

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Junod 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 60 mg denosumabu v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

Denosumab je lidská monoklonální protilátka IgG2 produkovaná savčí buněčnou linií (ovariální buňky křečika čínského) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocné látky se známým účinkem: Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sorbitolu a 0,1 mg polysorbátu 20 (E 432) v jednom ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Injekční roztok (injekce).

Čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen přípravek Junod významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru.

Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů s karcinomem prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené (viz bod 5.1). U mužů s karcinomem prostaty léčených hormonální ablací přípravek Junod významně snižuje riziko zlomenin obratlů.

Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin (viz bod 5.1).

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

#### Dávkování

Doporučená dávka denosumabu je 60 mg, podávaná jednorázovou subkutánní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo horní části paže.

Pacienti musejí mít dostatečný příjem vápníku a vitamínu D (viz bod 4.4).

Pacienti léčení přípravkem Junod mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) nebyla stanovena. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro individuálního pacienta, zejména po 5 nebo více letech používání (viz bod 4.4).

#### *Starší osoby ( $\geq 65$ let)*

U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat.

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat (doporučení ohledně sledování hladin vápníku viz bod 4.4).

U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (rychlost glomerulární filtrace, GFR  $<30$  ml/min) nejsou k dispozici žádné údaje.

#### *Porucha funkce jater*

U pacientů s poruchou funkce jater nebyla bezpečnost a účinnost denosumabu studována (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Junod se nemá používat u dětí ve věku do 18 let z důvodu bezpečnostních obav souvisejících se závažnou hyperkalcemií a potenciální inhibicí růstu kostí a nedostatečným prořezáváním zubů (viz body 4.4 a 5.3). V současnosti dostupné údaje týkající se dětí ve věku od 2 do 17 let jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2.

#### Způsob podání

Subkutánní podání.

Přípravek má podávat osoba náležitě zaškolená v aplikaci subkutánních injekcí.

Návod k použití, zacházení a likvidaci je uveden v bodě 6.6.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypokalcemie (viz bod 4.4).

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

#### Příjem vápníku a vitamínu D

U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D.

#### Opatření pro použití

##### *Hypokalcemie*

Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalcemie. Před zahájením léčby je třeba upravit hypokalcemii dostatečným příjmem vápníku a vitamínu D. Doporučuje se klinicky monitorovat hladinu vápníku před každou dávkou a u pacientů predisponovaných k hypokalcemii i do dvou týdnů

po úvodní dávce. Pokud se u jakéhokoliv pacienta objeví během léčby suspektní příznaky hypokalcemie (příznaky viz bod 4.8), mají se změřit hladiny vápníku. Pacientům je třeba doporučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie.

Po uvedení na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (vedoucí k hospitalizaci, život ohrožujícím nežádoucím účinkům a fatálním případům). I když se většina případů vyskytla během prvních týdnů po zahájení léčby, objevila se i později.

Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalcemie.

#### *Porucha funkce ledvin*

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. Riziko vzniku hypokalcemie a průvodního vzestupu hladin parathormonu se zvyšuje se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. Byly hlášeny závažné a fatální případy. U těchto pacientů je obzvlášť důležitý adekvátní přísun vápníku, vitaminu D a pravidelné sledování hladiny vápníku, viz výše.

#### *Kožní infekce*

U pacientů léčených denosumabem se mohou vyskytnout kožní infekce (zejména flegmóna-celulitida) vyžadující hospitalizaci (viz bod 4.8). Pacient má být poučen, že v případě výskytu známek či příznaků flegmóny musí neodkladně vyhledat lékařskou pomoc.

#### *Osteonekróza čelisti (ONJ)*

U pacientů s osteoporózou, kterým byl podáván denosumab, byla vzácně hlášena ONJ (viz bod 4.8).

Zahájení léčby/nové léčebné kúry má být odloženo u pacientů s nezhojenými lézemi měkké tkáně v ústech. Před léčbou denosumabem se pacientům se souběžnými rizikovými faktory doporučuje podstoupit preventivní zubní prohlídku s individuálním posouzením přínosu a rizika léčby.

Při posouzení rizika vzniku ONJ u pacienta je třeba zvážit následující rizikové faktory:

- síla účinku léčivého přípravku s jakou inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných látek), cesta podání (vyšší riziko u parenterálního podávání) a kumulativní dávka léčby kostní resorpce.
- nádorové onemocnění, přidružená onemocnění (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- konkomitantní léčba: kortikoidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- špatná hygiena dutiny ústní, periodontální onemocnění, špatně padnoucí zubní protéza, dentální onemocnění v anamnéze, invazivní výkony v dutině ústní (např. extrakce zubů).

Všem pacientům je třeba doporučit, aby dbali na správnou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby denosumabem ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků, jako je kývání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se vřídky či sekrece. Invazivní zubní výkony mají být během léčby prováděny pouze po pečlivém posouzení a nemají se provádět v době blízké podání denosumabu.

Má se vytvořit plán léčby jednotlivých pacientů, u kterých se vyvine ONJ, za úzké spolupráce ošetřujícího lékaře a stomatologa nebo stomatochirurga se zkušenostmi s ONJ. Pokud je to možné, je třeba zvážit dočasné přerušování léčby až do ústupu onemocnění a zmírnění přispívajících rizikových faktorů.

#### *Osteonekróza zevního zvukovodu*

V souvislosti s léčbou denosumabem byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

### *Atypické zlomeniny femuru*

U pacientů používajících denosumab byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru (viz bod 4.8).

Atypické zlomeniny femuru spojené s malým traumatem nebo bez traumatu se mohou vyskytnout v subtrochanterické a diafyzární oblasti femuru a jsou charakteristické specifickými radiografickými nálezy. Atypické zlomeniny femuru byly zaznamenány také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitamínu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a spojeny s užíváním některých léčivých přípravků (např. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy). K těmto příhodám došlo i bez antiresorpční léčby. Podobné zlomeniny zaznamenané v souvislosti s léčbou bisfosfonáty jsou často bilaterální; proto je třeba u pacientů se zlomeninou diafýzy femuru léčených denosumabem vyšetřit kontralaterální femur. Vysazení léčby denosumabem u pacientů s podezřením na atypickou zlomeninu femuru se má zvážit při současném posouzení stavu pacienta na základě individuálního hodnocení přínosu a rizika léčby. Během léčby denosumabem mají být pacienti poučeni, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, kyčle nebo třísel. Pacienti s těmito příznaky mají být vyšetřeni s ohledem na možnost neúplné zlomeniny femuru.

### *Dlouhodobá antiresorpční léčba*

Dlouhodobá antiresorpční léčba (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků, jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru, kvůli významnému potlačení kostní remodelace (viz bod 4.2).

### *Souběžná léčba jinými léky obsahujícími denosumab*

Pacienti léčení denosumabem nemají být zároveň léčení jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí).

### Pediatrická populace

#### *Hyperkalcemie u pediatrických pacientů*

Přípravek Junod se nemá používat u pediatrických pacientů (ve věku do 18 let). Byla hlášena závažná hyperkalcemie. Některé případy v klinických hodnoceních byly komplikované akutním poškozením ledvin.

### Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sorbitolu v jednom ml roztoku. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek souběžně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20 v 1 ml roztoku. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte lékaře, pokud máte Vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Ve studii interakcí denosumab neovlivňoval farmakokinetiku midazolamu, který je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). To naznačuje, že by denosumab neměl měnit farmakokinetiku léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4.

Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a substituční hormonální léčby (estrogen) nejsou k dispozici, nicméně potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký.

Podle údajů z přechodové studie (z alendronátu na denosumab) předchozí léčba alendronátem neovlivnila farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu u postmenopauzálních žen s osteoporózou.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

Údaje o podávání denosumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Junod se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Junod neotěhotněly. Všechny účinky přípravku Junod jsou pravděpodobně silnější v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství, protože monoklonální protilátky procházejí přes placentu lineárně v průběhu těhotenství, přičemž největší množství prochází během třetího trimestru.

##### Kojení

Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie provedené u geneticky modifikovaných myší, kterým byl RANKL vyřazen odstraněním příslušného genu (tzv. knokautované myši), naznačují, že absence RANKL (cíl denosumabu – viz bod 5.1) v průběhu těhotenství může zasahovat do procesu zrání mléčné žlázy a vést k poruše laktace po porodu (viz bod 5.3). Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro novorozence/kojence a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Junod.

##### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu denosumabu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Junod nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn profilu bezpečnosti

Nejčastější nežádoucí účinky denosumabu (pozorované u více než 1 pacienta z 10) jsou muskuloskeletální bolest a bolest v končetině. U pacientů užívajících denosumab byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalcemie, hypersenzitivity, osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru (viz body 4.4 a 4.8 – popis vybraných nežádoucích účinků).

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje uvedené níže v tabulce 1 níže popisují nežádoucí účinky hlášené z klinických studií fáze II a III u pacientů s osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty podstupujících hormonální ablaci; a/nebo spontánní hlášení.

