

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

Enwylma 120 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga viaal sisaldab 120 mg denosumabi 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

Üks viaal sisaldab 78 mg sorbitooli (E 420) ja 0,17 mg polüsorbaat 20 (E 432).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge, värvitu kuni kergelt kollane lahus, mis võib sisaldada poolläbipaistvaid kuni valgeid valguliste osakeste jääke.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Luustikuga seotud juhtude (patoloogilised luumurrud, luude kiiritus, seljaaju kompressioon või luukirurgia) ärahoidmine luukoosse 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 haigusseisundi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enwylma't tohib manustada ainult tervishoiutöötaja vastutusel.

Annustamine

Kõikidele patsientidele tuleb manustada täiendavalt 500 mg kaltsiumi ja 400 RÜ D-vitamiini ööpäevas, v.a hüperkaltsemia korral (vt lõik 4.4).

Patsientidele, kes saavad ravi Enwylma'ga, tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meespea.

Luustikuga seotud tüsistuste ennetamine luukoesse levinud kauglearenenud pahaloomuliste kasvajatega täiskasvanutel

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

Hiidrakuline luukasvaja

Enwylma 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 tagasilöögiilmingu tekkele pärast ravi lõpetamist.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõigud 4.4, soovitused kaltsiumitaseme jälgimiseks, 4.8 ja 5.2).

Maksakahjustus

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

Eakad patsiendid (vanuses ≥ 65 a)

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

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

Enwylma't ei soovitata lastele (vanuses < 18 a), 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 haigusseisundi: annustamine on sama nagu täiskasvanute puhul.

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.

Enwylma 120 mg/1,7 ml lahus ühekordselt kasutatavas viaalis

120 mg/1,7 ml lahust viaalis tohib manustada üksnes tervishoiutöötaja.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Raske, ravimata hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

Paranemata vigastused suuõõnes pärast hambaravi või 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 nõutav kõikidel patsientidel, v.a hüperkaltseemia olemasolul (vt lõik 4.2).

Hüpokaltseemia

Enne ravi alustamist denosumabiga tuleb hüpokaltseemia korrigeerida. Hüpokaltseemia võib tekkida igal ajal ravi vältel denosumabiga. Kaltsiumitaset tuleb kontrollida (i) enne denosumabi esimest annust, (ii) kahe nädala jooksul pärast esimest annust, (iii) hüpokaltseemia sümptomite kahtluse korral (vt lõik 4.8 sümptomite kohta). Täiendav kaltsiumitaseme jälgimine ravi ajal on vajalik hüpokaltseemia ohuteguritega patsientidel või kui see on vajalik tulenevalt patsiendi kliinilisest seisundist.

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

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

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsraivil olevatel patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks. Oht hüpokaltseemia tekkeks koos kaasuva kõrvalkilpnäärme hormoonide taseme tõusuga suureneb koos neerukahjustuse süvenemisega. Selliste patsientide puhul on eriti oluline kaltsiumitaseme regulaarne jälgimine.

Lõualuu osteonekroos

Denosumabiga ravitavatel 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 hammaste arstlik kontroll koos preventiivse hambaraviga ning individuaalse kasu ja riski hindamine.

Hinnates lõualuu osteonekroosi riski patsiendil, tuleb arvestada järgnevate ohuteguritega:

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

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

Patsientidele, kellel tekkis 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 ohutegurite leevendamiseni.

Väliskuulmekäigu osteonekroos

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

Reieluu atüüpilised murrud

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

Ravi lõpetamisele järgnev hüperkaltseemia hüdrakulise luukasvajaga patsientidel ja kasvava luustikuga patsientidel

Nädalaid kuni kuid pärast ravi lõpetamist on denosumabiga ravitud hüdrakulise luukasvajaga patsientidel teatatud kliiniliselt olulisest hüperkaltseemiast, mis nõuab haiglaravi ning mille tüsistusena on tekkinud äge neerupuudulikkus.

Pärast ravi lõpetamist tuleb patsientidel jälgida hüperkaltseemia nähte ja sümptomeid; kaalutlege seerumi kaltsiumisisalduse regulaarset mõõtmist ning hinnake, kas patsiendil on vaja täiendavalt manustada kaltsiumit ja D-vitamiini (vt lõik 4.8).

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

Muud

Denosumabiga ravitavaid patsiente ei tohi samaaegselt ravida teiste ravimitega, mis sisaldavad denosumabi (osteoporoosi näidustusel).

Denosumabiga ravitavaid patsiente ei tohi samaaegselt ravida bisfosfonaatidega.

Hiidrakulise luukasvaja mutumist pahaloomuliseks või progresseerumist metastaatiliseks haiguseks esineb harva ja see on teadaolev oht hiidrakulise luukasvajaga patsientidel. Patsiente tuleb jälgida pahaloomulisuse radioloogiliste ilmingute, uute röntgenoloogiliselt mittekontrastsete kollete ja osteolüüsi suhtes. Olemasolevad kliinilised andmed ei viita maligniseerumissohu suurenemisele denosumabiga ravitud hiidrakulise luukasvajaga patsientidel.

Abiained

Ravim sisaldab 0,17 mg polüsorbaat 20 (E 432) ühes viaalis. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Seda tuleb arvestada teadaolevate allergiatega patsientide puhul.

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

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 denosumabi tasakaalukontsentratsiooni ja farmakodünaamikat (kreatiniinile kohaldatud N-telopeptiid uriinis, uNTx/Cr) kliiniliselt olulisel määral.

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).

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

Imetamine

Ei ole teada, kas denosumab eritub rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Katsed väljalülitatud geenidega hiirtel viitavad, et RANKL puudumine raseduse ajal võib mõjutada rinnanäärme küpsemist, mis põhjustab laktatsioonikahjustust sünnijärgselt (vt lõik 5.3). Otsus loobuda imetamisest või ravist denosumabiga tuleb teha, lähtudes rinnapiimaga toitmise kasust vastsündinule/imikule ja ravi kasust emale.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Enwylma ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Üldine ohutusprofiil on ühetaoline kõikidel denosumabi ametlikult kinnitatud näidustustel.

