

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

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

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Evfraxy 60 mg süstelahus süstlis

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Iga süstel sisaldab 60 mg denosumabi 1 ml lahuses (60 mg/ml).

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

### Teadaolevat toimet omav abiaine

See ravim sisaldab lahuse iga ml kohta 47 mg sorbitooli.  
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Süstelahus (süstevedelik).

Selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni kergelt kahvatukollane lahus.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Osteoporoosi ravi naistel menopausijärgses eas ja meestel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks. Evfraxy 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). Eesnäärmevähi tõttu hormoonablatsioonravi saavatel meestel vähendab Evfraxy olulisel määral lülisambamurdude riski.

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 täiendavalt vajalikul määral kaltsiumi ja D-vitamiini (vt lõik 4.4).

Patsientidele, kes saavad ravi Evfraxy'iga, tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meelepea.

Osteoporoosi antiresorptiivse ravi optimaalne kestus (nii denosumabi kui bisfosfonaatidega) ei ole kindlaks tehtud. Jätakuva 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 (vanuses  $\geq 65$  aasta)*

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

*Neerukahjustus*

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4 soovitusel kaltsiumisisalduse jälgimiseks).

Pikaajalist süsteemset glükokortikoidravi saavate ja raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus, *glomerular filtration rate*, GFR < 30 ml/min) patsientide kohta andmed puuduvad.

*Maksakahjustus*

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

*Lapsed*

Evfraxi ei soovitata kasutada lastel vanuses < 18 aastat ohutusprobleemide tõttu, mis on seotud raskehüperkaltseemia ning võimaliku luukasvu pärssimise ja hammaste mittelõikumise (vt lõigud 4.4 ja 5.3). Hetkel teadaolevad andmed 2...17-aastaste laste kohta on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

### Manustamisviis

Subkutaanne.

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

Juhised manustamiseks, käsitlemiseks ja hävitamiseks on antud lõigus 6.6.

## **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes. Hüpokaltseemia (vt lõik 4.4).

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide 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

#### *Hüpokaltseemia*

On tähtis teha kindlaks patsiendid, kellel on oht hüpokaltseemia tekkeks. Hüpokaltseemia tuleb korrigeerida piisava kaltsiumi ja D-vitamiini manustamisega enne ravi alustamist. Enne igat annust on soovitatav kliiniliselt kontrollida vere kaltsiumisisaldust ning hüpokaltseemia 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 teavitaksid hüpokaltseemiale viitavatest sümptomitest.

Turuletulekujärgselt on teatatud raskest sümptomaatilise hüpokaltseemiast (sh surmaga lõppenud

juhtudest) (vt lõik 4.8). Kuigi enamik juhtusid esines esimestel nädalatel pärast ravi alustamist, võib see esineda ka hiljem.

Samaaegne glükokortikoidravi on täiendav ohutegur hüpokaltseemia tekkeks.

#### *Neerukahjustus*

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsravi saavatel patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks. Oht hüpokaltseemia tekkeks koos kaasuva kõrvalkilpnäärmehormoonide sisalduse suurenemisega suureneb koos neerukahjustuse süvenemisega. Teatatud on rasketest ja surmaga lõppenud juhtudest. 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 ohuteguritega patsientidele soovitatakse enne ravi alustamist denosumabiga hammaste arstlikku kontrolli koos asjakohase preventiivse hambaraviga ning individuaalset kasu ja riski hindamist.

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, varasemhambahaigus, invasiivne hambaravi protseduur (nt hamba eemaldamine).

Kõikidele patsientidele tuleb soovitada hoolitseda hea suuhügieeni eest, käia regulaarselt hambaarsti juures kontrollis ja ravi ajal denosumabiga teavitada viivitamatult suuõõnesümptomitest nagu hamba liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritis. Ravi ajal tohib teostada invasiivseid hambaproteedure ainult pärast hoolikat kaalumist ja vältides ajaliselt samaaegset denosumabi manustamist.

Patsientidele, kellel tekkis lõualuu osteonekroos, tuleb koostada individuaalne 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 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, hüpfosfataasia) 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 murd, uurida ka teist reieluud. Atüüpilise reieluu murru kahtlusega patsientidel, tuleb kaaluda ravi lõpetamist Evfraxy'iga individuaalse riski-kasu hinnangu alusel. Ravi ajal Evfraxy'iga tuleb patsientidele soovitada, et nad teataksid uuest või ebatavalisest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas. Selliste sümptomitega patsientidel tuleb uurida reieluu võimalikku osalist murdu.

#### *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*

Evfraxy'iga ravitavatele patsientidele ei tohi samaaegselt manustada teisi denosumabi sisaldavaid ravimeid (luustikuga seotud haigusjuhtude ärahoidmiseks soliidtuumori luumetastaasidega täiskasvanutel).

#### *Hüperkaltsemia lastel*

Evfraxy'i ei tohi kasutada lastel (vanuses < 18). Teatatud on tõsisest hüperkaltsemiast. Mõnel kliinilises uuringus esinenud juhul tekkis tüsistusena äge neerukahjustus.

#### *Hoiatused abiainete kohta*

See ravim sisaldab lahuse iga ml kohta 47 mg 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 60 mg kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

See ravim sisaldab 0,1 mg polüsorbaati 20 igas 60 mg/ml süstliseeltäidetud süstlas, mis vastab 0,1 mg/ml-le. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Patsienti tuleb juhendada, et ta teavitaks oma arsti kõigist teadaolevatest allergiatest.

## **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), siiski on farmakodünaamilise koostoime võimalus 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).

Evfraxy'i ei soovitata kasutada rasedatel ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastast vahendit. Naistele peab soovitama mitte rasestuda ravi ajal Evfraxy'iga ja vähemalt 5 kuud pärast ravi lõppu. Evfraxy'i mis tahes toimed on tõenäoliselt tugevamad raseduse teisel ja

kolmandal trimestril, sest monoklonaalsed antikehad läbivad platsentat lineaarselt raseduse arenguga, suurim on ülekannet 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 (denosumabi toimekoht, vt lõik 5.1) puudumine võib mõjutada rinnanäärme kohanemist imetamiseks ja põhjustada laktatsioonihäireid sünnitusjärgselt (vt lõik 5.3). Otsus loobuda imetamisest või ravist Evfraxy'iga tuleb teha, lähtudes rinnapiimaga toitmise kasust vastsündinule/imikule ja Evfraxy'iga 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**

Evfraxy ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Denosumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed (tekkesagedusega rohkem kui ühel patsiendil kümnest) on lihaste ja luustiku-skeleti 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 tabel

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 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 esinemissageduse grupis n kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