Pro klasifikaci nežádoucích účinků (viz tabulka 1) byla použita následující ustálená kritéria: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů a skupině definované frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací**

| <b>Třída orgánových systémů podle MedDRA</b>        | <b>Frekvence</b>                                             | <b>Nežádoucí účinek</b>                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infekce a infestace                                 | Časté<br>Časté<br>Méně časté<br>Méně časté<br>Méně časté     | Infekce močových cest<br>Infekce horních cest dýchacích<br>Divertikulitida <sup>1</sup><br>Flegmóna <sup>1</sup><br>Ušní infekce                                                          |
| Poruchy imunitního systému                          | Vzácné<br>Vzácné                                             | Hypersenzitivita na léčivý přípravek <sup>1</sup><br>Anafylaktická reakce <sup>1</sup>                                                                                                    |
| Poruchy metabolismu a výživy                        | Vzácné                                                       | Hypokalcemie <sup>1</sup>                                                                                                                                                                 |
| Poruchy nervového systému                           | Časté                                                        | Ischias                                                                                                                                                                                   |
| Gastrointestinální poruchy                          | Časté<br>Časté                                               | Zácpa<br>Břišní diskomfort                                                                                                                                                                |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň                        | Časté<br>Časté<br>Časté<br>Méně časté<br>Velmi vzácné        | Vyrážka<br>Ekzém<br>Alopecie<br>Lichenoidní erupce způsobené léky <sup>1</sup><br>Hypersenzitivní vaskulitida                                                                             |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Velmi časté<br>Velmi časté<br>Vzácné<br>Vzácné<br>Není známo | Bolest v končetině<br>Muskuloskeletální bolest <sup>1</sup><br>Osteonekróza čelisti <sup>1</sup><br>Atypické zlomeniny femuru <sup>1</sup><br>Osteonekróza zevního zvukovodu <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.

<sup>2</sup> Viz bod 4.4.

V souhrnné analýze údajů z placebem kontrolovaných klinických hodnocení fáze II a fáze III byla přibližná frekvence výskytu onemocnění s příznaky podobnými chřipce 1,2 % při podávání denosumabu a 0,7 % u placeba. Ačkoliv souhrnná analýza zjistila výše uvedený rozdíl, stratifikovaná analýza tento rozdíl nepotvrdila.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Hypokalcemie*

Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u postmenopauzálních žen s osteoporózou byl po podání denosumabu zaznamenán pokles hladiny vápníku (pod 1,88 mmol/l) přibližně u 0,05 % (2 ze 4050) pacientek. Poklesy hladin vápníku v séru (pod 1,88 mmol/l) nebyly hlášeny ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u pacientů léčených hormonální ablací ani v placebem kontrolované klinické studii fáze III u mužů s osteoporózou.

Po uvedení na trh byla převážně u pacientů se zvýšeným rizikem výskytu hypokalcemie dostávajících denosumab vzácně hlášena závažná symptomatická hypokalcemie, která měla za následek hospitalizaci, život ohrožující nežádoucí účinky a fatální případy. Většina případů se vyskytla během prvních týdnů úvodní léčby. Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení QT intervalu, tetanii, křeče a poruchy duševního stavu (viz bod 4.4). Příznaky hypokalcemie v klinických studiích s denosumabem zahrnovaly parestzie nebo svalovou ztuhlost, záškuby, spazmy a svalové křeče.

##### *Kožní infekce*

V placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III byl celkový výskyt kožních infekcí podobný v placebové skupině i ve skupině léčené denosumabem: u postmenopauzálních žen s osteoporózou

(placebo [1,2 %, 50 ze 4 041] versus denosumab [1,5 %, 59 ze 4 050]); u mužů s osteoporózou (placebo [0,8 %, 1 ze 120] versus denosumab [0 %, 0 ze 120]); u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací (placebo [1,7 %, 14 z 845] versus denosumab [1,4 %, 12 z 860]). Kožní infekce vyžadující hospitalizaci byly hlášeny u 0,1 % (3 ze 4 041) postmenopauzálních žen s osteoporózou užívajících placebo, oproti 0,4 % (16 ze 4 050) žen léčených denosumabem. V těchto případech se jednalo převážně o flegmónu-celulitidu. V klinických hodnoceních u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty byl výskyt kožních infekcí, hlášených jako závažný nežádoucí účinek, ve skupině léčené placebem (0,6 %, 5 z 845) i ve skupinách léčených denosumabem (0,6 %, 5 z 860) podobný.

#### *Osteonekróza čelisti*

ONJ byla hlášena vzácně, u 16 pacientů, v klinických studiích s osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací zahrnujících celkem 23 148 pacientů (viz bod 4.4). Třináct z těchto případů ONJ se vyskytlo u postmenopauzálních žen s osteoporózou v průběhu prodloužení fáze III klinického hodnocení po léčbě denosumabem po dobu až 10 let. Incidence ONJ byla 0,04 % u 3leté, 0,06 % u 5leté a 0,44 % u 10leté léčby denosumabem. Riziko výskytu ONJ se zvyšovalo s dobou trvání expozice denosumabu.

Riziko výskytu ONJ bylo také hodnoceno v retrospektivní kohortové studii u 76 192 postmenopauzálních žen, u kterých byla nově zahájena léčba denosumabem. Incidence ONJ byla 0,32 % (95% interval spolehlivosti [CI]: 0,26; 0,39) u pacientek používajících denosumab po dobu až 3 let a 0,51 % (95% CI: 0,39; 0,65) u pacientek používajících denosumab po dobu až 5 let v rámci následného sledování.

#### *Atypické zlomeniny femuru*

V programu klinických studií s osteoporózou byly vzácně hlášeny atypické zlomeniny femuru u pacientů léčených denosumabem (viz bod 4.4).

#### *Divertikulitida*

V jednom placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III u pacientů s karcinomem prostaty léčených androgen deprivační terapií (ADT) byl pozorován rozdílný výskyt divertikulitidy jako nežádoucího účinku (1,2 % denosumab, 0 % placebo). Incidence divertikulitidy ve skupině postmenopauzálních žen nebo mužů s osteoporózou a ve skupině žen léčených inhibitory aromatázy pro nemetastazující karcinom prsu byla srovnatelná.

#### *Hypersenzitivní reakce související s lékem*

Po uvedení na trh byla u pacientů používajících denosumab vzácně hlášena hypersenzitivita související s lékem, včetně vyrážky, urtikarie, otoku obličeje, erytému a anafylaktických reakcí.

#### *Muskuloskeletální bolest*

Po uvedení na trh byla u pacientů užívajících denosumab hlášena muskuloskeletální bolest včetně závažných případů. V klinických studiích byla muskuloskeletální bolest velmi častá v obou skupinách jak s denosumabem, tak s placebem. Muskuloskeletální bolest vedoucí k přerušení léčby ve studii byla méně častá.

#### *Lichenoidní erupce způsobené léky*

Lichenoidní erupce způsobené léky (např. reakce odpovídající obrazu lichen ruber planus) byly hlášeny u pacientů po uvedení na trh.

#### Jiné zvláštní skupiny pacientů

##### *Pediatrická populace*

Přípravek Junod se nemá používat u pediatrických pacientů (ve věku do 18 let). Byla hlášena závažná hyperkalcemie (viz bod 5.1). Některé případy v klinických hodnoceních byly komplikované akutním poškozením ledvin.



### Porucha funkce ledvin

V klinických hodnoceních byli hypokalcemií více ohroženi pacienti se závažnou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti, pokud neužívali vápník. Dostatečný příjem vápníku a vitaminu D je důležitý u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin nebo u dialyzovaných pacientů (viz bod 4.4).

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Neexistují zkušenosti s předávkováním v klinických hodnoceních. Denosumab byl podáván v rámci klinických hodnocení v dávkách až 180 mg každé 4 týdny (kumulativní dávky až 1 080 mg za 6 měsíců) a žádné další nežádoucí účinky nebyly pozorovány.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí – jiná léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kosti, ATC kód: M05BX04

Junod je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na internetových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

### Mechanismus účinku

Denosumab je lidská monoklonální protilátka (IgG2), která se s vysokou afinitou i specificitou zaměřuje a váže na RANKL a zabraňuje aktivaci jeho receptoru, RANK, na povrchu osteoklastů a jejich prekurzorů. Zabráněním interakce RANKL/RANK inhibuje tvorbu, funkci a životnost osteoklastů, a tím snižuje resorpci kompaktní a spongiózní kosti.

### Farmakodynamické účinky

Léčba denosumabem rychle snížila rychlost kostního obratu (*bone turnover*), nejnižších hladin sérového markeru kostní resorpce, C-telopeptidu typu 1 (CTX) (85 % pokles), bylo dosaženo do 3 dnů a tento pokles přetrval po celou dobu intervalu dávkování. Na konci každého dávkovacího intervalu byl pokles CTX méně výrazný, z maxima  $\geq 87$  % na přibližně  $\geq 45$  % (rozmezí 45-80 %), což odráží reverzibilitu účinku denosumabu na remodelaci kosti, jakmile dojde k poklesu jeho sérové hladiny. Tyto účinky při pokračující léčbě přetrvávaly. Markery kostního obratu obecně dosáhly hladin před zahájením léčby během 9 měsíců po poslední dávce. Při znovuzahájení léčby byl pokles CTX vlivem denosumabu podobný poklesu pozorovanému u pacientů na začátku primární léčby denosumabem.

### Imunogenita

Během léčby denosumabem se mohou vyvinout protilátky proti denosumabu. Nebyla pozorována zjevná souvislost vývoje protilátek s farmakokinetikou, klinickou odpovědí nebo nežádoucími účinky.

