

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

- ▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Evfraxy 60 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 60 mg denosumabia (denosumab) 1 millilitrassa liuosta (60 mg/ml).

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka tuotetaan yhdistelmä-DNA-menetelmällä nisäkässolulinjassa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 47 mg sorbitolia per yksi ml liuosta.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste).

Kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Naisten postmenopausaalisen osteoporoosin ja miesten osteoporoosin hoito, kun murtumariski on suurentunut. Evfraxy pienentää merkitsevästi postmenopausaalisten naisten nikamamurtumien, muiden kuin nikamamurtumien ja lonkkamurtumien riskiä.

Eturauhassyövän hormonihoitoon liittyvän luun haurastumisen hoito, kun murtumariski on suurentunut (ks. kohta 5.1). Evfraxy pienentää merkitsevästi eturauhassyöpää sairastavien hormonihoitoa saavien miesten nikamamurtumien riskiä.

Pitkäkestoiseen systeemiseen glukokortikoidihoitoon liittyvän luun haurastumisen hoito aikuispotilailla, kun murtumariski on suurentunut (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelut annos on 60 mg denosumabia, joka annetaan 6 kuukauden välein kertainjektiona ihon allereiteen, vatsaan tai olkavarteen.

Potilaiden kalsiumin ja D-vitamiinin saannista on huolehdittava (ks. kohta 4.4).

Evfraxy-hoitoa saaville potilaille on annettava pakkausseloste ja potilaan muistutuskortti.

Luun hajoamista vähentävän hoidon optimaalista kokonaiskestoa (sekä denosumabi että bisfosfonaatimukaan luettuina) osteoporoosipotilailla ei ole vahvistettu. Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava yksilöllisesti säännöllisin välein denosumabihoidon hyötyjen ja mahdollisten riskien perusteella, varsinkin yli 5 vuotta jatkuneen käytön jälkeen (ks. kohta 4.4).

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annoksen muuttamista (ks. kohdasta 4.4 kalsiumarvon seuranta koskevat suositukset).

Tutkimustietoa ei ole vaikeaa munuaistautia glomerulusten suodatusnopeus (GFR < 30 ml/min) sairastavista potilaista, joita hoidetaan pitkään systeemisellä glukokortikoidilääkityksellä.

Maksan vajaatoiminta

Denosumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu maksan vajaatoiminnan yhteydessä (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Evfraxy-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille vakavaan hyperkalsemiaan liittyvien turvallisuusriskien sekä mahdollisen luuston kasvun vähenemisen ja hampaiden puhkeamattomuuden vuoksi (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Saatavissa olevat tiedot 2–17-vuotiaista lapsista on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Antotapa

Ihon alle.

Lääkkeen saa pistää henkilö, joka on saanut riittävän opastuksen pistotekniikkaan.

Käyttö-, käsittely- ja hävittämisohjeet ovat kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hypokalsemia (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kalsium- ja D-vitamiinilisä

Kaikkien potilaiden riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti on tärkeää.

Käyttöön liittyvät varotoimet

Hypokalsemia

On tärkeää tunnistaa potilaat, joilla on hypokalsemian riski. Hypokalsemia on korjattava huolehtimallariittävästä kalsiumin ja D-vitamiinin saannista ennen hoidon aloittamista.

Kalsiumpitoisuuksien kliinistä seuranta suositellaan ennen jokaista annosta ja, jos potilas on altis hypokalsemian kehittymiselle, myös kahden viikon kuluessa ensimmäisestä annoksesta. Jos potilaalle ilmaantuu hoidon aikana hypokalsemiaan viittaavia oireita (ks. tietoa oireista kohdasta 4.8), kalsiumarvo on tarkistettava. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan hypokalsemiaan viittaavista oireista.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vaikeaa oireista hypokalsemiaa (sairaalahoitoon, hengenvaarallisiin tapahtumiin ja myös kuolemaan johtaneita tapauksia) (ks. kohta 4.8). Useimmat tapaukset ilmaantuivat ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloittamisen jälkeen, mutta hypokalsemia voi ilmetä myös myöhemmin.

Samanaikainen glukokortikoidihoito lisää hypokalsemian riskiä.

Munuaisten vajaatoiminta

Hypokalsemian riski on suurempi potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka ovat dialyysihoidossa. Hypokalsemian ja siihen liittyvän lisäkilpirauhashormonipitoisuuksien suurenemisen riski on sitä suurempi mitä vaikeasteisempi munuaisten vajaatoiminta on. Vaikeita ja kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Riittävä kalsiumin ja D-vitamiinin saanti ja kalsiumarvojen säännöllinen seuranta on näissä tapauksissa erityisen tärkeää (ks. edellä).

Ihoinfektiot

Denosumabihoitoa saaville potilaille voi kehittyä sairaalahoitoa vaativia ihoinfektioita (pääasiassa ihonalaisen sidekudoksen tulehdusta eli selluliittia) (ks. kohta 4.8). Potilaita on kehoitettava hakeutumaan heti lääkärin hoitoon, jos heille ilmaantuu selluliitin oireita.

Leuan luukuolio

Leuan luukuoliota on raportoitu harvoin potilailla, jotka ovat saaneet denosumabia osteoporoosin hoitoon (ks. kohta 4.8).

Hoidon aloittamista tai uutta hoitojaksoa on lykättävä, jos potilaalla on huonosti paranevia avoimia pehmytkudosvaurioita suussa. Jos potilaalla on samanaikaisia riskitekijöitä, hammastarkastusta ja ehkäisevää hammashoitoa sekä yksilöllistä riski-hyötyarviota suositellaan ennen denosumabihoidon aloittamista.

Seuraavat riskitekijät on otettava huomioon leuan luukuolion riskiä arvioitaessa:

- luun hajoamista estävän lääkevalmisteen voimakkuus (erittäin voimakkaiden lääkeaineiden käyttöön liittyy suurempi riski), antotapa (parenteraaliseen hoitoon liittyy suurempi riski) ja luun hajoamista estävän lääkityksen kumulatiivinen annos.
- syöpä, muut samanaikaiset sairaudet (esim. anemia, hyytymishäiriöt, infektio), tupakointi.
- muu samanaikainen hoito: kortikosteroidit, solunsalpaajat, angiogeneesin estäjät, pään ja kaulan alueen sädehoito.
- huono suuhygienia, hampaan kiinnityskudoksen sairaus, huonosti istuvat hammasproteesit, aikaisempi hammassairaus, invasiiviset hammastoimenpiteet (esim. hampaanpoistot).

Kaikkia potilaita on kehoitettava huolehtimaan hyvin suuhygieniasta, käymään säännöllisesti hammastarkastuksessa ja ilmoittamaan heti, jos denosumabihoidon aikana esiintyy suuoireita, kuten hampaiden heilumista, kipua tai turvotusta tai huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa. Hoidon aikana invasiivisia hammastoimenpiteitä on tehtävä vain huolellisen harkinnan jälkeen, eikä niitä pidä ajoittaa lähelle denosumabiannoksen antamista.

Jos potilaalle kehittyy leuan luukuolio, hoitavan lääkärin on tehtävä hoitosuunnitelma yhteistyössä leuan luukuolion hoitoon perehtyneen hammaslääkärin tai suukirurgin kanssa. Hoidon keskeyttämisestä on harkittava, kunnes tila paranee ja riskitekijät vähenevät, mikäli mahdollista.

Korvakäytävän osteonekroosi

Denosumabin käytön yhteydessä on raportoitu korvakäytävän osteonekroosia. Korvakäytävän

osteonekroosin mahdollisia riskitekijöitä ovat steroidien käyttö ja solunsalpaajahoido ja/tai paikalliset riskitekijät, kuten infektio tai vamma. Korvakäytävän osteonekroosin mahdollisuus on otettava huomioon, jos denosumabihoitoa saavalla potilaalla on korvaoireita, krooniset korvatulehdukset mukaan lukien.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Denosumabihoitoa saavilla potilailla on raportoitu epätyypillisiä reisiluun murtumia (ks. kohta 4.8). Subtrokanteeriselle alueelle tai reisiluun varteen voi syntyä epätyypillisiä murtumia vain vähäisen trauman seurauksena tai ilman trauma. Näihin tapahtumiin liittyy spesifisiä radiologisia löydöksiä. Epätyypillisiä reisiluun murtumia on raportoitu myös potilailla, joilla on samanaikaisesti tiettyjä muita sairauksia tai häiriöitä (esim. D-vitamiinin puutos, nivelreuma, hypofosfatasia), ja myös joidenkin lääkevalmisteiden (esim. bisfosfonaattien, glukokortikoidien, protonipumpun estäjien) käytön yhteydessä. Näitä tapahtumia on esiintynyt myös potilailla, jotka eivät ole saaneet luun hajoamista vähentäviä lääkkeitä. Bisfosfonaatteja saaneilla potilailla raportoidut samanlaiset murtumat ovat olleetusein molemminpuolisia. Siksi myös vastakkainen reisiluu on tutkittava, jos denosumabihoitoa saavalla potilaalla todetaan reisiluun varren murtuma. Evfraxy-valmisteen keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalla epäillään epätyypillistä reisiluun murtumaa, kunnes potilaasta on tehty yksilöllinen riski-hyötyarvio. Evfraxy-valmistetta saavia potilaita on kehoitettava kertomaan lääkärille uudesta tai epätavallisesta reiden, lonkan tai nivustaipeen kivusta. Jos tällaisia oireita ilmaantuu, potilas on tutkittava mahdollisen epätavallisen reisiluun murtuman havaitsemiseksi.

Pitkään jatkuva luun hajoamista vähentävä hoito

Pitkään jatkuva luun hajoamista vähentävä hoito (sekä denosumabi että bisfosfonaatit mukaan luettuina) hidastaa huomattavasti luun uusiutumista, mikä voi lisätä haittavaikutusten, kuten leuan luukuolion ja epätyypillisten reisiluun murtumien riskiä (ks. kohta 4.2).

Muiden denosumabia sisältävien valmisteiden samanaikainen käyttö

Evfraxy-valmistetta saaville potilaille ei saa antaa samanaikaisesti muita denosumabia sisältäviä lääkevalmisteita (luustotapahtumien ehkäisemiseen aikuispotilaille, joilla on kiinteiden kasvainten luustoetäpesäkkeitä).

Hyperkalsemia pediatriisilla potilailla

Evfraxy:a ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Vakavaa hyperkalsemiaa on raportoitu. Kliinisissä tutkimuksissa on joillakin potilailla lisäksi esiintynyt akuutteja munuaisvaurioita.

Apuaineita koskevat varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää 47 mg sorbitolia per yksi ml liuosta. Muiden sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 60 mg eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,1 mg polysorbaatti 20:ä kussakin 60 mg/ml kokoisessa esitäytetyssä ruiskussa, mikä vastaa 0,1 mg/ml. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita. Opasta potilasta/huoltajaa kertomaan lääkärille, jos hänellä/lapsella on todettu allergioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksessa denosumabi ei vaikuttanut midatsolaamin farmakokinetiikkaan. Midatsolaami metaboloituu sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymin välityksellä. Tämän perusteella denosumabin ei siis pitäisi muuttaa CYP3A4-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaa.