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

| MedDRA organsüsteemiklass        | Sageduskategooria | Kõrvaltoimed                             |
|----------------------------------|-------------------|------------------------------------------|
| Infektsioonid ja infestatsioonid | Sage              | Kuseteede infektsioon                    |
|                                  | Sage              | Ülemiste hingamisteede infektsioon       |
|                                  | Aeg-ajalt         | Divertikuliit <sup>1</sup>               |
|                                  | Aeg-ajalt         | Tselluliit <sup>1</sup>                  |
|                                  | Aeg-ajalt         | Kõrvainfektsioon                         |
| Immuunsüsteemi häired            | Harv              | Ülitundlikkus ravimi suhtes <sup>1</sup> |
|                                  | Harv              | Anafülaktiline reaktsioon <sup>1</sup>   |
| Ainevahetus- ja toitumishäired   | Harv              | Hüpokaltseemia <sup>1</sup>              |
| Närvisüsteemi häired             | Sage              | Ishias                                   |
| Seedetrakti häired               | Sage              | Kõhukinnisus                             |
|                                  | Sage              | Ebamugavustunne kõhus                    |

| MedDRA organsüsteemiklass                | Sageduskategooria                                  | Kõrvaltoimed                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused          | Sage<br>Sage<br>Sage<br>Aeg-ajalt<br>Väga harv     | Lööve<br>Ekseem<br>Alopeetsia<br>Lihhenoidne ravimlööve <sup>1</sup><br>Allergiline vaskuliit                                                                                        |
| Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused | Väga sage<br>Väga sage<br>Harv<br>Harv<br>Teadmata | Valu jäsemetes<br>Lihaste ja luustiku valu <sup>1</sup><br>Lõualuu osteonekroos <sup>1</sup><br>Reieluu atüüpilised murrud <sup>1</sup><br>Väliskuumekäigu osteonekroos <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

<sup>2</sup> Vt lõik 4.4.

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

#### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

##### *Hüpokaltseemia*

Kahes platseebokontrolliga III faasi uuringus menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel langes ligikaudu 0,05% patsientidest (2/4050) pärast denosumabi manustamist seerumi kaltsiumisisaldus (alla 1,88 mmol/l). Seerumi kaltsiumisisalduse langusest (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 Pärast turundustegevust on teatatud harva esinenud raskest sümptomaatilistest hüpokaltseemiast peamiselt patsientidel, kellel on suurenenud hüpokaltseemia risk ja saavad denosumabi, kusjuures enamik juhtumeid esines esimestel nädalatel pärast ravi alustamist. Raske sümptomaatilise hüpokaltseemia kliinilise avaldumise näited on järgnevad: QT-intervalli pikenemine, tetaaniakangestuskramplused, epileptilised krambid ja psüühilise seisundi häire (vt lõik 4.4). Denosumabi kliinilistes uuringutes olid hüpokaltseemia sümptomiteks paresteesiad või lihaskrambid, tõmbused, spasmid ja lihaskrambid.

##### *Nahainfektsioonid*

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli nahainfektsioonide üldine esinemissagedus platseebo- ja denosumabi rühmades sarnane menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel (platseebo: 1,2% (50/4041); denosumab: 1,5% (59/4050)); osteoporoosiga meestel (platseebo: 0,8% (1/120); denosumab 0% (0/120)); hormoonablatsioonravi saavatel rinnanäärme- ja eesnäärmevähiga patsientidel (platseebo: 1,7% (14/845); denosumab: 1,4% (12/860)). Hospitaliseerimiseni viinud nahainfektsioonidest teatati 0,1% (3/4041) platseebot saanud ja 0,4% (16/4050) denosumabi manustanud menopausijärgses eas osteoporoosiga naistest. Valdavalt oli tegemist tselluliidijuhtudega. Rinnanäärme- ja eesnäärmevähiga 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 eesnäärmevähiga patsientide kliinilistes uuringutes, kus osales kokku 23 148 patsienti, teatati lõualuu osteonekroosist harva, 16 patsiendil (vt lõik 4.4).

Neist kolmteist lõualuu osteonekroosi juhtu tekkis menopausijärgse osteoporoosiga naistel III faasi kliinilise uuringu jätku-uuringus, pärast kuni 10-aastast denosumabravi.

Lõualuu osteonekroosi tekkesagedus oli denosumabravi 3. aastal 0,04%, 5. aastal 0,06% ja 10. aastal 0,44%. Lõualuu osteonekroosi risk kasvas koos denosumabravi kestusega.

Lõualuu osteonekroosi riski on lisaks hinnatud retrospektiivses kohortuuringus 76192 postmenopausijärgses eas naisel, kes alustasid ravi denosumabiga. Lõualuu osteonekroosi esinemissagedus patsientidel, kes olid denosumabi kasutanud kuni 3 aastat oli 0,32% (95% usaldusintervall [CI]: 0,26; 0,39) ja 0,51% (95% CI: 0,39; 0,65) patsientidel, kes olid denosumabi kasutanud kuni 5 aastat või kauem.

#### *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 androgeensupressioonravi saanud eesnäärmevähiga patsientidel kõrvaltoimena sagedamini divertikuliiti kui platseeborühmas (1,2% denosumab ja 0% platsebo). Osteoporoosiga meestel või menopausijärgses eas naistel ja aromataasi inhibiitoriga ravitavatel metastaseerumata rinnanäärmevähiga naistel oli divertikuliidi tekkesagedus ravigruppides võrreldav.

#### *Ravimiga seotud ülitundlikkusreaktsioonid*

Denosumabiga ravitud patsientidel on harva teatatud ravimiga seotud ülitundlikkusjuhtudest, k.a lööbest, urtikaariast, näotursest, erüteemist ja anafülaktilistest reaktsioonidest.

#### *Lihaste ja luustiku-skeleti valu*

Turuletulekujärgselt on denosumab'iga ravitud patsientidel teatatud lihaste ja luustiku-skeleti valust, sh rasketest juhtudest. Kliinilistes uuringutes oli lihaste ja luustiku-skeleti valu väga sagedane nii denosumabi kui platseeborühmades. Aeg-ajalt viis lihaste ja luustiku-skeleti 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). Teatatud on tõsisest hüperkaltseemiast (vt lõik 5.1). Mõnel kliinilises uuringus esinenud juhul tekkis tüsistusena äge neerukahjustus.

##### *Neerukahjustus*

Kliinilistes uuringutes oli raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsravi saavatel patsientidel suurem oht hüpokaltseemia tekkeks, kui neile ei manustatud täiendavalt kaltsiumi. Tõsise neerukahjustusega või dialüüsravi saavatel patsientidel on tähtis piisav kaltsiumi ja D-vitamiini saamine (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 manustati denosumabi annuses kuni 180 mg iga 4 nädala järel (kumulatiivsed annused kuni 1080 mg 6 kuu ältel) 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

Evfraxy on bioloogiliselt sarnanebiosimilaarne ravimpreparaat. Täpne teave Üksikasjalikku teavet leiate on Euroopa Ravimiameti kodulehelveebisaidilt <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 vastasmõju ärahoidmine pärsib osteoklastide moodustumist, funktsioneerimist ja ellujäämist, vähendades seetõttu luuresorptsiooni kortikaal- ja trabekulaarluukoes.