## Klinická účinnost a bezpečnost u postmenopauzálních žen s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 3 let byla studována u postmenopauzálních žen (7 808 žen ve věku 60-91 let, z nichž 23,6 % mělo převážně zlomeniny obratlů) se vstupním T-skóre denzity kostního minerálu (BMD) bederní páteře nebo celkového proximálního femuru v rozmezí -2,5 až -4,0 a průměrnou absolutní pravděpodobností zlomeniny za 10 let 18,60 % (decily: 7,9-32,4 %) pro velké osteoporotické zlomeniny a 7,22 % (decily: 1,4-14,9 %) pro zlomeninu celkového proximálního femuru. Ženy, které měly jiná onemocnění nebo kterým byla podávána jiná léčba, která mohla mít účinky na kost, byly z klinického hodnocení vyřazeny. Ženy každý den užívaly vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU).

### *Účinek na zlomeniny obratlů*

Denosumab významně snížil riziko vzniku nových zlomenin obratlů po 1, 2 a 3 letech ( $p < 0,0001$ ) (viz tabulka 2).

**Tabulka 2. Účinek denosumabu na riziko nových zlomenin obratlů**

|          | Podíl žen se zlomeninou (%) |                        | Absolutní snížení rizika (%)<br>(95% CI) | Relativní snížení rizika (%)<br>(95% CI) |
|----------|-----------------------------|------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|          | Placebo<br>n = 3 906        | denosumab<br>n = 3 902 |                                          |                                          |
| 0–1 rok  | 2,2                         | 0,9                    | 1,4 (0,8; 1,9)                           | 61 (42; 74)**                            |
| 0–2 roky | 5,0                         | 1,4                    | 3,5 (2,7; 4,3)                           | 71 (61; 79)**                            |
| 0–3 roky | 7,2                         | 2,3                    | 4,8 (3,9; 5,8)                           | 68 (59; 74)*                             |

\* $p < 0,0001$ , \*\* $p < 0,0001$  – explorativní analýza

### *Účinek na zlomeniny celkového proximálního femuru*

Denosumab prokázal 40% relativní snížení rizika (0,5% absolutní snížení rizika) zlomenin celkového proximálního femuru ( $p < 0,05$ ) po dobu 3 let. Incidence zlomenin celkového proximálního femuru za tříleté období činila ve skupině léčené placebem 1,2 %, v porovnání s 0,7 % ve skupině léčené denosumabem.

V post-hoc analýze u žen ve věku > 75 let bylo při podávání denosumabu pozorováno 62% relativní snížení rizika (1,4% absolutní snížení rizika,  $p < 0,01$ ).

### *Účinek na všechny klinické zlomeniny*

Denosumab signifikantně snížil výskyt zlomenin všech typů/skupin (viz tabulka 3).

**Tabulka 3. Účinek denosumabu na riziko vzniku klinických zlomenin za období 3 let**

|                                             | Podíl žen se zlomeninou (%) <sup>+</sup> |                        | Absolutní snížení rizika (%)<br>(95% CI) | Relativní snížení rizika (%)<br>(95% CI) |
|---------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|
|                                             | Placebo<br>n = 3 906                     | denosumab<br>n = 3 902 |                                          |                                          |
| Jakákoliv klinická zlomenina <sup>1</sup>   | 10,2                                     | 7,2                    | 2,9 (1,6; 4,2)                           | 30 (19; 41)***                           |
| Klinická zlomenina obratle                  | 2,6                                      | 0,8                    | 1,8 (1,2; 2,4)                           | 69 (53; 80)***                           |
| Nevertebrální zlomenina <sup>2</sup>        | 8,0                                      | 6,5                    | 1,5 (0,3; 2,7)                           | 20 (5; 33)**                             |
| Velká nevertebrální zlomenina <sup>3</sup>  | 6,4                                      | 5,2                    | 1,2 (0,1; 2,2)                           | 20 (3; 34)*                              |
| Velká osteoporotická zlomenina <sup>4</sup> | 8,0                                      | 5,3                    | 2,7 (1,6; 3,9)                           | 35 (22; 45)***                           |

\* $p \leq 0,05$ , \*\* $p = 0,0106$  (sekundární cíl zahrnut v úpravě pro multiplicitu), \*\*\* $p \leq 0,0001$

<sup>+</sup> Výskyt příhod založený na Kaplanových-Meierových odhadech za období 3 let.

<sup>1</sup> Zahrnuje klinické zlomeniny obratlů a nevertebrální zlomeniny.

<sup>2</sup> Nepatří sem zlomeniny obratlů, lebky, obličejových kostí, mandibuly, metakarpů, článků prstů ruky a nohy.

<sup>3</sup> Zahrnuje pánev, distální femur, proximální tibii, žebra, proximální humerus, předloktí a celkový proximální femur.

<sup>4</sup> Zahrnuje klinické zlomeniny obratlů, zlomeniny celkového proximálního femuru, předloktí a humeru, dle definice WHO.

Denosumab snížil riziko nevertebrálních zlomenin u žen se vstupní BMD krčku stehenní kosti  $\leq -2,5$  (35% snížení relativního rizika, 4,1% snížení absolutního rizika,  $p < 0,001$ , explorativní analýza).

Snížení incidence nových zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru při léčbě denosumabem bylo během 3letého období konzistentní, bez ohledu na vstupní 10leté riziko zlomeniny.

#### *Účinek na denzitu kostního minerálu*

Denosumab (v porovnání s placebem) po 1, 2 a 3 letech významně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech. Denosumab zvýšil během 3 let BMD bederní páteře o 9,2 %, celkového proximálního femuru o 6,0 %, krčku kosti stehenní o 4,8 %, trochanteru kosti stehenní o 7,9 %, distální třetinu radia o 3,5 % a v celém těle o 4,1 % (všechna  $p < 0,0001$ ).

V klinických hodnoceních zjišťujících účinky vysazení denosumabu se hodnota BMD vrátila přibližně do hladin před léčbou a zůstala vyšší než u placeba během 18 měsíců po poslední dávce. Tyto údaje ukazují, že k udržení účinku je třeba denosumab podávat kontinuálně. Znovuzahájení léčby denosumabem vedlo k podobnému vzestupu BMD, jako když byl denosumab podán poprvé.

#### *Otevřená prodloužená studie u léčby postmenopauzální osteoporózy*

Do 7letého, mezinárodního, multicentrického, otevřeného, jednoramenného prodloužení studie hodnotícího dlouhodobou bezpečnost a účinnost denosumabu bylo zařazeno celkem 4 550 patientek (2 343 denosumab a 2 207 placebo), u kterých byla vynechána maximálně jedna dávka testovaného léku v pilotní studii popsané výše a které dokončily 36. měsíc studie. V prodloužení studie všechny pacientky dostávaly denosumab 60 mg každých 6 měsíců a rovněž každý den užívaly vápník (nejméně 1 g) a vitamin D (nejméně 400 IU). Celkem 2 626 subjektů (58 % žen zahrnutých do prodloužení studie, tj. 34 % žen zahrnutých do pilotní studie) dokončilo prodloužení studie.

U patientek léčených denosumabem po dobu až 10 let se hodnota BMD oproti výchozím hodnotám na začátku pilotní studie zvýšila o 21,7 % v bederní páteři, o 9,2 % v celkovém proximálním femuru, o 9,0 % v krčku femuru, o 13,0 % v trochanteru a o 2,8 % v distální 1/3 radia. Průměrné T-skóre BMD v bederní páteři na konci studie bylo  $-1,3$  u patientek léčených po dobu 10 let.

Ukazatelem bezpečnosti bylo hodnocení incidence zlomenin, avšak účinnost prevence zlomenin nelze odhadnout vzhledem k velkému počtu přerušení léčby a otevřenému designu studie. Kumulativní incidence nových vertebrálních a nevertebrálních zlomenin byla přibližně 6,8 %, resp. 13,1 % u patientek, které zůstaly na léčbě denosumabem 10 let ( $n = 1278$ ). Patientky, které nedokončily studii z jakéhokoli důvodu, měly při léčbě vyšší míru zlomenin.

Během prodloužení studie se objevilo třináct hodnocených případů osteonekrózy čelisti (ONJ) a dva hodnocené případy atypické zlomeniny femuru.

#### Klinická účinnost a bezpečnost u mužů s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 1 roku byla studována u 242 mužů ve věku 31-84 let. Subjekty s eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> byly ze studie vyřazeny. Všichni muži každý den užívali vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 800 IU).

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna BMD v bederní páteři, účinek na výskyt zlomenin nebyl hodnocen. Denosumab během 12 měsíců signifikantně zvýšil BMD ve všech

měřených klinických místech oproti placebo: o 4,8 % v bederní páteři, o 2,0 % v celkovém proximálním femuru, o 2,2 % v krčku kosti stehenní, o 2,3 % v trochanteru kosti stehenní a o 0,9 % v distální 1/3 radia (všechna  $p < 0,05$ ). Denosumab zvýšil BMD v bederní páteři oproti výchozí hodnotě u 94,7 % mužů po 1 roce. Signifikantní vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku kosti stehenní a trochanteru kosti stehenní byl pozorován po 6 měsících ( $p < 0,0001$ ).

#### Histologické vyšetření kosti u postmenopauzálních žen a mužů s osteoporózou

Histologické vyšetření kosti bylo provedeno u 62 postmenopauzálních žen s osteoporózou nebo s úbytkem kostní hmoty, které se dříve neléčily s osteoporózou nebo přešly z předchozí léčby alendronátem na 1-3letou léčbu denosumabem. V rámci prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou se padesát devět žen zúčastnilo podstudie s kostní biopsií v měsíci 24 ( $n = 41$ ) a/nebo v měsíci 84 ( $n = 22$ ). Histologické vyšetření kosti bylo rovněž provedeno u 17 mužů s osteoporózou po roční léčbě denosumabem. Výsledky kostní biopsie vykazovaly normální architekturu a kvalitu kosti bez průkazu defektů mineralizace, vláknité kosti či fibrózy kostní dřevě. Výsledky histomorfometrie v prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou ukázaly, že antiresorpční účinky denosumabu, dle měření aktivační frekvence a rychlosti tvorby kosti, byly po dobu studie stejné.