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 sagedasem denosumabi kõrvaltoime on lihaste ja luustiku valu. Denosumabiga ravitavatel patsientidel on sageli täheldatud lõualuu osteonekroosi juhte (vt lõigud 4.4 ja 4.8 – valitud kõrvaltoimete kirjeldus).

Kõrvaltoimete tabel

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

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

MedDRA organsüsteem	Esinemissagedus	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
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Hüpokaltseemia ^{1,2}
	Sage	Hüpfosfateemia
	Aeg-ajalt	Ravi lõpetamisele järgnev hüperkaltseemia hiidrakulise luukasvaja patsientidel ³
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Düspnoe
Seedetrakti häired	Väga sage	Diarröa
	Sage	Hamba väljatõmbamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Hüperhidroos
	Aeg-ajalt	Lihhenoidne ravimlööve ¹
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 alalõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“

² Vt alalõik „Teised erirühmad“

³ Vt lõik 4.4

⁴ Klassiefekt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Luukoe juhtude ärahoidmise kliinilistes uuringutes täheldati hüpokaltseemiat sagedamini denosumabiga kui zoledroonhappega ravitud patsientidel.

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. raskusastmega langus tekkis 1,4%-l denosumabiga ravitud patsientidest ja 0,6%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest. Seerumi kaltsiumisisalduse 4. raskusastmega langus tekkis 0,4%-l denosumabiga ravitud patsientidest ja 0,1%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest.

Kolmes aktiivkontrolliga III faasi uuringus luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidega teatati hüpokaltseemiast 9,6%-l denosumabiga ravitud patsientidest ja 5,0%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest.

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

Kahes II faasi, kontrollrühmata kliinilises uuringus hiidrakulise luukasvaja patsientidega teatati hüpokaltseemiast 5,7%-l patsientidest. Ühtki kõrvalnähtu ei hinnatud tõsiseks.

Turuletulekujärgselt on teatatud raskest sümptomaatilise hüpokaltseemiast (kaasa arvatud fataalsed juhud), mis enamikul juhtudest tekkis esimestel nädalatel ravi alguses. Raske sümptomaatilise hüpokaltseemia kliinilise avaldumise näited on järgnevad: QT-intervalli pikenemine, tetaania, epileptilised hood 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 patsientidel. Lõualuu osteonekroosi suurimat tekkesagedust täheldati hulgimüeloomiga patsientide III faasi uuringus. Selle uuringu topeptipimeda ravifaasi jooksul leidis lõualuu osteonekroos kinnitust 5,9%-l denosumabiga ravitud patsientidest (ravi mediaanne aeg 19,4 kuud, vahemik 1...52) ja 3,2%-l zoledroonhappega ravitud patsientidest. Pärast selle uuringu topeptipimeda ravifaasi lõppu oli kinnitust leidnud lõualuu osteonekroosi tekkesagedus kohandatuna patsiendiaasta suhtes denosumabi rühmas (ravi mediaanne aeg 19,4 kuud, vahemik 1...52) esimesel raviaastal 2,0, teisel aastal 5,0 ja seejärel 4,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta. Mediaanne aeg lõualuu osteonekroosi tekkeni oli 18,7 kuud (vahemik: 1...44).

Kolmes aktiivkontrolliga III faasi uuringus luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvaja patsientidega leidis esimeses 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.

Rinnanäärme- 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 rinnanäärme- ja eesnäärmevähiga patsientidest.

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

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

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

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 mediaanarv oli 34; vahemik 4...116). Uuringu lõpus oli uuringus osalemise mediaanne aeg koos ohutuse järelkontrolli faasiga 60,9 kuud (vahemik 0...112,6). Kinnitust leidnud lõualuu osteonekroosi tekkesagedus patsiendiaasta kohta kõigi aastate jooksul oli 1,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta (0,2 juhtu 100 patsiendiaasta kohta esimesel ravიაastal, 1,5 teisel aastal, 1,8 kolmandal aastal, 2,1 neljandal aastal, 1,4 viiendal aastal ja 2,2 edaspidi). Mediaanne aeg lõualuu osteonekroosi tekkeni oli 41 kuud (vahemik: 11...96).

Uuring 7 tehti, et jätkata uuringus 6 ravitud hiidrakulise luukasvajaga patsientide jälgimist veel 5 või enama lisa-aasta jooksul. Lõualuu osteonekroosist teatati 6 patsiendil (11,8%) 51-st ravimiga kokku puutunud patsiendist, kelle koguanuse mediaan oli 42 denosumabi annust. Kolm neist lõualuu osteonekroosi juhtudest olid meditsiiniliselt kinnitatud.

Ravimiga seotud ülitundlikkusreaktsioonid

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

Reieluu atüüpilised murrud

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

Hiidrakulise luukasvaja kliiniliste uuringute programmis on denosumabiga ravitud patsientidel sageli teatatud reieluu atüüpilistest murdudest. Uuringus 6 oli hiidrakulise luukasvajaga patsientidel kinnitatud reieluu atüüpiliste murdude esinemissagedus 0,95% (5/526). Jätku-uuringus 7 oli denosumabi saanud patsientidel kinnitatud reieluu atüüpiliste murdude esinemissagedus 3,9% (2/51).

Lihaste ja luustiku valu

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

Uus primaarne pahaloomuline kasvaja

Neljas aktiivse võrdlusravimi rühmaga III faasi kliinilises uuringus, milles osalesid luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsiendid, teatati esimestes topeltpimeda menetlusega ravifaasides uuest primaarsest pahaloomulisest kasvajast 3691-st denosumabiga ravitud patsiendist 54 (1,5%) patsiendil (ravi mediaanne aeg 13,8 kuud, vahemik: 1,0...51,7) ja 3688-st zoledroonhappega ravitud patsiendist 33 patsiendil (0,9%) (ravi mediaanne aeg 12,9 kuud, vahemik: 1,0...50,8).

Kumulatiivhaigestumus ühes aastas oli 1,1% denosumabi puhul ja 0,6% zoledroonhappe puhul.

Raviga seotud mustrit individuaalsete kasvajate või kasvajarühmadega seoses ei täheldatud.