Denosumabin ja hormonikorvaushoidon (estrogeenin) samanaikaisesta käytöstä ei ole kliinistä tutkimustietoa, mutta farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen mahdollisuutta pidetään vähäisenä.

Aiempi alendronaattihoito ei muuttanut denosumabin farmakokinetiikkaa eikä farmakodynamiikkaatutkimuksessa, jossa postmenopausaalista osteoporoosia sairastavien naisten lääkitys vaihdettiin (alendronaatista denosumabiin).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja denosumabin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Evfraxy-valmistetta ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä. Naisia on kehoitettava välttämään raskaaksi tulemistä Evfraxy-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukauden ajan hoidon jälkeen. Evfraxy-valmistetta mahdolliset vaikutukset ovat todennäköisesti suurempia raskauden toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana, sillä istukan läpi kulkeutuvien monoklonaalisten vasta-aineiden määrä suurenee lineaarisesti raskauden edetessä, ja istukan läpäisevä määrä on suurin kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö denosumabi ihmisen rintamaitoon. Tutkimukset geenimuunnelluilla hiirillä, joiden RANKL:a koodaava geeni on sammutettu (poistogeeninen hiiri), viittaavat siihen, että RANKL:n (denosumabin vaikutuskohde – ks. kohta 5.1) puuttuminen tiineyden aikana voi häiritä maitorauhasen kehittymistä ja heikentää maidoneritystä synnytyksen jälkeen (ks. kohta 5.3). On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Evfraxy-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Denosumabin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkimustietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria hedelmällisyyteen kohdistuvia haittoja (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Evfraxy-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Tiivistelmä turvallisuustiedoista

Lihäs- ja luustokipu ja raajakipu ovat denosumabin yleisimmät haittavaikutukset (joita esiintyy useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä). Denosumabia käyttävillä potilailla on havaittu melko harvoin selluliittia, harvoin hypokalsemiaa, yliherkkyyttä, leuan luukuoliota ja epätyypillisiä iärisiluun murtumia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8 – Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus).

Haittavaikutustaulukko

Alla olevan taulukon 1 tiedot perustuvat osteoporoosia sairastavilla potilailla ja rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavilla potilailla raportoituihin haittavaikutuksiin toisen ja kolmannen vaiheen kliinisissä tutkimuksissa ja/tai spontaaneihin haittavaikutusilmoituksiin.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti (ks. taulukko 1): hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyys- ja

elinjärjestelmäluokassavakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1. Osteoporoosia sairastavilla potilailla ja rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoasaavilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Yleisyys	Haittavaikutukset
Infektiot	Yleinen Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen Melko harvinainen	Virtsatieinfektio Ylähengitystieinfektio Divertikuliitti ¹ Selluliitti ¹ Korvatulehdus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen Harvinainen	Lääkeaineyleherkkyys ¹ Anafylaktinen reaktio ¹
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Harvinainen	Hypokalsemia ¹
Hermosto	Yleinen	Iskias
Ruoansulatuselimistö	Yleinen Yleinen	Ummetus Vatsavaivat
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen Yleinen Yleinen Melko harvinainen Hyvin harvinainen	Ihottuma Ekseema Hiustenlähtö Likenoidit lääkeihottumat ¹ Yliherkkyysverisuonitulehdus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen Hyvin yleinen Harvinainen Harvinainen Tuntematon	Raajakipu Lih- ja luustokipu ¹ Leuan luukuolio ¹ Epätyypilliset reisiluun murtumat ¹ Korvakäytävän osteonekroosi ²

¹ Ks. kohta Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus.

² Ks. kohta 4.4.

Analyyysi toisen ja kolmannen vaiheen kliinisten lumevertailututkimusten yhdistetyistä tuloksista osoitti, että influenssan kaltaisen sairauden vakioimaton ilmaantuvuus oli denosumabiryhmässä 1,2 % ja lumeryhmässä 0,7 %. Vaikka tämä ero havaittiin yhdistettyjen tulosten analyysissä, se ei tullut esiin ositetussa analyysissä.

Tärkeimpien haittavaikutusten kuvaus

Hypokalsemia

Kahdessa kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa, joihin osallistui postmenopausaalista osteoporoosia sairastavia naisia, noin 0,05 prosentilla potilaista (2/4 050) seerumin kalsiumpitoisuus laski (arvon 1,88 mmol/l alapuolelle) denosumabi-annoksen jälkeen. Seerumin kalsiumpitoisuuden laskua (arvon 1,88 mmol/l alapuolelle) ei raportoitu syövän hormonihoitoa saavilla potilailla kahdessa kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa eikä osteoporoosia sairastavilla miehillä kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa.

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen on raportoitu harvoin vaikeaa oireista hypokalsemiaa (joka on johtanut sairaalahoitoon, hengenvaarallisiin tapahtumiin ja joissakin tapauksissa kuolemaan) pääasiassa niillä denosumabihoitoa saavilla potilailla, joilla on suurentunut hypokalsemian riski. Useimmat tapaukset ilmaantuivat ensimmäisten viikkojen aikana hoidon aloittamisen jälkeen. Vaikean oireisen hypokalsemian kliinisiä ilmenemismuotoja ovat olleet esimerkiksi pidentynyt QT-aika, tetania, kouristuskouristukset ja psyykkisen tilan muutos (ks. kohta 4.4). Denosumabilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa hypokalsemian oireita olivat parestesiat tai lihasjäykkyys, lihasnykäykset, lihaskouristukset ja suonenvedot.

Ihoinfektiot

Kolmannen vaiheen kliinisissä lumevertailututkimuksissa ihoinfektioiden kokonaisilmaantuvuus oli samanlainen lumeryhmässä ja denosumabiryhmässä: postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla naisilla (lume [1,2 %, 50/4 041], denosumabi [1,5 %, 59/4 050]), osteoporoosia sairastavilla miehillä (lume [0,8 %, 1/120], denosumabi [0 %, 0/120]), rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavilla potilailla (lume [1,7 %, 14/845], denosumabi [1,4 %, 12/860]). Sairaalahoidon vaativia ihoinfektioita raportoitiin lumeryhmässä 0,1 prosentilla (3/4 041) ja denosumabi-ryhmässä 0,4 prosentilla (16/4 050) postmenopausaalista osteoporoosia sairastavista naisista. Useimmissa tapauksissa kyseessä oli selluliitti. Rinta- ja eturauhassyöpätutkimuksissa vakaviksi haittavaikutuksiksi luokiteltuja ihoinfektioita raportoitiin yhtä paljon lumeryhmässä (0,6 %, 5/845) ja denosumabi-ryhmässä (0,6 %, 5/860).

Leuan luukuolio

Leuan luukuoliota on raportoitu harvoin, 16 potilaalla, osteoporoosipotilaiden ja rinta- tai eturauhassyövän hormonihoitoa saavien potilaiden kliinisissä tutkimuksissa, joissa oli mukana yhteensä 23 148 potilasta (ks. kohta 4.4).

Näistä leuan luukuoliotapauksista 13 todettiin kolmannen vaiheen kliinisen jatkotutkimuksen aikana osteoporoosia sairastavilla postmenopausaalisilla naisilla, jotka olivat saaneet denosumabia enintään 10 vuoden ajan.

Leuan luukuolion ilmaantuvuus oli 0,04 %, kun denosumabihoito oli kestänyt kolme vuotta, 0,06 %, kun hoito oli kestänyt viisi vuotta, ja 0,44 %, kun hoito oli kestänyt 10 vuotta. Leuan luukuolion riski suureni denosumabialtistuksen pidentyessä.

Leuan luukuolion riskiä on arvioitu myös retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, jossa oli mukana 76 192 postmenopausaalista naista, jotka olivat vastikään aloittaneet denosumabihoidon. Leuan luukuolion ilmaantuvuus oli 0,32 % (95 %:n luottamusväli [CI]: 0,26–0,39) enintään 3 vuotta denosumabia käyttäneillä potilailla ja 0,51 % (95 %:n CI: 0,39–0,65) enintään 5 vuotta denosumabia käyttäneillä potilailla seurannan aikana.

Epätyypilliset reisiluun murtumat

Osteoporoosin kliinisessä tutkimusohjelmassa denosumabia saaneilla potilailla raportoitiin harvoin epätyypillisiä reisiluun murtumia (ks. kohta 4.4).

Divertikuliitti

Yhdessä kolmannen vaiheen kliinisessä lumevertailututkimuksessa, johon osallistui androgeenideprivaatiolla hoidettuja eturauhassyöpäpotilaita, haittatapahtumaksi luokitellun divertikuliitin esiintyvyydessä havaittiin ero ryhmien välillä (1,2 % denosumabiryhmässä, 0 % lumeryhmässä). Postmenopausaalista osteoporoosia sairastavilla naisilla ja osteoporoosia sairastavillamiehillä sekä aromataasinestäjiä saavilla etäpesäkkeetöntä rintasyöpää sairastavilla naisilla divertikuliitin ilmaantuvuus oli molemmissa hoitoryhmissä samalla tasolla.

Lääkkeestä johtuvat yliherkkyysoireet

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen denosumabi-hoitoa saavilla potilailla on raportoitu harvoin lääkkeestä johtuvia yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa, nokkosihottumaa, kasvojen turvotusta, punoitusta ja anafylaktisia reaktioita.

Lihaskipua ja luustokipua

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen denosumabi-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu lihas- ja luustokipua, joka on joissakin tapauksissa ollut vaikeaa. Kliinisissä tutkimuksissa lihas- ja luustokipua esiintyi hyvin yleisesti sekä denosumabiryhmässä että lumeryhmässä. Tutkimushoidon keskeyttämiseen johtanut lihas- ja luustokipu oli melko harvinaista.

Likenoideja aiheuttavat lääkehoito

Lääkkeen markkinoille tulon jälkeen potilailla on raportoitu likenoideja aiheuttavia reaktioita (kuten punajäkälää muistuttavia reaktioita).

Muut erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Evfraxy:a ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille. Vakavaa hyperkalsemiamia on raportoitu (ks. kohta 5.1). Kliinisissä tutkimuksissa on joillakin potilailla lisäksi esiintynyt akuutteja munuaisvaurioita.