#### Klinická účinnost a bezpečnost u pacientů s úbytkem kostní hmoty, vzniklým v souvislosti s androgenní deprivací

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 3 let byla studována u mužů s histologicky potvrzeným nemetastazujícím karcinomem prostaty léčených ADT (1 468 mužů ve věku 48-97 let) se zvýšeným rizikem vzniku zlomeniny (definováno jako věk  $> 70$  let, nebo věk  $< 70$  let s T-skóre BMD bederní páteře, celkového proximálního femuru nebo krčku kosti stehenní  $< -1,0$  nebo osteoporotická zlomenina v anamnéze). Všichni muži každý den užívali vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU).

Denosumab za 3 roky léčby významně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech oproti léčbě placebem: o 7,9 % v bederní páteři, o 5,7 % v celkovém proximálním femuru, o 4,9 % v krčku stehenní kosti, o 6,9 % v trochanteru, o 6,9 % v distální 1/3 radia a o 4,7 % v celém těle (všechna  $p < 0,0001$ ). V prospektivně plánované explorativní analýze byl zaznamenán signifikantní vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku kosti stehenní a trochanteru kosti stehenní za 1 měsíc po podání úvodní dávky.

Denosumab vykazoval signifikantní relativní snížení rizika nových zlomenin obratlů: 85 % (1,6 % absolutní snížení rizika) po 1 roce, 69 % (2,2 % snížení absolutního rizika) po 2 letech a 62 % (2,4 % snížení absolutního rizika) po 3 letech (všechna  $p < 0,01$ ).

#### Klinická účinnost a bezpečnost u pacientů s úbytkem kostní hmoty, vzniklým v souvislosti s adjuvantní léčbou inhibitory aromatázy

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 2 let byly studovány u žen s nemetastazujícím karcinomem prsu (252 žen ve věku 35-84 let) a vstupním T-skóre BMD v rozmezí -1,0 až -2,5 v bederní páteři, celkovém proximálním femuru a krčku femuru. Všechny ženy užívaly vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU) denně.

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna BMD v bederní páteři, účinnost na výskyt zlomenin nebyla hodnocena. Denosumab v porovnání s placebem významně zvýšil během 2 let BMD ve všech měřených klinických místech: o 7,6 % v bederní páteři, o 4,7 % v celkovém proximálním femuru, o 3,6 % v krčku kosti stehenní, o 5,9 % v trochanteru kosti stehenní, o 6,1 % v distální 1/3 radia a o 4,2 % v celém těle (všechna  $p < 0,0001$ ).

#### Léčba ztráty kostní hmoty související se systémovou léčbou glukokortikoidy

Účinnost a bezpečnost denosumabu byla zkoumána u 795 pacientů (70 % žen a 30 % mužů) ve věku 20 až 94 let léčených  $\geq 7,5$  mg perorálně podávaného prednisonu denně (nebo ekvivalentu).

Byly studovány dvě subpopulace: soustavně užívající glukokortikoidy ( $\geq 7,5$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně  $\geq 3$  měsíce před zařazením do studie,  $n = 505$ ) a nově nasazené glukokortikoidy ( $\geq 7,5$  mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně  $< 3$  měsíce před zařazením do studie,  $n = 290$ ). Pacienti byli randomizováni (1:1) buď k denosumabu 60 mg podávanému subkutánně jednou za 6 měsíců, nebo k perorálně podávanému risedronátu 5 mg jednou denně (aktivní kontrola) po dobu 2 let. Pacienti dostávali denní dávku vápníku (nejméně 1 000 mg) a vitamínu D (nejméně 800 IU).

#### *Účinek na denzitu kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD)*

V subpopulaci soustavně užívající glukokortikoidy prokázal denosumab větší zvýšení BMD bederní páteře v porovnání s risedronátem za 1 rok (denosumab 3,6 %, risedronát 2,0 %;  $p < 0,001$ ) a za 2 roky (denosumab 4,5 %, risedronát 2,2 %;  $p < 0,001$ ). V subpopulaci s nově nasazenými glukokortikoidy prokázal denosumab větší zvýšení BMD bederní páteře v porovnání s risedronátem za 1 rok (denosumab 3,1 %, risedronát 0,8 %;  $p < 0,001$ ) a za 2 roky (denosumab 4,6 %, risedronát 1,5 %;  $p < 0,001$ ).

Kromě toho denosumab prokázal signifikantně vyšší průměrné procento zvýšení BMD oproti výchozím hodnotám v porovnání s risedronátem v celkovém proximálním femuru, krčku femuru a trochanteru femuru.

Studie nebyla zaměřena na prokázání rozdílu u jednotlivých zlomenin. Po 1 roce byla incidence nové radiologicky prokázané vertebrální zlomeniny u pacientů 2,7 % (denosumab) oproti 3,2 % (risedronát). Incidence nevertebrální zlomeniny u pacientů činila 4,3 % (denosumab) oproti 2,5 % (risedronát). Po 2 letech byly odpovídající hodnoty 4,1 % oproti 5,8 % u nových radiologicky prokázaných vertebrálních zlomenin a 5,3 % oproti 3,8 % u nevertebrálních zlomenin. Většina zlomenin se vyskytla v subpopulaci soustavně užívající glukokortikoidy.

#### Pediatrická populace

Jednoramenná studie fáze 3 hodnotila účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku u dětí s osteogenesis imperfecta ve věku 2 až 17 let, z čehož bylo 52,3 % mužského pohlaví a 88,2 % bělochů. Celkem 153 pacientům byl zpočátku denosumab podáván subkutánně (s.c.) v dávce 1 mg/kg (maximálně 60 mg) každých 6 měsíců po dobu 36 měsíců. U 60 pacientů byl později změněn interval podání na každé 3 měsíce.

Ve 12. měsíci při podávání každé 3 měsíce byla hodnota nejmenších čtverců (LS) průměrné (směrodatná chyba, SE) změny oproti výchozí hodnotě BMD podle Z-skóre bederní páteře 1,01 (0,12).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými při podávání každých 6 měsíců byly artralgie (45,8 %), bolest v končetině (37,9 %), bolest zad (32,7 %) a hyperkalcémie (32,0 %). Hyperkalcémie byla hlášena při podávání každých 6 měsíců (19 %) a každé 3 měsíce (36,7 %). Závažná forma hyperkalcémie (13,3 %) byla hlášena při podávání každé 3 měsíce.

V prodloužené studii ( $n = 75$ ) byla pozorována závažná forma hyperkalcémie (18,5 %) při podávání každé 3 měsíce.

Studie byly předčasně ukončeny kvůli výskytu život ohrožujících nežádoucích účinků a nutných hospitalizací následkem hyperkalcémie (viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem u všech podskupin pediatrické populace v léčbě úbytku kostní

tkáně spojeného s hormonální ablativní léčbou a u podskupin pediatrické populace mladší 2 let v léčbě osteoporózy. Informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Po subkutánním podání dávky 1,0 mg/kg, která se přibližuje doporučené dávce 60 mg, dosáhla expozice založená na AUC 78 % hodnoty, které bylo dosaženo po intravenózním podání stejné dávky. Při subkutánním podání dávky 60 mg bylo dosaženo maximální sérové koncentrace denosumabu ( $C_{\max}$ ) 6 µg/ml (rozmezí 1-17 µg/ml) za 10 dní (rozmezí 2-28 dní).

### Biotransformace

Denosumab se skládá, stejně jako přirozené imunoglobuliny, pouze z aminokyselin a sacharidů a není proto pravděpodobné, že by byl eliminován metabolickými mechanismy v játrech. Předpokládá se, že jeho metabolismus a eliminace probíhají stejným způsobem a drahami jako clearance imunoglobulinů a výslednými produkty jsou nakonec malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

### Eliminace

Po dosažení  $C_{\max}$  klesaly sérové hladiny s poločasem 26 dní (rozmezí 6-52 dní) během období 3 měsíců (rozmezí 1,5-4,5 měsíce). U padesáti tří procent (53 %) pacientů nebyla za 6 měsíců po podání hladina denosumabu měřitelná.

Při subkutánním podání 60mg dávek aplikovaných opakovaně jednou za 6 měsíců nebyla zaznamenána žádná kumulace nebo změna farmakokinetiky denosumabu. Farmakokinetika denosumabu nebyla ovlivněna tvorbou protilátek vázajících se na denosumab a u mužů i žen byla podobná. Nezdá se, že by věk (28-87 let), rasa či stav onemocnění (úbytek kostní hmoty nebo osteoporóza, karcinom prostaty nebo prsu) významně ovlivňovaly farmakokinetiku denosumabu.

Byl pozorován trend mezi vyšší tělesnou hmotností a nižší expozicí, hodnocenou podle AUC a  $C_{\max}$ . Tento trend však není považován za klinicky významný, jelikož farmakodynamické účinky, posuzované dle markerů kostního obratu a vzestupu BMD, byly v širokém rozmezí tělesných hmotností konzistentní.