Hiidrakulise luukasvajaga patsientidel oli uuringus 6 uute pahaloomuliste kasvajate, sealhulgas luu ja luuväliste pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus 3,8% (20/526). Jätku-uuringus 7 oli denosumabi saanud patsientidel nende esinemissagedus 11,8% (6/51).

Lihhenoidne ravimlööve

Turuletulekujärgselt on teatatud lihhenoidse ravimlööbe (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 hüperkaltseemiast lastel (vt lõik 4.4).

Teised erirühmad

Neerukahjustus

Kliinilises uuringus kaugelearenemata kasvajaga patsientidega, kellel oli raske neerukahjustus (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või kes said dialüüsravi, oli suurem oht hüpokaltseemia tekkeks, kui kaltsiumi täiendavalt ei manustatud. Hüpokaltseemia oht ravi ajal denosumabiga suureneb koos neerukahjustuse süvenemisega. Kliinilises uuringus kaugelearenemata kasvajaga patsientidega tekkis hüpokaltseemia vaatamata kaltsiumi täiendavale manustamisele 19%-l raske neerukahjustusega patsientidest (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja 63%-l dialüüsravi saavatest patsientidest. Kliiniliselt olulise hüpokaltseemia üldine tekkesagedus oli 9%.

Denosumabiga ravitavatel raske neerukahjustusega või dialüüsravi saavatel patsientidel on täheldatud kaasuvana kõrvalkilpnäärmehormoonide taseme tõusu. Neerukahjustusega patsientide puhul on eriti oluline kaltsiumi ja D-vitamiini piisav manustamine ja kaltsiumitaseme 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

Puudub kogemus üleannustamisest kliinilistes uuringutes. Kliinilistes uuringutes on denosumabi manustatud annuses kuni 180 mg iga 4 nädala järel ja 120 mg nädalas 3 nädalat.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Enwylma on sarnane bioloogiliselt 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 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 vastasmõju tekke, mille tulemuseks on osteoklastide arvu ja talitluse langus ning seeläbi luukoe resorptsiooni ja kasvajat tingitud luukoe lagunemise vähenemine.

Hiidrakulisi luukasvajaid iseloomustab RANK-ligandi avaldumine kasvajalistel stroomarakkudel ning RANK-retseptori avaldumine osteoklastilaadsetel hiidrakkudel. Hiidrakulise luukasvajaga patsientidel seondub denosumab RANK-ligandiga, vähendades oluliselt osteoklastilaadseid hiidrakke või elimineerides need. Seeläbi väheneb osteolüüs ning proliferatiivne kasvajaastrooma asendub mitteproliferatiivse, diferentseerunud, tihedakoelise luuga.

Farmakodünaamilised toimed

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

Immunogeensus

Ravi ajal denosumamiga võivad tekkida denosumabivastased antikehad. Antikehade tekke seost farmakokineetika, kliinilise ravivastuse või kõrvaltoimetega ei ole täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus soliidtuumori luumetastaasidega patsientidel

Kolmes randomiseeritud, topeltpimeetodil teostatud, aktiivkontrolliga uuringus võrreldi denosumabi (120 mg *s.c.* iga 4 nädala järel) ja zoledroonhappe (4 mg iga 4 nädala järel) efektiivsust ja ohutust eelnevalt intravenoosselt manustatavate bisfosfonaatidega ravimata patsientidel, kellel oli luukoesse levinud pahaloomuline kasvaja: rinnavähiga täiskasvanud (1. uuring), teised soliidtuumorid või hulgimüeloom (2. uuring) ja kastratsioonresistentne eesnäärmevähk (3. uuring). Neis aktiivse võrdlusravimi rühmaga kliinilistes uuringutes hinnati ohutust 5 931 patsiendil. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli varasemalt olnud lõualuu osteonekroos või osteomüeliit, aktiivne kirurgilist ravi vajav hammaste või lõualuu haigusseisund, kes ei olnud paranenud pärast suu või hammaste kirurgilist ravi või kellel plaaniti invasiivset hambaravi. Esmase ja teise tulemusnäitajana hinnati ühe või enama luustikuga seotud haigusjuhu teket. Uuringutes, mis tõendasid denosumabi paremust zoledroonhappega võrreldes, pakuti patsientidele eelnevalt kindlaksmääratud avatud 2-aastast jätkuravi faasi denosumabiga. Luustikuga seotud juht oli määratletud ühena järgnevatest: patoloogiline luumurd (selgroos või mujal), luukoe kiiritusravi (k.a radioisotoopide kasutamine), luukirurgia või seljaaju kompressioon.

Denosumab vähendas luustikuga seotud haigusjuhu tekkeriski ning mitme (esmane ja järgnevad) luustikuga seotud haigusjuhu tekkeriski soliidtuumori luumetastaasidega patsientidel (vt tabel 2).

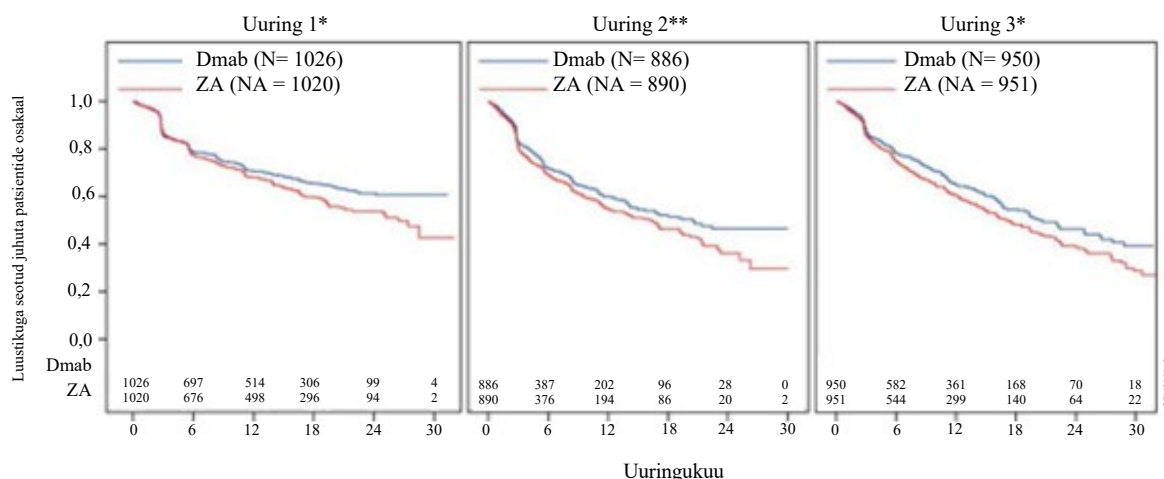
Tabel 2. Efektiivsustulemused luukoosse levinud kaugelearenenud pahaloolumulise kasvajaga patsientidel