#### Farmakodünaamilised toimed

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

#### Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud neutraliseerivate antikehade teket denosumabi vastu. Tundliku immuunanalüüsiga leiti mitteneutraliseerivad antikehad  $< 1\%$  patsientidest, keda raviti denosumabiga kuni 5 aastat, ilma tõenditeta farmakokineetika, toksilisuse või kliinilise ravivastuse muutumisest.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus menopausijärgse osteoporoosiga naistel

Denosumabi efektiivsust ja ohutust, manustatuna iga 6 kuu järel 3 aasta vältel, uuriti 7808 menopausijärgses eas naisel (vanuses 60...91 aastat, kellest 23,6% oli olemasolev lülisambamurd), kelle luu mineraalne tihedus (LMT) oli selgroo nimmeosas või kogu puusa kohta mõõdetud T-skoori lähteväärtusena vahemikus  $-2,5...-4,0$  ning keskmine absoluutne tõenäosus suurema osteoporootilise murru tekkeks oli 18,60% (detsiilid: 7,9%...32,4%) ja puusapiirkonna murrutekkeks 7,22% (detsiilid: 1,4%...14,9%). Uuringusse ei kaasatud naisi, kelle muu haigus või ravi võis mõjutada luukudet. Naistele manustati iga päev täiendavalt 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 – selgitav 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% denosumabi rühmas.

Post-hoc analüüsis üle 75-aastaste naiste kohta täheldati denosumab iga 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. Denosumab mõju kliiniliste murdude tekkeriskile 3 aasta vältel**

|                                         | Luumurruga naiste osakaal(%) <sup>+</sup> |                       | Absoluutse riski vähenemine (%) (95% CI) | Suhtelise riski vähenemine (%) (95% CI) |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                         | Platseebo<br>n = 3906                     | Denosumab<br>n = 3902 |                                          |                                         |
| Mistahes kliiniline murd <sup>1</sup>   | 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 <sup>2</sup>        | 8,0                                       | 6,5                   | 1,5 (0,3; 2,7)                           | 20 (5; 33)**                            |
| Suur mitte-lülisambamurd <sup>3</sup>   | 6,4                                       | 5,2                   | 1,2 (0,1; 2,2)                           | 20 (3; 34)*                             |
| Suur osteoporootiline murd <sup>4</sup> | 8,0                                       | 5,3                   | 2,7 (1,6; 3,9)                           | 35 (22; 45)***                          |

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

<sup>+</sup> Juhtude sagedus põhineb Kaplan-Meyeri hinnangul 3 aasta kohta.

<sup>1</sup> Hõlmab kliinilisi lülisamba ja mitte-lülisambamurde.

<sup>2</sup> Hõlmab lülisamba, kolju, näo, alalõua, randme, sõrmede ja varbalülide murde.

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

<sup>4</sup> Hõlmab kliinilisi lülisamba, puusapiirkonna, küünarvarre ja õlavarreluu murde vastavalt WHO määratlusele.

Naistel reieluukaela LMT lähteväärtusega ≤ -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 lähteväärtusest.

#### 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 selgroo 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% (kõik p < 0,0001).

Kliinilistes uuringutes, milles uuriti denosumabi manustamise katkestamise toimeid, taastus LMT ligikauduravieelne sisaldus 18 kuu jooksul pärast viimast annust, jäädes kõrgemaks kui platseebo korral. Need andmed näitavad, et toime säilitamiseks on vajalik ravi jätkamine denosumabiga. Denosumabiga ravi taasalustamise 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 maksimaalselt üks annus uuringuravimit ja kes osalesid

36. kuu uuringuviisidil, nõustused osalema 7-aastases rahvusvahelises mitmekeskeskuselises 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 kaltsiumit (vähemalt 1 g) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ). Jätku-uuringu lõpetas kokku

2626 uuritavat (58% jätku-uuringusse kaasatud naistest, st 34% põhiuuringusse kaasatud naistest).

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

Ohutuse tulemusnäitajana hinnati luumurdude tekkesagedust, kuid luumurdude preventsiiooni efektiivsust ei saa hinnata ravikatkestuste suure arvu ja avatud meetodi tõttu. Denosumabiga 10 aastat ravitud patsientidel ( $n = 1278$ ) oli uute lülisamba- ja mitte-lülisambamurdude kumulatiivne tekkesagedus vastavalt ligikaudu 6,8% ja 13,1%. Patsientidel, kes uuringu mingil põhjusel katkestasid, oli raviaegsete luumurdude määr suurem.

Jätku-uuringu ajal leidsid kinnitust kolmteist lõualuu osteonekroosi juhtu ja kaks reieluu atüüpilise murru juhtu.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus osteoporoosiga meestel

Efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks manustati denosumabi iga 6 kuu järel 1 aasta jooksul 242 mehele vanuses 31...84 aastat. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsioon (eGFR) oli  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Kõikidele meestele manustati täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg ööpäevas) ja D-vitamiini (vähemalt 800 RÜ ööpäevas).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli selgroo nimmeosa LMT protsentuaalne muutus; efektiivsust luumurdude suhtes ei hinnatud. Denosumab suurendas LMT-d 12. kuuks platseeboga võrreldes olulisel määral kõigis mõõtmiskohtades: 4,8% selgroo nimmeosas, 2,0% kogu puusapiirkonnas, 2,2% reieluukaenas, 2,3% reieluu pööras ja 0,9% kodarluu distaalses kolmandikus ( $p < 0,05$ ). Denosumab suurendas 1 aastaga selgroo nimmeosa LMT-d lähteväärtusega võrreldes 94,7% meestest. LMT olulist tõusu selgroo 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 menopausijärgses eas osteoporoosiga väikese luumassiga naisel, kellel ei olnud varem ravitud osteoporoosi või 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 osteoporoosiga mehel pärast 1-aastast ravi denosumabiga. Luubiopsiad näitasid normaalset luukoe arhitektuuri 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 androgeensupressiooniga seotud luukaoga patsientidel

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

Denosumab suurendas 3. aastaks platseeboga võrreldes oluliselt LMT-d kõigis mõõtekohtades: selgroo 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 tõusu selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas, reieluu kaelas ja pööras 1 kuu möödudes esimesest annusest.

