ja valulik (tselluliit) ja millega võivad kaasneda palavikusümptomid. Öelge viivitamatult oma arstile, kui teil tekib mõni nendest sümptomitest.

Ravi ajal Conexxence'iga peate te võtma lisaks ka kaltsiumi ja D-vitamiini. Teie arst arutab seda teiega.

Ravi ajal Conexxence'iga võib teie vere kaltsiumisisaldus olla väike. Palun teatage viivitamatult oma arstile, kui te märkate mõnda järgmistest sümptomitest: lihasspasmid, tõmbused või krampid ja/või tuimus või torkimistunne sõrmedes, varvastes või suu ümbruses ja/või epileptilised hood, segasusseisund või teadvusekaotus.

Öelge oma arstile, kui teil on või on kunagi olnud raske neeruhaigus, neerupuudulikkus või olete vajanud dialüüsravi või võtate ravimeid, mida nimetatakse glükokortikoidideks (nt prednisoloon või deksametasoon), mis võib suurendada riski, et teie vere kaltsiumisisaldus väheneb liiga palju, kui te ei võta kaltsiumilisandeid.

Suuõõne, hammaste või lõualuu probleemid

Patsientidel, kellele manustati Conexxence'i osteoporoosi raviks, on harva (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st) teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroosi risk suureneb pikaajalist ravi saavatel patsientidel (võib tekkida kuni 1 inimesel 200-st, keda ravitakse 10 aastat). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist. On oluline püüda ennetada lõualuu osteonekroosi, mis võib olla valulik ja raskesti ravitav seisund. Lõualuu osteonekroosi riski vähendamiseks rakendage järgmisi ettevaatusabinõusid.

Enne ravi alustamist teatage oma arstile või meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui:

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

Enne ravi alustamist Conexxence'iga 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 Conexxence'iga.

Teatage viivitamatult oma arstile ja hambaarstile, kui ravi ajal Conexxence'iga tekivad teil mis tahes probleemid suu või hammastega, nt hamba loksuma hakkamine, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritis, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi nähud.

Ebatüüpilised reieluumurrud

Mõnel Conexxence'iga ravitud patsiendil on tekkinud ebatüüpiline reieluumurd. Kui teil tekib esmakordne või ebaharilik valu puusa, kubeme või reie piirkonnas, võtke ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Conexxence'i ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Conexxence

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

Te ei tohi kasutada Conexxence'i koos mõne teise denosumabi sisaldava ravimiga.

Rasedus ja imetamine

Conexxence'i ei ole rasedatel uuritud. On tähtis öelda oma arstile, kui te olete rase, arvate, et võite olla rase või plaanite rasestuda. Conexxence'i ei ole soovitatav kasutada, kui te olete rase.

Rasestumisvõimelises eas naised peavad ravi ajal Conexxence'iga ja vähemalt 5 kuu jooksul pärast ravi lõppu Conexxence'iga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Palun teatage oma arstile, kui te rasestute ravi ajal Conexxence'iga või 5 kuu jooksul pärast Conexxence'iga ravi lõppu.

Ei ole teada, kas Conexxence 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 toitmisest või Conexxence'i kasutamisest, arvestades imetamise kasu lapsele ja Conexxence'i kasu emale.

Palun teatage oma arstile, kui te imetate ravi ajal Conexxence'iga.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Conexxence sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 47 mg sorbitooli ühes ml-s lahuses.

Conexxence sisaldab naatriumi

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

Conexxence sisaldab polüsorbaat 20

Ravim sisaldab 0,1 mg polüsorbaat 20 ühes süstlis, mis vastab 0,1 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Conexxence'i kasutada

Soovitav annus on üks 60 mg süstel manustatuna üks kord iga 6 kuu järel ühe nahaaluse süstena (subkutaanselt). Parimad süstekohad on reite ülaosa ja kõht. Teie hooldaja võib süstida ka õlavarre välisküljele. Küsige arstilt oma järgmise võimaliku süste kuupäev.