	1. uuring rinnavähk		2. uuring teised soliidtuumorid** või hulgimüeloom		3. uuring eesnäärmevähk		Kombineeritud tulemused kaugelearenenud vähi korral	
	denosumab	zoledroon- hape	denosumab	zoledroon- hape	denosumab	zoledroon- hape	denosumab	zoledroon- hape
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Esimene luustikuga seotud juht								
Mediaanne aeg (kuud)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Mediaanse aja 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	
Mitte-halvemuse / 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 haigusjuht*								
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 haigestumusmäär aasta kohta	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Esimene luustikuga seotud juht või pahaloolumulisest kasvajast tingitud hüperkalteemia								
Mediaanne aeg (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								
Mediaanne aeg (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 ole saavutatud; NA (*not available*) – puudub; HR (*hazard ratio*) – riskimäärade suhe; RRR (*relative risk reduction*) – suhtelise riski vähenemine; [†] esitatud on kohandatud p-väärtused tulemusnäitajate (esmise luustikuga seotud haigusjuhu ja järgnevate luustikuga seotud haigusjuhtude) kohta 1., 2. ja 3. uuringus; * hõlmab kõiki luustikuga seotud juhte kogu aja vältel, arvestatud on ainult juhtudega, mis tekkisid ≥ 21 päeva pärast eelnevat arvestatud juhtu.

** k.a mitte-väikerakk kopsuvähk, neerurakuline vähk, kolorektaalvähk, väikerakk-kopsuvähk, põievähk, pea- ja kaelapiirkonna vähk, gastrointestinaalne ja kuseteede vähk jm, v.a rinna- ja eesnäärmevähk.

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



ZA = Zoledroonhappe 4 mg iga 4 nädala järel

N = juhuslikustatud patsientide arv

* = statistiliselt oluline paremus, ** = statistiliselt kinnitatud samaväärsus

Haiguse progresseerumine ja üldine elulemus soliidtuumori luumetastaaside korral

Haigus progresseerus denosumabi ja zoledroonhappega samavõrra 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 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 soliidtuumorite ja hulgimüeloomiga patsientidel oli riskitiheduste suhe (95% CI) 0,95 (0,83; 1,08). 2. uuringu (teiste soliidtuumoritega ja hulgimüeloomiga patsiendid) tagantjärele teostatud analüüsis uuriti üldist elulemust kihitatult 3 kasvajatüübi kohta (mitte-väikerakk kopsuvähk, hulgimüeloom, teised kasvaja). 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 samaväärne teiste kasvajatüüpide korral (riskitiheduste suhe ja 95% CI: 1,08 (0,90; 1,30); n = 894). Antud uuringus ei arvestatud prognostiliste faktorite ja kasvavastase raviga. 1., 2. ja 3. uuringu kombineeritud andmete eelnevalt määratletud analüüsis oli üldine elulemus denosumabi ja zoledroonhappega samaväärne (riskitiheduste suhe ja 95% CI: 0,99 (0,91; 1,07)).

Toime valule

Aeg valu leevenemiseni (st ≥ 2 -punktine langus ravieelsest väärtusest BPI-SF tugevaima valu skooris) oli igas uuringus ning integreeritud analüüsis denosumabi ja zoledroonhappega samaväärne. Kombineeritud andmekogumi tagantjärele analüüsis oli mediaanne aeg valu tugevnemiseni (> 4 punkti tugevaima valu skooris) ravieelselt valuta või kerge valuga patsientidel denosumabiga pikem kui zoledroonhappega (198 versus 143 päeva; p = 0,0002).

Kliiniline efektiivsus hulgimüeloomiga patsientidel

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

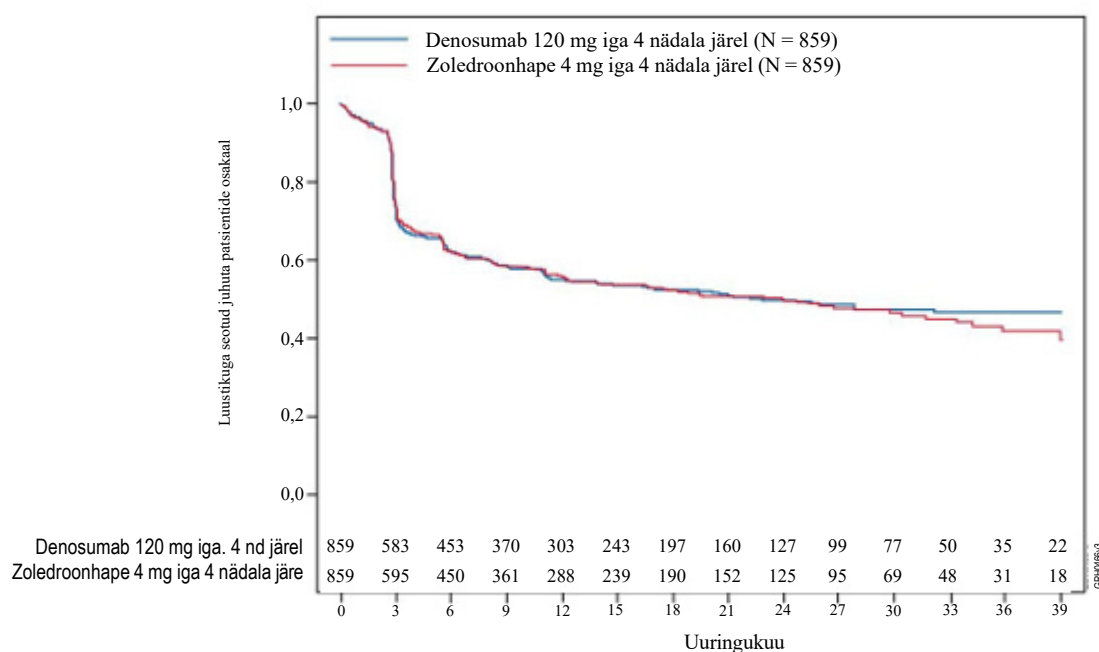
Selles uuringus juhuslikustati 1718 hulgimüeloomiga patsienti, kellel oli vähemalt üks kasvajakolle luudes, saama ravi denosumabiga 120 mg subkutaanselt iga 4 nädala järel või zoledroonhappega 4 mg intravenoosselt (i.v.) iga 4 nädala järel (annust kohandati vastavalt neerutalitlusele). Esmase tulemusnäitaja oli samaväärsus zoledroonhappega esimese luustikuga seotud juhu tekkeaja suhtes. Teised tulemusnäitajad hõlmasid paremust esimese luustikuga seotud juhu tekkeaja suhtes, paremust esimese ja järgneva luustikuga seotud juhu tekkeaja suhtes ning üldist elulemust. Luustikuga seotud juht oli määratletud ühena järgnevatest: patoloogiline luumurd (selgroos või mujal), luukoe kiiritusravi (k.a 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 innovaatilise müeloomiravimiga (innovaatilised ravimid hõlmavad bortesomiibi, lenalidomiidi või talidomiidi) esimeses raviliinis ning 60,7%-l patsientidest oli varasem luustikuga seotud juht. Mõlemas uuringurühmas oli patsientide osakaal haiguse raskusastmete lõikes ISS-i (*International Staging System*) määratluse 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 haigusjuhuni esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel



N = juhuslikustatud patsientide arv

Tabel 3. Võrdlevad efektiivsustulemused denosumabi ja zoledroonhappe kasutamisel esmaselt diagnoositud hulgimüeloomiga patsientidel

	Denosumab (N = 859)	Zoledroonhape (N = 859)
Esimene luustikuga seotud juht		
Luustikuga seotud juhuga patsientide arv (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediaanne aeg luustikuga seotud juhuni (kuud)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Riskimäärade suhe (95% CI)	0,98 (0,85; 1,14)	

	Denosumab (N = 859)	Zoledroonhape (N = 859)
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)	
Luustiku haigestumusmäär aasta kohta	0,61	0,62
Esimene luustikuga seotud juht või pahaloomulisest kasvajast tingitud hüperkaltseemia		
Mediaanne aeg (kuud)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Riskimäärade suhe (95% CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Esimene luude kiiritus		
Riskimäärade suhe (95% CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Üldine elulemus		
Riskimäärade 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 kontrollrühmata uuringus (uuringud 5 ja 6), mis hõlmasid 554 hiidrakulise luukasvajaga patsienti, kelle kasvaja ei olnud kirurgiliselt eemaldatav või kirurgilise raviga oleks kaasnenum raske haigusseisund, ja prospektiivses mitmekeskuselises avatud IV faasi uuringus (uuring 7), milles toimus uuringu 6 lõpetanud patsientide pikaajaline ohutuse järelkontroll. 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 järelkontrolli faasi. Järelkontrollifaasis oli uus ravikuur denosumabiga lubatud neil patsientidel, kellel oli alguses esinenud ravivastus denosumabile (nt haiguse taastekke korral).

Uuringusse 5 kaasati 37 täiskasvanud patsienti histoloogiliselt tõendatud hiidrakulise luukasvajaga, mis ei olnud kirurgiliselt eemaldatav või oli taastekkene. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli ravivastuse esinemissagedus, mis määratleti kas vähemalt 90% hiidrakkude kadumisenähtude võrreldes ravieelsega (või hiidrakkude täieliku kadumisenähtude juhtudel, kui hiidrakud moodustasid < 5% kasvajarakkudest) või röntgenoloogiliselt tõendatud progresseerumise puudumine 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 progresseerumist.

Uuringusse 6 kaasati 535 hiidrakulise luukasvajaga täiskasvanut või väljakujunenud luustikuga noorukit. 28 neist patsientidest 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 kopsumetastaasid); 2. kohort hõlmas kirurgiliselt ravitava haigusega patsiente, kelle plaanitud kirurgiline ravi seondus raske haigusseisundi tekkega (nt liigese resektsioon, jäsme amputatsioon või hemipelvektomia); 3. kohort hõlmas patsiente, kes olid varem osalenud uuringus 5 ja tulid sellesse uuringusse üle. Esmane eesmärk oli hinnata denosumabi ohutusprofiili hiidrakulise luukasvajaga patsientidel. Uuringu teised tulemusnäitajad olid 1. kohordis aeg haiguse progresseerumiseni (uurija hinnangu alusel) ning 2. kohordis ilma kirurgilise ravita patsientide osakaal kuul.

Kohordi lõppanalüüs näitas haiguse progresseerumist 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 patsiendist, kelle ravieelne või uuringuaegne vaadeldav kolle ei asunud kopsudes ega pehmekoes, õnnestus uuringuaegset kirurgilist ravi vältida kokku 82 patsiendil (34,3%). Kokkuvõttes olid väljakujunenud luustikuga noorukite ravi efektiivsuse näitajad sarnased täiskasvanutel täheldatutega.

Uuringusse 7 kaasati 85 täiskasvanud patsienti, kes olid varem kaasatud uuringusse 6 ja lõpetasid selle. Patsientidele oli lubatud hiidrakulise luukasvaja ravi denosumabiga ja kõiki patsiente jälgiti 5 aasta jooksul. Esmane eesmärk oli hinnata denosumabi pikaajalist ohutusprofiili hiidrakulise luukasvajaga patsientidel.

