

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jubereq 120 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

120 mg denozumabot tartalmaz 1,7 ml oldatban (70 mg/ml) injekciós üvegenként.

A denozumab emlős (kínaihőrcsög-ovarium-sejt) sejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával előállított, humán monoklonális IgG2-antitest.

Ismert hatású segédanyagok

78,2 mg szorbitot (E420) és 0,17 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 1,7 milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Csontrendszeri érintő események (patológiás csonttörés, a csontok besugárzása, gerincvelő-kompresszió vagy csontműtét) megelőzése előrehaladott, a csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

Óriássejtes csontdaganatban szenvedő felnőttek és érett csontrendszerrel rendelkező serdülők kezelése, akiknél a daganat nem távolítható el, vagy akiknél a sebészeti beavatkozás valószínűleg súlyos megbetegedést eredményezne.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Jubereq-et egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadni.

Adagolás

Minden betegnél szükséges naponta legalább 500 mg kalcium és 400 NE D-vitamin pótlása, kivéve, ha hypercalcaemia áll fenn (lásd 4.4 pont).

A Jubereq-kel kezelt betegek részére át kell adni a betegtájékoztatót és a betegkártyát.

Csontrendszeri érintő események megelőzése előrehaladott, a csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegségben szenvedő felnőtteknél

Az ajánlott adag 120 mg, amelyet 4 hetente egyszer, subcutan injekcióban a combba, a hasfalba vagy a felkarba kell beadni.

Óriássejtes csontdaganat

A Jubereq ajánlott adagja 120 mg, amelyet 4 hetente egyszer, subcutan injekcióban a combba, a hasfalba vagy a felkarba kell beadni, és amelyet a terápia első hónapja során – a kezelés 8. és 15. napján – további 120 mg-os adagokkal kell kiegészíteni.

Az óriássejtes csontdaganat teljes eltávolításán átesett, II. fázisú vizsgálatban részt vevő betegek a sebészeti beavatkozást követően további 6 hónapon át kapták a kezelést, a vizsgálat protokollja szerint.

Rendszeresen felül kell vizsgálni, hogy az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek számára előnyös-e a kezelés további alkalmazása. Azoknál a betegeknél, ahol a denozumab-kezelés kontrollálta a betegséget, a kezelés megszakításának vagy felfüggesztésének hatását nem vizsgálták, de korlátozott számú adatok arra utalnak, hogy a kezelés megszakítása nem vezet rebound effektushoz.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem szükséges az adagolás módosítása (lásd a 4.4 pontot a kalciumszint monitorozására vonatkozó javaslatokhoz, lásd továbbá: 4.8 és 5.2 pont).

Májkárosodás

A denozumab biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Idősek (65 éves vagy idősebb betegek)

Idős betegek esetében nem szükséges az adagolás módosítása (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A denozumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták, kivéve az érett csontrendszerrel rendelkező, óriássejtes csontdaganatban szenvedő 12–17 éves gyermekeket és serdülőket.

A Jubereq alkalmazása (18 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt. Kivételt képeznek az érett csontrendszerrel rendelkező, óriássejtes csontdaganatban szenvedő 12–17 éves gyermekek és serdülők (lásd 4.4 pont).

Óriássejtes csontdaganatban szenvedő, érett csontrendszerrel rendelkező serdülők kezelése, akiknél a daganat nem távolítható el, vagy akiknél a sebészeti beavatkozás valószínűleg súlyos megbetegedést eredményezne: az adagolás megegyezik a felnőttek esetében javasolt adagolással.

A RANK/RANK ligand (RANKL) gátlása az állatkísérletekben a csontok növekedésének gátlásával és a fogak áttörésének hiányával járt együtt. Ezek a változások a RANKL-gátlás felfüggesztésekor részben reverzibilisek voltak (lásd 5.3 pont).

Az alkalmazás módja

Subcutan alkalmazásra.

Jubereq 120 mg/1,7 ml oldat egyszer használatos injekciós üvegben: A 120 mg/1,7 ml-es injekciós üvegből a beadást kizárólag egészségügyi szakember végezheti.

Az alkalmazásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos, kezeletlen hypocalcaemia (lásd 4.4 pont).

Fogászati vagy szájszészeti beavatkozásokból eredő, be nem gyógyult sebek.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Kalcium- és D-vitamin-pótlás

Minden betegnél szükséges a kalcium- és a D-vitamin-pótlás, kivéve, ha hypercalcaemia áll fenn (lásd 4.2 pont).

Hypocalcaemia

A korábban fennálló hypocalcaemiát a Jubereq-kezelés elkezdése előtt korrigálni kell. Hypocalcaemia a Jubereq-kezelés alatt bármikor előfordulhat. A kalciumszint ellenőrzése szükséges: 1.) a Jubereq-kezelés megkezdése előtt, 2.) a kezelés megkezdését követő 2 héten belül, 3.) hypocalcaemiára utaló tünetek megjelenésekor (lásd 4.8 pont). A kezelés során további kalciumszint-ellenőrzés megfontolandó a hypocalcaemia kialakulásának szempontjából kockázatnak kitett betegek esetében, és minden olyan esetben, amikor a beteg klinikai állapota ezt indokoltá teszi.

A betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy hypocalcaemiára utaló tünetek észlelésekor tájékoztassák kezelőorvosukat. Ha a Jubereq alkalmazása során hypocalcaemia alakul ki, kiegészítő kalciumpótlásra és ismételt kalciumszint-ellenőrzésre lehet szükség.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemiát (köztük halálos kimenetelű eseteket is) jelentettek (lásd 4.8 pont) – ezek többsége a kezelés megkezdését követő első néhány hétben alakul ki, de jelentkezhet később is.

Vesekárosodás

A súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő betegeknél nagyobb a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A vesekárosodás mértékének növekedésével nő a hypocalcaemia kialakulásának kockázata és a társuló parathormonszint-emelkedés mértéke. Ezen betegek esetében a kalciumszint rendszeres ellenőrzése különösen fontos.

Az állcsont osteonecrosis (ONJ)

Gyakran számoltak be ONJ-ről olyan betegeknél, akik denozumabot kapnak (lásd 4.8 pont).

El kell halasztani a kezelés megkezdését/az újabb kezelést azoknál a betegeknél, akiknek szájjüregében még nem gyógyult, nyílt lágyrész-elváltozás található. A denozumab-kezelés előtt javasolt a megelőző fogászati kezeléssel egybekötött fogorvosi vizsgálat és az előny/kockázat egyéni értékelése.

Az ONJ kockázatának egyéni meghatározásakor a következő kockázati tényezőket kell figyelembe venni:

- a csontfelszívódást gátló gyógyszer hatékonysága (a hatékonyabb készítményeknél magasabb a kockázat), az alkalmazás módja (parenteralis alkalmazáskor magasabb a kockázat), és a csontfelszívódást gátló készítmény kumulatív adagja.
- daganatos betegség, kísérőbetegségek (például vérszegénység, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenesis-gátlók, a fej-nyaki régió sugárkezelése.
- nem megfelelő szájjápolás, fogágybetegség, nem megfelelően illeszkedő műfogsor, már fennálló

fogászati betegség, invazív fogászati beavatkozások (például foghúzás).

Minden beteg figyelmét fel kell hívni a helyes szájápolás és rendszeres fogászati ellenőrzés fontosságára, illetve arra, hogy kezelőorvosukat haladéktalanul tájékoztassák, amennyiben bármilyen fogászati vagy szájüregi tünetet – úgymint meglazult fog, fájdalom vagy duzzanat, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás – észlelnek a denozumab-kezelés alatt. A kezelés ideje alatt invazív fogászati beavatkozásra csak gondos mérlegelést követően kerülhet sor, és közvetlenül a Jubereq alkalmazása előtt vagy után kerülendő az ilyen beavatkozás.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél ONJ alakul ki, a kezelőorvos és az ONJ kezelésében jártas fogorvos vagy szájszész szakorvos szoros együttműködésével kell kialakítani. Az állapot rendeződéséig meg kell fontolni a Jubereq-kezelés átmeneti felfüggesztését és ahol lehetséges, a rizikófaktorokat csökkenteni kell.

A külső hallójárat osteonecrosis

A denozumab alkalmazásakor a külső hallójárat osteonecrosisát jelentették. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidkezelés és a kemoterápia és/vagy helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetőségét figyelembe kell venni azoknál a denozumabbal kezelt betegeknél, akiknél fültünetek jelentkeznek, beleértve a krónikus fülgyulladást is.

A combcsont atípusos törései

Denozumabbal kezelt betegeknél atípusos femur-töréseket jelentettek (lásd 4.8 pont). Az atípusos femur-törés előfordulhat csekély trauma hatására vagy trauma nélkül is a combcsont subtrochanter és diaphysealis régiójában. Ezeket az eseményeket specifikus radiológiai leletek jellemzik. Bizonyos komorbid állapotokban (pl. D-vitamin-hiányban, rheumatoid arthritisben, hypophosphatasiában) szenvedő és bizonyos gyógyszereket (pl. biszfoszfonátokat, glükokortikoidokat, protonpumpagátlókat) alkalmazó betegeknél szintén atípusos femur-töréseket jelentettek. Ezek az események antireszorptív kezelés nélkül is előfordultak. A biszfoszfonátokhoz kapcsolódóan jelentett hasonló törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a denozumabbal kezelt betegeknél, akiknek femur diaphysis törése van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Azoknál a betegeknél, akiknél fennáll az atípusos femur-törés gyanúja, a beteg előny/kockázat arányának egyedi értékelése alapján fontolóra kell venni a JUBEREQ-kezelés abbahagyását. A denozumab-kezelés alatt a betegeket tájékoztatni kell, hogy az új vagy szokatlan comb-, csípő- vagy lágyékfájdalomról számoljanak be. Az ilyen tünetekkel jelentkező betegeknél vizsgálni kell az inkomplett femur-törés áll-e fenn.