### Linearita/nelinearita

Ve studiích zaměřených na stanovení dávky přípravku vykazoval denosumab nelineární, na dávce závislou farmakokinetiku, s nižší clearance při vyšších dávkách nebo koncentracích, ale při dávkách 60 mg a vyšších se expozice zvyšovaly přibližně v závislosti na velikosti dávek.

### Porucha funkce ledvin

Ve studii, která hodnotila 55 pacientů s různými stupni funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, neměl stupeň poruchy funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku denosumabu.

### Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné specifické studie. Monoklonální protilátky nejsou obecně eliminovány prostřednictvím jaterního metabolismu. Neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila farmakokinetiku denosumabu.

### Pediatrická populace

Denosumab se u pediatrické populace nemá používat (viz body 4.2 a 5.1).

Ve studii fáze 3, do které byli zařazeni pediatričtí pacienti s osteogenesis imperfecta ( $n = 153$ ), byly maximální koncentrace denosumabu v séru pozorovány 10. den u všech věkových skupin. Při podávání každé 3 měsíce a každých 6 měsíců bylo zjištěno, že průměrné minimální koncentrace denosumabu v séru jsou vyšší u dětí ve věku 11 až 17 let, zatímco nejnižší průměrné minimální koncentrace byly zjištěny u dětí ve věku 2 až 6 let.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity jednorázových a opakovaných dávek u makaků jávských neměly dávky denosumabu, které vedly k 100 až 150násobně vyšší systémové expozici, než jaké je dosahováno po podání doporučených dávek u člověka, žádný vliv na fyziologii kardiovaskulární soustavy, mužskou ani ženskou fertilitu a nevyvolaly ani žádnou specifickou toxickou reakci v cílových orgánech.

Standardní vyšetření genotoxického potenciálu denosumabu nebyla provedena, neboť tato vyšetření nejsou pro tuto molekulu relevantní. Vzhledem k charakteru denosumabu je nepravděpodobné, že by měl jakýkoliv potenciál genotoxicity.

Kancerogenní potenciál denosumabu nebyl v dlouhodobých studiích na zvířatech hodnocen.

V preklinických studiích na knokautovaných myších postrádajících RANK nebo RANKL bylo pozorováno poškození tvorby lymfatických uzlin u plodu. U knokautovaných myší postrádajících RANK nebo RANKL byla pozorována také absence laktace v důsledku inhibice zrání mléčné žlázy (lobuloalveolární vývoj žlázy v průběhu březosti).

Ve studii u makaků jávských, kteří dostávali denosumab v období odpovídajícím prvnímu trimestru při expozici AUC až 99násobně vyšší, než je dávka u člověka (60 mg každých 6 měsíců), nebylo prokázáno žádné poškození matky ani plodu. V této studii nebyly vyšetřovány lymfatické uzliny plodu.

V další studii u makaků jávských, kteří dostávali denosumab po dobu březosti v expozicích AUC až 119násobně vyšších, než je dávka u člověka (60 mg každých 6 měsíců), byl zjištěn zvýšený výskyt narozených mrtvých plodů a postnatální mortality; abnormální růst kostí vedoucí k jejich nižší pevnosti, snížená hematopoeza a chybné postavení zubů; chybějící periferní lymfatické uzliny; a pomalejší neonatální růst. Nebyla stanovena hladina, při níž ještě nebyly zjištěny reprodukcí nežádoucí účinky. Po 6 měsících po narození se kostní změny upravily a nebyl zjištěn žádný vliv na prořezávání zubů. Účinky na lymfatické uzliny a chybné postavení zubů však přetrvávaly a u jednoho zvířete byla pozorována minimální až střední mineralizace v různých tkáních (souvislost s léčbou není jasná). Nebylo prokázáno poškození matek před porodem; nežádoucí účinky se při porodu vyskytly u matek vzácně. Vývoj mléčné žlázy u matek byl normální.

V preklinických studiích, zabývajících se kvalitou kostí u opic dlouhodobě léčených denosumabem, bylo snížení kostního obratu spojeno se zlepšením pevnosti kosti a normálním histologickým obrazem kosti. U opic po ovariectomii, léčených denosumabem, byly hladiny vápníku přechodně nižší a hladiny parathormonu se přechodně zvýšily.

U samců myší geneticky modifikovaných k expresi humánního RANKL (tzv. „knock-in myši“), kteří byli vystaveni transkortikální zlomenině, denosumab zpomalil (oproti kontrole) odbourání chrupavky a remodelaci kostního svalku, biomechanická pevnost ale nebyla nepříznivě ovlivněna.

Knokautované myši (viz bod 4.6) postrádající RANK nebo RANKL měly nižší tělesnou hmotnost, snížený růst kosti a nedostatečné prořezávání zubů. U novorozeneckých potkanů byla inhibice RANKL (cíl léčby denosumabem) vysokými dávkami komplexu osteoprotegerinu vázaného na Fc (OPG-Fc) spojena s inhibicí růstu kosti a prořezávání zubů. V tomto modelu byly tyto změny částečně reverzibilní po přerušení dávek inhibitorů RANKL. Dospívající primáti, kterým byl podáván denosumab ve 27 a 150násobku klinické expozice (dávka 10 a 50 mg/kg), měli abnormality růstových

plotének. Léčba denosumabem může tedy narušit růst kostí u dětí s otevřenými růstovými ploténkami a může i bránit prořezávání zubů.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Ledová kyselina octová\*

Hydroxid sodný (k úpravě pH)\*

Sorbitol (E 420)

Polysorbát 20 (E 432)

Voda pro injekci

\* Acetátový (octanový) pufr vznikne smícháním ledové kyseliny octové a hydroxidu sodného

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Jakmile je přípravek Junod vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původní předplněné injekční stříkačce a krabičce, aby byl chráněn před světlem. Musí být použit během těchto 30 dní.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Jeden mililitr přípravku Junod je dodáván v jednorázové předplněné skleněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou FluroTec® a nasazenou jehlou (27 G × ½ IN) a s pevným chráničem jehly (elastomer + polypropylenový pevný plášť).

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

- Roztok před podáním pečlivě prohlédněte. Roztok nepodávejte, pokud obsahuje částice, je zakalen nebo má odlišnou barvu.
- Přípravkem netřepte.
- Předplněnou injekční stříkačku nechte před podáním přípravku ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C) a roztok aplikujte pomalu – předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu.
- Aplikujte celý obsah předplněné injekční stříkačky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**



Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/25/1933/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.  
(Gedeon Richter Plc.)  
Richter Gedeon utca 20.  
4031 Debrecín  
Maďarsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.  
(Gedeon Richter Plc.)  
Richter Gedeon utca 20.  
4031 Debrecín  
Maďarsko

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapešť  
Maďarsko

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí zavedení informační karty pacienta týkající se osteonekrózy čelisti.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABÍČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Junod 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce  
denosumab

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Ledová kyselina octová, hydroxid sodný (pro úpravu pH), sorbitol (E 420), polysorbát 20, voda pro injekci.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

Jedna předplněná injekční stříkačka s automatickým krytem jehly.

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

**Důležité:** než začnete používat předplněnou injekční stříkačku, přečtěte si příbalovou informaci.  
**Přípravkem netřepejte.**

QR kód

[www.junodinfo.com](http://www.junodinfo.com)

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Pouze pro jednorázové použití.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**Uchovávejte v chladničce.**

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/25/1933/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Junod

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN



NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU****ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉ INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Junod 60 mg injekce  
denosumab  
s.c.

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ****3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

1 ml

**6. JINÉ**

|                                                     |
|-----------------------------------------------------|
| <b>INFORMAČNÍ KARTA PACIENTA (vložená v balení)</b> |
|-----------------------------------------------------|

Junod 60 mg injekce  
denosumab

s.c.

Další injekce za 6 měsíců:

Přípravek Junod používejte tak dlouho, jak Vám lékař předepíše.

<.../.../...>

Gedeon Richter Plc.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Junod 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce** denosumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože pro Vás obsahuje důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vám dá informační kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete vědět před léčbou a během léčby přípravkem Junod.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Junod a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Junod používat
3. Jak se přípravek Junod používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Junod uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Junod a k čemu se používá**

##### **Co je přípravek Junod a jak účinkuje**

Přípravek Junod obsahuje denosumab, bílkovinu (monoklonální protilátku), která zasahuje do účinku jiné bílkoviny s cílem léčit úbytek kostní hmoty a osteoporózu. Léčba přípravkem Junod zpevňuje kosti a zabraňuje jejich snadné lomivosti.

Kost je živá a stále se obnovující tkáň. Estrogen napomáhá udržovat kosti zdravé.

Po menopauze (u žen v přechodu po ukončení pravidelného menstruačního krvácení) hladiny estrogenu klesají, což může vést k zeslabení a zvýšené křehkosti kostí. Může tak vzniknout onemocnění zvané osteoporóza.

Osteoporóza se může vyskytnout také u mužů z mnoha důvodů včetně stárnutí a/nebo nízké hladiny mužského hormonu testosteronu. Může se také vyskytnout u pacientů užívajících glukokortikoidy.

Mnoho pacientů s osteoporózou nemá žádné příznaky, přesto jsou však ohroženi zlomeninami, zejména zlomeninami páteře, zlomeninami v oblasti kyčle a zlomeninami dolního konce předloktí.

Operační výkony nebo podávání léků, které zastavují tvorbu estrogenu nebo testosteronu a jsou určeny k léčbě pacientů s rakovinou prostaty nebo prsu, způsobují také úbytek kostní hmoty. Kosti slábnou a snadněji se lámou.