Toime valule

Ja 2. kohordi kombineeritud lõppanalüüsis teatati kõige tugevama valu kliiniliselt olulisest vähenemisest (st langus ≥ 2 punkti võrra võrreldes ravieelsega) 1. ravinädalal 30,8%-l ja 5. ravinädalal $\geq 50\%$ -l riskirühma patsientidest (st need, kelle kõige tugevama valu punktisumma ravieelne väärtus oli ≥ 2). Valu vähenemine oli püsiv kõikides järgnevates hinnangutes.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama denosumabiga läbiviidud uuringute tulemusi kõikide alarühmade kohta luumetastaasidega lastel luustikuga seotud haigusjuhtude 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 noorukiealist (vanuses 13...17 aastat) hiidrakulise luukasvajaga patsienti, kellel luustik oli väljakujunenud vähemalt 1 pikas toruluus (nt õlavarreluu epifüüs kasvuplaatide sulgumine) ja kehakaal ≥ 45 kg. Ühel kirurgiliselt mitteravitava haigusega noorukil (N = 14) esines algse ravi ajal haiguse taasteke. Kolmteist neist 14 patsiendist, kellel oli kirurgiliselt ravitav haigus, mis seondus raske haigusseisundi 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 metabolism ja eliminatsioon samal viisil nagu puhastumine immunoglobuliinidest, mille tulemuseks on lagundamine väikesteks peptiidideks ja individuaalseteks aminohapeteks.

Eritumine

Kaugelearenenud vähiga patsientidel, kellele manustati korduvalt 120 mg iga 4 nädala järel, täheldati denosumabi ligikaudu kahekordset akumulatsiooni seerumis ning tasakaalukontsentratsioon saavutati 6 kuuga, kooskõlas ajast sõltumatu farmakokineetikaga. Hulgimüeloomiga patsientidel, kellele manustati 120 mg iga 4 nädala järel, varieerus madalaim mediaanne kontsentratsioon vereplasmas 6. ja 12 kuul vähem kui 8%. Hiidrakulise luukasvajaga patsientidel, kellele manustati 120 mg iga 4 nädala järel koos küllastusannusega 8. ja 15. päeval, saavutati tasakaalukontsentratsioon esimesel ravikuul. Vahemikus 9...49 nädalat varieerus madalaim mediaanne sisaldus vähem kui 9%. Patsientidel, kes lõpetasid manustamise 120 mg iga 4 nädala järel, oli keskmine poolväärtusaeg 28 päeva (vahemik 14 kuni 55 päeva).

Populatsioonifarmakokineetika analüüs ei näidanud kliiniliselt olulisi muutusi denosumabi süsteemses saadavuses tasakaalukontsentratsiooni korral, sõltuvalt vanusest (18 kuni 87 aastat), rassist/etnilisest kuuluvusest (uuriti mustanahalisi, hispaania, aasia ja euroopiidset päritolu), sugupoolest, soliidtuumori tüübist või hulgimüeloomiga patsientidel. Suurem kehakaal seondus madalama süsteemse saadavusega ja vastupidi. Kõikumisi ei peetud kliiniliselt olulisteks, sest luukoe ainevahetuse markerite alusel olid farmakodünaamilised toimed ühetaolised kehakaalu laias vahemikus.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Denosumabi farmakokineetika oli mittelineaarne suures annusevahemikus, kuid annuste korral 60 mg (ehk 1 mg/kg) ja üle selle oli süsteemse saadavuse tõus ligikaudu annusest sõltuv. Mittelineaarsus on tõenäoliselt tingitud küllastuvast eliminatsioonist toime sihtkoha vahendusel, mis on oluline madala kontsentratsiooni korral.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse raskusaste ei mõjutanud denosumabi farmakokineetikat denosumabi uuringutes (60 mg, n = 55 ja 120 mg, n = 32), milles osalesid patsiendid ilma kaugelearenenud kasvajata, kuid erineval tasemel neerufunktsiooniga, k.a dialüüsravi saavad patsiendid. Denosumabi annustamisel ei ole neerufunktsiooni jälgimine vajalik.

Maksakahjustus

Eriuurikut maksakahjustusega patsientidega ei ole teostatud. Üldiselt ei elimineeru 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 luukoesse levinud kaugelearenenud pahaloomulise kasvajaga patsientidega vanuses üle 65 aasta olid efektiivsus ja ohutus vanematel ja noorematel patsientidel ühetaolised. Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

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 patsientidel.

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, nt 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 kasvu. OPG-Fc kombineerimisel hormoonraviga (tamoksifeen) või keemiaraviga (dotsetakseel) nendes mudelites pärsiti aditiivselt luukoekasvaja kasvu rinna, eesnäärme ja kopsuvähi korral. Rinnanäärme kasvaja induktsiooni mudelis hiirel vähendas RANK-Fc rinnanäärme epiteeli hormoon-indutseeritud proliferatsiooni ning aeglustas kasvaja moodustumist.

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

Denosumabi võimalikku kartsinogeensust ei ole pikaajalistes loomkatsetes hinnatud.

Denosumabi manustamine ühekordse ja korduva manustamise toksilisusuuringutes *cynomolgus* ahvidele annustes, millega kaasnes 2,7 kuni 15 korda suurem süsteemne saadavus kui inimesel soovitatava annusega, ei mõjutanud südame-veresoonkonna füsioloogiat, isas- või emasloomade fertiilsust ja ei põhjustatud spetsiifilist sihtorganite toksilist kahjustust.

Uuringus *Cynomolgus* ahvidega tiinuse perioodil, mis ajaliselt vastab raseduse esimesele trimestrile, põhjustasid denosumabi annused, mille tulemuseks oli 9 korda suurem süsteemne saadavus kui inimesel soovitatava annusega, toksilisust emasloomadele või lootekahjustust esimesele trimestrile vastava perioodi jooksul, ehkki loote lümfisõlmi ei uuritud.

Teises loomkatses *Cynomolgus* ahvidega, kellel kogu tiinuse vältel manustatud denosumabi süsteemne saadavus ületas 12-kordselt inimannust, täheldati surnult sündide ja sünnijärgse suremuse suurenemist; ebanormaalse luukoe moodustumist, mille tõttu luutugevus vähenes, hematopoeesi langust ja hambumushäireid; perifeersete lümfisõlmede puudumist ja lootekasvu aeglustumist. Kõrgeim 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 sünnituseelsele kahjustuse kohta; emasloomal tekkisid kõrvaltoimed sünnituse ajal harva. Emaslooma rinnanäärmete areng oli normaalne.