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) tai jotka olivat dialyysihoidossa, oli suurempi hypokalsemian riski, elleivät he saaneet kalsiumlisää. Kalsiumin ja D-vitamiinin riittävä saanti on tärkeää potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai jotka ovat dialyysihoidossa (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemuksia yliannostuksesta. Denosumabia on annettu kliinisissä tutkimuksissa enintään 180 mg neljän viikon välein (kumulatiivinen annos enintään 1 080 mg 6 kuukauden aikana), eikä muita haittavaikutuksia ole havaittu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Luukudokseen vaikuttavat lääkkeet – Muut luukudokseen vaikuttavat lääkkeet, ATC-koodi: M05BX04

Evfraxy on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Denosumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG2-vasta-aine, joka sitoutuu suurella affiniteetilla ja erittäin spesifisesti vaikutuskohteeseensa RANK-ligandiin ja estää RANK-ligandin reseptorin RANK:n aktivoitumisen osteoklastien esiasteiden ja osteoklastien pinnalla. Kun RANKL:n ja RANK:n vuorovaikutus estetään, osteoklastien muodostuminen ja toiminta vähenevät ja niiden elinikä lyhenee. Tämän seurauksena kuoriluun ja hohkaluun hajotus vähenee.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Denosumabi-hoito vähensi nopeasti luun aineenvaihduntaa. Luun hajotuksen merkkiaineen, seerumin tyypin I kollageenin C-telopeptidin (CTX), pitoisuus oli alhaisimmillaan (85 %:n väheneminen) kolmen vuorokauden kuluttua. Pitoisuus säilyi alhaisena koko annosvälin ajan. Kunkin annosvälin lopussa CTX:n pitoisuus palautui osittain suurimmasta ≥ 87 prosentin vähenemästä noin ≥ 45 prosentin vähenemään (vaihteluväli 45–80 %). Tämä osoittaa, että denosumabin luun uusiutumiseen kohdistuvat vaikutukset ovat palautuvia seerumin lääkeainepitoisuuden pienentyessä. Nämä vaikutukset säilyivät hoitoa jatkettaessa. Luun aineenvaihdunnan merkkiaineiden pitoisuudet saavuttivat hoitoa edeltäneen tason yleensä 9 kuukauden kuluessa viimeisestä annoksesta. Denosumabin aikaansaama CTX:n väheneminen oli denosumabihoiton uudelleen aloittaneilla potilailla samanlainen kuin potilailla, jotka saivat

denosumabihoitoa ensimmäistä kertaa.

Immunogeenisuus

Denosumabille ei ole havaittu anti-denosumabivasta-aineita. Herkkää immuunimääritystä käytettäessä < 1 %:lla hoidetuista potilaista saattaa kehittyä denosumabin aikana jopa 5 vuoden ajan, ja ne osoittavat positiivisia neutraloimattomia sitoutuvia vasta-aineita ilman näyttöä hoidon muuttamisesta. Vasta-aineiden kehitymisellä ei ole ilmeistä korrelaatiota farmakokinetiikkaan, toksisuuteen tai kliiniseen vasteeseen. tai haittatapahtumaa on havaittu.

Kliininen teho ja turvallisuus postmenopausaalisten naisten osteoporoosin hoidossa

Kuuden kuukauden välein annetun denosumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin postmenopausaalisilla kolmen vuoden ajan (7 808 naista, jotka olivat 60–91-vuotiaita ja joista 23,6 %:lla oli aiempia nikamamurtumia). Lähtötilanteessa luun mineraalitiheyden (BMD) T-luku oli lannerangan tai lonkan alueella -2,5:n ja -4,0:n välillä, ja merkittävän osteoporoottisen murtuman absoluuttinen todennäköisyys 10 vuoden aikana oli 18,60 % (keskiarvo, desiilit: 7,9–32,4 %) ja lonkkamurtuman 7,22 % (keskiarvo, desiilit: 1,4–14,9 %). Naiset, joilla oli muita luuhun mahdollisesti vaikuttavia sairauksia tai hoitoja, suljettiin pois tutkimuksesta. Naiset saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 400 IU).

Vaikutus nikamamurtumiin

Denosumabi vähensi uusien nikamamurtumien riskiä merkitsevästi vuoden, kahden vuoden ja kolmen vuoden jälkeen ($p < 0,0001$) (ks. taulukko 2).

Taulukko 2. Denosumabin vaikutus uusien nikamamurtumien riskiin

	Murtuman saaneiden naisten osuus (%)		Absoluuttinen riskin väheneminen(%-yksikköä) (95 % CI)	Suhteellinen riskin väheneminen (%) (95 % CI)
	Lume n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
0–1 vuotta	2,2	0,9	1,4 (0,8–1,9)	61 (42–74)**
0–2 vuotta	5,0	1,4	3,5 (2,7–4,3)	71 (61–79)**
0–3 vuotta	7,2	2,3	4,8 (3,9–5,8)	68 (59–74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ eksploratiivisessa analyysissä

Vaikutus lonkkamurtumiin

Denosumabilla saatiin aikaan lonkkamurtumien riskin 40 %:n suhteellinen väheneminen (0,5 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) ($p < 0,05$) kolmen vuoden aikana. Lonkkamurtumien ilmaantuvuus oli kolmen vuoden kuluttua lumeryhmässä 1,2 % ja denosumabi-ryhmässä 0,7 %.

Yli 75-vuotiaiden naisten post-hoc-analyysissä denosumabi-ryhmässä todettiin 62 %:n suhteellinen riskin väheneminen (1,4 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen, $p < 0,01$).

Vaikutus kaikkiin kliinisiin murtumiin

Denosumabi vähensi merkitsevästi kaikkien murtumatyyppien määrää (ks. taulukko 3).

Taulukko 3. Denosumabin vaikutus kliinisten murtumien riskiin 3 vuoden aikana

	Murtuman saaneiden naisten osuus (%) ⁺		Absoluuttinen riskin väheneminen (%-yksikköä) (95 % CI)	Suhteellinen riskin väheneminen (%) (95 % CI)
	Lume n = 3 906	Denosumabi n = 3 902		
Kaikki kliiniset murtumat ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6–4,2)	30 (19–41)***
Kliininen nikamamurtuma	2,6	0,8	1,8 (1,2–2,4)	69 (53–80)***
Muu kuin nikamamurtuma ²	8,0	6,5	1,5 (0,3–2,7)	20 (5–33)**
Muu merkittävä murtuma kuin nikamamurtuma ³	6,4	5,2	1,2 (0,1–2,2)	20 (3–34)*
Merkittävä osteoporoottinen murtuma ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6–3,9)	35 (22–45)***

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (toissijainen päätetapahtuma, toistuvat havainnot huomioitu), ***p ≤ 0,0001

⁺ Kaplan–Meier-estimaatti kolmen vuoden ajalta.

¹ Sisältää kliiniset nikamamurtumat ja muut kuin nikamamurtumat.

² Ei sisällä nikama-, kallo-, kasvo-, leukaluu-, kämmenluu-, sormiluu- ja varvasluumurtumia.

³ Sisältää lantion, reisiluun alaosan, sääriluun yläosan, kylkiluiden, olkaluun yläosan, kyynärvarren ja lonkan murtumat.

⁴ Sisältää WHO:n määritelmän mukaiset kliiniset nikamien, lonkan, kyynärvarren ja olkaluun murtumat.

Naisilla, joiden reisiluun kaulan mineraalitiheys oli lähtötilanteessa ≤ –2,5, denosumabi vähensi muiden kuin nikamamurtumien riskiä (35 %:n suhteellinen riskin väheneminen, 4,1 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen, p < 0,001, eksploratiivinen analyysi).

Uusien nikamamurtumien, lonkkamurtumien ja muiden kuin nikamamurtumien ilmaantuvuus väheni denosumabi-hoidolla kolmen vuoden aikana samassa määrin riippumatta tutkittavien lähtötilanteen 10 vuoden murtumariskistä.

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

Denosumabi suurensi merkitsevästi luun mineraalitiheyttä lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa yhden, kahden ja kolmen vuoden jälkeen. Denosumabi suurensi luun mineraalitiheyttä 9,2 % lannerangassa, 6,0 % lonkassa, 4,8 % reisiluun kaulassa, 7,9 % reisiluun trokanterissa, 3,5 % varttinäluun alakolmanneksessa ja 4,1 % koko luustossa kolmessa vuodessa (kaikkien p < 0,0001).

Kliinisissä tutkimuksissa, joissa selvitettiin denosumabi-lääkityksen lopettamisen vaikutuksia, luun mineraalitiheys palautui suunnilleen hoitoa edeltävälle tasolle ja pysyi parempana kuin lumeryhmässä 18 kuukautta viimeisen lääkeannoksen jälkeen. Nämä tulokset osoittavat, että denosumabi-hoitoa on jatkettava, jotta lääkkeen vaikutus säilyy. Kun denosumabi aloitettiin uudelleen, luun mineraalitiheys suureni samassa määrin kuin ensimmäisen denosumabi-hoidon aikana.

Avoim jatkotutkimus postmenopausaalisen osteoporoosin hoidossa

Denosumabin pitkäaikaista tehoa ja turvallisuutta arvioitiin monikeskustutkimuksena tehdyssä 7 vuoden avoimessa, monikansallisessa, yhden hoitohaaran jatkotutkimuksessa. Tutkimukseen otettiin yhteensä 4 550 naista (2 343 denosumabi-ryhmästä ja 2 207 lumeryhmästä), jotka olivat saaneet kaikki tutkimuslääkeannokset (enintään yhtä annosta lukuun ottamatta) ja käyneet 36. kuukauden tutkimuskäynnillä edellä kuvatussa keskeisessä tutkimuksessa. Kaikkien jatkotutkimukseen osallistuneiden naisten oli tarkoitus saada denosumabia 60 mg kuuden kuukauden välein sekä kalsiumia (vähintään 1 g) ja D-vitamiinia (vähintään 400 IU) päivittäin. Yhteensä 2 626 naista (mikä on 58 % jatkotutkimukseen osallistuneista ja 34 % keskeiseen tutkimukseen osallistuneista naisista) oli mukana jatkotutkimuksen loppuun asti.

Potilailla, jotka saivat denosumabi-hoitoa enintään 10 vuoden ajan, luun mineraalitiheys suureni lannerangassa 21,7 %, lonkassa 9,2 %, reisiluun kaulassa 9,0 %, trokanterissa 13,0 % ja varttinäluunalakolmanneksessa 2,8 % keskeisen tutkimuksen lähtöarvoihin verrattuna. Tutkimuksen päättyessä 10 vuotta hoitoa saaneiden potilaiden luun mineraalitiheyden T-luku lannerangassa oli -1,3 (keskiarvo).

Murtumien ilmaantuvuus oli turvallisuutta mittaava päätetapahtuma, mutta keskeyttäneiden suuren lukumäärän ja avoimen tutkimusasetelman vuoksi murtumia ehkäisevää tehoa ei voida arvioida. Potilailla, jotka jatkoivat denosumabihoitoa 10 vuoden ajan (n = 1 278), uusien nikamamurtumien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli noin 6,8 % ja muiden kuin nikamamurtumien noin 13,1 %. Hoidon aikana murtumien esiintymistiheys oli suurempi potilailla, jotka eivät jatkaneet tutkimuksessa senloppuun asti mistä tahansa syystä.