A kezelés befejezését követő hypercalcaemia óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeknél és fejlődésben lévő csontrendszerrel rendelkező betegeknél

Kórházi kezelést igénylő és akut vesekárosodással együttjáró, klinikailag jelentős hypercalcaemiát jelentettek a denozumabbal kezelt, óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeknél hetekkel vagy hónapokkal a kezelés befejezését követően.

A kezelés befejezését követően a betegeket monitorozni kell a hypercalcaemia okozta jelek és tünetek észlelése érdekében, mérlegelni kell a szérumkalciumszint rendszeres mérését, és ismételten értékelni kell a beteg kalcium- és D-vitamin-pótlásának szükségességét (lásd 4.8 pont).

A JUBEREQ nem javasolt fejlődésben lévő csontrendszerrel rendelkező betegeknél (lásd 4.2 pont). Ebben a betegcsoportban hetekkel, hónapokkal a kezelés befejezését követően klinikailag jelentős hypercalcaemiát is jelentettek.

Egyéb

A Jubereq-kel kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg más, denozumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelni (osteoporosis indikációban).

A Jubereq-kel kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg biszfoszfonátokkal kezelni.

Az óriássejtes csontdaganat rosszindulatú elfajulása vagy áttéte egy ritkán előforduló esemény és egy az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek esetében ismert kockázat. A betegeknél figyelni kell a malignus elfajulás, új radiolucens elváltozás vagy osteolysis radiológiai jeleit. A rendelkezésre álló klinikai adatok nem utalnak arra, hogy a denozumabbal kezelt óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeknél növekedne a malignus elfajulás kockázata.

Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetések

Ez a gyógyszer szorbitot tartalmaz. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

Ez a gyógyszer 0,17 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 1,7 ml-es injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 120 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek.

A klinikai vizsgálatokban a denozumabot standard daganatellenes kezeléssel együtt, továbbá korábban biszfoszfonátokat kapott alanyoknál alkalmazták. A denozumab maradék szérumkoncentrációjában és farmakodinamikájában (kreatininre korrigált vizelet N-telopeptid, uNTx/Cr) nem okozott klinikai szempontból számottevő változásokat az egyidejű kemoterápia és/vagy hormonkezelés, sem a korábbi intravénás biszfoszfonát-expozíció.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A denozumab terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy csak korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukcióra kifejtett toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Jubereq alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a Jubereq-kezelés alatt és az azt követő legalább 5 hónap során ne essenek teherbe. A Jubereq magzatra gyakorolt hatása a terhesség második és harmadik harmadában nagyobb lehet, mivel a monoklonális antitestek placentán történő átjutása a terhesség előrehaladtával fokozódik, a legnagyobb mértékét az utolsó harmadban éri el.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a denozumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A „génkiütött” egereken elvégzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a RANKL hiánya a vemhesség során akadályozhatja az emlőmirigy érését és az ellést követően a tejelválasztás károsodásához vezethet (lásd 5.3 pont). A Jubereq alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét az újszülött/csecsemő, valamint a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincsenek adatok a denozumabnak az emberi termékenységre kifejtett hatásáról. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A denozumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A denozumab átfogó biztonságossági profilja minden jóváhagyott indikációban egyező. Nagyon gyakran jelentettek hypocalcaemiát a denozumab alkalmazását követően, leginkább az első 2 hétben. A hypocalcaemia lehet súlyos és tüneteket okozhat (lásd 4.8 pont – Kiválasztott mellékhatások leírása). A szérumkalciumszint csökkenését általában kalcium- és D-vitamin-pótlással megfelelően kezelték. A denozumabban tapasztalt leggyakoribb mellékhatás a csont- és izomrendszeri fájdalom. Az állcsont-osteonecrosis (lásd 4.4 és 4.8 pont – Kiválasztott mellékhatások leírása) eseteit gyakran megfigyelték denozumabot kapó betegeknél.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriságait a négy III. fázisú, két II. fázisú klinikai vizsgálatban és a forgalomba hozatalt követően tapasztalt előfordulási gyakoriság alapján a következő kategóriákba sorolták (lásd 1. táblázat): nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon, illetve szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat – Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatban, myeloma multiplexben vagy óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Gyakorisági kategória	Mellékhatások
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Gyakori	Új, primer rosszindulatú daganat ¹
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka	Gyógyszer-túlérzékenység ¹
	Ritka	Anaphylaxiás reakció ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hypocalcaemia ^{1, 2}
	Gyakori	Hypophosphataemia
	Nem gyakori	A kezelés befejezését követő hypercalcaemia óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeknél ³
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Nehézlégzés
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Hasmenés
	Gyakori	Foghúzás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hyperhidrosis
	Nem gyakori	Lichenoid gyógyszerkiütések ¹
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori	Csont- és izomrendszeri fájdalom ¹
	Gyakori	Állcsont-osteonecrosis ¹
	Nem gyakori	Atípusos femur-törés ¹
	Nem ismert	A külső hallójárat osteonecrosis ^{3,4}

¹ Lásd a „Kiválasztott mellékhatások leírása” című részt

² Lásd az „Egyéb különleges betegcsoportok” című részt

³ Lásd 4.4 pont

⁴ Gyógyszercsoportra jellemző mellékhatás

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypocalcaemia

A zoledronsavval összehasonlítva, a denozumabbal kezelt alanyoknál nagyobb arányban figyelték meg a hypocalcaemiát a csontrendszeret érintő események (SRE) megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatokban.

A hypocalcaemiát legnagyobb gyakorisággal egy myeloma multiplexben szenvedő betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatban figyelték meg. A denozumabbal kezelt betegek 16,9%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 12,4%-ánál számoltak be hypocalcaemiáról. A szérumkalciumszint 3-as fokozatú csökkenését a denozumabbal kezelt betegek 1,4%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 0,6%-ánál észlelték. A szérumkalciumszint 4-es fokozatú csökkenését a denozumabbal kezelt betegek 0,4%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 0,1%-ánál észlelték.

Három, előrehaladott, csont érintettségű, rosszindulatú daganatos betegeknél végzett, III. fázisú, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban a denozumabbal kezelt betegek 9,6%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 5,0%-ánál számoltak be hypocalcaemiáról.

A szérumkalciumszint 3-as fokozatú csökkenését a denozumabbal kezelt betegek 2,5%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 1,2%-ánál tapasztalták. A szérumkalciumszint 4-es fokozatú csökkenését a denozumabbal kezelt betegek 0,6%-ánál és a zoledronsavval kezelt betegek 0,2%-ánál észlelték (lásd 4.4 pont).

Két, óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegeknél végzett, II. fázisú, egykarú klinikai vizsgálatban a betegek 5,7%-ánál számoltak be hypocalcaemiáról. Egyik mellékhatást sem minősítették súlyosnak.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemiát (köztük halálos kimenetelű eseteket is) jelentettek, melyek többsége a kezelés első heteiben jelentkezett. A súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemia klinikai megjelenési formái között szerepelt QT-intervallum megnyúlása, tetánia, görcsroham és módosult tudatállapot (köztük kóma) (lásd 4.4 pont). A klinikai vizsgálatokban a hypocalcaemia tünetei között paraesthesiák vagy izommerevség, izomrángás, izomspazmus és izomgörcsök szerepeltek.

Állcsont-osteonecrosis (ONJ)

A klinikai vizsgálatok során az ONJ gyakorisága hosszabb kezelés alatt magasabb volt; a denozumab-kezelés befejezése után is előfordult ONJ, az esetek többségében az utolsó adag utáni 5 hónapban. A klinikai vizsgálatokból kizárták azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében ONJ vagy az állcsont osteomyelitise szerepelt, akik aktív, szájsebészeti beavatkozást igénylő fog- vagy állcsont-megbetegedésben szenvedtek, akiknél fogászati/szájsebészeti beavatkozás után a seb még nem gyógyult be, vagy akik bármilyen invazív fogászati beavatkozás előtt álltak.

A zoledronsavval összehasonlítva, a denozumabbal kezelt alanyoknál nagyobb arányban figyelték meg az ONJ-t a csontrendszeret érintő események (SRE) megelőzésére irányuló klinikai vizsgálatokban. Az ONJ-t legnagyobb gyakorisággal egy myeloma multiplexben szenvedő betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatban figyelték meg. Ennek a klinikai vizsgálatnak a kettős vak kezelési szakaszában a denozumabbal kezelt betegek 5,9%-ánál (medián expozíció 19,4 hónap; tartomány: 1–52) és a zoledronsavval kezelt betegek 3,2%-ánál igazolták az ONJ kialakulását. Ebben a klinikai vizsgálatban a kettős vak kezelési szakasz befejezésekor a betegévre korrigált, igazolt ONJ előfordulási gyakorisága a denozumabbal kezelt betegek esetében (medián expozíció 19,4 hónap; tartomány: 1–52) 2,0/100 betegév volt a kezelés első évében, 5,0/100 betegév a második évben és 4,5/100 betegév azt követően. Az ONJ megjelenéséig eltelt medián idő 18,7 hónap volt (tartomány: 1–44).