Ravi ajal Conexxence'iga peate te võtma lisaks ka kaltsiumi ja D-vitamiini. Teie arst arutab seda teiega.

Teie arst võib otsustada, et parim on, kui te süstite Conexxence'i ise või kui seda teeb teie hooldaja. Teie arst või tervishoiuteenuse osutaja näitab teile või teie hooldajale, kuidas Conexxence'i kasutada. Juhiseid Conexxence'i kasutamiseks lugege käesoleva infolehe lõpust.

Mitte loksutada.

Kui te unustate Conexxence'i kasutada

Kui Conexxence'i annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Järgnevad süsted tuleb teha iga 6 kuu järel alates viimase süste kuupäevast.

Kui te lõpetate Conexxence'i kasutamise

Et saada ravist luumurruriski vähendamiseks enim kasu, on tähtis kasutada Conexxence'i niikaua, kui arst on määranud. Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Conexxence'iga ravitud patsientidel võib aeg-ajalt tekkida nahainfektsioon (valdavalt tselluliit).

Teatage viivitamatult oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Conexxence'iga mõni järgmistest sümptomitest: paistes, punetav nahapiirkond tavaliselt sääre alumises osas, mis tundub kuum ja hell, kaasnedavad võivad palavikusümptomid.

Conexxence'iga ravitud patsientidel võib harva tekkida valu suus ja/või lõualuus, turse või mitteparanevad haavandid suus või lõualuus, eritis, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba loksuma hakkamine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse (osteonekroos) nähud. **Teatage viivitamatult oma arstile ja hambaarstile**, kui teil tekivad sellised sümptomid ravi ajal Conexxence'iga või pärast ravi lõpetamist.

Conexxence'iga ravitud patsientidel võib harva esineda vere väikest kaltsiumisisaldust (hüpokaltseemia). Sümptomiteks on spasmid, tõmbused või krampid lihastes ja/või tundetus või torkimistunne sõrmedes, varvastes või suu ümbruses ja/või krampihood, segasusseisund või teadvusekaotus. Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta, **teatage sellest viivitamatult oma arstile**. Vere väike kaltsiumisisaldus võib põhjustada ka muutusi südame töö, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks ja see on nähtav elektrokardiogrammil (EKG).

Conexxence'iga ravitud patsientidel võivad harva tekkida ebatüüpilised reieluumurrud. **Võtke ühendust oma arstiga**, kui teil tekib esmakordne või ebaharilik valu puusa, kubeme või reie piirkonnas, sest see võib olla võimaliku reieluumurru varajane ilming.

Conexxence'iga ravitavatel patsientidel võivad harva tekkida allergilised reaktsioonid. Sümptomid on muu hulgas näo, huulte, keele, kõri või teiste kehapiirkondade turse; lööve, sügelus või nõgestõbi nahal; hingeldus või vilistav hingamine. **Palun teatage oma arstile**, kui teil tekib mõni nendest sümptomitest ravi ajal Conexxence'iga.

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

- luu-, liigese- ja/või lihasevalu, mis on mõnikord tugev;
- käe- või jalavalu (valu jäsemes).

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

- valulik urineerimine, sage urineerimine, veri uriinis, võimetus urineerimist tagasi hoida;
- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- valu, surina- või tuimustunne, mis kandub mööda jalga allapoole (ishias);
- kõhukinnisus;
- ebamugavustunne kõhus;
- lööve;
- naha sügelus, punetus ja/või kuivus (ekseem);
- juuste väljalangemine (alopecia).

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

- palavik, oksendamine, valu või ebamugavustunne kõhus (divertikuliit);
- kõrvainfektsioon;
- lööve, mis võib esineda nahal, või villid suus (lihhenoidne ravimilööve).

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000-st):

- allergiline reaktsioon, mis võib kahjustada peamiselt naha veresooni (nt lillad või punakaspruunid laigud, nõgestõbi või nahahaavandid) (ülitundlikkusvaskuliit).