Jatkotutkimuksen aikana esiintyi 13 vahvistettua leuan luukuoliotapausta ja kaksi vahvistettua epätyypillistä reisiluun murtumaa.

Kliininen teho ja turvallisuus miesten osteoporoosin hoidossa

Kuuden kuukauden välein annetun denosumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin 242 miehellä (ikäjakauma 31–84 vuotta) vuoden ajan. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joiden laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus (eGFR) oli < 30 ml/min/1,73 m². Kaikki miehet saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 800 IU).

Ensisijainen tehoa mittaava muuttuja oli lannerangan luun mineraalitiheyden prosentuaalinen muutos. Murtumia ehkäisevää tehoa ei arvioitu. Denosumabi suurensi luun mineraalitiheyttä merkitsevästi lumenvalmistukseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa 12 kuukauden kuluessa: 4,8 % lannerangassa, 2,0 % lonkassa, 2,2 % reisiluun kaulassa, 2,3 % reisiluun trokanterissa ja 0,9 % varttinäluun alakolmanneksessa (kaikkien p < 0,05). Denosumabi suurensi lannerangan luun mineraalitiheyttä lähtötasosta 94,7 %:lla miehistä vuoden kuluessa. Luun mineraalitiheyden merkitsevää suurenemista todettiin lannerangassa, lonkassa, reisiluun kaulassa ja reisiluun trokanterissa kuuden kuukauden kuluttua (p < 0,0001).

Luun histologia naisten postmenopausaalisissa osteoporoosissa ja miesten osteoporoosissa

Luun histologista rakennetta arvioitiin 1–3 vuoden denosumabi-hoidon jälkeen 62 postmenopausaalisella naisella, joilla oli osteoporoosi tai vähäinen luumassa ja jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet osteoporoosilääkitystä tai jotka oli siirretty aiemmasta alendronaattihoidosta denosumabi-hoitoon.

Jatkotutkimukseen osallistuneista osteoporoosia sairastaneista postmenopausaalisista naisista 59 osallistui lisätutkimukseen, jossa heiltä otettiin luubiopsia, kun jatkotutkimus oli kestänyt 24 kuukautta (n = 41) ja/tai 84 kuukautta (n = 22). Luun histologiaa arvioitiin myös 17:llä osteoporoosia sairastavalla miehellä yhden vuoden denosumabi-hoidon jälkeen. Luubiopsiatulokset osoittivat, että luun rakenne ja laatu olivat normaaleja. Niissä ei havaittu merkkejä mineralisaatiohäiriöstä, järjestäytymättömästä luukudoksesta (woven bone) eikä luuytimen fibroosista. Jatkotutkimukseen osallistuneiden osteoporoosia sairastaneiden postmenopausaalisten naisten histomorfometriset löydökset osoittivat, että denosumabin luun hajoamista vähentävät vaikutukset säilyivät ajan kuluessa, aktivaatiotaajuuden ja luun muodostumisnopeuden perusteella mitattuina.

Kliininen teho ja turvallisuus androgeenideprivaatioon liittyvän luun haurastumisen hoidossa

Kuuden kuukauden välein annetun denosumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kolmen vuoden ajan histologisesti varmistettua etäpesäkkeetöntä eturauhassyöpää sairastavilla miehillä, jotka saivat androgeenideprivaatiohoitoa (1 468 miestä, ikä 48–97 vuotta) ja joilla oli lisääntynyt murtumariski (jonka kriteerinä oli yli 70 vuoden ikä tai alle 70-vuotiailla luun mineraalitiheyden T-luku < -1,0 lannerangan, lonkan tai reisiluun kaulan alueella tai aikaisempi osteoporoottinen

murtuma). Kaikki miehet saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 400 IU).

Denosumabi suurensi merkitsevästi luun mineraalitiheyttä lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa kolmessa vuodessa: 7,9 % lannerangassa, 5,7 % lonkassa, 4,9 % reisiluun kaulassa, 6,9 % reisiluun trokanterissa, 6,9 % varttinäluun alakolmanneksessa ja 4,7 % koko luustossa (kaikkien $p < 0,0001$). Ennalta suunnitellussa eksploratiivisessa analyysissä todettiin luun mineraalitiheyden merkitsevä suureneminen lannerangassa, lonkassa, reisiluun kaulassa ja reisiluun trokanterissa kuukauden kuluttua ensimmäisestä annoksesta.

Denosumabi vähensi merkitsevästi uusien nikamamurtumien riskiä: 85 % (1,6 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) vuoden kuluttua, 69 % (2,2 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) kahden vuoden kuluttua ja 62 % (2,4 prosenttiyksikön absoluuttinen riskin väheneminen) kolmen vuoden kuluttua (kaikkien $p < 0,01$).

Kliininen teho ja turvallisuus liitännäishoitona käytettyihin aromataasinestäjiin liittyvän luun haurastumisen hoidossa

Kuuden kuukauden välein annetun denosumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kahden vuoden ajan etäpesäkkeetöntä rintasyöpää sairastavilla naisilla (252 naista, ikä 35–84 vuotta), joiden luun mineraalitiheyden T-luku oli lähtötilanteessa $-1,0:n$ ja $-2,5:n$ välillä lannerangassa, lonkassa tai reisiluun kaulassa. Kaikki naiset saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 400 IU).

Ensisijainen tehoa mittaava muuttuja oli lannerangan luun mineraalitiheyden prosentuaalinen muutos. Murtumia ehkäisevää tehoa ei arvioitu. Denosumabi suurensi luun mineraalitiheyttä merkitsevästi lumevalmisteeseen verrattuna kaikissa mitatuissa kohdissa kahdessa vuodessa: 7,6 % lannerangassa, 4,7 % lonkassa, 3,6 % reisiluun kaulassa, 5,9 % reisiluun trokanterissa, 6,1 % varttinäluun alakolmanneksessa ja 4,2 % koko luustossa (kaikkien $p < 0,0001$).

Systeemiseen glukokortikoidihoitoon liittyvän luun haurastumisen hoito

Denosumabin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin 795 potilaalla (70 % naisia ja 30 % miehiä, ikäjakauma 20–94 vuotta), jotka saivat päivittäin $\geq 7,5$ mg prednisonia (tai vastaavaa) suun kautta.

Tutkimukseen kuului kaksi potilasryhmää: glukokortikoidihoitoa jatkavat ($\geq 7,5$ mg prednisonia päivittäin tai vastaava hoito ≥ 3 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista; $n = 505$) ja glukokortikoidihoidon aloittavat ($\geq 7,5$ mg prednisonia päivittäin tai vastaava hoito < 3 kuukautta ennen tutkimukseen osallistumista; $n = 290$). Potilaat satunnaistettiin kahteen ryhmään (1:1), joista toisessa potilaat saivat denosumabia 60 mg ihon alle kuuden kuukauden välein ja toisessa risedronaattia 5 mg päivittäin suun kautta (vaikuttava vertailuaine) kahden vuoden ajan. Potilaat saivat päivittäin kalsiumlisää (vähintään 1 000 mg) ja D-vitamiinilisää (vähintään 800 IU).

Vaikutus luun mineraalitiheyteen

Glukokortikoidihoitoa jatkavien ryhmässä denosumabi suurensi luun mineraalitiheyttä lannerangassa risedronaattia enemmän yhdessä vuodessa (denosumabi 3,6 %, risedronaatti 2,0 %; $p < 0,001$) ja kahdessa vuodessa (denosumabi 4,5 %, risedronaatti 2,2 %; $p < 0,001$).

Glukokortikoidihoidon aloittavien ryhmässä denosumabi suurensi luun mineraalitiheyttä lannerangassa risedronaattia enemmän yhdessä vuodessa (denosumabi 3,1 %, risedronaatti 0,8 %; $p < 0,001$) ja kahdessa vuodessa (denosumabi 4,6 %, risedronaatti 1,5 %; $p < 0,001$).

Lisäksi denosumabi suurensi merkitsevästi luun mineraalitiheyttä (prosentuaalisen muutoksen keskiarvo lähtötasosta) risedronaattiin verrattuna lonkassa, reisiluun kaulassa ja reisiluun trokanterissa.

Tutkimuksen tilastollinen voima ei riittänyt arvioimaan eroja murtumien ilmaantuvuudessa. Röntgentutkimuksissa todettujen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuus oli 2,7 % (denosumabi)

ja 3,2 % (risedronaatti) yhdessä vuodessa. Muiden kuin nikamamurtumien ilmaantuvuus oli 4,3 % (denosumabi) ja 2,5 % (risedronaatti). Vastaavasti kahden vuoden kuluttua röntgentutkimuksissa todettujen uusien nikamamurtumien ilmaantuvuus oli 4,1 % ja 5,8 % ja muiden kuin nikamamurtumien ilmaantuvuus 5,3 % ja 3,8 %. Suurin osa murtumista oli glukokortikoidihoitoa jatkavien ryhmässä.

Pediatriset potilaat

Yksihaarisessa vaiheen 3 tutkimuksessa arvioitiin tehoa, turvallisuutta ja farmakokinetiikkaa lapsilla, joilla on osteogenesis imperfecta (synnynnäinen luuston hauraus). Tutkittavien ikä oli 2–17 vuotta, ja 52,3 % heistä oli poikia, 88,2 % valkoihaisia. Yhteensä 153 tutkittavaa sai aluksi denosumabia ihon alle annostuksella 1 mg/kg, enintään 60 mg, 6 kuukauden välein 36 kuukauden ajan. Kuusikymmentä tutkittavaa siirtyi annosteluun 3 kuukauden välein.

Kuukauden 12 kohdalla 3 kuukauden välein annoksen saaneilla lannerangan luun mineraalitiheyden Z-luvun pienimmän neliösumman keskiarvon (keskivirhe) muutos lähtötilanteesta oli 1,01 (0,12).

Yleisimmät raportoidut haattatapahtumat 6 kuukauden välein annoksen saaneilla olivat artralgia (45,8 %), raajakipu (37,9 %), selkäkipu (32,7 %) ja hyperkalsiuria (32,0 %). Hyperkalsemiamia raportoitiin 6 kuukauden välein (19 %) ja 3 kuukauden välein (36,7 %) annoksen saaneilla. Hyperkalsemiamia raportoitiin vakavana haattatapahtumana (13,3 %) 3 kuukauden välein annoksen saaneilla.

Jatkotutkimuksessa (N = 75) havaittiin hyperkalsemiamia vakavana haattatapahtumana (18,5 %) 3 kuukauden välein annoksen saaneilla.