Denosumab vähendas 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 metastaseerumatarinnäärmevähiga naistele (252 naist vanuses 35-84 aastat), kelle LMT T-skoori lähteväärtus, mõõdetuna selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas ja reieluu kaelas, oli -1,0...-2,5. Kõikidele naistele manustati täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg ööpäevas) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ ööpäevas).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli selgroo nimmeosa LMT protsentuaalne muutus; efektiivsust luumurdude suhtes ei hinnatud. Denosumab suurendas platseeboga võrreldes olulisel määral LMT-d kõigis kliinilistes mõõdetkohtades 2. aastal: selgroo 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% (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 jätkavat ( $\geq 7,5$  mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit päevas  $\geq 3$  kuud enne uuringusse kaasamist;  $n = 505$ ) ja glükokortikoidravi alustavat ( $\geq 7,5$  mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit päevas  $< 3$  kuud enne uuringusse kaasamist;  $n = 290$ ). Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kahe aasta vältel iga 6 kuu järel 60 mg subkutaanselt 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 mineraalainetihedusele (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 trohhanteri 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 kontrollrühmata 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 selgroo nimmeosa LMT Z-skooris võrreldes ravieelsega 1,01 (0,12).

Iga 6 kuu järel manustamise korral teatatud kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid artralgia (45,8%), valu jäsemetes (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 raskest kõrvaltoimest (13,3%) teatati iga 3 kuu järel manustamise korral.

Jätku-uuringus (N = 75) täheldati hüperkaltsiemiast (18,5%) raske kõrvaltoimena kõigi iga 3 kuu järel manustatavate annuste 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 kinnitatud 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 maksimaalset kontsentratsiooni ( $C_{max}$ ) 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 denosumabi sisaldus mõõdetav.

Korduval subkutaansel manustamisel annuses 60 mg iga 6 kuu järel ei täheldatud akumulatsiooni või denosumabi farmakokineetika muutumist ajaga. Seonduvate antikehade teke ei mõjutanud denosumabifarmakokineetikat, mis oli sarnane meestel ja naistel.

Vanus (28...87 aastat), rass ja haigusseisund (väike luumass või osteoporoos, eesnäärme- või rinnanäärmevähk) ei mõjuta ilmselt denosumabi farmakokineetikat olulisel määral.

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

### Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusvahemiku uuringutes oli denosumabi farmakokineetika mittelineaarne, annusest sõltuv, kliirensi aeglustumisega suuremate annuste või kontsentratsioonide korral, kuid ligikaudu annusega

proportsionaalse süsteemse saadavuse suurenemisega 60 mg ja sellest suuremate annuste korral.

### Neerukahjustus

Neerukahjustuse raskusaste ei mõjutanud denosumabi farmakokineetikat uuringus, milles osales 55 patsienti erineval tasemel neerufunktsiooniga, k.a dialüüsravi saavad patsiendid.

### Maksakahjustus

Eriuuringut maksakahjustusega patsientidega ei ole teostatud. Üldiselt ei elimineeru monoklonaalsed antikehad hepaatilise metabolismi mehhanismide vahendusel. Eeldatavasti ei mõjuta maksakahjustus denosumabi farmakokineetikat.

### Lapsed

Evfraxy'i ei soovitata kasutada lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Ebatäiusliku 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 kontsentratsioonid seerumis 11.17-aastaste laste puhul suuremad ja 2...6-aastaste laste puhul väikseimad.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Denosumabi manustamine ühekordse ja korduva manustamise toksilisusuuringutes makaakidele annustes, millega kaasnes 100...150 korda suurem süsteemne saadavus kui inimesel soovitatava annusega, ei mõjutanud südame-veresoonkonna füsioloogiat, isas- või emaste fertiilsust ja ei põhjustanud spetsiifilist sihtorganite toksilist kahjustust.

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.

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

Uuringus makaakidega tiinuse perioodil, mis ajaliselt vastab raseduse esimesele trimestrile, ei põhjustanud denosumabi annused, mis olid 99 korda suurema süsteemse saadavusega AUC põhjal kui inimannused (60 mg iga 6 kuu järel), emaslooma või lootekahjustust. Selles katses loote lümfisõlmi ei uuritud.

Teises loomkatses makaakidega, kellel kogu tiinuse vältel manustatud denosumabi süsteemne saadavus AUC põhjal ületas 119-kordselt inimannust (60 mg iga 6 kuu järel), 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 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 tekkisid kõrvaltoimed sünnituse ajal harva. Emaslooma rinnanäärmete areng oli normaalne.

Prekliinilistes luukvaliteedi uuringutes pikka aega denosumabi saanud ahvidel kaasnes luukoe

uuenemise langusega luu tugevuse paranemine ja normaalne luuhistoloogia. Denosumabi manustamisel eemaldatud munasarjadega ahvidele vähenes ajutiselt kaltsiumisisaldus ja suurenes ajutiselt parathormooni sisaldus.

Geneetiliselt muundatud isashiirtel, kellel avaldus huRANKL (*knock-in mice*) ja kutsuti esile läbiv koljuluu murd, aeglustas denosumabi manustamine kõhre eemaldamist ja luukalluse ümberkujunemist kontrollrühmaga võrreldes, kuid puudus kõrvalmõju biomehaanilisele tugevusele.

Väljalülitatud geenidega hiirtel (vt lõik 4.6), kellel puudus RANK või RANKL, täheldati kehakaalu langust, aeglustunud luukasvu ja hammaste lõikumise puudumist. Vastsündinud rottidel põhjustas denosumabi sihtmärgiks oleva RANKL pärssimine Fc valguga seondunud osteoprotegeriiniga (OPG-Fc) luu kasvu ja hammaste lõikumise pärssimist. Selles mudelis olid muutused osaliselt pöörduvad, kui RANKL inhibiitorite manustamine katkestati. Primaatidest noorloomadel, kellele manustati denosumabi kliinilist süsteemset saadavust 27 ja 150 korda ületavas annuses (10 ja 50 mg/kg), olid luude kasvuplaadid ebanormaalsed. Seetõttu võib denosumab lastel kahjustada luudekasvu, jättes kasvuplaadid avatuks, ja pärssida hammaste lõikumist.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Jää-äädikhape  
Naatriumatsetaat trihüdraat  
Naatriumhüdroksiid  
Sorbitool  
Polüsorbaat 20  
Süstevesi

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast külmkapist välja võtmist võib Evfraxy'i hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 30 päeva originaalkarbis. Ravim tuleb nende 30 päeva jooksul ära kasutada.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoidke mahuti välispakendis valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Üks ml lahust ühekordselt kasutatavas süstlis I tüüpi klaasist roostevabast terasest nõelaga (29 G × 12,7 mm), nõelakaitsmega ja kummist kolbkorgiga (fluoropolümeeriga kaetud bromobutüülkummi).

Pakendis on üks süstel blisterümbrises (nõelakaitsmega süstel).