## **K čemu se přípravek Junod používá**

Přípravek Junod se používá k léčbě:

- osteoporózy u žen po menopauze a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin, pro snížení rizika zlomenin páteře, zlomenin v oblasti kyčle a zlomenin jiných kostí než obratlů.
- úbytku kostní hmoty, který nastává při snížení hladiny hormonů (testosteronu) v důsledku operace nebo podávání léků pacientům s rakovinou prostaty.
- ztráty kostní hmoty v důsledku dlouhodobé léčby glukokortikoidy u pacientů, kteří mají zvýšené riziko zlomenin.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Junod používat**

### **Nepoužívejte přípravek Junod**

pokud máte nízkou hladinu vápníku v krvi (hypokalcemie).

- jestliže jste alergický(á) na denosumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### **Upozornění a opatření**

Před použitím přípravku Junod se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě denosumabem se může objevit infekce kůže s příznaky, jako je otok a zarudnutí kůže, nejčastěji na dolních končetinách, přičemž postižená oblast je horká a citlivá na dotek (tzv. flegmóna – zánět kůže a podkožní tkáně) a stav může být doprovázen horečkou. Informujte neodkladně svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků.

Při léčbě přípravkem Junod byste měl(a) užívat také doplněk vápníku a vitamínu D. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Pokud užíváte denosumab, můžete mít nízkou hladinu vápníku v krvi. Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků: křeče, záškuby nebo svalové křeče, a/nebo znecitlivění nebo mravenčení prstů na rukou, nohou nebo v okolí úst, a/nebo záchvaty křečí, zmatenost nebo ztrátu vědomí.

Ve vzácných případech byly hlášeny velmi nízké hladiny vápníku v krvi, které vedly k hospitalizaci, a dokonce k život ohrožujícím reakcím. Z tohoto důvodu Vám budou hladiny vápníku v krvi kontrolovány (pomocí krevních testů) před každou dávkou a u pacientů se sklonem k hypokalcemii do dvou týdnů po úvodní dávce.

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy měl(a) závažné potíže s ledvinami, selhání ledvin nebo jste potřeboval(a) dialýzu či užíváte léky nazývané glukokortikoidy (jako je prednisolon nebo dexamethason), které mohou zvýšit riziko výskytu nízké hladiny vápníku v krvi, pokud neužíváte vápník.

### **Potíže s ústy, zuby nebo čelistmi**

U pacientů léčených denosumabem kvůli osteoporóze byl hlášen vzácně (může postihnout až 1 z 1000 pacientů) nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (ONJ) (poškození kosti v čelisti). Riziko výskytu ONJ se zvyšuje u pacientů léčených dlouhou dobu (může postihnout až 1 z 200 pacientů, pokud je léčen 10 let). ONJ se může rovněž vyskytnout po ukončení léčby. Je důležité pokusit se vzniku ONJ zabránit, protože může být bolestivá a její léčba může být složitá. Aby se snížilo riziko vzniku ONJ, proveďte tato opatření:

Před zahájením léčby řekněte svému lékaři nebo zdravotní sestře (zdravotnickému pracovníkovi) pokud:

- máte problémy v ústech nebo se zuby, jako je špatný stav zubů, onemocnění dásní nebo plánované trháni zubu.

- nechodíte pravidelně k zubaři nebo jste dlouho nebyl(a) na prohlídce u zubaře.
- jste kuřák (jelikož to může zvyšovat riziko vzniku problémů se zuby).
- jste dříve byl(a) léčen(a) bisfosfonáty (používanými k léčbě nebo prevenci onemocnění kostí).
- užíváte léky nazývané glukokortikoidy (jako prednisolon nebo dexamethason).
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Junod podstoupil(a) zubní prohlídku.

Při léčbě musíte pečlivě udržovat hygienu dutiny ústní a pravidelně chodit na zubní prohlídky. Pokud máte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře padne. Jestliže jste aktuálně léčen(a) u zubaře nebo pokud se chystáte podstoupit stomatologický výkon (např. vytržení zubu), informujte o tom svého lékaře a sdělte svému zubaři, že jste léčen(a) přípravkem Junod.

Pokud se u Vás objeví jakýkoliv problém v ústech nebo se zuby, jako je uvolnění zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se vřidky či výtok, kontaktujte ihned svého lékaře a zubaře, protože to mohou být příznaky ONJ.

#### Neobvyklé zlomeniny stehenní kosti

Při léčbě denosumabem se u některých pacientů vyskytly neobvyklé zlomeniny stehenní kosti. Pokud se u Vás vyskytne nová nebo neobvyklá bolest v oblasti kyčle, třísla nebo stehna, kontaktujte svého lékaře.

#### **Děti a dospívající**

Přípravek Junod se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

#### **Další léčivé přípravky a přípravek Junod**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je obzvlášť důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud užíváte jiný přípravek obsahující denosumab.

Přípravek Junod nepoužívejte zároveň s jiným přípravkem obsahujícím denosumab.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte léčivé přípravky nazývané glukokortikoidy (jako je prednisolon nebo dexamethason), viz část „**Upozornění a opatření**“.

#### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Denosumab nebyl zkoušen u těhotných žen. Přípravek Junod se nedoporučuje podávat těhotným ženám. Ženy v plodném věku musí při léčbě přípravkem Junod a minimálně po dobu 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem Junod používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud při léčbě přípravkem Junod nebo v období kratším než 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem Junod otěhotníte, informujte svého lékaře.

Není známo, zda se denosumab vylučuje do mateřského mléka. Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud kojíte nebo se chystáte kojit. Lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda přestat kojit nebo zda zastavit léčbu přípravkem Junod. Je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Junod pro matku.

#### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Junod nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### **Junod obsahuje sorbitol, polysorbát 20 a sodík**

Tento léčivý přípravek obsahuje 46 mg sorbitolu v jednom ml roztoku.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,1 mg polysorbátu 20 v 1 ml roztoku. Polysorbáty mohou způsobit alergické reakce. Informujte svého lékaře, pokud máte vy nebo Vaše dítě jakékoli alergie.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 ml, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

### **3. Jak se přípravek Junod používá**

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna předplněná injekční stříkačka s 60 mg přípravku podávaná jednou za 6 měsíců ve formě jednorázové podkožní (subkutánní) injekce.

Nejlepším místem pro aplikaci je horní část stehna a břicho. Osoba, která o Vás pečuje, může k aplikaci použít rovněž vnější plochu horní části Vaší paže.

O datu možného podání další injekce se poraďte se svým lékařem.

Balení přípravku Junod obsahuje informační kartu pacienta, kterou lze vyjmout z krabičky a použít k zaznamenání data podání další injekce.

Při léčbě přípravkem Junod byste měl(a) užívat také vápník a vitamin D. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Lékař může rozhodnout, zda bude pro Vás lepší, když si budete injekce přípravku aplikovat sám/sama, případně osoba, která o Vás pečuje. Lékař nebo zdravotní sestra Vám (nebo osobě, která o Vás pečuje) ukáží, jak přípravek Junod používat. Přečtěte si pokyny, jak podávat přípravek Junod, uvedené v příslušném bodě na konci této příbalové informace.

Přípravkem netřepejte.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Junod**

Pokud zapomenete použít přípravek Junod, je třeba injekci podat co nejdříve. Poté pokračujte v pravidelném podávání injekcí každých 6 měsíců po poslední injekci.

#### **Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Junod**

Pro co největší přínos léčby ke snížení rizika zlomenin je důležité používat přípravek Junod tak dlouho, jak Vám lékař předepsal. Nepřestávejte s léčbou bez předchozí rady s Vaším lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Méně často (může postihnout až 1 osobu ze 100) se mohou u pacientů léčených denosumabem vyskytnout kožní infekce (hlavně tzv. flegmóna – zánět kůže a podkožní tkáně). **Informujte neodkladně svého lékaře**, vyskytne-li se u Vás během léčby přípravkem Junod kterýkoli z těchto příznaků: oteklá a zarudlá oblast kůže, nejčastěji na dolních končetinách, která je horká a citlivá a může být doprovázena příznaky horečky.



Vzácně (může postihnout až 1 osobu z 1 000) se může u pacientů léčených denosumabem vyskytnout bolest v ústech a/nebo čelisti, otok nebo nehojící se vřídky v ústech nebo na čelisti, výtok, ztuhlost nebo pocit tíže v čelisti nebo uvolnění zubu. Může se jednat o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás objeví takové příznaky během léčby přípravkem Junod nebo po jejím ukončení, **řekněte to ihned svému lékaři a zubaři**.

Vzácně (může postihnout až 1 osobu z 1 000) mohou mít pacienti léčení denosumabem nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie); velmi nízké hladiny vápníku v krvi mohou vést k hospitalizaci a mohou být i život ohrožující. Příznaky zahrnují křeče nebo záškuby svalů a/nebo znečítlivění nebo brnění prstů na ruku, nohou nebo okolo úst, a/nebo záchvaty křečí, zmatenost nebo ztrátu vědomí. Pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků, **oznamte to ihned svému lékaři**. Nízká hladina vápníku v krvi může vést ke změně srdečního rytmu, nazývané prodloužení QT intervalu, které lze pozorovat na elektrokardiogramu (EKG).

Vzácně (může postihnout až 1 osobu z 1 000) se mohou u pacientů léčených denosumabem vyskytnout neobvyklé zlomeniny stehenní kosti. Pokud zaznamenáte novou nebo neobvyklou bolest v oblasti kyčle, třísla nebo stehna, **kontaktujte svého lékaře**, protože se může jednat o časný příznak možné zlomeniny stehenní kosti.