Tutkimukset päätettiin etuajassa hyperkalsemiasta johtuvien hengenvaarallisten tapahtumien ja sairaalajaksojen takia (ks. kohta 4.2).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset denosumabi-valmisteen käytöstä sukupuolihormonien estohoidon aiheuttaman luun haurastumisen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä ja osteoporoosin hoidossa alle 2-vuotiaiden pediatristen potilaiden ryhmässä. Ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Hyväksyttyä 60 mg:n annosta suunnilleen vastaavan ihon alle annetun 1,0 mg/kg annoksen jälkeen altistus oli AUC-arvon perusteella 78 % samaa annostasoa vastaavan laskimonsisäisen annoksen aiheuttamasta altistuksesta. Ihon alle annetun 60 mg:n annoksen jälkeen denosumabin maksimipitoisuus seerumissa ($C_{\max}$), 6 mikrog/ml (vaihteluväli 1–17 mikrog/ml), saavutettiin 10 vuorokauden kuluttua (vaihteluväli 2–28 vrk).

Biotransformaatio

Denosumabi koostuu yksinomaan aminohapoista ja hiilihydraateista, samoin kuin natiivi immunoglobuliini, eikä siten todennäköisesti eliminoidu maksametabolian kautta. Sen metabolian jaeliminoinumisen odotetaan noudattavan immunoglobuliinipuhdistuman reittiä, mikä johtaa pilkkoutumiseen pieniksi peptideiksi ja yksittäisiksi aminohapoiksi.

Eliminaatio

Maksimipitoisuuden saavuttamisen jälkeen pitoisuudet seerumissa pienenevät puoliintumisaajan ollessa 26 vuorokautta (vaihteluväli 6–52 vrk) kolmen kuukauden aikana (vaihteluväli 1,5–4,5

kuukautta).

Potilaista 53 prosentilla ei havaittu mitattavia määriä denosumabia kuuden kuukauden kuluttua annoksesta.

Kumuloitumista tai ajan myötä ilmaantuvia farmakokineettisiä muutoksia ei havaittu, kun denosumabia annettiin toistuvina annoksina 60 mg ihon alle kuuden kuukauden välein. Denosumabiinsitoutuvien vasta-aineiden muodostuminen ei vaikuttanut denosumabin farmakokinetiikkaan, joka oli samanlaista miehillä ja naisilla. Ikä (28–87 vuotta), etninen tausta tai tautitila (vähäinen luumassa tai osteoporoosi, eturauhas- tai rintasyöpä) ei näytä vaikuttavan merkittävästi denosumabin farmakokinetiikkaan.

Suuremman kehonpainon ja pienemmän AUC- ja C_{max} -arvoihin perustuvan altistuksen välillä havaittiin suuntaa antava yhteys. Tätä ei kuitenkaan pidetä kliinisesti merkittävänä, koska luun mineraalitiheyden suurenemisen ja luun aineenvaihduntaa kuvaavien merkkiaineiden perusteella farmakodynaamiset vaikutukset olivat yhdenmukaiset hyvin eripainoisilla potilailla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Tutkimuksissa, joissa käytettiin useita annostasoja, denosumabin farmakokinetiikka oli ei-lineaarinen ja annoksesta riippuva. Puhdistuma oli pienempi annosten tai pitoisuuksien ollessa suurempia. Altistuskasvoi suunnilleen suhteessa annokseen käytettäessä 60 mg:n tai suurempia annoksia.

Munuaisten vajaatoiminta

Eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien 55 potilaan tutkimuksessa, jossa oli mukana myösdialyysihoidossa olevia potilaita, munuaisten vajaatoiminnan asteen ei havaittu vaikuttavan denosumabin farmakokinetiikkaan.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminnasta ei ole tehty erillistä tutkimusta. Monoklonaliset vasta-aineet eivät yleensä eliminoidu maksametabolian välityksellä. Maksan vajaatoiminnan ei oleteta vaikuttavan denosumabinfarmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Evfraxy-valmistetta ei saa antaa pediatrialle potilaille (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Vaiheen 3 tutkimuksessa pediatrialla potilailla, joilla on osteogenesis imperfecta (N = 153), denosumabin enimmäispitoisuus seerumissa havaittiin päivänä 10 kaikissa ikäryhmissä. 3 kuukaudenvälein ja 6 kuukauden välein annoksen saaneilla seerumin denosumabin jäännöspitoisuuden keskiarvojen havaittiin olevan korkeampia 11–17-vuotiailla lapsilla ja 2–6-vuotiailla lapsilla oli matalimmat jäännöspitoisuuden keskiarvot.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kun kerta-annoksen ja toistuvien annosten toksisuutta tutkittiin jaavanmakakeilla (cynomolgus-apinoilla), denosumabiannokset, jotka saivat aikaan 100–150 kertaa suuremmansysteemisen altistuksen kuin ihmisille suositeltu annos, eivät vaikuttaneet sydän- ja verisuonijärjestelmän fysiologiaan, urosten tai naaraiden hedelmällisyyteen eivätkä aiheuttaneet spesifistä kohde-elintoksisuutta.

Denosumabin genotoksisuutta ei ole tutkittu tavanomaisilla testeillä, koska ne eivät sovellu tämän molekyylin tutkimiseen. Denosumabin ominaisuuksien perusteella on kuitenkin epätodennäköistä, että sillä voisi olla genotoksisia vaikutuksia.

Denosumabin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu pitkäaikaisissa eläinkokeissa.

Prekliinisissä tutkimuksissa poistogeenisillä hiirillä, joilta puuttui RANK tai RANKL, havaittiin häiriöitä sikiöiden imusolmukkeiden muodostumisessa. Poistogeeniset hiiret, joilta puuttui RANK tai RANKL, eivät erittäneet maitoa, koska maitorauhasen kypsyminen (rauhasen lobuloalveolaarinen kehitys tiineyden aikana) oli estynyt.

Tutkimuksessa, jossa denosumabia annettiin jaavanmakakeille tiineyden ensimmäistä kolmannesta vastaavan jakson ajan annoksina, jotka saivat aikaan enintään 99 kertaa suuremman altistuksen AUC-arvojen perusteella kuin ihmisille suositeltu annos (60 mg kuuden kuukauden välein), ei havaittuviitteitä emoon eikä sikiöön kohdistuvista haitoista. Sikiöiden imusolmukkeita ei tutkittu tässä tutkimuksessa.

Toisessa tutkimuksessa, jossa jaavanmakakeille annettiin denosumabia koko tiineysajan annoksina, jotka saivat aikaan 119 kertaa suuremman altistuksen AUC-arvojen perusteella kuin ihmisille suositeltu annos (60 mg kuuden kuukauden välein), havaittiin kuolleena syntyneiden poikasten määrän ja poikaskuolleisuuden lisääntymistä, luun poikkeavaa kasvua, joka heikensi luiden lujuutta, hematopoeesin vähenemistä sekä hampaiden asentovirheitä, perifeeristen imusolmukkeiden puuttumista ja neonataalisen kasvun hidastumista. Annostasoa, jolla ei ole lisääntymistoimintoihin kohdistuvia haitallisia vaikutuksia (NOAEL), ei määritetty. Kuuden kuukauden kuluttua syntymästä luustomuutokset olivat korjautumassa eikä vaikutuksia hampaiden puhkeamiseen ollut havaittavissa. Imusolmukemuutokset ja hampaiden asentovirheet olivat kuitenkin pysyneet ennallaan, ja yhdellä eläimellä havaittiin useiden kudosten vähäistä tai kohtalaista mineralisoitumista (yhteys hoitoon epävarma). Ennen poikimista ei havaittu viitteitä emoon kohdistuneista haitoista. Poikimisen aikana emoon kohdistuneita haittavaikutuksia esiintyi harvoin. Emoien maitorauhaset kehittyivät normaalisti.

Pitkään denosumabia saaneilla apinoilla tehdyissä luun laatua selvittävissä prekliinisissä tutkimuksissaluun aineenvaihdunnan hidastumiseen liittyi parantunut luun lujuus ja normaali luun histologia.

Kalsiumpitoisuudet pienenivät ja lisäkilpirauhashormonin pitoisuudet suurenivat tilapäisesti denosumabia saaneilla apinoilla, joiden munasarjat oli poistettu.

Geenimuunnelluilla uroshiirillä, jotka ilmensivät ihmisen RANK-ligandia (huRANKL) (siirtogeeninen knock-in -hiirimalli) ja joille aiheutettiin transkortikaalinen murtuma, denosumabi hidasti murtumakalluksen ruston hajoamista ja korvautumista uudisluulla verrokkiryhmään verrattuna, mutta luun biomekaaniseen lujuuteen sillä ei ollut haitallista vaikutusta.

Poistogeeniset hiiret (ks. kohta 4.6), joilta puuttui RANK tai RANKL, painoivat vähemmän, niiden luuston kasvu oli hidastunut eivätkä niiden hampaat puhjenneet. Kun vastasyntyneillä rotilla RANKL:n (denosumabihoidon vaikutuskohde) toiminta estettiin Fc-konjugoidun osteoprotegeriinin (OPG-Fc) suurilla annoksilla, se johti luuston kasvun ja hampaiden puhkeamisen estymiseen. Nämä muutokset korjautuivat osittain tässä koemallissa, kun RANKL:n estäjien antaminen lopetettiin.

Nuorilla kädellisillä todettiin poikkeavia kasvulevyjä, kun denosumabialtistus oli 27-kertainen (10 mg/kg) ja 150-kertainen (50 mg/kg) ihmisen altistukseen verrattuna. Denosumabihoito voi siis häiritä lapsen luuston kasvua, jos kasvulevyt ovat vielä avoimet, ja estää hampaiden puhkeamista.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etikkahappo, väkevä
Natriumasetaattitrihydraatti
Natriumhydroksidi
Sorbitoli

Polysorbaatti 20 Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kun Evfraxy on otettu jääkaapista, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) enintään 30 vuorokautta alkuperäispakkauksessa. Se on käytettävä näiden 30 vuorokauden kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 ml liuosta kertakäyttöisessä esitäytetyssä ruiskussa, jossa on turvamekanismi. Ruisku on tyyppin I lasia, siinä on ruostumattomasta teräksestä valmistettu neula (koko 29 G × 13 mm), ja kuminen männän tulppa (fluoropolymeerillä päällystetty bromobutyylikumi).

Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku muovikotelossa (esitäytetty ruisku, jossa on turvamekanismi).

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

- Liuos on tarkistettava ennen käyttöä. Liuosta ei saa antaa injektiona, jos siinä on hiukkasia tai seon sameaa tai sen väri on muuttunut.
- Älä ravista.
- Jotta pistos olisi miellyttävämpi, esitäytetyn ruiskun annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistosta ja pistos annetaan hitaasti.
- Esitäytetyn ruiskun koko sisältö injisoidaan.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1946/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJATJA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOTTAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTAKÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelonmyöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että leuan luukuoliota koskeva potilaan muistutuskorttitoteutetaan.