Három előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeknél végzett, III. fázisú, aktív

kontrollos klinikai vizsgálat elsődleges kezelési szakaszában a denozumabbal kezelt betegek 1,8%-ánál (medián expozíció 12,0 hónap; tartomány: 0,1–40,5) és a zoledronsavval kezelt betegek 1,3%-ánál igazolták az ONJ kialakulását. Ezeknek az eseteknek a klinikai jellemzői mindkét terápiás csoportban hasonlóak voltak. Az igazolt ONJ-ben szenvedő alanyok többségének (mindkét terápiás csoportban 81%) kórelőzményében foghúzás, nem megfelelő szájhigiénia, és/vagy fogpótlás használata szerepelt. Az alanyok többsége aktuálisan vagy korábban kemoterápiában részesült.

Az emlő- vagy prosztatacarcinomás betegeknél végzett vizsgálatoknak része volt egy denozumab kiterjesztett kezelési szakasz (medián teljes expozíció 14,9 hónap; tartomány: 0,1–67,2). A kiterjesztett kezelési szakaszban az emlő- vagy prosztatacarcinomás betegek 6,9%-ánál igazolták az ONJ kialakulását.

A betegévre korrigált, igazolt ONJ teljes előfordulási gyakorisága 1,1/100 betegév volt a kezelés első évében, 3,7/100 betegév a második évben és 4,6/100 betegév azt követően. Az ONJ megjelenéséig eltelt medián idő 20,6 hónap volt (tartomány: 4–53).

Egy Svédországban, Dániában és Norvégiában denozumabbal vagy zoledronsavval kezelt 2877 daganatos betegnél végzett, nem randomizált, retrospektív, megfigyeléses vizsgálat azt mutatta, hogy az orvosilag igazolt ONJ ötéves incidenciaraánya 5,7% volt (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 4,4, 7,3; 20 hónapos medián utánkövetési idő mellett [tartomány: 0,2–60]) egy denozumabot kapó betegekből álló kohorszban, és 1,4% volt (95%-os CI: 0,8, 2,3; 13 hónapos medián utánkövetési idő mellett [tartomány: 0,1–60]) egy ettől különböző, zoledronsavat kapó betegekből álló kohorszban. Az ONJ ötéves incidenciaraánya a zoledronsavról denozumabra átváltó betegek esetén 6,6% volt (95%-os CI: 4,2, 10,0; 13 hónapos medián utánkövetési idő mellett [tartomány: 0,2–60]).

Egy III. fázisú, nem metasztatikus prosztatarákban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban (egy olyan betegpopulációban, melyben a denozumab nem javallott) a hosszabb ideig, de legfeljebb 7 évig tartó kezelés során az igazolt ONJ betegévre korrigált gyakorisága az első évben 1,1/100 betegév, a második évben 3,0/100 betegév, majd azt követően 7,1/100 betegév volt.

Egy hosszútávú, II. fázisú, nyílt elrendezésű, óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek bevonásával végzett vizsgálatban (6-os vizsgálat, lásd 5.1 pont) az ONJ-t a betegek 6,8%-ánál igazolták, beleértve egy serdülőt is (34 dózis [medián érték], tartomány: 4–116). A vizsgálat befejeződésekor a vizsgálat medián ideje a biztonsági utánkövetési fázissal együtt 60,9 hónap volt (tartomány: 0–112,6). A betegévre korrigált, igazolt ONJ előfordulási gyakorisága összesen 1,5/100 betegév volt (0,2/100 betegév a kezelés első évében, 1,5/100 betegév a második évben, 1,8/100 betegév a harmadik évben, 2,1/100 betegév a negyedik évben, 1,4/100 betegév az ötödik évben, majd azt követően 2,2/100 betegév). Az ONJ megjelenéséig eltelt medián idő 41 hónap volt (tartomány: 11–96).

Gyógyszerrel kapcsolatos túlérzékenységi reakciók

A forgalomba hozatalt követően túlérzékenység eseteit, azon belül anaphylaxiás reakciók ritka eseteit jelentették denozumabot kapó betegeknél.

A combcsont atípusos törései

A teljes klinikai vizsgálati programban a denozumabbal kezelt betegeknél nem gyakori, atípusos femurtöréseket jelentettek, és a kockázat a hosszabb időtartamú kezeléssel nőtt. Ezek az események a kezelés alatt, és a kezelés abbahagyását követő, legfeljebb 9 hónapban fordultak elő (lásd 4.4 pont).

Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a denozumab-kezelésben részesülő betegek körében csont- és izomrendszeri fájdalom előfordulását, köztük súlyos eseteket jelentettek. A klinikai vizsgálatokban a csont- és izomrendszeri fájdalom előfordulása nagyon gyakori volt, mind a denozumabbal, mind a zoledronsavval kezelt betegek csoportjában. A csont- és izomrendszeri fájdalom ritkán vezetett a kezelés megszakításához.

Új elsődleges rosszindulatú daganat

Négy, előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeknél végzett, III. fázisú, aktív kontrollos klinikai vizsgálat elsődleges, kettős vak kezelési szakaszában denozumab-kezelés esetében 54/3691 (1,5%) betegnél (medián expozíció 13,8 hónap; tartomány: 1,0–51,7), zoledronsav-kezelés esetében 33/3688 (0,9%) betegnél (medián expozíció 12,9 hónap, tartomány: 1,0–50,8) jelentettek új, elsődleges rosszindulatú daganatot.

A kumulatív előfordulási gyakoriság denozumab esetében 1,1%, zoledronsav esetében 0,6% volt az első évben.

Az egyes rosszindulatú daganatoknál vagy daganatcsoportoknál nem volt megfigyelhető kezeléssel összefüggő mintázat.

Lichenoid gyógyszerkiütések

Lichenoid gyógyszerkiütéseket (pl. lichen planus-szerű reakciókat) jelentettek betegeknél a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során.

Gyermekek és serdülők

Egy nyílt elrendezésű, 28 érett csontrendszerrel rendelkező, óriássejtes csontdaganatban szenvedő serdülő bevonásával végzett vizsgálatban tanulmányozták a denozumabot. Ezen korlátozott számú adatok alapján úgy tűnik, hogy a mellékhatásprofil nem különbözik a felnőtt populáció esetében leírtaktól.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során gyermekeknél és serdülőknél a kezelés befejezését követően klinikailag jelentős hypercalcaemiát jelentettek (lásd 4.4 pont).

Egyéb különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Egy klinikai vizsgálatban, amelyet súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő, előrehaladott daganatos betegségben nem szenvedő betegeknél végeztek, kalciumpótlás hiányában nagyobb volt a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A denozumab-kezelés során a vesekárosodás mértékének növekedésével nő a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. Egy előrehaladott daganatos betegségben nem szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálat során a súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegek 19%-ánál, a dialíziskezelésben részesülő betegek 63%-ánál a kalciumpótlás ellenére hypocalcaemia alakult ki. A klinikailag szignifikáns hypocalcaemia kialakulásának teljes előfordulási gyakorisága 9% volt.

Súlyos vesekárosodásban szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő, denozumabot kapó betegeknél a parathormon szintjének egyidejű emelkedését is megfigyelték. Vesekárosodásban szenvedő betegek esetében a kalciumszint rendszeres ellenőrzése és a megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlás különösen fontos (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolásra vonatkozóan nincs a klinikai vizsgálatokból származó tapasztalat. A denozumabot klinikai vizsgálatok során legfeljebb 180 mg-os dózisokban, 4 hetente vagy 3 héten keresztül adott, heti 120 mg-os dózisban alkalmazták.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei – Mineralisatióra és csontstruktúrára ható egyéb gyógyszerek, ATC-kód: M05BX04

A Jubereq egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A RANKL transzmembrán (sejtmembránhoz kötött) vagy szolubilis protein formában létezik. A RANKL nélkülözhetetlen az osteoclastok – a csontreszorpcióért egyedül felelős sejtípus – képződéséhez, működéséhez és túléléséhez. Áttétes csontbetegségben és myeloma multiplexben a RANKL által stimulált fokozott osteoclastaktivitás a csontdestrukció legfőbb mediátora. A denozumab humán monoklonális antitest (IgG2), amely nagy affinitással és szelektivitással kötődik a RANKL-hoz, a RANKL/RANK kölcsönhatás kialakulásának megakadályozásával csökkenti az osteoclastok számát és működését, ezáltal mérsékelve a csontreszorpciót és a rosszindulatú betegség okozta csontdestrukciót.

Az óriássejtes csontdaganatra jellemző, hogy a daganatos strómasejtek RANK-ligandot, az osteoclast-szerű óriássejtek RANK-ot expresszálnak. Az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek esetében a denozumab hozzákötődik a RANK-ligandhoz, ennek hatására jelentősen csökken, vagy megszűnik az osteoclast-szerű óriássejtek jelenléte. Ennek következtében csökkent az osteolysis, és a proliferatív daganatos állomány helyét nem proliferatív, differenciált, sűrű szövésű új csontszövet veszi át.