Vzácně (může postihnout až 1 osobu z 1 000) se mohou u pacientů léčených denosumabem vyskytnout alergické reakce. Příznaky zahrnují otok obličeje, rtů, jazyka, hrdla nebo jiných částí těla; vyrážku, svědění nebo kopřivku, sípání nebo dechové obtíže. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Junod objeví kterýkoli z těchto příznaků, **řekněte to svému lékaři**.

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):*

- bolest kostí, kloubů a/nebo svalů, která je někdy silná,
- bolest horních nebo dolních končetin (bolest končetin).

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):*

- bolestivé močení, časté močení, krev v moči, neschopnost udržet moč,
- infekce horních cest dýchacích,
- bolest, snížená citlivost nebo brnění vystřelující do nohy (ischias),
- zácpa,
- břišní obtíže,
- vyrážka,
- svědění, zarudnutí a/nebo suchost kůže (ekzém),
- vypadávání vlasů (alopecie).

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):*

- horečka, zvracení, bolest břicha nebo nepříjemné pocity v břiše (divertikulitida),
- infekce ucha,
- vyrážka, která se může objevit na kůži, nebo vřídky v ústech (lichenoidní erupce způsobené léky).

*Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):*

- alergická reakce, která může poškodit krevní cévy hlavně v kůži (např. fialové nebo hnědočervené skvrny, kopřivka nebo vřídky na kůži) (hypersenzitivní vaskulitida).

*Není známo (z dostupných údajů nelze četnost určit):*

- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v

této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Junod uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek nepodávejte, pokud obsahuje částice, je zakalen nebo má odlišnou barvu.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Jakmile je přípravek Junod vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v původní předplněné stříkačce a krabičce, aby byl chráněn před světlem. Musí být použit během těchto 30 dní.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Junod obsahuje**

- Léčivou látkou je denosumab. Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje 60 mg denosumabu.
- Pomocnými látkami jsou ledová kyselina octová, hydroxid sodný, sorbitol (E 420), polysorbát 20 (E 432) a voda pro injekci.

### **Jak přípravek Junod vypadá a co obsahuje toto balení**

Junod je čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý injekční roztok, dodávaný v předplněné injekční stříkačce připravené k přímému použití.

Jeden mililitr přípravku Junod je dodáván v jednorázové předplněné skleněné injekční stříkačce (sklo třídy I) s pístovou zátkou FluroTec® a nasazenou jehlou (27 G × ½ IN) a s pevným chráničem jehly (elastomer + polypropylenový pevný plášť).

Balení obsahuje 1 předplněnou injekční stříkačku s bezpečnostním krytem jehly.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

### **Výrobce**

Chemical Works of Gedeon Richter Plc.

(Gedeon Richter Plc.)

Richter Gedeon utca 20.

Debrecín

4031

Maďarsko

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapešť

Maďarsko

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

### **Další zdroje informací**

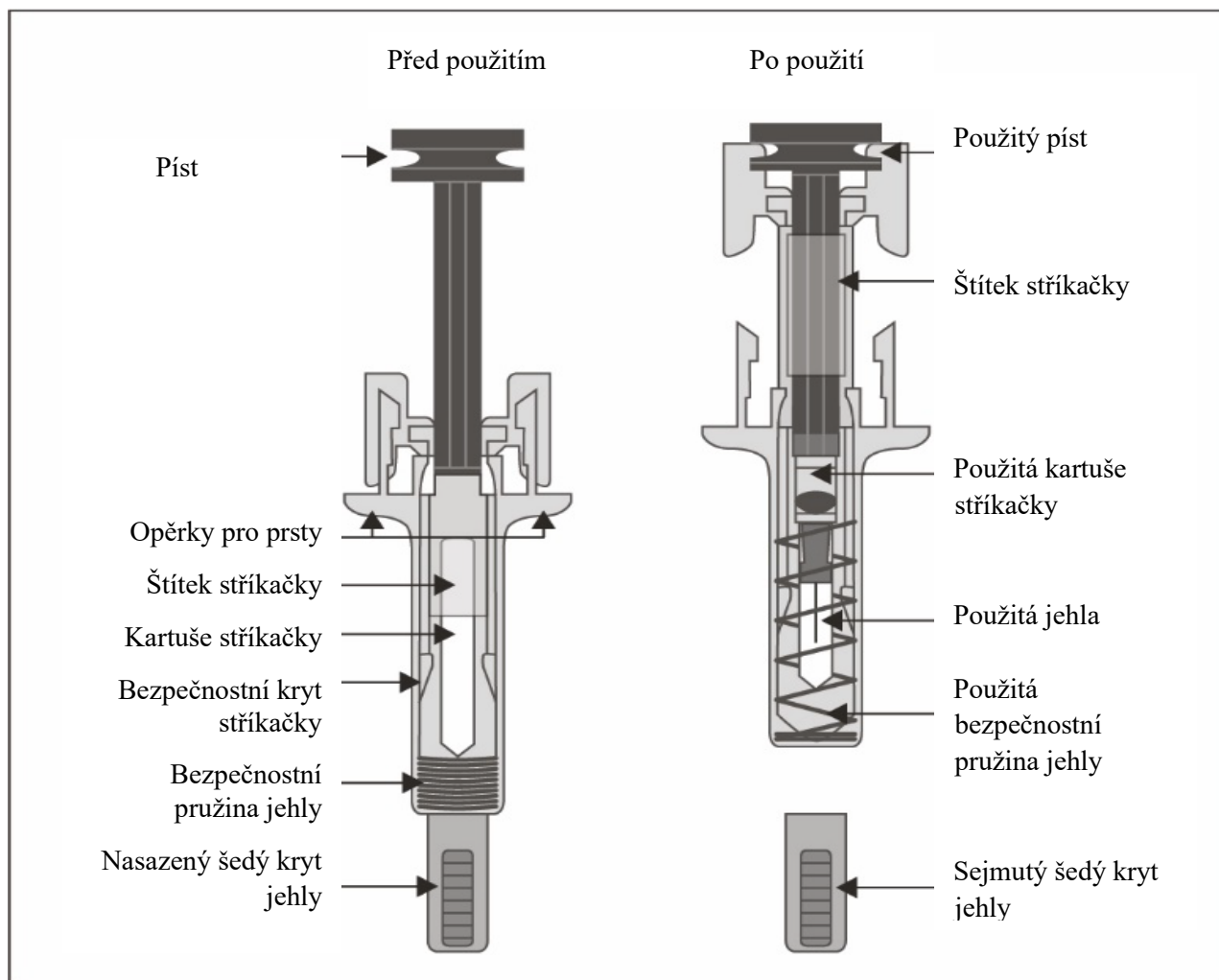
Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici také po naskenování QR kódu uvedeného níže nebo na krabici pomocí chytrého telefonu. Stejné informace jsou k dispozici také na následující adrese URL: [www.junodinfo.com](http://www.junodinfo.com).

### **QR kód**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu> a na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv <https://sukl.gov.cz/>.

## Návod k použití

### Průvodce částmi předplněné injekční stříkačky



### Důležité

**Než začnete používat předplněnou injekční stříkačku Junod s automatickým krytem jehly, přečtěte si tuto důležitou informaci celou. Při používání injekční stříkačky pečlivě dodržujte pokyny.**

- Je důležité, abyste se nepokoušel/a podat si injekci sám/a, pokud jste nebyl/a proškolen/a lékařem nebo zdravotnickým pracovníkem.
  - Junod se podává jako injekce do tkáně těsně pod kůži (subkutánní injekce).
  - **Nesnímejte** šedý kryt jehly z předplněné injekční stříkačky, dokud nejste připraven(a) k podání injekce.
  - **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud Vám upadla na tvrdý povrch. Použijte novou předplněnou injekční stříkačku a informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.
  - **Nepokoušejte se** aktivovat předplněnou injekční stříkačku před podáním injekce.
  - **Nepokoušejte se** z předplněné injekční stříkačky odstranit průhledný bezpečnostní kryt.
- V případě jakýchkoli dalších otázek se obraťte na svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka.

## Krok 1: Příprava

- A Otevřete balení obsahující předplněnou injekční stříkačku a připravte si všechny pomůcky pro podání injekce: tampóny s alkoholem, buničitý nebo gázový polštářek, náplast a nádobu na likvidaci ostrých předmětů (není součástí balení).

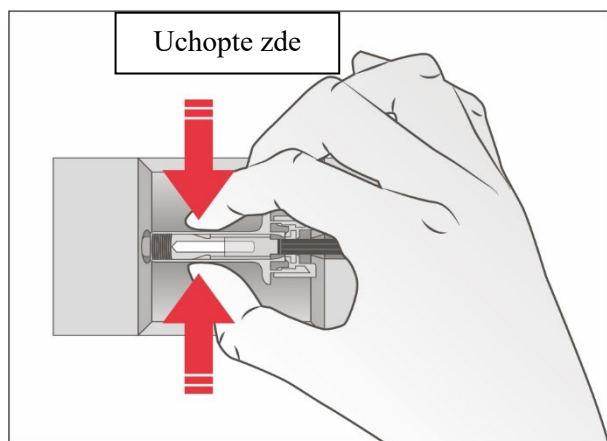
Aby byla injekce příjemnější, ponechte předplněnou injekční stříkačku při pokojové teplotě po dobu 15 až 30 minut před aplikací. Pečlivě si umyjte ruce vodou a mýdlem.