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Evfraxy 60 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruiskudenosumab

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml:n esitäytetty ruisku, jossa on 60 mg denosumabia (60 mg/ml).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Väkevä etikkahappo, natriumasetaattitrihydraatti, natriumhydroksidi, sorbitoli, polysorbaatti 20, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty ruisku, jossa automaattinen turvamekanismi.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Tärkeää: Lue pakkausseloste ennen kuin käsittelet esitäytettyä ruiskua. Älä ravista.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä esitetytty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1946/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Evfraxy

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETTY RUISKU MUOVIKOTELOSSA

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Evfraxy 60 mg injektioneste, liuos
denosumab

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

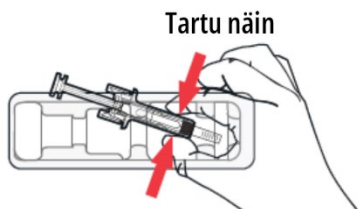
EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

s.c.



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI (EI MUOVIKOTELOSSA)**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Evfraxy 60 mg injektioneste, liuos
denosumab
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1 ml

6. MUUTA

MUISTUTUSKORTIN TEKSTI (mukana pakkauksessa)

Evfraxy 60 mg injektionestedenosumabi

s.c.

Seuraava pistokerta 6 kuukauden kuluttua:

Käytä Evfraxy -valmistetta niin kauan kuin lääkäri määrää sitä sinulle

Biosimilar Collaboratios Ireland Limited

B. PAKKAUSSE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Evfraxy 60 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku denosumabi (denosumab)

- ▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koske myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Lääkäri antaa sinulle potilaan muistutuskortin. Se sisältää tärkeitä turvallisuustietoja, joihin sinun on syytä perehtyä ennen Evfraxy-hoidon aloittamista ja hoidon aikana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Evfraxy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Evfraxy-valmistetta
3. Miten Evfraxy-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Evfraxy-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Evfraxy on ja mihin sitä käytetään

Mitä Evfraxy on ja miten se vaikuttaa

Evfraxy sisältää denosumabia, valkuaisainetta eli proteiinia (monoklonaalista vasta-ainetta), joka estäätoisen proteiinin toimintaa, ja se on tarkoitettu luun haurastumisen ja osteoporoosin hoitoon. Evfraxy-hoito vahvistaa luita ja estää siten luunmurtumia.

Luu on elävää kudosta, joka uusiutuu koko ajan. Estrogeeni auttaa pitämään luuston terveenä. Vaihdevuosien jälkeen estrogeenitaso laskee, mikä voi aiheuttaa luiden ohenemista ja haurastumista. Tämä voi lopulta johtaa osteoporoosiksi kutsuttuun tilaan. Osteoporoosia voi esiintyä myös miehillä, ja sen kehittymiseen voivat vaikuttaa useat eri syyt, kuten vanheneminen ja/tai mieshormoni testosteronin vähäinen määrä. Sitä voi esiintyä myös glukokortikoidihoitoa saavilla potilailla. Osteoporoosia sairastavat potilaat ovat usein oireettomia. Heillä on silti luunmurtumien, erityisesti selkäranka-, lonkka- ja rannemurtumien, riski.

Luiden haurastumista voi aiheuttaa myös rintasyövän tai eturauhassyövän leikkaus- tai lääkehoito, joka estää estrogeenin tai testosteronin tuotannon. Tämä heikentää luita, jolloin ne murtuvat helpommin.

Mihin Evfraxy-valmistetta käytetään

Evfraxy-valmistetta käytetään:

- vaihdevuodet ohittaneiden (postmenopausaalisten) naisten osteoporoosin hoitoon ja miesten osteoporoosin hoitoon, kun luunmurtumien riski on suurentunut, vähentämään nikamamurtumia, muita kuin nikamamurtumia sekä lonkkamurtumia.

- eturauhassyövän leikkaus- tai lääkehoidon aiheuttamasta sukuhormonin (testosteronin) vähenemisestä johtuvan luun haurastumisen hoitoon.
- pitkäkestoisesta glukokortikoidihoidosta johtuvan luun haurastumisen hoitoon, kun luunmurtumien riski on suurentunut.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Evfraxy-valmistetta

Älä käytä Evfraxy-valmistetta

- jos veresi kalsiumpitoisuus on pieni (hypokalsemia).
- jos olet allerginen denosumabille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltukohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Evfraxy-valmistetta.

Evfraxy-hoidon aikana sinulle voi kehittyä ihoinfektio, jonka oireena on turvonnut, punainen, kuumottava ja aristava ihoalue, yleensä sääressä (ihonalaisen sidekudoksen tulehdus, selluliitti), ja mahdollisesti myös kuumetta. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu näitä oireita.

Sinun on käytettävä kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita koko Evfraxy-hoidon ajan. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Veresi kalsiumpitoisuus saattaa olla liian pieni Evfraxy-hoidon aikana. Kerro heti lääkärille, jos havaitset seuraavia oireita: lihaskouristuksia, lihasnykäyksiä tai suonenvetoa ja/tai puutumista tai pistelyä sormissa, varpaissa tai suun ympärillä ja/tai kouristuskohdauksia, sekavuutta tai tajuttomuutta.

Hyvin pientä veren kalsiumpitoisuutta (vaikeaa hypokalsemiaa), joka on johtanut sairaalahoitoon ja jopa hengenvaarallisiin reaktioihin, on ilmoitettu harvoin. Siksi veren kalsiumpitoisuus tarkistetaan (verikokeella) ennen jokaista annosta ja, jos potilas on altis hypokalsemian kehittymiselle, myös kahden viikon kuluessa ensimmäisestä annoksesta.

Kerro lääkärille, jos sinulla on tai on joskus ollut vaikea munuaissairaus tai munuaisten vajaatoiminta tai olet tarvinnut dialyysihoitoa tai käytät glukokortikoideja (esimerkiksi prednisolonia tai deksametasonia), sillä nämä saattavat lisätä veren kalsiumpitoisuuden pienenemisen riskiä, ellei samanaikaisesti käytetä kalsiumvalmisteita.

Suun, hampaiden tai leuan ongelmat

Potilailla, jotka ovat saaneet denosumabia osteoporoosin hoitoon, on esiintynyt harvinaisena haittavaikutuksena (voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta) leuan luukuoliota (leukaluun vaurioitumista). Leuan luukuolion riski on suurempi potilailla, jotka saavat hoitoa pitkään (voi esiintyä yhdellä potilaalla 200:sta, jos hoito jatkuu 10 vuotta). Leuan luukuolio voi ilmentua myös vasta hoidon lopettamisen jälkeen. Leuan luukuolio voi olla kivulias ja vaikeahoitoinen tila, ja siksi sen kehittyminen on pyrittävä estämään. Pientääksesi leuan luukuolion riskiä noudata seuraavia varotoimenpiteitä:

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle (terveydenhoitohenkilökunnalle) ennen hoidon aloittamista, jos:

- sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, kuten huonokuntoiset hampaat tai iensairautai sinulta aiotaan poistaa hammas.
- hampaitasi ei ole hoidettu säännöllisesti tai et ole pitkään aikaan käynyt hammastarkastuksessa.
- tupakoit (sillä se voi lisätä hammasongelmien riskiä).

- olet aikaisemmin saanut bisfosfonaattilääkitystä (käytetään luusairauksien hoitoon tai ehkäisyyn).
- käytät parhaillaan kortikosteroideiksi kutsuttuja lääkkeitä (esimerkiksi prednisolonia tai deksametasonia).
- sairastat syöpää.

Lääkäri saattaa kehottaa sinua käymään hammastarkastuksessa ennen Evfraxy-hoidon aloittamista.

Hoidon aikana sinun on huolehdittava hyvin suuhygieniasta ja käytävä säännöllisesti hammastarkastuksessa. Jos sinulla on hammasproteesi, sinun on huolehdittava siitä, että se istuu hyvinpaikoillaan. Jos saat parhaillaan hammashoitoa tai olet menossa hammasleikkaukseen (esimerkiksi hampaanpoistoon), ilmoita lääkärille hammashoidostasi ja kerro hammaslääkärille, että saat

Evfraxy-lääkitystä.

Ota heti yhteyttä lääkäriin ja hammaslääkärin, jos sinulla on suuhun tai hampaisiin liittyviä ongelmia, kuten heiluvia hampaita, kipua tai turvotusta tai huonosti paranevia haavoja tai eritevuotoa, sillä nämä voivat olla leuan luukuolion merkkejä.

Epätavalliset reisiluun murtumat

Joillekin potilaille on kehittynyt epätavallisia reisiluun murtumia Evfraxy-hoidon aikana. Ota yhteyttä lääkäriin, jos tunnet uudenlaista tai epätavallista kipua lonkassa, nivustaipeessa tai reidessä.

Lapset ja nuoret

Evfraxy-valmistetta ei saa antaa alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Evfraxy

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Kerro lääkärille erityisesti, jos sinulle on määrätty jotakin toista lääkettä, jokaisältään denosumabia.

Älä käytä Evfraxy-valmistetta yhtäaikaan muiden lääkkeiden kanssa, jotka sisältävät denosumabia.

Raskaus ja imetys

Evfraxy-valmisteen käyttöä ei ole tutkittu raskauden aikana. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet raskautta. Evfraxy-valmistetta ei suositella raskaana oleville naisille. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Evfraxy-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta Evfraxy-hoidon päättymisen jälkeen.

Kerro lääkärille, jos tulet raskaaksi Evfraxy-hoidon aikana tai kun Evfraxy-hoidon päättymisestä on alle 5 kuukautta.

Toistaiseksi ei tiedetä, erittykö denosumabia äidinmaitoon. On tärkeää, että kerrot lääkärille, jos imetät tai harkitset imettämistä. Lääkäri auttaa sinua päättämään, haluatko lopettaa imettämisen vai keskeyttää Evfraxy -hoidon. Ratkaisua tehtäessä on punnittava imettämisen hyötyä vauvalle ja Evfraxy-hoidon hyötyä äidille.

Kerro lääkärille, jos imetät Evfraxy-hoidon aikana.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Evfraxy-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Evfraxy sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 47 mg sorbitolia per yksi ml liuosta.

Evfraxy sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 60 mg eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Evfraxy sisältää polysorbaatti 20:ä

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,1 mg polysorbaatti 20:ä kussakin 60 mg/ml kokoisessa esitäytetyssä ruiskussa, mikä vastaa 0,1 mg/ml. Polysorbaatit voivat aiheuttaa allergisia reaktioita. Kerro lääkärille, jos sinulla tai lapsellasi on todettu allergioita.

3. Miten Evfraxy-valmistetta käytetään

Suosittelut annos on yhden esitäytetyn ruiskun sisältämä 60 mg:n annos kuuden kuukauden välein yhtenä pistoksena ihon alle (ihonalainen injektio). Parhaita pistoskohtia ovat reisien yläosat ja vatsa. Jos joku muu antaa sinulle pistoksesi, pistoskohta voi olla myös olkavarressa. Kysy lääkäriltä, milloinon seuraava pistospäivä. Jokaisessa Evfraxy -pakkauksessa on irrotettava muistutuskortti, jonka voi ottaa pois pakkauksesta ja johon voi merkitä muistiin seuraavan pistospäivän.