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

- Enne manustamist peab lahust kontrollima. Ärge süstige lahust, mis sisaldab nähtavaid osakesi, on

- hägune või muutnud värvi.
- Mitte loksutada.
- Ebamugavustunde vältimiseks süstekohal 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**

**Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

Unit 35/36, Grange Parade  
Baldoyle Industrial Estate Dublin 13,  
Dublin Iirimaa, D13 R20R

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/25/1946/001

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **LISA II**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EESTVASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSEKASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

**A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**

Biooloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

**Biocon Biologics Limited**

Block No, B1, B2, B3, B5, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st Floor, Block B4,  
Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase IV  
Bommasandra - Jigani Link Road, Bommasandra, Bengaluru – 560099  
India (IND)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

**Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

Block B, The Crescent Building,  
Santry, Demesne,  
Dublin, D09 C6X, Iirimaa

**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 veebiportaalil.

**D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JAPIIRANGUD**

• **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 mõjutadariski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• **Riski minimeerimise lisameetmed**

Müügiloa hoidja peab tagama lõualuu osteonekroosi käsitleva patsiendi meelepea rakendamise.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### SÜSTLI KARP

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Evfraxy 60 mg süstelahus süstlisdenosumab

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstel sisaldab 60 mg denosumabi (60 mg/ml).

#### 3. ABIAINED

Jää-äädikhape, naatriumatsetaat trihüdraat, naatriumhüdroksiid, sorbitool, polüsorbaat 20, süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

Üks süstel automaatse nõelakaitsega.

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Subkutaanne.

**Oluline:** enne süstli käsitlemist 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.  
Hoidke mahuti välispakendis valguse eest kaitstult.

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

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

**Biosimilar Collaborations Ireland Limited**  
Unit 35/36, Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13,  
Dublin, Iirimaa, D13 R20R

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/25/1946/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Evfraxy

**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 KIRJAS BLISTER- VÕI  
RIBAPAKENDIL**

**BLISTERÜMBRISEGA SÜSTEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Evfraxy 60 mg süstelahus süstlis  
denosumab

**2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

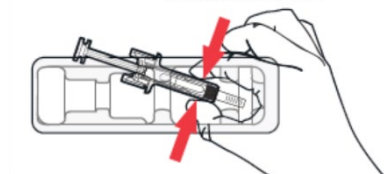
**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. MUU**

Subkutaanne

Võtke siit kinni



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

**SÜSTLI ETIKETT (BLISTERÜMBRISETA)**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE**

Evfraxy 60 mg denosumab  
Subkutaanne

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

1 ml

**6. MUU**

|                                                  |
|--------------------------------------------------|
| <b>MEELESPEAKAARDI TEKST (sisaldub pakendis)</b> |
|--------------------------------------------------|

Evfraxy 60 mg süstelahus denosumab

s.c.

Järgmine süste 6 kuu pärast:

Kasutage Evfraxy'i nii kaua, kui arst on määranud

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

**B. PAKENDI INFOLEHT**

## **Pakendi infoleht: teave kasutajale**

### **Evfraxy 60 mg süstelahus süstlis 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 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 või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neilekahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoimevõib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Arst annab teile patsiendi meespea, mis sisaldab olulist ohutusteavet, mida peate teadma enneravi alustamist ja ravi ajal Evfraxy'iga.

#### **Infolehe sisukord**

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

### **1. Mis ravim on Evfraxy ja milleks seda kasutatakse**

#### **Mis on Evfraxy ja kuidas see toimib**

Evfraxy sisaldab denosumabi, valku (monoklonaalset antikeha), mis mõjutab teise valgu toimet, et raviga luukadu ja osteoporoosi. Ravi Evfraxy'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, k.a 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 selgroos, puusas ja randmepiirkonnas.

Rinnanäärme- või eesnäärmevähiga patsientide raviks kasutatakse kirurgiat või ravimeid, mis peatavad östrogeeni või testosterooni tootmise ja võivad viia ka luukao tekkele. Luud muutuvad nõrgemaks ja murduvad kergemini.

#### **Milleks Evfraxy'i kasutatakse**

Evfraxy'iga ravitakse:

- osteoporoosi naistel pärast menopausi ja meestel, kellel on suurem risk luumurdude tekkeks, et vähendada selgroo-, mitte-selgroo- ja puusapiirkonna luumurdude riski;
- luukadu tulenevalt hormoonisalduse (testosterooni) 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 Evfraxy'i kasutamist**

### **Evfraxy'i ei tohi kasutada**

- kui kaltsiumisisaldus teie veres on väike (hüpokaltseemia);
- kui olete selle ravimi toimeaine (denosumab) või mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

Ravi ajal Evfraxy'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 mis tahes eelnimetatud sümptom.

Ravi ajal Evfraxy'iga peate te samuti võtma täiendavalt kaltsiumi ja D-vitamiini. Teie arst arutab seda teiega.

Ravi ajal Evfraxy'iga võib teie vere kaltsiumisisaldus olla väike. Palun teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil tekivad järgnevad sümptomid: lihasspasmid, tõmbused või krampid ja/või tuimus või torkimistunne sõrmedes, varvastes või suu ümbruses ja/või epileptilised hood, segasusseisund või teadvusekaotus.

Harvadel juhtudel on teatatud väga madalatest kaltsiumitasemetest, mis on viinud hospitaliseerimiseni ja eluohtlike reaktsioonide tekkeni. Seetõttu tuleb enne igat annustamist ning hüpokaltseemia riskiga patsientidel 2 nädala jooksul pärast esimest annust kontrollida kaltsiumisisaldust (vereanalüüs).

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud tõsiseid probleeme neerudega, neerupuudulikkus või olete vajanud dialüüsravi või tarvitate glükokortikoide (nt prednisolooni või deksametasooni), mis võib suurendada ohtu, et teie vere kaltsiumisisaldus väheneb liiga palju, kui te ei võta kaltsiumilisandeid.

### Probleemid suu, hammaste ja lõualuuga

Patsientidel, kellele manustati denosumabi osteoporoosi raviks, on harva (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st) teatatud kõrvaltoimest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroosi oht 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 teket, mis võib olla valulik haigusseisund ja raskesti ravitav. Lõualuu osteonekroosi tekkeohu vähendamiseks rakendage järgmisi ettevaatusabinõusid.

Enne ravi alustamist teavitage oma arsti või meditsiiniõde (tervishoiutöötajat), kui:

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

Enne ravi alustamist Evfraxy'iga 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 rääkige oma hambaarstile, et teid ravitakse Evfraxy'iga.

Teavitage viivitamatult oma arsti ja hambaarsti, kui ravi ajal Evfraxy'iga tekivad teil mis tahes probleemid suu või hammastega, nt hamba väljalangemine, valu või turse, või mitteparanevad haavandid või eritis, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi kõrvaltoime ilmingud.