Prekliinilistes luukvaliteedi uuringutes oli denosumabiga pikka aega ravitud ahvidel luukoe ainevahetuse langus seotud luutugevuse paranemise ja normaalse luuhistoloogiaga.

Geneetiliselt modifitseeritud, avalduva huRANKL-iga isashiirtel (*knock-in mice*), kellele tekitati transkortikaalne koljumurd, aeglustas denosumab kõhrkoe kadumist ja luumurru kalluse ümberkujunemist kontrollrühmaga võrreldes, kuid kõrvalmõju biomehhaanilisele tugevusele puudus.

Prekliinilistes uuringutes täheldati väljalülitatud geenidega hiirtel, kellel puudus RANK või RANKL, laktatsiooni puudumist seoses piimanäärmete maturatsiooni pärssimisega (lobulo-alveolaarsete näärmete areng raseduse ajal) ja puudulikku lümfisõlmede moodustumist. Väljalülitatud geenidega, puuduva RANK või RANKL-iga vastsündinud hiirtel oli madalam kehakaal, pidurdunud luude kasv, kahjustatud kasvuplaadid ning puudus hammaste lõikumine. Pidurdunud luude kasvu, kahjustatud kasvuplaate ja puudulikku hammaste lõikumist täheldati ka vastsündinud rottidel, 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 (10 ja 50 mg/kg), olid luude kasvuplaadid ebanormaalsed. Seega võib denosumab kahjustada luude kasvu avatud kasvuplaatidega lastel ning pärssida hammaste lõikumist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape*

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)*

Sorbitool (E420)

Polüsorbaat 20

Süstevesi

* Äädikhappe segunemisel naatriumhüdroksiidiga moodustub atsetaatpuhver

Lahus, mille pH on vahemikus 5,0...5,5.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast külmkapist välja võtmist võib Enwylma't säilitada toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 30 päeva originaalpakendis. Ravim tuleb nende 30 päeva jooksul ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1,7 ml lahust ühekordselt kasutatavas viaalis (I tüüpi 2R läbipaistev klaas) korgi (fluoropolümeeriga kaetud elastomeer) ja sulgurkattega (alumiinium) koos ärarebitava plastkaanega.

Pakendi suurus on üks viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Enne manustamist peab denosumabi lahust visuaalselt kontrollima. Lahus võib sisaldada poolläbipaistvaid kuni valgeid valguliste osakeste jääke. Ärge süstige lahust, kui see on hägune või muutnud värvi.
- Mitte loksutada.
- Ebamugavustunde vältimiseks süstekohal laske viaalil enne süstimist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C) ja süstige aeglaselt.
- Süstige kogu viaali sisu.
- Denosumabi manustamiseks on soovitatav kasutada nõela suurusega 27 G.
- Ärge sisestage nõela viaali korduvalt.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tšehhi

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1944/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE 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)

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Hispaania

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

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Hispaania

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

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 Ravimiameti 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**

Müügiloahoidja peab tagama lõualuu osteonekroosi käsitleva patsiendi meespea rakendamise.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Enwylma 120 mg süstelahus
denosumab

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 viaal ühekordseks kasutamiseks

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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.

Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis valguse eest kaitstult.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1944/001

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 täielik tekst

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Enwylma 120 mg süstelahus
denosumab
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1,7 ml

6. MUU

Zentiva logo

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Enwylma 120 mg süstelahus denosumab

▼ 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 võtmist 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 Enwylma'ga.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Enwylma ja milleks seda kasutatakse

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

Enwylma't kasutatakse kauglearenenud kasvajaga täiskasvanutel luumetastaasidest tingitud tõsiste tüsistuste ennetamiseks (nt luumurrud, surve seljaajule või kiiritusravi või kirurgilise ravi vajadus).

Enwylma'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 Enwylma kasutamist

Enwylma't ei tohi kasutada

- kui olete denosumabi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Tervishoiutöötaja ei manusta teile Enwylma't, kui teil on väga madal kaltsiumisisaldus veres, mida ei ole ravitud.

Tervishoiutöötaja ei manusta teile Enwylma't, kui teil on paranemata haavad hammaste või suuõõne kirurgia järgselt.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enwylma kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Täiendav kaltsium ja D-vitamiin

Ravi ajal denosumabiga peate võtma täiendavalt kaltsiumi ja D-vitamiini, välja arvatud siis, kui teil on kõrge kaltsiumisisaldus veres. Teie arst arutab seda teiega. Kui kaltsiumisisaldus teie veres on madal, määrab arst teile täiendavalt kaltsiumit enne ravi alustamist Enwylma'ga.

Madal kaltsiumisisaldus veres

Teatage otsekohe oma arstile, kui teil ravi ajal denosumabiga tekivad lihastes spasmid, tõmblused või krambid ja/või tundetus või torkiv tunne sõrmedes, varvastes või suuümbruses ja/või epileptilised hood, segasusseisund või teadvusekadu. Kaltsiumisisaldus teie veres võib olla liiga madal.

Neerukahjustus

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

Suuõõne, hammaste või lõualuu probleemid

Patsientidel, kellele manustati denosumabi kasvaja seotud haigusseisundite raviks, on sageli (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st) teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist.

On oluline püüda ennetada lõualuu osteonekroosi teket, mis võib olla valulik haigusseisund ja raskesti ravitav. Lõualuu osteonekroosi tekkeohu vähendamiseks peate rakendama teatud ettevaatusabinõusid:

- Enne ravi alustamist teatage oma arstile/meditsiiniõele (tervishoiutöötajale), kui teil on mis tahes probleemid suu või hammastega. Arst peab teie ravi algust edasi lükkama, kui teil on paranemata haavad suus hambaprotseduuride või suuõõne kirurgia järgselt. Enne ravi alustamist denosumabiga võib arst soovitada hammaste arstlikku kontrolli.
- Ravi ajal peate pidevalt hoolitsema hea suuhügieeni eest ja käima regulaarselt hammaste arstlikus kontrollis. Kui te kasutate hambaproteese, veenduge, et need oleksid teile sobivad.
- Kui te saate hambaravi või teile plaanitakse kirurgilist hambaravi (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti ja teatage oma hambaarstile, et teid ravitakse denosumabiga.
- Teavitage viivitamatult oma arsti ja hambaarsti, kui teil tekivad mis tahes probleemid suu või hammastega, nt hamba logisemine, valu või turse, või mitteparanevad haavandid või eritis, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi ilmingud.