Sinun on käytettävä kalsium- ja D-vitamiinivalmisteita koko Evfraxy-hoidon ajan. Lääkäri keskustelee tästä kanssasi.

Lääkäri saattaa olla sitä mieltä, että sinulle on parasta, että pistät Evfraxy-annoksesi itse tai sinusta huolehtiva avustaja pistää sen sinulle. Lääkäri tai muu terveydenhuollon ammattilainen näyttää sinulle tai avustajallesi, miten Evfraxy-valmistetta käytetään. Lue Evfraxy-valmisteen pistosohjeet tämän pakkausselosteen lopusta.

Älä ravista.

Jos unohdat käyttää Evfraxy-valmistetta

Jos unohdat yhden Evfraxy-pistoksen, ota se mahdollisimman pian. Seuraavat pistokset otetaan tämän jälkeen aina kuuden kuukauden kuluttua edellisestä pistoksesta.

Jos lopetat Evfraxy-valmisteen käytön

Jotta voit saada hoidosta parhaan mahdollisen hyödyn murtumariskin pienentämisessä, on tärkeää, ettäkäytät Evfraxy-valmistetta niin kauan kuin lääkäri määrää. Älä lopeta hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Evfraxy-hoitoa saaville potilaille voi kehittyä melko harvoin ihotulehduksia (yleisimmin ihonalaisen sidekudoksen tulehdus eli selluliitti). **Ota heti yhteyttä lääkäriin**, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa seuraavista oireista Evfraxy-hoidon aikana: yleensä sääressä esiintyvä turvonnut, punainen ihoalue, joka kuumottaa ja aristaa ja johon voi liittyä myös kuumetta.

Evfraxy-hoitoa saaville potilaille saattaa kehittyä harvoin suu- ja/tai leukakipua, turvotusta tai huonosti paranevia haavoja suussa tai leuassa, eritevuotoa, tunnottomuutta tai paineen tunnetta leuassa tai hampaan heilumista. Nämä voivat olla leuan luuvaurion (luukuolion) oireita. **Kerro heti lääkärille ja hammaslääkärille**, jos sinulla on tällaisia oireita Evfraxy -hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen.

Evfraxy-hoitoa saavilla potilailla voi olla harvoin liian pieni veren kalsiumpitoisuus (hypokalsemia); vaikea hypokalsemia saattaa johtaa sairaalahoitoon ja olla jopa hengenvaarallinen. Hypokalsemian oireita ovat lihaskouristukset, lihasnykäykset tai suonenvedot ja/tai puutuminen tai pistely sormissa, varpaissa tai suun ympärillä ja/tai kouristuskohotukset, sekavuus tai tajuttomuus. Jos jokin näistä koskee sinua, **kerro siitä heti lääkärille**. Veren pieni kalsiumpitoisuus voi aiheuttaa myös sydämen rytmihäiriön, joka näkyy sydänsähkökäyrässä (EKG) ja josta käytetään nimitystä pidentynyt QT-aika.

Evfraxy-hoitoa saavilla potilailla voi esiintyä harvoin epätavallisia reisiluun murtumia. **Ota yhteyttä lääkäriin**, jos tunnet uudenlaista tai epätavallista kipua lonkassa, nivustaipeessa tai reidessä, sillä se voi olla mahdollisen reisiluun murtuman ensimmäinen oire.

Evfraxy-hoitoa saavilla potilailla voi esiintyä harvoin allergisia reaktioita. Oireita ovat kasvojen, huulien, kielen, kurkun tai muiden ruumiinosien turvotus, ihottuma, ihon kutina tai nokkosihottuma, hengityksen vinkuminen tai hengitysvaikeudet. **Ota yhteyttä lääkäriin**, jos sinulle ilmaantuu mikä tahansa näistä oireista Evfraxy-hoidon aikana.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä):

- luu-, nivel- ja/tai lihaskipu, joka on toisinaan voimakasta
- käsivarsien tai jalkojen kipu (raajakipu).

Yleiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä):

- kipu virtsatessa, tiheä virtsaamistarve, verivirtsaisuus, virtsanpidätyskyvyttömyys
- ylähengitysteiden infektio
- iskiaskivut (jalkaan säteilevä kipu, pistely tai puutuminen)
- ummetus
- vatsavaivat
- ihottuma
- ihon kutina, punoitus ja/tai kuivuus (ekseema)
- hiustenlähtö (kaljuuntuminen).

Melko harvinaiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta):

- kuume, oksentelu ja vatsakivut tai -vaivat (divertikuliitti)
- korvatulehdus
- ihottuma tai haavaumat suussa (punajäkälää muistuttavat lääkereaktiot).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (joita voi esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä tuhannesta):

- allerginen reaktio, joka voi vahingoittaa pääasiallisesti ihon verisuonia (ihoon voi tulla esimerkiksi violetteja tai ruskeanpunaisia läikkiä, nokkosihottumaa tai haavaumia) (yliherkkyyssuonitulehdus).

Tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin):

- Kerro lääkärille, jos sinulla on korvakipua, korvatulehdus ja/tai korvasta vuotaa eritettä. Nämävoivat olla korvan luuvaurion oireita.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Evfraxy-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä.

Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Esitäytetty ruisku voidaan ottaa pois jääkaapista ja antaa sen lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C) ennen pistämistä, jotta pistos olisi miellyttävämpi. Kun ruiskun on annettu lämmetä huoneenlämpöiseksi (enintään 25 °C), se on käytettävä 30 vuorokauden kuluessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Evfraxy sisältää

- Vaikuttava aine on denosumabi. Yksi 1 ml:n esitäytetty ruisku sisältää 60 mg denosumabia (60 mg/ml).
- Muut aineet ovat etikkahappo, väkevä, natriumasetaattitrihydraatti, natriumhydroksidi, sorbitoli, polysorbaatti 20 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Evfraxy on kirkas tai hieman opalisoiva, väritön tai vaaleankeltainen injektioneste, liuos, käyttövalmiissa esitäytetyssä ruiskussa.

Pakkauksessa on yksi esitäytetty ruisku, jossa on turvamekanismi.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

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

Valmistaja

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

Block B, The Crescent Building,

Santry, Demesne,
Dublin, D09 C6X, Ireland

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Magyarország

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Nederland

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Eesti

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Norge

Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Ελλάδα

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

Österreich

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

España

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Polska

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

France

Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Portugal

Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

Hrvatska

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

România

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ireland

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Slovenija

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

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

Slovenská republika

Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland

Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

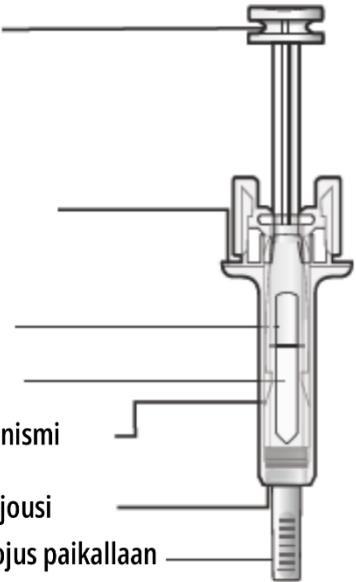
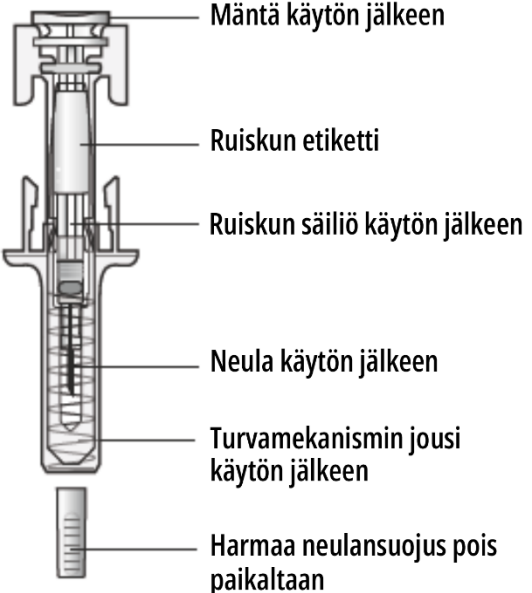
Sverige

Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>

Ohjeet käyttäjälle	
Ruiskun osat	
Ennen käyttöä	Käytön jälkeen
Mäntä Sormituet Ruiskun etiketti Ruiskun säiliö Neulan turvamekanismi Turvamekanismin jousi Harmaa neulansuojus paikallaan 	Mäntä käytön jälkeen Ruiskun etiketti Ruiskun säiliö käytön jälkeen Neula käytön jälkeen Turvamekanismin jousi käytön jälkeen Harmaa neulansuojus pois paikaltaan 
Kuva A	
Tärkeää	
Ennen kuin käytät näitä ohjeita, lue Evfraxy -valmisteen pakkausseloste huolellisesti, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja. Lue nämä tärkeät tiedot ennen kuin käytät esitäytettyä Evfraxy -ruiskua, jossa on automaattinen turvamekanismi: • On tärkeää, ettet yritä pistää annosta itse, ennen kuin olet saanut siihen opetusta lääkäriltä tai terveydenhoitohenkilökunnalta. • Esitäytetyssä ruiskussa on neulan turvamekanismi, joka peittää neulan pistämisen jälkeen. Neulan turvamekanismi auttaa suojaamaan neulanpistovammoilta henkilöitä, jotka käsittelevät esitäytettyä ruiskua pistoksen jälkeen. • Varmista, että nimi Evfraxy on merkitty esitäytetyn ruiskun pakkaukseen ja esitäytetyn ruiskun etikettiin. • Evfraxy annetaan pistoksena ihon alla olevaan kudokseen (ihonalainen injektio). x Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos pakkaus on avattu tai vaurioitunut. x Älä poista harmaata neulansuojusta esitäytetystä ruiskusta ennen kuin olet valmis pistämään annoksen. x Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Ota käyttöön uusi esitäytetty ruisku ja ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuoltopalvelun tarjoajaan. x Älä yritä aktivoida esitäytettyä ruiskua ennen annoksen pistämistä. x Älä yritä irrottaa läpinäkyvää turvamekanismia esitäytetystä ruiskusta. x Älä käytä esikäytettyä ruiskua, jos se on rikki, jos sitä on käytetty tai jos turvamekanismi on irrotettu ruiskusta. Ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhoitohenkilökuntaan, jos sinulla on kysyttävää.	