Farmakodinámiás hatások

Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeknél végzett, II. fázisú klinikai vizsgálatokban a denozumab 4 hetenkénti vagy 12 hetenkénti, subcutan (sc.) adagolása eredményeként gyorsan csökkentek a csontreszorpciós markerek (uNTx/Cr, szérum CTx). Az uNTx/Cr hányados értékének 1 héten belüli medián csökkenése kb. 80% volt, tekintet nélkül a korábbi biszfoszfónát-terápiára vagy az uNTx/Cr hányados kezelés előtti értékére. Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeknél végzett, III. fázisú klinikai vizsgálatokban az uNTx/Cr hányados értékének kb. 80%-os (medián) csökkenése a denozumab-kezelés 49 hetén át fennmaradt (120 mg 4 hetenként).

Immunogenitás

Denozumab elleni antitestek alakulhatnak ki a denozumabbal végzett kezelés során. Nem figyeltek meg nyilvánvaló összefüggést az antitestek kialakulása és a farmakokinetika, a klinikai válasz, illetve a nemkívánatos események között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő betegeknél

A 4 hetenként, 120 mg dózisban sc. adott denozumab, és a 4 hetenként, 4 mg-os (a vesekárosodásnak megfelelően korrigált) dózisban, iv. adott zoledronsav hatásosságát és biztonságosságát 3 randomizált, kettős vak, aktív kontrollos vizsgálat hasonlította össze előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú megbetegedésben szenvedő, iv. biszfoszfónátokat még nem kapott betegeknél: felnőtt, emlőcarcinomás betegeknél (1. vizsgálat), más szolid tumoros vagy myeloma multiplexes betegeknél (2. vizsgálat) és kasztrációrezisztens prosztatacarcinomás betegeknél (3. vizsgálat). Ezekben az aktív kontrollos vizsgálatokban 5931 betegnél értékelték a biztonságosságot. Ezekbe a vizsgálatokba nem voltak beválaszthatók olyan betegek, akik kórelőzményében ONJ, állcsont-osteomyelitis, szájsebészeti műtétet igénylő aktív fogászati vagy állcsontbetegség szerepelt, akiknél még nem következett be a sebgyógyulás a fogászati/szájsebészeti beavatkozás után, vagy akiknél valamilyen invazív fogászati beavatkozást terveztek. Az elsődleges és másodlagos végpontok egy vagy több, a csontrendszeret érintő

események (SRE) bekövetkezését értékelték. A denozumab zoledronsavval szembeni szuperioritását igazoló vizsgálatokban a betegeknek nyílt elrendezésben denozumab-kezelést ajánlottak fel egy előre meghatározott, 2 éves kiterjesztett kezelési fázisban. A SRE-t (csontrendszeret érintő események) a következők bármelyikeként definiálták: patológiás csonttörés (vertebrális vagy nem vertebrális), a csont sugárkezelése (beleértve az izotópok alkalmazását is), csontműtét vagy gerincvelő-kompresszió.

A denozumab mérsékelte a SRE, továbbá az ismétlődő (első és azt követő) SRE-k kialakulásának kockázatát szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő betegeknél (lásd 2. táblázat).

2. táblázat – Előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegek kezelésének hatékonysága

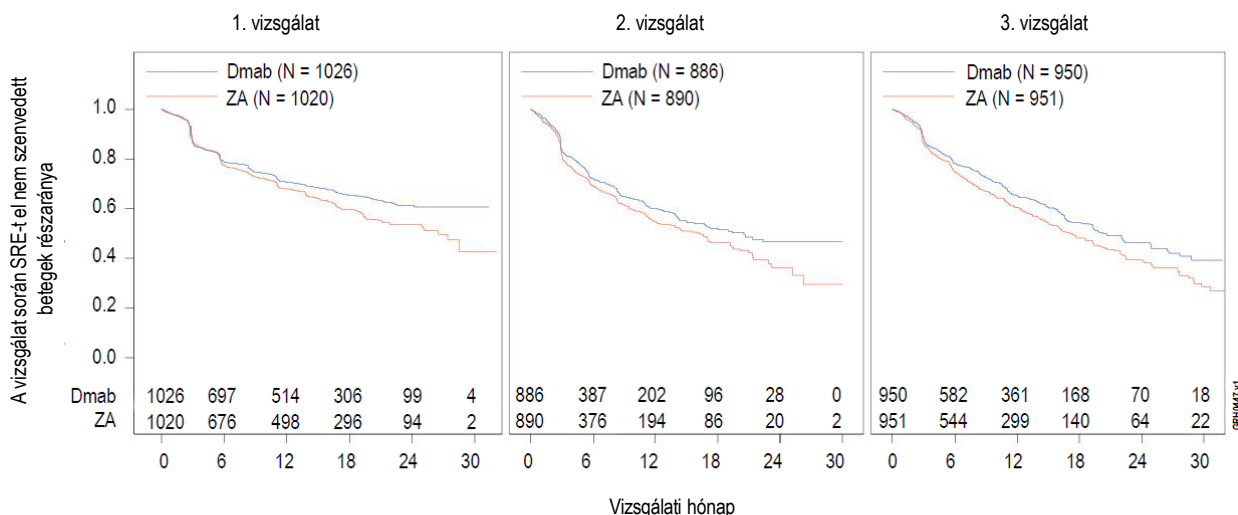
	1. vizsgálat: emlőcarcinoma		2. vizsgálat: egyéb szolid tumorok** vagy myeloma multipex		3. vizsgálat: prostatacarcinoma		Előrehaladott daganatos betegségben elért eredmények összegezve	
	denozumab	zoledronsav	denozumab	zoledronsav	denozumab	zoledronsav	denozumab	zoledronsav
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Első SRE								
Medián időtartam (hónap)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
A medián időtartamok közti különbség (hónap)	NA		4,2		3,5		8,2	
HR (95%-os CI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Non-inferioritás / szuperioritás p-értékei	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Alanyok aránya (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Első és ezt követő SRE-k*								
Betegenkénti átlagos szám	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Relatív kockázat (95%-os CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
Szuperioritás p-értéke	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
Éves SMR	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Első SRE vagy HCM								
Medián időtartam (hónap)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95%-os CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Szuperioritás p-értéke	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
A csont első sugárkezelése								
Medián időtartam (hónap)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95%-os CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	

Szuperioritás p-értéke	0,0121	0,0256	0,0071	< 0,0001
------------------------	--------	--------	--------	----------

NR = nem érték el; NA = nem áll rendelkezésre; HCM = malignus hypercalcaemia; SMR = skeletális morbiditási ráta; HR = relatív hazard; RRR = relatív kockázat csökkenése †A korrigált p-értékek az 1., 2., és 3. vizsgálatra vonatkozóan kerültek feltüntetésre (első SRE, továbbá első és ezt követő SRE végpontok); *Tartalmazza az összes, idővel kialakult csontrendszeri eseményt; csak az előző esemény után 21 nappal vagy később bekövetkezett szövődeményeket veszi számításba.

** Beleértve: NSCLC, vesesejtes carcinoma, colorectalis carcinoma, kissejtes tüdőcarcinoma, húgyhólyagrák, fej-nyaki tumor, gastrointestinalis/urogenitalis és egyéb tumorok, kivéve emlő- és prosztatacarcinoma.

1. ábra – A vizsgálat ideje alatti első SRE bekövetkezéséig eltelt idő Kaplan–Meier grafikonjai



Dmab = denozumab 120 mg, 4 hetenként

ZA = zoledronsav 4 mg, 4 hetenként

N = randomizált betegek száma

* = statisztikailag szignifikáns szuperioritás; ** = statisztikailag szignifikáns non-inferioritás

A betegség progressziója és a teljes túlélés szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő betegeknél

A betegség progressziója hasonló volt denozumab és zoledronsav alkalmazásakor, mind a három vizsgálatban és a három vizsgálat összesített, előre meghatározott elemzése szerint is.

Az 1., 2. és 3. vizsgálatban hasonló volt a teljes túlélés a denozumab és a zoledronsav esetében, előrehaladott, csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeknél: emlőcarcinomás betegek (relatív hazard 0,95, 95%-os CI [0,81; 1,11]), prosztatacarcinomás betegek (relatív hazard 1,03, 95%-os CI [0,91; 1,17]) és egyéb szolid tumoros vagy myeloma multiplexes betegek (relatív hazard 0,95, 95%-os CI [0,83; 1,08]) esetében. A 2. sz. (egyéb szolid tumoros vagy myeloma multiplexes betegeknél végzett) vizsgálat során post hoc elemzéssel a stratifikációhoz használt három tumor típusra (nem kissejtes tüdőcarcinoma, myeloma multiplex és egyéb) vizsgálták a teljes túlélést. A teljes túlélés hosszabb volt a nem kissejtes tüdőcarcinoma esetében denozumabbal (relatív hazard 0,79, [95%-os CI] [0,65; 0,95]; n = 702), valamint myeloma multiplex esetében zoledronsavval (relatív hazard 2,26, [95%-os CI] [1,13; 4,50]; n = 180), míg a többi tumortípusban mind denozumab, mind zoledronsav alkalmazásakor hasonló volt (relatív hazard 1,08, [95%-os CI] [0,90; 1,30]; n = 894). Ez a vizsgálat nem irányult a prognosztikai tényezőkre és a daganattellenes kezelésekre. Az 1., 2., és 3. vizsgálat előre kitűzött, kombinált elemzése szerint a teljes túlélés hasonló volt a denozumab, illetve a zoledronsav alkalmazásakor (relatív hazard 0,99, 95%-os CI-os [0,91; 1,07]).