Na čistou, dobře osvětlenou plochu si dejte novou předplněnou injekční stříkačku a ostatní pomůcky.

- **Neohřívejte** předplněnou injekční stříkačku pomocí zdrojů tepla, jako je horká voda nebo mikrovlnná trouba.
- **Nenechávejte** předplněnou injekční stříkačku na přímém slunečním světle.
- **Netřepejte** předplněnou injekční stříkačkou.

**Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku mimo dohled a dosah dětí.**

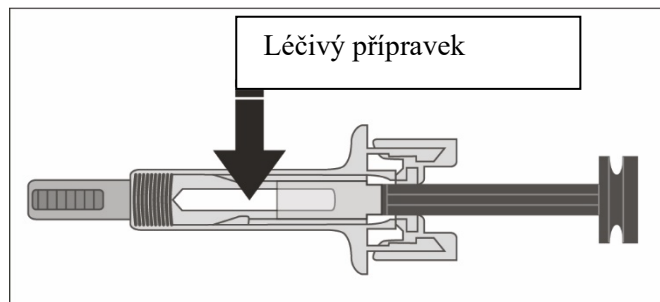
- B Uchopte bezpečnostní kryt předplněné injekční stříkačky a vyjměte předplněnou injekční stříkačku z obalu.



Z důvodu bezpečnosti:

- **Neberte** stříkačku za píst
- **Neberte** stříkačku za šedý kryt jehly

- C Zkontrolujte léčivý přípravek a předplněnou injekční stříkačku



**Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud:

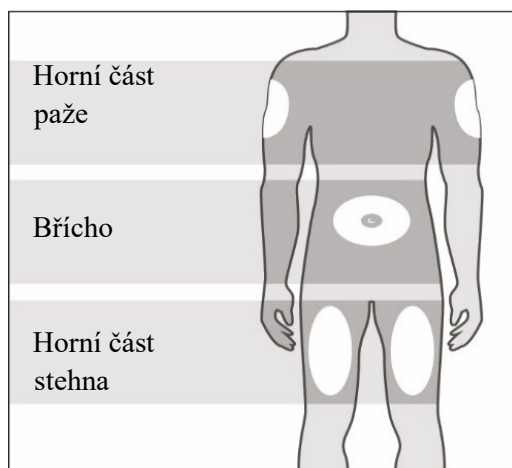
- Je léčivý přípravek zakalený nebo obsahuje pevné částice. Musí to být čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok.

- Se některá část zdá být prasklá nebo rozbitá.
- Chybí šedý kryt jehly nebo není bezpečně nasazen.
- Uplynul poslední den měsíce vytištěného u doby použitelnosti na štítku.

Ve všech těchto případech volejte svému lékaři nebo zdravotnickému pracovníkovi.

## Krok 2: Před podáním injekce

A Pečlivě si umyjte ruce. Připravte si a očistěte místo pro aplikaci injekce.



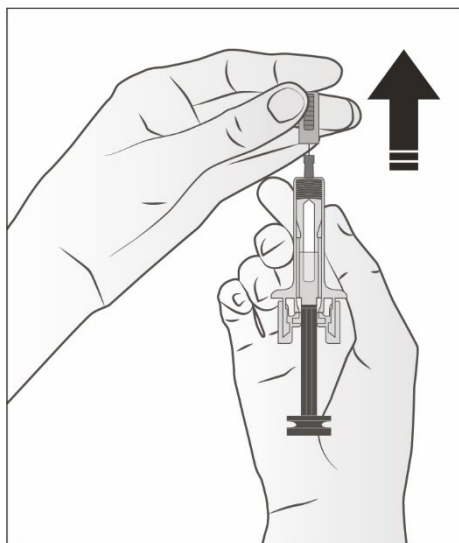
### Můžete použít:

- Horní část stehna.
- Břícho kromě oblasti 5 cm okolo pupku.
- Vnější stranu horní části paže (pouze pokud Vám injekci podává někdo jiný).

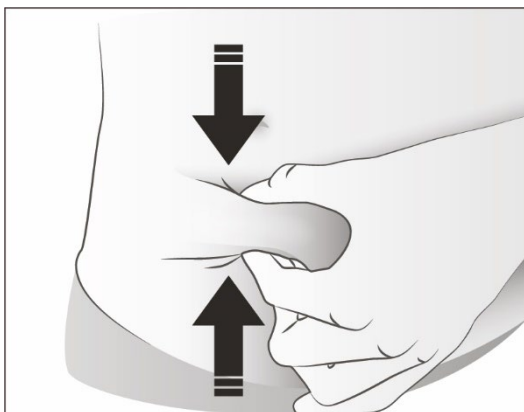
Místo aplikace očistěte tamponem s alkoholem. Kůži nechte uschnout.

- Před aplikací se **nedotýkejte** místa injekce.
- Injekci **nepodávejte** do míst, kde je kůže citlivá, pohmožděná, červená nebo tvrdá. Nepodávejte injekci do oblastí s jizvami nebo striemi.

B Opatrně sejměte šedý kryt jehly rovným tahem směrem od těla.



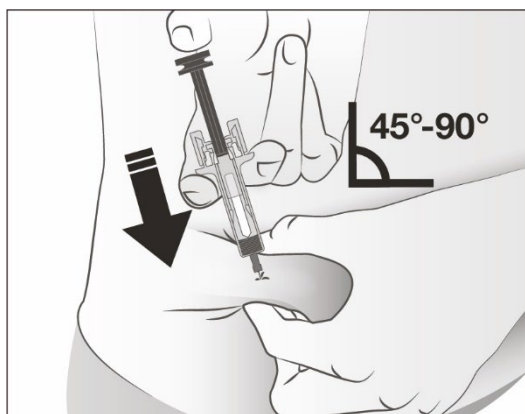
C Stiskněte kůži v místě injekce, aby vznikl pevný povrch.



Je důležité držet kůži stisknutou po celou dobu injekce.

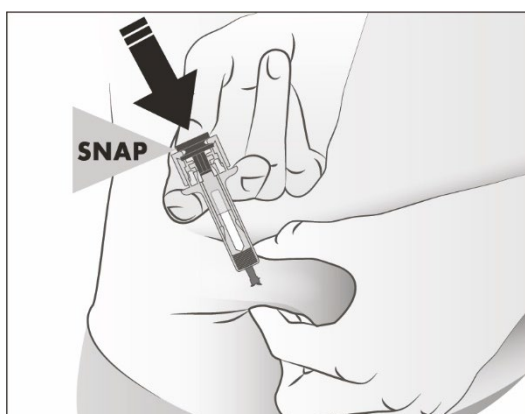
### Krok 3: Podání injekce

A Držte kůži stisknutou. **VPÍCHNĚTE** jehlu do kůže pod úhlem 45-90 stupňů.



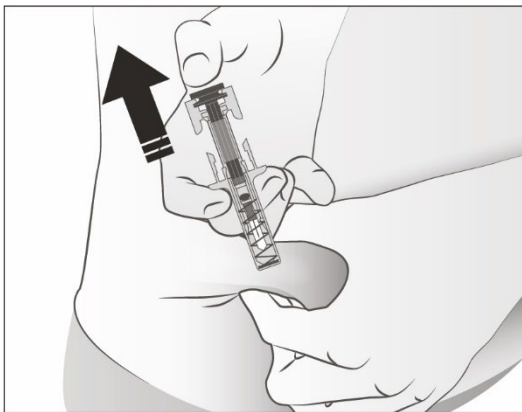
○ **Nedotýkejte se** oblasti s očištěnou kůží.

B Stlačujte píst pomalu a rovnoměrně, dokud neucítíte nebo neuslyšíte “cvaknutí”. Píst stlačte zcela dolů až do cvaknutí.



**Poznámka:** Je důležité stlačit píst zcela dolů i během “cvaknutí”, aby byla podána celá dávka.

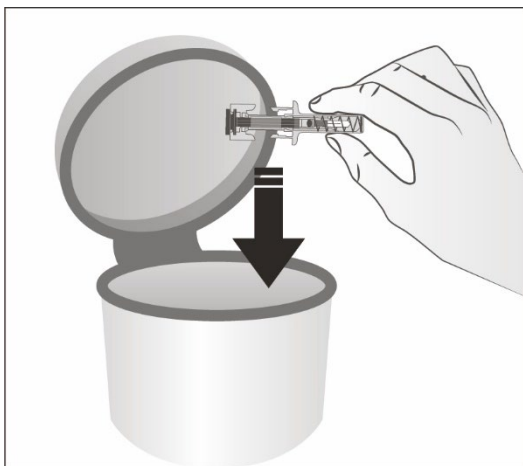
C **Uvolněte** palec. Pak **vytáhněte** stříkačku z kůže.



Po uvolnění pístu bezpečnostní kryt předplněné injekční stříkačky bezpečně zakryje injekční jehlu. **Nenasazujte** šedý kryt jehly zpět na použitou předplněnou injekční stříkačku.

#### Krok 4: Dokončení

A Předplněnou injekční stříkačku a další potřeby vyhod'te do nádoby na ostrý odpad.



Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

**Injekční stříkačku a nádobu na ostrý odpad uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.**

- Předplněnou injekční stříkačku **nepoužívejte znovu**.
- Předplněné injekční stříkačky **nerecyklujte**, ani je nevyhazujte do domácího odpadu

B Zkontrolujte místo vpichu

Pokud se objeví krev, přitlačte na místo vpichu buničinový nebo gázový polštářek. Místo vpichu **netřete**. Pokud je třeba, přelepte místo vpichu náplastí.