#### Ebaharilikud reieluumurrud

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

#### **Lapsed ja noorukid**

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

#### **Muud ravimid ja Evfraxy**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või 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 Evfraxy'i koos mõne teise denosumabi sisaldava ravimiga.

#### **Rasedus ja imetamine**

Evfraxy'i ei ole rasedatel uuritud. On tähtis öelda oma arstile, kui te olete rase, arvate, et võite olla rase või plaanite raseduda. Evfraxy'i ei ole soovitatav kasutada, kui te olete rase. Viljakas eas naised peavad ravi ajal Evfraxy'iga ja vähemalt 5 kuud pärast ravi lõppu Evfraxy'iga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

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

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

Palun teavitage oma arsti, kui te imetate ravi ajal Evfraxy'iga.

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

#### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

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

#### **Evfraxy sisaldab sorbitooli**

Ravim sisaldab 47 mg sorbitooli 1 ml-s lahuses.

#### **Evfraxy sisaldab naatriumi**

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

## Evfraxy sisaldab polüsorbaati 20

Ravim sisaldab 0,1 mg polüsorbaati 20 igas 60 mg/ml süstlis, mis on võrdne 0,1 mg/ml-s. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Öelge oma arstile, kui teil esineb teadaolevaid allergiaid.

### 3. Kuidas Evfraxy'i kasutada

Soovitav annus on üks süstlitäis, 60 mg, manustatuna üks kord iga 6 kuu järel nahaaluse süstina (subkutaanselt). Parimad süstekohad on reite ülaosa ja kõht. Teie hooldaja võib süstida ka õlavarre välisküljele. Küsige arstilt oma järgmise võimaliku süsti kuupäeva. Iga Evfraxy'i pakend sisaldab meespeakaarti, mille saab karbi küljest eemaldada ja kasutada järgmise süsti kuupäeva dokumenteerimiseks.

Ravi ajal Evfraxy'iga peate te samuti võtma täiendavalt kaltsiumi ja D-vitamiini. Teie arst arutab seda teiega.

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

Mitte loksutada.

### Kui te unustate Evfraxy'i kasutada

Kui Evfraxy'i annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Järgnevad süstid tuleb teha iga 6 kuu järel alates viimase süsti kuupäevast.

### Kui te lõpetate Evfraxy'i kasutamise

Suurima kasu saamiseks ravist luumurruohu vähendamiseks on tähtis kasutada Evfraxy'i nii kaua, 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.

Evfraxy'iga ravitavatel patsientidel võib harva tekkida nahainfektsioon (valdavalt tselluliit). **Öelge oma arstile otsekohe**, kui teil ravi ajal Evfraxy'iga tekib mistahes järgnevalt loetletud sümptomitest: paistes, punetav nahapiirkond tavaliselt jala allosas, mis tundub kuum ja valulik, millega võivad kaasneda palavikusümptomid.

Evfraxy'iga ravitavatel patsientidel võib harva tekkida valu suus ja/või lõualuus, turse või mitteparanevad haavandid suus või lõualuus, eritis, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba väljalangemine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse nähud. **Teavitage viivitamatult oma arsti ja hambaarsti**, kui teil tekivad sellised sümptomid ravi ajal Evfraxy'iga või pärast ravi lõpetamist.

Evfraxy'iga ravitavatel patsientidel võib vere kaltsiumisisaldus harva olla väike (hüpokaltseemia); vere väga väike kaltsiumisisaldus võib vajada hospitaliseerimist ja olla isegi eluohtlik. Sümptomiteks on spasmid, tõmbused või krampid lihastes ja/või tundetus või torkimistunne sõrmedes, varvastes või suuümbruses ja/või krampihood, segasusseisund või teadvusekaotus. Kui eelnev kehtib teie kohta, **teavitage viivitamatult oma arsti**. Väike kaltsiumisisaldus veres võib põhjustada muutusi südame töö, mida nimetatakse QT-intervalli pikenemiseks ja see on nähtav

elektrokardiogrammil (EKG).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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 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 Evfraxy'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil pärast teksti

„EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.  
Hoidke mahuti välispakendis valguse eest kaitstult.

Teie süstli võib jätta külmkapist välja soojenemiseks toatemperatuurini (25 °C) enne süstimist. See teeb süstimise mugavamaks. Kui süstal on väljavõetuna soojenenud toatemperatuurini (25 °C), tulebsee 30 päeva jooksul ära kasutada.

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

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida Evfraxy sisaldab**

- Toimeaine on denosumab. Iga 1-milliliitrine süstel sisaldab 60 milligrammi denosumabi(60 mg/ml).
- Abiained on jää-äädikhape, naatriumatsetaat trihüdraat, naatriumhüdroksiid, sorbitool, polüsorbaat 20 ja süstevesi.

### **Kuidas Evfraxy välja näeb ja pakendi sisu**

Evfraxy on läbipaistev kuni kergelt pärleandav, värvitu kuni kahvatukollane süstelahus kasutusvalmis süstlis.

Iga pakend sisaldab ühte nõelakaitsmega süstlit.

### **Müügiloo hoidja**

#### **Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

Unit 35/36, Grange Parade,  
Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13,  
Dublin, Iirimaa, D13 R20R

### **Tootja**

#### **Biosimilar Collaborations Ireland Limited**

Block B, The Crescent Building,  
Santry, Demesne,  
Dublin, D09 C6X, Iirimaa

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Biocon Biologics Belgium BV  
Tél/Tel: 0080008250910

#### **Lietuva**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

#### **България**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Тел: 0080008250910

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tél/Tel: 0080008250910  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Danmark**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: 0080008250910

**Deutschland**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Eesti**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Ελλάδα**

Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ  
I.K.E  
Τηλ.: 0080008250910

**España**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**France**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Hrvatska**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Ireland**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 1800 777 794

**Ísland**

Biocon Biologics Finland OY  
Sími: +345 800 4316

**Italia**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**Κύπρος**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Τηλ: 0080008250910

**Latvija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Magyarország**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Malta**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel.: 0080008250910

**Nederland**

Biocon Biologics France S.A.S  
Tel: 0080008250910

**Norge**

Biocon Biologics Finland OY  
Tlf: +47 800 62 671

**Österreich**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Polska**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Portugal**