A fájdalomra kifejtett hatás

A fájdalom enyhüléséig (vagyis a BPI-SF (Brief Pain Inventory-Short Form) segítségével mért súlyosabb fájdalompontszám kezelés előtti értékének ≥ 2 pontnyi csökkenéséig) eltelt idő a három vizsgálat mindegyikében és az integrált elemzésekben is hasonló volt a denozumab, illetve a zoledronsav alkalmazásakor. Az egyesített adatok post hoc elemzése szerint a fájdalom súlyosbodásáig (4-nél nagyobb súlyosabb fájdalompontszám) – a kezelés előtt fájdalommentes vagy csupán enyhe fájdalmat tapasztaló betegek esetében – eltelt idő medián értéke nagyobb volt a

denozumab, mint a zoledronsav alkalmazásakor (denozumab: 198 nap, zoledronsav: 143 nap, $p = 0,0002$).

Klinikai hatásosság myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

A denozumab hatásosságát egy nemzetközi, randomizált (1:1), kettős vak, aktív kontrollos klinikai vizsgálatban tanulmányozták a denozumabot zoledronsavval összehasonlítva, újonnan diagnosztizált, myeloma multiplexben szenvedő betegeknél (4. vizsgálat).

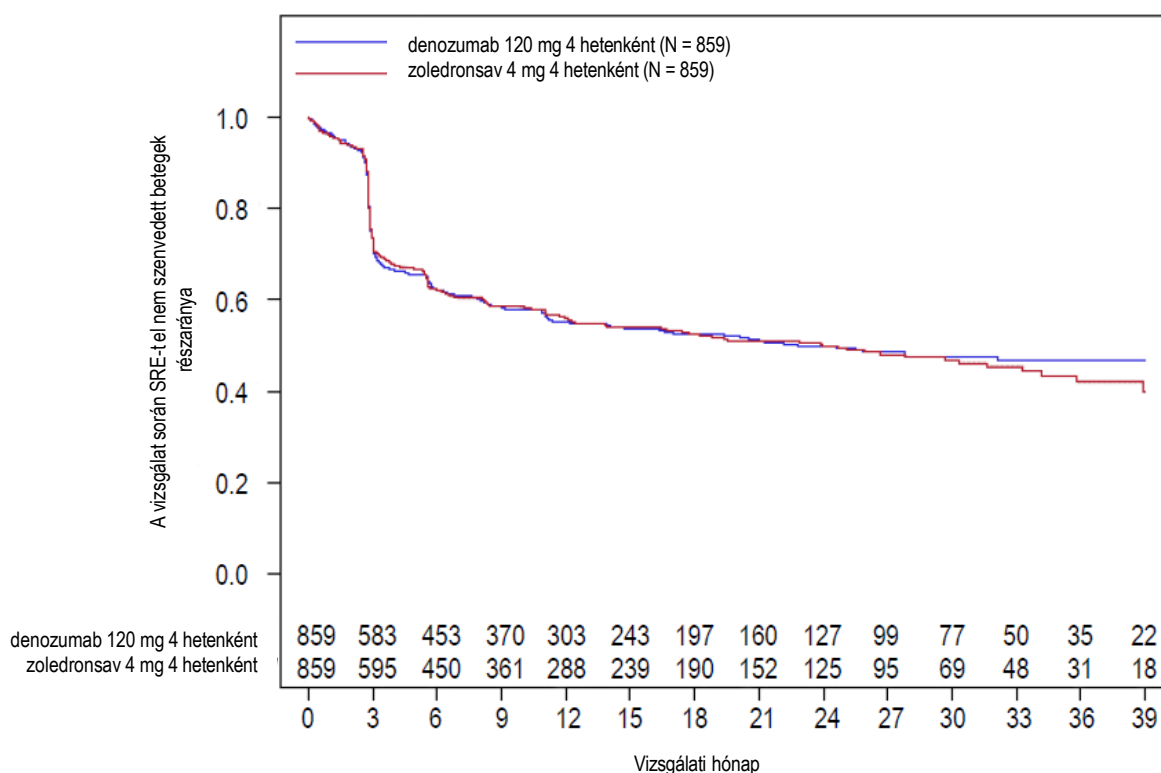
Ebben a vizsgálatban 1718, olyan myeloma multiplexes beteget randomizáltak négyhetenkénti 120 mg subcutan denozumab-kezelésre vagy négyhetenkénti 4 mg (a vesekárosodásnak megfelelően korrigált dózis) intravénás (iv.) zoledronsav-kezelésre, akiknek legalább egy csontléziójuk volt. A vizsgálat elsődleges végpontja a non-inferioritás kimutatása volt az első csontrendszeri érintő eseményig (SRE) eltelt idő tekintetében, a zoledronsavval összehasonlítva. A másodlagos végpontok a superioritás kimutatása az első SRE-ig eltelt idő, valamint az első és az ezt követő SRE-ig eltelt idő tekintetében, és a teljes túlélés volt. Az SRE-t a következők bármelyikeként definiálták: patológiás csonttörés (vertebralis vagy nem vertebrales), a csont sugárkezelése (beleértve az izotópok alkalmazását is), csontműtét vagy gerincvelő-kompresszió.

Mindkét vizsgálati karon a betegek 54,5%-ánál szándékoztak autológ perifériás vér-összejt- (PBSC) transzplantációt végezni, a betegek 95,8%-ánál alkalmaztak/terveztek újszerű myeloma-ellenes gyógyszereket alkalmazni (az újszerű kezelések közé tartozik a bortezomib, a lenalidomid vagy a talidomid) elsővonalbeli kezelésként és a betegek 60,7%-ánál volt egy korábbi SRE. A diagnózis felállításakor, mindkét vizsgálati karra vonatkozóan, az ISS I stádiumban lévő betegek aránya 32,4%, a II stádiumban lévő betegek aránya 38,2%, valamint a III stádiumban lévő betegek aránya 29,3% volt.

A beadott dózisok medián száma 16 volt a denozumab esetében és 15 a zoledronsav esetében.

A 4. vizsgálat hatásossági eredményei a 2. ábrán és a 3. táblázatban kerülnek bemutatásra.

2. ábra – A vizsgálat ideje alatti első SRE bekövetkezéséig eltelt idő Kaplan–Meier-grafikonja az újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél



3. táblázat – A denosumab hatásossága a zoledronsavval összehasonlítva, újonnan diagnosztizált myeloma multiplexben szenvedő betegeknél

	Denosumab (N = 859)	Zoledronsav (N = 859)
Első SRE		
SRE-ken átesett betegek száma (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Az SRE-ig eltelt medián időtartam (hónap)	22,8 (14,7; NB)	23,98 (16,56; 33,31)
Kockázati arány (95%-os CI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Első és ezt követő SRE-k		
Az események számának átlaga/beteg	0,66	0,66
Incidencia arányszám hányados (95%-os CI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Éves skeletalis morbiditási ráta	0,61	0,62
Első SRE vagy HCM		
Medián időtartam (hónap)	22,14 (14,26, NB)	21,32 (13,86; 29,7)
Kockázati arány (95%-os CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
A csont első sugárkezelése		
Kockázati arány (95%-os CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Teljes túlélés		
Kockázati arány (95%-os CI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NB = nem becsülhető

HCM = malignus betegséggel együtt jelentkező hypercalcaemia

Klinikai hatásosság és biztonságosság óriássejtes csontdaganatban szenvedő felnőtt és érett csontrendszerrel rendelkező serdülő betegek esetében

A denozumab biztonságosságát és hatásosságát két II. fázisú, nyílt elrendezésű, egykarú klinikai vizsgálatban (5-ös és 6-os vizsgálat) tanulmányozták, 554 óriássejtes csontdaganatban szenvedő beteg bevonásával, akiknél a daganat nem volt eltávolítható, vagy akiknél a sebészeti beavatkozás súlyos megbetegedéssel járt volna. A betegek 120 mg denozumabot kaptak subcutan 4 hetenként, a 8. és a 15. napon 120 mg-os telítő dózist alkalmazva. A denozumab alkalmazását abbahagyó betegek legalább 60 hónapig részt vettek a biztonságossági utánkövetési fázisban. A denozumabbal való ismételt kezelés a biztonságossági utánkövetés során engedélyezett volt azoknál az alanyoknál, akik kezdetben reagáltak a denozumab-kezelésre (például kiújuló betegség esetén).

Az 5-ös vizsgálatban 37 felnőtt beteg vett részt, akik szövettani vizsgálattal igazoltan nem eltávolítható, vagy kiújult óriássejtes csontdaganatos megbetegedésben szenvedtek. A vizsgálat fő végpontja a válaszarány volt, azaz vagy az óriássejtek legalább 90%-ának eliminációja a kiinduláshoz képest (illetve az óriássejtek teljes eliminációja abban az esetben, ha az óriássejtek a daganatos sejtek kevesebb mint 5%-át tették ki), vagy a target lézió progressziójának hiánya radiológiai vizsgálatokkal igazolva, amennyiben a kórszövettani vizsgálat nem volt elérhető. A hatásosság kiértékelésébe bevont 35 beteg 85,7%-a (95%-os konfidencia intervallum [CI]: 69,7; 95,2) adott terápiás választ a denozumab-kezelésre. A szövettani vizsgálattal ellenőrzött 20 beteg mindegyike (100%) megfelelt a terápiás válasz követelményeinek. A radiológiai vizsgálattal ellenőrzött maradék 15 beteg közül pedig 10 (67%) esetében nem volt progresszió a target lézióban.