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

Reieluu ebatavalised murrud

Ravi ajal denosumabiga on mõnedel inimestel tekkinud reieluu ebatavalised murrud. Võtke ühendust oma arstiga kui teil tekib uudne või ebatavaline valu puusa, kubeme või reie piirkonnas.

Kõrge kaltsiumisisaldus veres pärast Enwylma'ga ravi lõpetamist

Mõnedel hiidrakulise luukasvaja patsientidel on täheldatud nädalaid kuni kuid pärast ravi lõpetamist kõrget kaltsiumisisaldust veres. Pärast denosumabiga ravi lõpetamist jälgib teie arst nähte ja sümptomeid, mis võivad viidata vere kõrgele kaltsiumisisaldusele.

Lapsed ja noorukid

Enwylma't ei soovitata kasutada lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat, v.a hiidrakulise luukasvaja noorukitel, kellel luude kasvamine on lõppenud. Denosumabi kasutamist ei ole uuritud lastel ja noorukitel, kellel pahaloomuline kasvaja on levinud luudesse.

Muud ravimid ja Enwylma

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

- teise denosumabi sisaldava ravimiga;
- bisfosfonaadiga.

Enwylma't ei tohi võtta koos teiste ravimitega, mis sisaldavad denosumabi, või bifosfonaatidega.

Rasedus ja imetamine

Enwylma't ei ole rasedatel uuritud. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga. Denosumabi ei tohi kasutada raseduse ajal. Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal denosumabiga ja vähemalt 5 kuud pärast ravi lõppu denosumabiga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

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

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

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

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Enwylma sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 78 mg sorbitooli ühes viaalis.

Enwylma sisaldab naatriumi

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

Enwylma sisaldab polüsorbaat 20 (E432)

Ravim sisaldab 0,17 mg polüsorbaat 20 (E 432) ühes viaalis, mis vastab 0,1 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Enwylma't kasutada

Enwylma't tohib manustada ainult tervishoiutöötaja vastutusel.

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

Mitte loksutada.

Ravi ajal denosumabiga peate te samuti võtma täiendavalt 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 kohe oma arstile, kui teil tekib ravi ajal Enwylma'ga ükskõik milline järgmistest sümptomitest (võivad tekkida enam kui 1 inimesel 10-st):

- lihasspasmid, -tõmbused, -krambid, tundetud või torkiv tunne sõrmedes, varvastes või suuümbruses ja/või krambihood, segasus seisund või teadvusekadu. Need võivad olla vere madala kaltsiumisisalduse nähud. Madal kaltsiumisisaldus veres võib põhjustada muutusi südame töös, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks ja see on nähtav elektrokardiogrammil (EKG).

Palun teatage otsekohe oma arstile ja hambaarstile, kui teil ravi ajal denosumabiga või pärast ravi lõpetamist tekib mõni järgnevatest sümptomitest (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

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

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

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

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

- madal fosfaadisisaldus veres (hüpfosfateemia);
- hamba eemaldamine;
- rohke higistamine;
- kaugelearenenud vähiga patsiendid: muud tüüpi vähi tekke risk.

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

- kõrge kaltsiumisisaldus veres (hüperkaltseemia) hiidrakulise luukasvajaga patsientidel pärast ravi lõpetamist;
- uus või ebataoline valu puusa, kubeme või reie piirkonnas (see võib olla reieluu murru varajane näht);
- lööve, mis võib esineda nahal, või villid suus (lihhenoidne ravimlööve).

Harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 1 000-st):

- allergilised reaktsioonid (nt vilistav hingamine või hingamisraskus, näo, huulte, keele, kõri või teiste kehaosade turse, lööve, sügelus või nõgestõbi nahal). Harva on allergiliste reaktsioonide juhud rasked.

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

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

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 Enwylma'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 välispakendis valguse eest kaitstult.

Viaali võib jätta külmkapist välja soojenemiseks toatemperatuurini (kuni 25 °C) enne süstimist. See teeb süstimise mugavamaks. Kui viaal on soojenenud toatemperatuurini (kuni 25 °C), siis see tuleb 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 Enwylma sisaldab

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

Kuidas Enwylma välja näeb ja pakendi sisu

Enwylma on süstelahus.

Enwylma on läbipaistev, värvitu või kollakas lahus. Võib sisaldada läbipaistvaid kuni valgeid osakeste jääke.

Üks pakend sisaldab ühte ühekordselt kasutatavat viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

102 37 Prague 10

Tšehhi

Tootja

GH GENHELIX S.A.

Parque Tecnológico de León

Edificio GENHELIX

C/Julia Morros, s/n

Armunia, 24009 León

Hispaania

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

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.

Tél/Tel: +32 (78) 700 112

PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.

Tel: +370 52152025

PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel.: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 52 70308
PV-Estonia@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: + 385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: + 353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: + 354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: + 4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: + 386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: + 421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: + 39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: + 30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: + 371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: + 358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: + 46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA> <kuu AAAA>.

Muud teabeallikad

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

- Enne manustamist peab Enwylma lahust visuaalselt kontrollima. Lahus võib sisaldada poolläbipaistvaid kuni valgeid valguliste osakeste jääke. Ärge süstige lahust, kui see on hägune, muutnud värvi või sisaldab palju osakesi või võõrkehi.
- Mitte loksutada.
- Ebamugavustunde vältimiseks süstekohal laske viaalil enne süstimist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25°C) ja süstige aeglaselt.
- Süstige kogu viaali sisu.
- Denosumabi manustamiseks on soovitatav kasutada nõela suurusega 27 G.
- Ärge sisestage nõela viaali korduvalt.

Kõik kasutamata jäänud ained või jäätmematerjalid tuleb kahjutuks teha vastavalt kohalikele nõuetele.