Biocon Biologics Spain S.L.  
Tel: 0080008250910

**România**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenija**

Biosimilar Collaborations Ireland Limited  
Tel: 0080008250910

**Slovenská republika**

Biocon Biologics Germany GmbH  
Tel: 0080008250910

**Suomi/Finland**

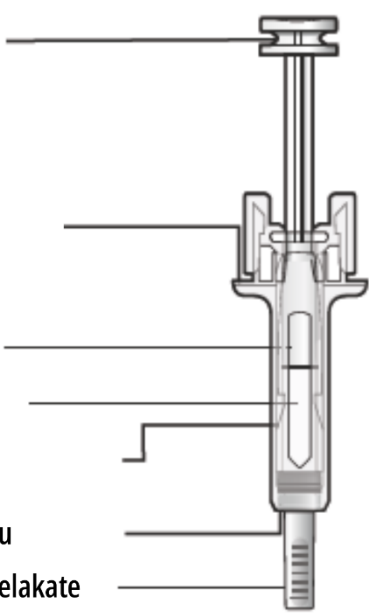
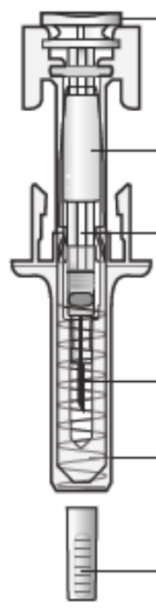
**Biocon Biologics Finland OY**  
Puh/Tel: 99980008250910

**Sverige**

Biocon Biologics Finland OY  
Tel: 0080008250910

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

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

| Kasutusjuhend:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Osade juhend                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                   |
| Enne kasutamist                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Pärast kasutamist |
| <div> <div> <div>Kolb</div> <div>Sõrmepidemed</div> <div>Süstla etikett</div> <div>Süstla mahuti</div> <div>Süstla ohutuskate</div> <div>Nõela ohutusvedru</div> <div>Kinnitatud hall nõelakate</div> </div> <div>  </div> </div> <div> <div> <div>Kasutatud kolb</div> <div>Süstla etikett</div> <div>Kasutatud süstla mahuti</div> <div>Kasutatud nõel</div> <div>Kasutatud nõela ohutusvedru</div> <div>Kinnitamata hall nõelakate</div> </div> <div>  </div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| Joonis A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                   |
| Oluline                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |
| <p><b>Enne käesoleva kasutusjuhendi kasutamist lugege patsiendi infolehte, et saada olulist teavet Evfraxy'i kohta.</b></p> <p><b>Lugege seda olulist teavet, enne kui kasutate Evfraxy'i süstlit, millel on automaatne nõelakaitse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● On oluline, et te ei proovi süstimist või ei süsti endale enne, kui arst või tervishoiutöötaja on teid koolitanud.</li> <li>● Süstli nõelal on ohutuskate, mis aktiveeritakse, et katta nõel pärast süstimist. Nõela kate aitab vältida nõelatorkevigastusi kõigil, kes pärast süstimist süstlit käsitsevad.</li> <li>● Veenduge, et nimi Evfraxy oleks märgitud karbil ja süstli etiketil.</li> <li>● Evfraxy'i süstitakse nahaalusesse koesse (subkutaanne süst).</li> </ul> <p><b>x Ärge</b> kasutage süstlit, kui karp on avatud või kahjustatud.</p> <p><b>x Ärge</b> eemaldage halli nõelakatet süstlilt enne, kui olete süstimiseks valmis.</p> <p><b>x Ärge</b> kasutage süstlit pärast selle kukkumist kõvale pinnale. Kasutage uut süstlit ja võtke ühendust oma arsti või tervishoiutöötajaga.</p> <p><b>x Ärge</b> üritage aktiveerida süstlit enne süstimist.</p> <p><b>x Ärge</b> üritage eemaldada läbipaistvat nõelakaitset süstlilt.</p> <p><b>x Ärge</b> kasutage süstlit, kui see on katki, eelaktiveeritud või nõelakaitse on eemaldatud.</p> <p>Küsimuste korral võtke ühendust oma arsti või raviasutusega.</p> |                   |
| Evfraxy süstli säilitamine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Hoida Evfraxy külmkapis originaalkarbis temperatuuril 2 °C...8 °C.</li> <li>● <b>Mitte lasta</b> külmuda. Enne manustamist võib Evfraxy'i lasta soojeneda originaalkarbis toatemperatuurile (kuni 25°C).</li> <li>● Pärast külmkapist välja võtmist ei tohi Evfraxy'i hoida temperatuuril üle 25°C ning tuleb 30 päeva jooksul ära kasutada. Evfraxy tuleb hävitada, kui seda pole 30 päeva jooksul ära kasutatud. Vt <b>4. sammu: Kasutatud süstlite hävitamine.</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                   |

### 1. samm: Pange valmis tarvikud

- Leidke puhas, hästi valgustatud ja tasane tööpind.
- Võtke süstli karp külmikust välja ja asetage see puhtale tööpinnale. Hoidke süstlit enne süstimist ligikaudu 30 minutit toatemperatuuril.
- Eemaldage karbist süstli alus.
- Peske hoolikalt käsi seebi ja veega.
- Pange valmis süstimiseks vajalikud tarvikud (ei sisaldu pakendis) **Joonis B**:
  - alkoholilapid
  - vatipadjake või marlilapp
  - plaaster
  - mahuti teravate esemete ära viskamiseks

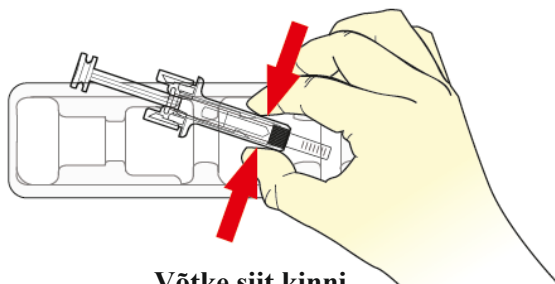


**Joonis B**

- ✗ **Ärge** üritage süstlit soojendada kuumas vees või mikrolaineahjus.
- ✗ **Ärge** jätke süstlit otsese päikesevalguse kätte
- ✗ **Ärge** raputage süstlit
- **Hoidke süstel laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**

### 2. samm: Valmistuge süstimiseks

- Avage pakend, tõmmates katte pealt ära. Süstli pakendist välja võtmiseks võtke kinni süstli nõelakaitsemest (**Joonis C**).

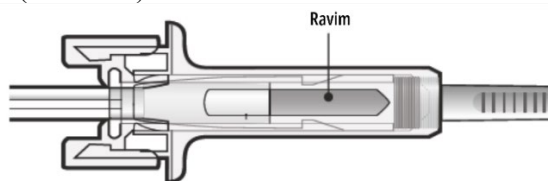


**Võtke siit kinni  
Joonis C**

Ohutuse tõttu:

- ✗ **Ärge** haarake kolvivarrest;
- ✗ **Ärge** haarake hallist nõelakattest.

- Kontrollige ravimit ja süstlit (**Joonis D**).