A 6-os vizsgálatban 535 olyan felnőtt vagy érett csontrendszerrel rendelkező serdülő vett részt, akik óriássejtes csontdaganatban szenvedtek. Közülük 28 beteg volt 12–17 éves. A betegeket három kohorszba osztották: az 1-es kohorszba az inoperábilis daganattal rendelkező betegek kerültek (pl. keresztcsonti-, gerinc- vagy többszörös lézió, beleértve a tüdőáttéteket); a 2-es kohorszba az operábilis daganattal rendelkező betegek kerültek, akiknél a tervezett sebészeti beavatkozás súlyos megbetegedéssel társult volna (pl. ízület eltávolítása, végtag amputálása vagy hemipelvectomia); a 3-as kohorszba pedig azok a betegek, akik korábban részt vettek az 5-ös vizsgálatban és átkerültek ebbe a vizsgálatba. Az elsődleges cél a denozumab biztonságossági profiljának értékelése volt az óriássejtes csontdaganatban szenvedő alanyoknál. A vizsgálat másodlagos végpontja az 1-es kohorszban a betegség progressziójáig eltelt idő (a vizsgálóorvos értékelése alapján), a 2-es kohorszban pedig a nem műtött betegek aránya a 6. hónapban.

Az 1-es kohorszban a végső elemzés szerint a 260 kezelt betegből 28-nál (10,8%) volt megfigyelhető a betegség progressziója. A 2-es kohorszban a denozumabbal kezelt 238 értékelhető betegből 219 (92,0%; 95%-os CI: 87,8%, 95,1%) nem esett át műtéten a 6. hónapig. A 2-es kohorszban lévő 239 alany közül, akiknél a kiindulási target lézió helye vagy a vizsgálat közben megállapított helye nem a tüdőben vagy a lágyyszövetekben volt, összesen 82 beteg (34,3%) került el a vizsgálat közbeni műtéti beavatkozást. Az érett csontrendszerrel rendelkező serdülőknél megfigyelt hatásossági eredmények összességében hasonlóak voltak a felnőtteknél megfigyelt eredményekhez.

A fájdalomra kifejtett hatás

A végső elemzés során az 1-es és 2-es kohorszban a legsúlyosabb fájdalom klinikailag jelentős mértékű csökkenését észlelték (legalább 2 pontnyi csökkenés a kezelés előtti értékhez képest) a fájdalom szempontjából fokozott kockázatnak kitett (akiknek a kezelés előtti legsúlyosabb fájdalompontszáma legalább 2 volt) betegek 30,8%-ánál a kezelés megkezdését követő egy héten belül, és legalább 50%-ánál a kezelés 5. hetére. Ez a javulás a fájdalom tekintetében minden további értékelés során megmaradt.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén eltekint a denozumab csontrendszert érintő események megelőzésére vonatkozó vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a

csontáttétekben szenvedő betegek minden korosztályánál, és az óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegek 12 év alatti korosztályánál (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

A 6-os vizsgálat egy alcsoportjában a denozumabot 28 olyan, óriássejtes csontdaganatban szenvedő gyermek és serdülő (13–17 éves) beteg esetében vizsgálták, akik már elérték a csontrendszeri érettséget, amelynek definíciója legalább 1 érett hosszú csont (pl. bezáródott a felkarcsont epiphysealis lemeze) és a legalább 45 kg-os testtömeg. Az inoperábilis daganattal rendelkező serdülők (N = 14) közül egynél fordult elő a betegség kiújulása a kezelés kezdeti szakaszában. Az operábilis daganattal rendelkező 14 alany közül, akiknél a tervezett sebészeti beavatkozás súlyos megbetegedést eredményezett volna, tizenhárom esetében nem került sor a műtétre a 6. hónapig.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Subcutan alkalmazás után 62%-os volt a biohasznosulás.

Biotranszformáció

Mivel a denozumab natív immunglobulin, és kizárólag aminosavakból és szénhidrátokból áll, ezért a májban zajló metabolizmus mechanizmusain keresztül eliminációja nem valószínű. Metabolizmusa és eliminációja várhatóan az immunglobulinok kiürülési útvonalaival követi, ami kisméretű peptidekre, majd különálló aminosavakra történő lebomlást eredményez.

Elimináció

Előrehaladott, rosszindulatú megbetegedésben szenvedő alanyok esetében, akik többszöri, 120 mg-os dózisokat 4 hetenként kaptak, a denozumab-szérumszint kb. kétszeres kumulációját figyelték meg. A dinamikus egyensúlyi állapot a 6. hónapra alakult ki, az időtől független farmakokinetikának megfelelően. Myeloma multiplexben szenvedő alanyok esetében a 120 mg-os adagokat 4 hetenként alkalmazva a minimális szérumszintek medián értékei a 6. és 12. hónap között 8%-nál kisebb mértékben változtak. Óriássejtes csontdaganatban szenvedő alanyok esetében a 120 mg-os adagokat 4 hetenként, a telítő dózist a 8. és a 15. napon alkalmazva a dinamikus egyensúlyi állapot a kezelés első hónapjában kialakult. A 9. és a 49. hét között a mélyponti szintek medián értékei között kevesebb mint 9%-os eltérést mutattak ki. A 4 hetenként adott 120 mg-os dózis alkalmazását abbahagyó alanyoknál a felezési idő átlagosan 28 nap (tartomány: 14–55 nap) volt.

Egy populációs-farmakokinetikai elemzés nem mutatta ki a szisztémás, dinamikus egyensúlyi állapotban mért denozumab-expozíció klinikai szempontjából jelentős változását az életkor (18–87 év), rassz/etnikai hovatartozás (feketebőrűek, latin-amerikaiak, ázsiaiak, fehérek vizsgálata során), nem vagy szolid tumor vagy myeloma multiplexben alapján. A testtömeg-növekedés a szisztémás expozíció csökkenésével járt, és fordítva. A változásokat nem tekintették klinikai szempontból lényegesnek, mivel a csontanyagcsere-markereken alapuló farmakodinámiás hatások széles testtömegtartományban következetesen érvényesültek.

Linearitás/nem-linearitás

A denozumab farmakokinetikai jellemzői széles dózistartományban nem lineárisan változtak a dózis függvényében, azonban 60 mg-os (1 mg/ttkg) vagy nagyobb dózisok esetén az expozíció növekedése nagyjából arányos volt az adaggal. A nem linearitás valószínűleg a telíthető, célpont által mediált, alacsony koncentráció esetén jelentőséggel bíró eliminációs útnak tulajdonítható.

Vesekárosodás

A különböző súlyosságú vesekárosodásban szenvedő, dialíziskezelésben részesülő betegeket is magában foglaló, előrehaladott daganatos betegségben nem szenvedő betegeknél denozumabbal (60 mg, n = 55 és 120 mg, n = 32) elvégzett vizsgálatokban a vesekárosodás foka nem befolyásolta a

denozumab farmakokinetikáját; ennek megfelelően vesekárosodás esetén nincs szükség az adag módosítására. A denozumab adagjának beállítása során nincs szükség a veseműködés ellenőrzésére.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek specifikus vizsgálatot. Általánosságban véve a monoklonális antitestek nem a májban zajló metabolizmus mechanizmusain keresztül eliminálódnak. A denozumab farmakokinetikáját várhatóan nem befolyásolja a májkárosodás.

Idősek

Az idős és a fiatalabb betegek között nem figyeltek meg jelentős különbségeket a biztonságosság vagy a hatásosság tekintetében. A denozumab 65 évesnél idősebb, előrehaladott, a csontot is érintő, rosszindulatú daganatos betegeknél végzett kontrollós klinikai vizsgálatai hasonló hatásosságot és biztonságosságot mutattak az idősebb és a fiatalabb betegeknél. Idős betegek esetében nem szükséges dózismódosítás.

Gyermekek és serdülők

Az óriássejtes csontdaganatban szenvedő, érett csontrendszerrel rendelkező (12–17 éves) gyermekeknél és serdülőknél, akik 120 mg-os adagot kaptak 4 hetenként, a 8. és 15. napon telítő dózist alkalmazva, a denozumab farmakokinetikája hasonló volt az óriássejtes csontdaganatban szenvedő felnőtteknél megfigyeltékhez.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Mivel a denozumab állatoknál érvényesülő biológiai aktivitása nem emberszabású főemlősökre specifikus, farmakodinámiai tulajdonságainak rácsálómodelleken történő értékelésére genetikailag módosított („génkiütött”) egereknél vagy a RANK/RANKL-anyagcsereút más biológiai gátlószereivel (pl. OPG-Fc és RANK-Fc) végeztek vizsgálatokat.

Az ösztrogénreceptor-pozitív vagy -negatív emberi emlőrák, prosztatarák és nem kissejtes tüdőrák csontáttétének egérmodelljeiben az OPG-Fc visszaszorította az osteolyticus, az osteoblastos és az osteolyticus/osteoblastos elváltozásokat, késleltette *de novo* csontáttétek kialakulását és a csontrendszeri daganatnövekedést. Az OPG-Fc-t hormonkezeléssel (tamoxifen) vagy kemoterápiával (docetaxel) kombinálva ezekben a modellekben a csontrendszeri daganatnövekedés additív gátlását figyelték meg emlőcarcinomában, valamint prosztatata- és tüdőcarcinomában. Az emlőtumor-indukció egérmodelljében a RANK-Fc mérsékelte az emlőhám hormonhatásra bekövetkező proliferációját és késleltette a daganatképződést.

A denozumab genotoxikus potenciálját vizsgáló standard tesztek nem végeztek, mivel ezek a tesztek nem relevánsak erre a molekulára vonatkozóan. A denozumab azonban jellegénél fogva valószínűleg nem rendelkezik genotoxikus potenciállal.