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 sümptomid.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Conexxence'i 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 mahuti väliskarbis, valguse eest kaitstult.

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

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 Conexxence sisaldab

- Toimeaine on denosumab. Üks 1 ml süstel sisaldab 60 mg denosumabi (60 mg/ml).
- Teised koostisosad on jää-äädikhape, naatriumatsetaattrihüdraat, sorbitool (E420), polüsorbaat 20 (E432) ja süstevesi.

Kuidas Conexxence välja näeb ja pakendi sisu

Conexxence on selge värvitu kuni kergelt kollane süstelahus, mis tarnitakse süstimisvalmis süstli sees. Üks pakend sisaldab ühte süstlit koos nõelakaitsmega.

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

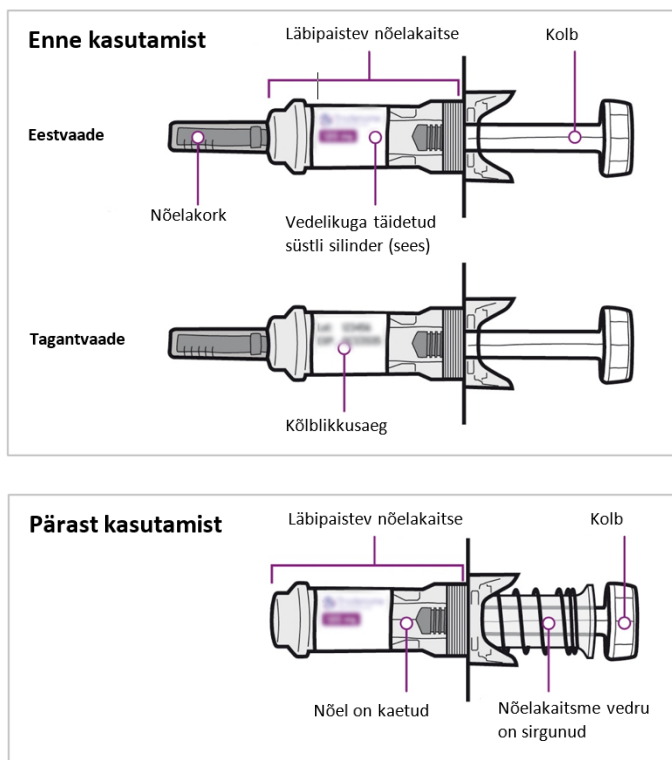
Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

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

7. Kasutusjuhend

Osade tutvustus:



Enne kui kasutate automaatse nõelakaitsemega Conexxence'i süstlit, lugege läbi see oluline teave:

- On oluline, et te ei prooviks ennast ise süstida enne, kui olete saanud väljaõppe oma arstilt või tervishoiutöötajalt.
- Conexxence'i 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.

Conexxence'i süstli säilitamine

- Hoidke Conexxence'i külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, originaalkarbis. **Mitte** lasta külmuda.
- Enne süstimist võib Conexxence'il lasta originaalmahutis soojeneda toatemperatuurini kuni 25 °C. Selleks kulub 15...30 minutit. **Ärge** soojendage Conexxence'i ühelgi muul viisil.
- Pärast Conexxence'i külmkapist väljavõtmist peab selle ära kasutama **30 päeva** jooksul. Kui seda ei ole kasutatud 30 päeva jooksul, tuleb Conexxence ära visata (hävitada).
- **Ärge** kasutage Conexxence'i pärast kõlblikusaega, mis on trükitud etiketile.
- Hoidke Conexxence'i otsese valguse ja kuumuse eest kaitstult.