**Joonis D**

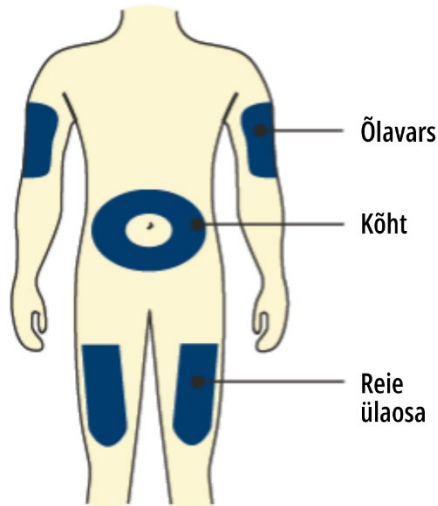
- ✗ **Ärge** kasutage eeltäidetud süstalt järgmistel juhtudel:
  - Ravim on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi; see peab olema selge kuni kergelt pärlelav, värvitu kuni kahvatukollane lahus;
  - mis tahes osa tundub möranenud või katki;
  - hall nõelakate puudub või on puudulikult kinnitatud;
  - etiketil kõlblikkusajana märgitud kuu viimane päev on möödunud.

Kõikidel juhtudel kasutage uut süstlit ning võtke ühendust oma arsti või raviasutusega.

- Peske hoolikalt käsi. Valmistage ette ja puhastage süstekoht.

**Te võite kasutada (Joonis E):**

- reie ülaosa;
- kõhupiirkonda, välja arvatud 5-sentimeetrine ala naba ümber;
- õlavarre piirkonda (ainult siis, kui teid süstib keegi teine).

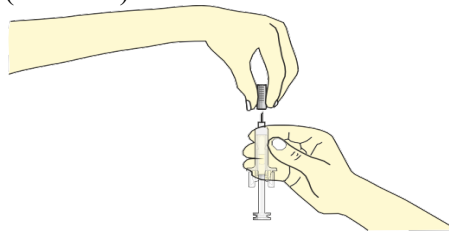


**Figure E**

Puhastage süstekoht alkoholilapiga. Laske nahal kuivada.

- x Ärge** puudutage süstimiskohta enne süstimist.
- x Ärge** süstige piirkonda, kus nahk on hell, verevalumitega, punetav või tihkestunud. Vältige süstimist armide või venitusarmide piirkonda.

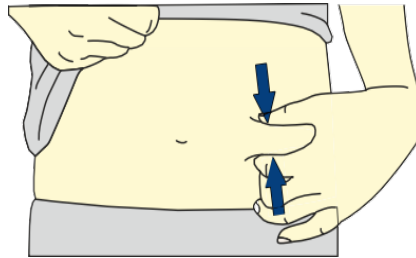
- Hoidke süstlit nõelakattest kinni. Kui olete valmis, tõmmake hall nõelakate ettevaatlikult otse ära, suunaga teie kehast eemale (**Joonis F**).



**Joonis F**

- x Ärge** vaanake ega painutage halli nõelakatet.
- x Ärge** hoidke süstlit kolvivarrest kinni.
  - Visake hall nõelakate jäätmete konteinerisse.

- Pigistage süstek kohta sõrmede vahel, et tekiks tugev nahapind (**Joonis G**).

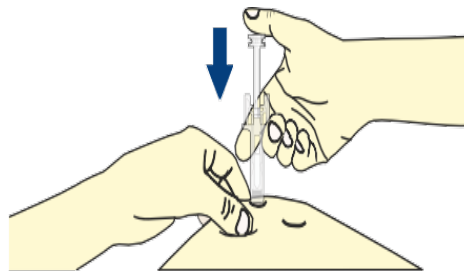


**Joonis G**

Süstimise ajal on oluline hoida nahk sõrmede vahele pigistatuna.

### 3. samm: Süstige

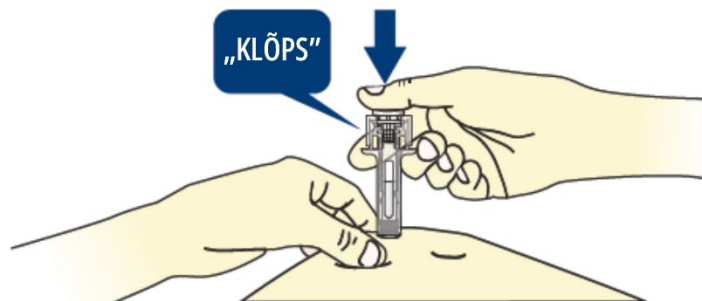
- Hoidke nahk sõrmede vahele pigistatuna. TORGAKE nõel naha sisse (**Joonis H**).



**Joonis H**

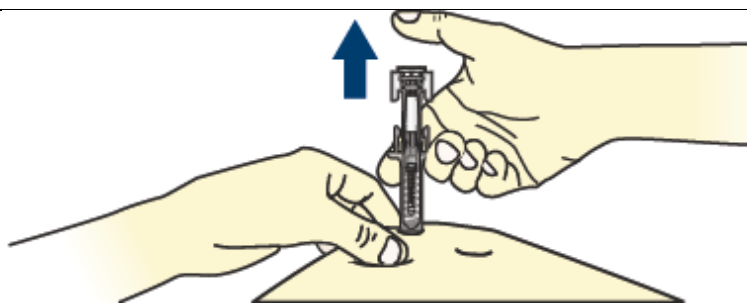
X Ärge puudutage puhastatud nahapinda.

- SURUGE kolbi aeglaselt ja ühtlaselt vajutades, kuni tunnete või kuulete „klõpsu”. Suruge kolb lõpuni alla kuni klõpsuni (**Joonis I**).



**Joonis I**

- ! Kogu annuse manustamiseks on oluline kolbi suruda lõpuni kuni „klõpsuni”
- Kui kogu annus on süstitud, käivitub nõelakaitse. Võite toimida järgmiselt: (Vt **Joonis J**).
  - Vabastage kolb, kuni kogu nõel on kaetud, ja seejärel eemaldage nõel süstekohast. Või
  - Eemaldage nõel ettevaatlikult süstekohast ja vabastage kolb, kuni kogu nõel on kaetud nõelakaitsemega.



**Joonis J**

Pärast kolvi vabastamist süstli ohutuskate katab ohutult nõela.

- Kui nõelakaitse ei ole aktiveeritud või on ainult osaliselt aktiveeritud, visake toode ära (ilma nõelakatet asendamata). Vt „**4. samm: Süstlite hävitamine**“.
- x** Ärge pange halli nõelakatet tagasi kasutatud süstlitele.
- Uurige süstekohta.

Kui märkate verd, suruge vatipadjake või marlilapp süstekohale. Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel katke süstekoht plaastriga.

#### 4. samm: Kasutatud süstlite hävitamine

- Pange kasutatud süstel ja teised vahendid teravate jäätmete mahutisse (**Joonis K**).



**Joonis K**

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

Hoidke kasutatud süstel ja teravate jäätmete mahuti laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

- x** Ärge kasutage süstlit korduvalt.
- x** Ärge taaskasutage esüstleid ega visake olmejäätmete hulka.