A denozumab esetleges rákkeltő hatását nem értékelték hosszú távú állatkísérletekben.

Az egyszeri és az ismételt adagok toxicitását makákóknál értékelő vizsgálatok során az ajánlott humán dózishoz képest 2,7–15-ször nagyobb szisztémás expozíciót eredményező denozumab-adagok nem befolyásolták a szív és érrendszer élettani működését, a hímek vagy nőtények termékenységet, és célszervspecifikus toxicitást sem idéztek elő.

Egy, a vemhesség első trimeszterének megfelelő időszakban denozumabot kapó makákóknál végzett vizsgálatban az ajánlott humán dózishoz képest 9-szer nagyobb szisztémás expozíciót eredményező denozumab-adagok nem idéztek elő anyai toxicitást vagy magzati károsodást az első trimeszternek megfelelő időszakban, bár a magzati nyirokcsomókat nem vizsgálták.

Egy másik, a vemhesség teljes időtartama alatt denozumabot kapó makákóknál végzett vizsgálatban a

humán dózis mellett észleltnél 12-szer nagyobb szisztémás expozíciónál megnövekedett a halvaszületés és a születést követő halálozás; rendellenes csontfejlődés volt tapasztalható, amely a csontok erősségének csökkenésében, csökkent vérképzésben és a fogak rendellenes sorbarendeződésében nyilvánult meg; hiányoztak a perifériás nyirokcsomók; és csökkent az újszülöttkori fejlődés. Az a dózisszint, aminél a reprodukcióra kifejtett mellékhatások nem figyelhetők meg, nem került megállapításra. A születés utáni 6 hónapos időszakot követően a csontot érintő elváltozások megszűntek, és a fogak áttörésére nem volt hatással. Ugyanakkor a nyirokcsomókra gyakorolt hatások és a fogak rendellenes sorbarendeződése továbbra is fennállt, és egy állatnál – több szövetben – minimális vagy közepes fokú mineralizáció volt megfigyelhető (a kezeléssel való összefüggése bizonytalan). Az ellést megelőzően nem volt megfigyelhető anyai károsodás, az ellés alatt az anyát érintő mellékhatások nem gyakran fordultak elő. Az anyai emlőmirigyek fejlődése normális volt.

A csontminőséget értékelő, hosszú távú denozumab-kezelésben részesülő majmoknál végzett preklinikai vizsgálatok során a csontanyagcsere ütemének csökkenése a csontszilárdság javulásával és ép csontszöveti képpel párosult.

Géntechológiai beavatkozás eredményeként huRANKL-t expresszáló („knock in”) hím egereknél a corticalis rétegen áthatoló csonttörés előidézése után a denozumab a kontrollhoz képest késleltette a porc lebontását és a callus átépülését, a biomechanikai szilárdságot azonban nem befolyásolta hátrányosan.

A preklinikai vizsgálatok során RANK- vagy RANKL-hiányos, génkiütött egereknél az emlőmirigy érésének (a lobulo-alveolaris mirigyek vemhesség ideje alatt végbemenő fejlődésének) gátlása következtében a tejelválasztás hiányát észlelték, valamint a nyirokcsomó-képződés zavarát figyelték meg. Az újszülött, RANK/RANKL-hiányos, génkiütött egerek testsúlya alacsonyabb volt, csökkent a csontnövekedésük, csontnövekedési zónáik rendellenesek voltak, és nem következett be a fogak áttörése. Csökkent csontnövekedést, rendellenes növekedési zónákat, és akadályozott fogáttörést RANKL-gátlókkal kezelt újszülött patkányok vizsgálata során is észlelték. Ezek a változások a RANKL-gátló adagolásának abbahagyása után részben reverzibilisek voltak. A klinikai expozíció 2,7-szeresének, illetve 15-szörösének megfelelő (10, illetve 50 mg/ttkg) dózisu denozumabbal kezelt, serdülő főemlősöknél rendellenes volt a csontok növekedési zónája. Ennélfogva, gyermekeknél a csontok növekedési zónáinak záródása előtt végzett denozumab-kezelés károsíthatja a csontok fejlődését, és meggátolhatja a fogak áttörését.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav*

Nátrium-hidroxid (pH beállításához)*

Szorbit (E420)

Poliszorbát 20

Injekcióhoz való víz

* Ecetsav és nátrium-hidroxid elegyítésekor acetátpuffer keletkezik.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

2 év.

Ha kivették a hűtőszekrényből, a Jubereq szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 30 napig tárolható az eredeti tartályban; a hűtőszekrénybe visszatenni tilos. Ezen a 30 napos időszakon belül fel

kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,7 milliliter oldat (fluoropolimer-bevonatú elasztomer) dugóval, (alumínium) zárral és lepattintható kupakkal ellátott, (I-es típusú üvegből készült) egyszer használatos injekciós üvegben.

Egy, három vagy négy injekciós üveget tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

- A dobozban teljes használati és kezelési útmutatót tartalmazó betegtájékoztató található.
- Alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell a Jubereq oldatot. Az oldat nyomokban tartalmazhat áttetsző-fehér, fehérjeszerű részecskéket. Az oldatot nem szabad beadni, ha az zavaros vagy elszíneződött.
- Nem szabad felrázni.
- Az injekció beadásának helyén jelentkező diszkomfortérzés elkerülése érdekében meg kell várni, amíg az injekciós üveg beadás előtt eléri a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C), és az injekciót lassan kell beadni.
- Az injekciós üveg teljes tartalmát be kell adni.
- A denozumabot 27 G-s injekciós tűvel ajánlott beadni.
- Az injekciós üveg dugóját nem szabad ismételten átszúrni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanyolország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1921/001 – 4 db injekciós üveg
EU/1/25/1921/002 – 3 db injekciós üveg
EU/1/25/1921/003 – 1 db injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK)
GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK
VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT
EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Intas Pharmaceuticals Limited
Plot No. 423 / P A
Gidc Sarkhej Moraiya
382 213
India

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Accord Healthcare Polska Sp. z.o.o.
Ul. Lutomierska 50, 95-200,
Pabianice, Lengyelország

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

• **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni az állcsont-osteonecrosisról szóló betegkártya bevezetéséről.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Jubereq 120 mg oldatos injekció
denozumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

120 mg denozumabot tartalmaz injekciós üvegenként 1,7 ml oldatban (70 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20, injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció.

1 db egyszer használatos injekciós üveg

3 db egyszer használatos injekciós üveg

4 db egyszer használatos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Bőr alá történő beadásra.

Nem szabad felrázni.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanyolország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1921/003 – 1 db injekciós üveg
EU/1/25/1921/002 – 3 db injekciós üveg
EU/1/25/1921/001 – 4 db injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Jubereq

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Jubereq 120 mg injekció
denozumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1,7 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Jubereq 120 mg oldatos injekció denozumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kezelőorvosa átad Önnek egy betegkártyát. Ez fontos biztonsági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie a Jubereq-kezelés előtt és alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Jubereq és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Jubereq alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Jubereq-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Jubereq-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Jubereq és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Jubereq denozumab nevű fehérjét (monoklonális antitestet) tartalmaz, amely a csontot is érintő daganatos betegség (csonttáttét), vagy óriássejtes csontdaganat okozta csontpusztulás lassításával fejti ki hatását.

A Jubereq-et felnőtt, előrehaladott daganatos betegeknél alkalmazzák a csonttáttétek okozta súlyos szövődményeknek (például a csonttöréseknek, a gerincvelőre gyakorolt nyomásnak, sugárkezelésnek vagy műtétet igénylő állapotok kialakulásának) a megelőzésére.

A Jubereq-et alkalmazzák még felnőtteknél és olyan serdülőknél, akiknél a csontnövekedés már befejeződött, az óriássejtes csontdaganat a kezelésére is, amikor a daganat nem operálható, vagy amikor a műtét nem a legjobb megoldás a daganat kezelésére.

2. Tudnivalók a Jubereq alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Jubereq-et

- ha allergiás a denozumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Az Önt kezelő egészségügyi szakember nem fogja beadni Önnek a Jubereq-et, ha túl alacsony a vérében a kalciumszint és azt nem kezelik.

Az Önt kezelő egészségügyi szakember nem fogja beadni Önnek a Jubereq-et, ha fogászati vagy szájszészeti beavatkozásból származó, be nem gyógyult sebe van.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Jubereq alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

Kalcium- és D-vitamin-pótlás

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket kell szednie, amíg Jubereq-kel kezelik, kivéve, ha magas a vérében a kalciumszintje. Kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel. Ha a kalciumszint alacsony a vérében, kezelőorvosa úgy határozhat, hogy kalciumpótló készítményeket ad, mielőtt Ön elkezdje a Jubereq-kezelést.

Alacsony kalciumszint a vérben

Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha Önnél a Jubereq alkalmazása során izomgörcs vagy izomrángás lép fel, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés jelentkezik az ujjában vagy lábujjaiban, illetve a szája körül, és/vagy görcsroham, zavartság vagy eszméletvesztés fordul elő. Előfordulhat, hogy alacsony a kalciumszint a vérében.

Vesekárosodás

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos veseproblémái vagy veseelégtelensége van, vagy valaha volt, vagy ha művesekezésre (dialízis) szorul/szorult, mivel ezek az állapotok fokozhatják az alacsony kalciumszint kialakulásának kockázatát a vérben, különösen akkor, ha nem szed kalciumpótló készítményeket.