Esitäytetyn Evfraxy -ruiskun säilyttäminen

- Säilytä Evfraxy jääkaapissa (2 °C – 8 °C) alkuperäispakkauksessa.
- **Ei saa jäättyä.** Ennen pistoksen antamista Evfraxy -valmisteen voidaan antaa tasaantua huoneenlämpöön (enintään 25 °C) alkuperäispakkauksessa.
- Kun Evfraxy on otettu jääkaapista, sitä ei saa altistaa yli 25 °C:n lämpötilalle ja se on käytettävä 30 päivän sisällä. Jos Evfraxy -valmistetta ei käytetä 30 päivän sisällä, se on hävitettävä. Katso **vaihe 4: Käytettyjen esitäytettyjen ruiskujen hävittäminen.**

Vaihe 1: Tarvikkeiden kerääminen

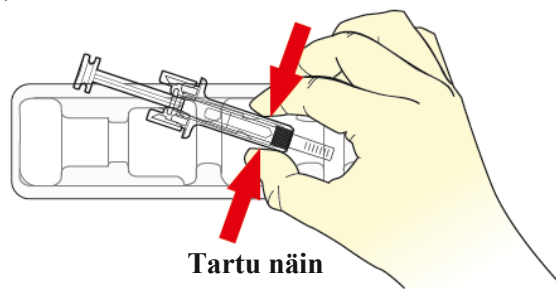
- Valitse työskentelyä varten puhdas, hyvin valaistu ja tasainen työtaso.
- Ota esitäytetyn ruiskun pakkaus jääkaapista ja aseta se puhtaalle työtasolle. Jätä valmiste huoneenlämpöön 30 minuutin ajaksi ennen pistoksen antamista.
- Ota esitäytetyn ruiskun sisältävä kotelo pois pakkauksesta.
- Pese kädet huolellisesti saippualla ja vedellä.
- Ota esiin pistokseen tarvittavat tarvikkeet (jotka eivät sisälly pakkaukseen). **Kuva B:**
 - desinfointiliinat
 - vanutuppo tai sideharso
 - laastari
 - keräysastia terävälle jätteelle



- ✗ **Älä** yritä lämmittää ruiskua millään lämmönlähteellä, kuten kuumalla vedellä mikroaaltouunissa.
- ✗ **Älä** jätä esitäytettyä ruiskua suoraan auringonvaloon.
- ✗ **Älä** ravista esitäytettyä ruiskua.
- **Pidä esitäytetty ruisku poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.**

Vaihe 2: Pistoksen valmistelu

- Avaa kotelo vetämällä kansi irti. Poista esitäytetty ruisku kotelosta tarttumalla esitäytetyn ruiskun turvamekanismista (**kuva C**).

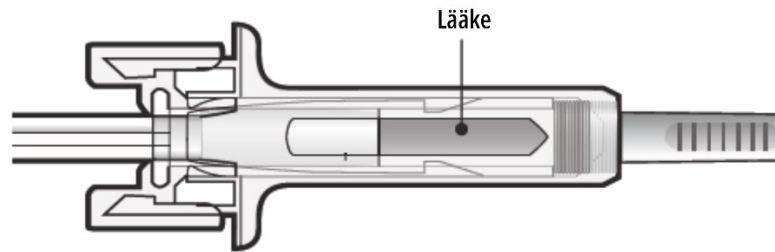


Kuva C

Käsittele ruiskua turvallisesti:

- ✗ **Älä** tartu mäntään.
- ✗ **Älä** tartu harmaaseen neulansuojukseen.

- Tarkasta lääke ja esitäytetty ruisku (**kuva D**).



Kuva D

x Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos:

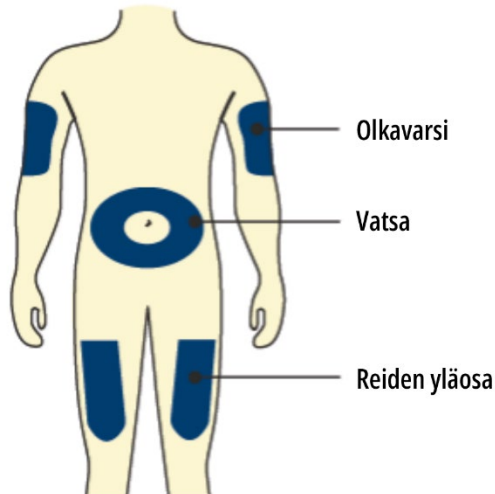
- Lääke on sameaa tai siinä on hiukkasia. Sen on oltava kirkasta tai hieman opalisoivaa, väritöntä tai vaaleankeltaista nestettä.
- Jokin osa on murtunut tai rikki.
- Harmaa neulansuojus puuttuu tai se ei ole kunnolla paikoillaan.
- Viimeinen käyttöpäivämäärä, eli etikettiin merkityn kuukauden viimeinen päivä, on mennyt.

Kaikissa näissä tapauksissa käytä uutta esitäytettyä ruiskua ja ota yhteyttä lääkäriin tai terveydenhuoltopalvelun tarjoajaan.

- Pese kädet huolellisesti. Valitse pistoskohta ja puhdista se.

Sopivat pistoskohdat (kuva E):

- Reiden yläosa.
- Vatsa, lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä.
- Olkavarren ulkopinta (vain, jos joku muu pistää annoksen sinulle).



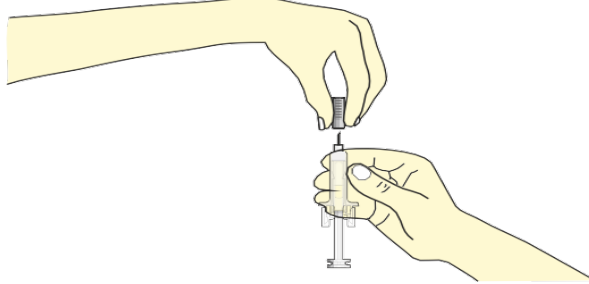
Kuva E

Puhdista pistoskohta desinfiointiliinalla. Anna ihon kuivua.

x Älä koske pistoskohtaan ennen annoksen pistämistä.

x Älä pistä kohtaan, jossa iho on arka, mustelmilla, punoittava tai kova.
Vältä pistämistä kohtaan, jossa on raskausarpia tai muita arpia.

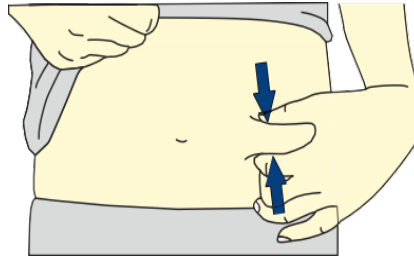
- Pitele esitäytettyä ruiskua sen turvamekanismista. Kun olet valmis antamaan pistoksen, vedä harmaa neulansuojus varovasti pois suoraan ulospäin ja itsestäsi poispäin (**kuva F**).



Kuva F

- x** Älä kierrä tai taivuta harmaata neulansuojusta.
- x** Älä pitele esitäytettyä ruiskua ruiskun männästä.
- Laita harmaa neulansuojus keräysastiaan.

- Purista pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta (**kuva G**).

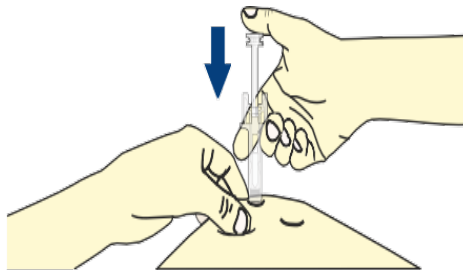


Kuva G

On tärkeää, että ihopoimu on puristettuna sormien väliin, kun annos pistetään!

Vaihe 3. Pistäminen

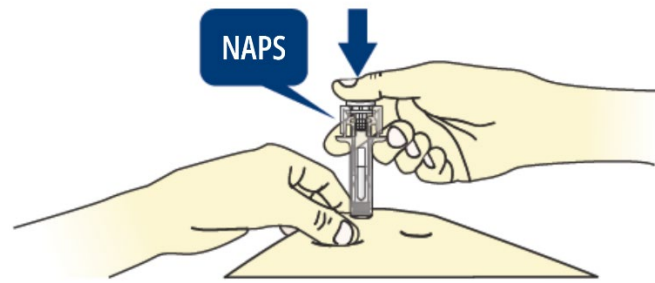
- Pidä pistoskohtaa sormien välissä. TYÖNNÄ neula ihon sisään (**kuva H**).



Kuva H

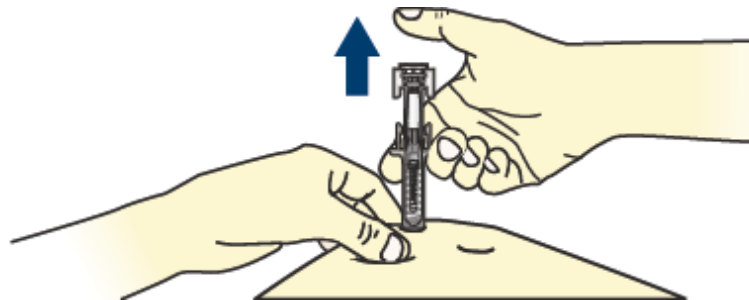
X Älä koske puhdistettuun ihoalueeseen.

- PAINA mäntää hitaasti ja tasaisesti, kunnes tunnet tai kuulet napsahduksen. Paina mäntä aivan pohjaan, niin että se napsahtaa (**kuva I**).



Kuva I

- ! On tärkeää painaa mäntää, kunnes se napsahtaa, jotta saat varmasti koko annoksen.
- Kun koko annos on pistetty, turvamekanismi aktivoituu. Voit toimia kummalla vain seuraavista tavoista (katso **kuva J**):
 - Vapauta mäntää, kunnes turvamekanismi peittää koko neulan, ja siirrä sitten neula pois pistoskohdasta.
- Tai
- Siirrä neula varovasti pois pistoskohdasta ja vapauta mäntää, kunnes turvamekanismi peittää koko neulan.



Kuva J

Kun mäntä vapautetaan, esitäytetyn ruiskun turvamekanismi peittää injektioneulan kokonaan.

- Jos turvamekanismi ei aktivoidu tai se aktivoituu vain osittain, hävitä tuote (ilman neulansuojusta). Katso **vaihe 4: Käytettyjen esitäytettyjen ruiskujen hävittäminen**.
- ✗ **Älä** aseta harmaata neulansuojusta takaisin esitäytettyyn ruiskuun.
- Tarkista pistoskohta.

Jos pistoskohdassa on verta, paina vanutuppo tai sideharso sen päälle. **Älä** hankaa pistoskohtaa. Laita pistoskohtaan tarvittaessa laastari.

Vaihe 4: Käytettyjen esitäytettyjen ruiskujen hävittäminen

- Hävitä käytetty esitäytetty ruisku ja muut tarvikkeet terävälle jätteelle tarkoitettuun keräysastiaan (**kuva K**).



Kuva K

Lääkkeet on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämistä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pidä käytetty ruisku ja terävälle jätteelle tarkoitettu keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

- x** Älä käytä esitäytettyä ruiskua uudelleen.
- x** Älä kierrätä esitäytettyjä ruiskuja äläkä hävitä niitä talousjätteen mukana.