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

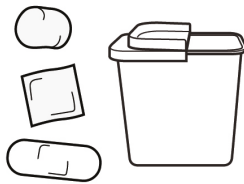
1. samm: pange kõik valmis

1.1. Koguge kokku vajalikud esemed

Koguge süsteks vajalikud esemed puhtale hästi valgustatud tööpinnale (vt **joonis A**):

- alkoholilapid
- vati- või marlitups

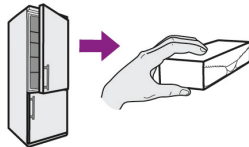
- kleeplaaster
- teravate esemete konteiner (vt 4. samm „Visake oma süstel ära“)



Joonis A

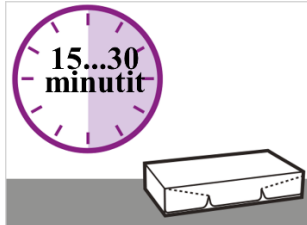
1.2. Oodake 15...30 minutit, et lasta süstlil soojeneda toatemperatuurini

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 rätikuga (vt **joonis D**).



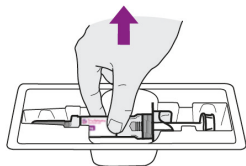
Joonis D

1.4. Võtke süstel aluselt

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

Ärge võtke kinni süstli kolvist.

Ärge võtke kinni nõelakorgist.

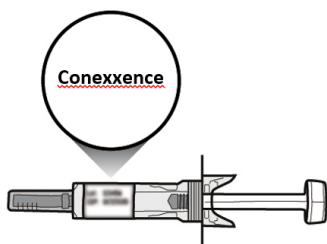


Joonis E

1.5. Kontrollige süstlit ja ravimit

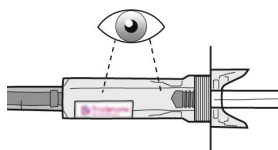
Kontrollige süstlit veendumaks, et:

- Etiketil on nimi Conexxence (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 Conexxence.
- 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

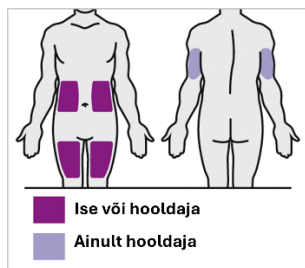
2.1. Valige süstekoht

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

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

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

Vältige süstimist armide või venitusarmide piirkonda



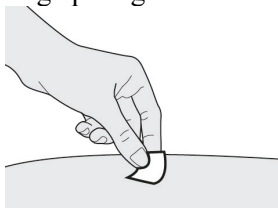
Joonis H

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.

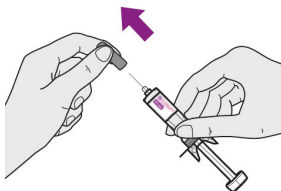
Ärge võtke kinni süstli kolvivarrest.

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.

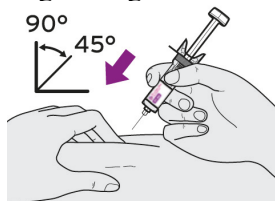


Joonis K

3.2. Sisestage nõel

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

Ärge süstige lihasesse ega veresoonde.



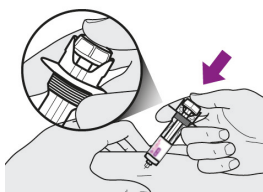
Joonis L

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

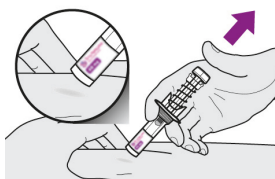


Joonis N

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**).



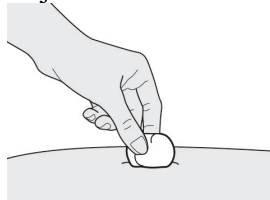
Joonis O

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

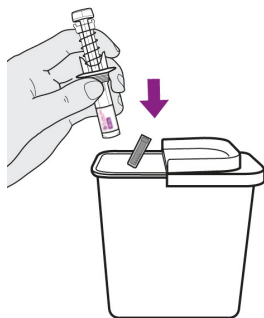
Visake kasutatud süstel ja nõelakork kohe pärast kasutamist teravate esemete konteinerisse (vt **joonis Q**).

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 Conexxence'i süstleid, teravate esemete konteinerit ja kõiki ravimeid laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.