Szájüregi problémák, fogproblémák és állcsontproblémák

Egy gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) mellékhatásról: állcsontelhalásról (az állcsont károsodásáról) számoltak be a daganatos betegséggel összefüggő állapotok kezelésére Jubereq-injekciót kapó betegeknél. Az állcsontelhalás a kezelés befejezése után is előfordulhat.

Fontos, hogy megpróbálja megelőzni az állcsontelhalás kialakulását, mivel ez az állapot fájdalmas és nehezen kezelhető lehet. Azért, hogy csökkentse az állcsontelhalás kialakulásának kockázatát, néhány óvintézkedést kell tennie:

- A kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha bármilyen szájüregi vagy fogproblémája van. Kezelőorvosának el kell halasztania a kezelése elkezdését, ha fogászati vagy szájszészeti beavatkozásból származó, be nem gyógyult seb van a szájában. Kezelőorvosa fogászati ellenőrzést javasolhat a Jubereq-kezelés megkezdése előtt.
- A kezelés ideje alatt megfelelő szájápolást kell végeznie, és rendszeresen részt kell vennie fogászati ellenőrzésen. Ha műfogsort visel, győződjön meg annak megfelelő illeszkedéséről.
- Ha fogászati kezelés alatt áll, vagy szájszészeti beavatkozásra készül (például foghúzásra), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről, a fogorvosát pedig arról, hogy Jubereq-kezelésben részesül.
- Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát és fogorvosát, ha bármilyen szájüregi vagy fogproblémát tapasztal (például meglazult fogak, fájdalom, duzzanat, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás), mivel ezek az állcsontelhalás jelei lehetnek.

Fokozott lehet az állcsontelhalás kockázata azoknál a betegeknél, akik kemoterápiát és/vagy sugárkezelést kapnak, szteroidokat vagy érujdonképződést gátló készítményeket szednek (ezeket a daganatos betegségek kezelésére alkalmazzák), szájszészeti beavatkozáson esnek át, nem vesznek részt rendszeres fogászati ellenőrzésen, ínybetegségük van vagy dohányoznak.

Szokatlan combcsonttörések

A Jubereq-kezelés alatt néhány embernél szokatlan törések alakultak ki a combcsontban. Keresse fel kezelőorvosát, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában.

A Jubereq-kezelés leállítását követő magas kalciumszint a vérben

Néhány óriássejtes csontdaganatban szenvedő betegnél magas kalciumszint alakult ki a vérben hetekkel vagy hónapokkal a kezelés leállítása után. Kezelőorvosa ellenőrzi majd az Ön állapotát a Jubereq-kezelés leállítása után a magas kalciumszintre utaló jelek vagy tünetek észlelése érdekében.

Gyermekek és serdülők

A Jubereq alkalmazása 18 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél nem javasolt, kivéve azokat az óriássejtes csontdaganatban szenvedő serdülőket, akiknek a csontozata befejezte a növekedést. A Jubereq alkalmazását nem vizsgálták olyan gyermekeknél és serdülőknél, akiknek egyéb daganatos megbetegedése a csontra is áttért.

Egyéb gyógyszerek és a Jubereq

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a vény nélkül kapható készítmények is. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a következőkkel kezelik:

- más denozumab-tartalmú gyógyszer,
- biszfoszfonát.

A Jubereq-et nem szabad együtt alkalmazni más denozumab-tartalmú gyógyszerrel vagy biszfoszfonátokkal.

Terhesség és szoptatás

A Jubereq-et nem vizsgálták terhes nőknél. Fontos beszámolnia kezelőorvosának arról, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes lehet, vagy ha terhességet tervez. A Jubereq alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Jubereq-kezelés alatt, és a Jubereq-kezelés leállítását követően, legalább 5 hónapon keresztül.

Ha a Jubereq-kezelés ideje alatt, vagy a Jubereq-kezelés leállítását követő 5 hónapon belül teherbe esik, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Nem ismert, hogy a Jubereq kiválasztódik-e az anyatejbe. Fontos megmondania kezelőorvosának, ha Ön szoptat, vagy ezt tervezi. Kezelőorvosa ezután segít majd Önnek annak eldöntésében, hogy a szoptatást vagy a Jubereq alkalmazását kell-e abbahagyni, figyelembe véve a szoptatás gyermekre, valamint a Jubereq anyára gyakorolt kedvező hatását.

Ha a Jubereq-kezelés ideje alatt szoptat, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Jubereq nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Jubereq szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 78,2 mg szorbitot tartalmaz injekciós üvegenként.

A Jubereq poliszorbát 20-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,17 mg poliszorbát 20-at tartalmaz 1,7 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A Jubereq nátriumot tartalmaz

A Jubereq kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 120 mg-os adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Jubereq-et?

A Jubereq-et egészségügyi szakember felügyelete alatt kell beadni.

A Jubereq ajánlott adagja 120 mg, 4 hetente egyszer, a bőr alá beadva (szubkután injekcióban). A Jubereq injekciót a combjába, a hasfalába vagy a felkarjába adják. Amennyiben Önt óriássejtes csontdaganat miatt kezelik, további adagokat fog kapni az első injekció után 1, illetve 2 héttel.

A készítményt nem szabad felrázni.

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket is szednie kell, amíg Jubereq-kel kezelik, kivéve, ha magas a kalciumszint a vérében. Kezelőorvosa ezt megbeszéli Önnel.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha a következő tünetek bármelyike jelentkezik Önnél a Jubereq alkalmazása során (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- izomgörcs, izomrángás, zsibbadás vagy bizsergés az ujjában vagy lábujjaiban, illetve a szája körül, és/vagy görcsroham, tudatzavar vagy eszméletvesztés. Mindezek azt jelezhetik, hogy az Ön vérében alacsony a kalciumszint. A vér alacsony kalciumszintje a szívritmus bizonyos megváltozásához, úgynevezett QT-megnyúláshoz is vezethet, ami az elektrokardiogramon (EKG) látható.

Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát és fogorvosát, ha a következő tünetek bármelyikét tapasztalja a Jubereq alkalmazása során vagy a kezelés leállítását követően (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- tartós szájüregi és/vagy állcsonti fájdalom, és/vagy duzzanat vagy nem gyógyuló sebek a szájban vagy az állkapocsban, váladékozás, állcsonti zsibbadás vagy feszülés az állcsontban, vagy fog kilazulása; ezek az állcsont károsodásának (csontelhalás) tünetei lehetnek.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- csontfájdalom, ízületi fájdalom és/vagy izomfájdalom, ami néha súlyos is lehet,
- légszomj,
- hasmenés.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- alacsony foszfátszint a vérben (hipofoszfatémia),
- fogvesztés,
- erőteljes verejtékezés,
- előrehaladott rosszindulatú daganatos betegek esetében: új rosszindulatú daganat kialakulása.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- magas kalciumszint a vérben (hiperkalcémia) a kezelés leállítását követően, az óriássejtes csontdaganatos betegeknél,
- új vagy szokatlan fájdalom a csípőjében, a lágyékában vagy a combjában (ez egy esetleges

- combcsonttörés korai jele lehet),
- bőrkiütés, vagy a szájban sebek jelentkezhetnek (lichenoid gyógyszerkiütések).

Ritka mellékhatások (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakciók (például zihálás vagy nehézlégzés; az arc, az ajkak, a nyelv, a torok vagy más testrészek duzzanata; bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön). Ritka esetekben az allergiás reakciók súlyosak lehetnek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Tájékoztassa kezelőorvosát, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Jubereq-et tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az injekciós üveget a hűtőszekrényből kivéve hagyhatja szobahőmérsékletre (legfeljebb 25 °C-ra) melegedni a beadás előtt. Így az injekció beadása kevésbé lesz kellemetlen. Miután az injekciós üveg hőmérséklete elérte a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C-ot), azt ne tegye vissza a hűtőszekrénybe, és 30 napon belül használja fel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Jubereq?

- A készítmény hatóanyaga a denozumab. 120 mg denozumabot tartalmaz 1,7 ml oldatban (70 mg/ml) injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20 és injekcióhoz való víz (lásd a 2. pontot, A Jubereq szorbitot tartalmaz, A Jubereq nátriumot tartalmaz és A Jubereq poliszorbát 20-at tartalmaz).

Milyen a Jubereq külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Jubereq egy oldatos injekció (injekció).

A Jubereq tiszta, színtelen vagy halványsárga oldat.

A doboz egy, három vagy négy darab egyszer használatos injekciós üveget tartalmaz.
Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n
Edifici Est, 6a Planta
08039 Barcelona
Spanyolország

Gyártó

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomska 50, 95-200,
Pabianice, Lengyelország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély
jogosultjának helyi képviselőjéhez:
AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Τηλ: +30 210 74 88 821

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Alkalmazás előtt vizuálisan ellenőrizni kell a Jubereq oldatot. Az oldat nyomokban tartalmazhat áttetsző-fehér, fehérjeszerű részecskéket. Az oldatot nem szabad beadni, ha az zavaros vagy elszíneződött.

- Nem szabad felrázni.
- Az injekció beadásának helyén jelentkező diszkomfortérzés elkerülése érdekében meg kell várni, amíg az injekciós üveg beadás előtt eléri a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C), és az injekciót lassan kell beadni.
- Az injekciós üveg teljes tartalmát be kell adni.
- A denozumabot 27 G-s injekciós tűvel ajánlott beadni.
- Az injekciós üveg dugóját nem szabad ismételtén átszúrni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.