

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

Junod 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

60 mg denosumabot tartalmaz 1 ml oldatban előretöltött fecskendőnként (60 mg/ml).

A denosumab emlős (kínaihőrcsög-ovarium) sejtvonalon rekombináns DNS-technológiával előállított, humán monoklonális IgG2-antitest.

Ismert hatású segédanyagok: A készítmény 46 mg szorbitot (E420) és 0,1 mg poliszorbát 20-at (E432) tartalmaz 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

Osteoporosis kezelése postmenopausában lévő nők, valamint csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett férfiak esetében. A Junod szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések, a non-vertebrális és a csípőtáji törések kockázatát postmenopausában lévő nőknél.

A hormonablatióval összefüggő csontvesztés kezelése csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett prostatacarcinomás férfiak esetében (lásd 5.1 pont). Hormonablatióban részesülő prostatacarcinomás férfiaknál a Junod szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések kockázatát.

A hosszú távú szisztémás glükokortikoid-terápiával összefüggő csontvesztés kezelése csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett felnőtt betegek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag 60 mg denosumab, amelyet 6 havonta egyszer, subcutan injekcióban a combba, a hasfalba vagy a felkarba kell beadni.

A betegek számára biztosítani kell a megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlást (lásd 4.4 pont).

A Junod-dal kezelt betegek részére át kell adni a betegtájékoztatót és a betegmélkeztető kártyát.

Az osteoporosis antireszorptív kezelésének (beleértve a denosumabot és a biszfoszfonátokat is) optimális teljes időtartama nincs meghatározva. A folyamatos denosumab-kezelés szükségességét az előnyök és a lehetséges kockázatok alapján időszakosan egyénileg felül kell vizsgálni, különösen 5 éven át tartó vagy annál hosszabb alkalmazás esetén (lásd 4.4 pont).

Idősek (65 évesek vagy idősebbek)

Idős betegek esetében nem szükséges az adagolás módosítása.

Veseelégtelenség

Károsodott veseműködésű betegek esetében nem szükséges az adagolás módosítása (lásd a kalciumszint monitorozására vonatkozó ajánlásokat a 4.4 pontban).

Nincsenek adatok a hosszú távú szisztémás glükokortikoid-terápiában részesülő és súlyosan károsodott veseműködésű (glomerulusfiltrációs ráta, GFR < 30 ml/perc) betegekkel kapcsolatban.

Májelégtelenség

A denosumab biztonságosságát és hatásosságát májelégtelenségben szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Junod-ot nem szabad alkalmazni gyermek- és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél súlyos hypercalcaemia kialakulásával, valamint a csontok növekedésének potenciális gátlásával és a fogak áttörésének hiányával kapcsolatos biztonságossági aggályok miatt (lásd még 4.4 és 5.3 pont). A 2-17 éves gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan jelenleg rendelkezésre álló adatokat az 5.1 és 5.2 pont tartalmazza.

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő beadásra.

A beadást az injekciós technikákban megfelelően képzett személynek kell végeznie.

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

4.3 Ellenjavallatok

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

Hypocalcaemia (lásd 4.4 pont).

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 beteg esetében fontos a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel.

Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hypocalcaemia

Fontos azonosítani azokat a betegeket, akiknél a hypocalcaemia kockázata fennáll. A kezelés elkezdése előtt a hypocalcaemiát megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitellel korrigálni kell. Ajánlott a

kalciumszint klinikai monitorozása minden adag előtt, és a hypocalcaemiára hajlamos betegek esetében az első adag beadását követő két héten belül. Amennyiben a kezelés alatt bármilyen, hypocalcaemiára utaló tünet jelentkezik (a tüneteket lásd a 4.8 pontban), a kalciumszintet meg kell határozni. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy jelentsék a hypocalcaemiára utaló tüneteket.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemiát (kórházi ellátást igénylő, életveszélyes és halálos eseteket) jelentettek. Bár a legtöbb eset a kezelés megkezdése utáni első hetekben fordult elő, azok később is előfordultak.

Az egyidejű glükokortikoid-kezelés a hypocalcaemia kockázatát növelő additív rizikótényező.

Veseelégtelenség

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő betegeknél nagyobb a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A hypocalcaemia és az azt kísérő parathormonszint-emelkedés kialakulásának kockázata a veseelégtelenség súlyosságának növekedésével fokozódik. Súlyos és halálos eseteket jelentettek. Ezeknél a betegeknél különösen fontos a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel, valamint a kalciumszint rendszeres ellenőrzése, lásd fent.

Bőrfertőzések

A denosumabot kapó betegeknél kórházi kezelést igénylő bőrfertőzések (mindenekelőtt cellulitis) alakulhatnak ki (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell, hogy a cellulitis okozta panaszok vagy tünetek fellépése esetén azonnal forduljanak orvoshoz.

Az állkapocs csont osteonecrosis (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Ritkán ONJ-ről számoltak be olyan betegeknél, akik az osteoporosis kezelésére denosumabot kaptak (lásd 4.8 pont).

El kell halasztani a kezelés indítását/az új kezelést azoknál a betegeknél, akiknek szájüregében még nem gyógyult, nyílt lágyrészelváltozás található. Azoknál a betegeknél, akiknél egyidejű kockázati tényezők állnak fenn, a denosumab-kezelés előtt ajánlott a megelőző fogászati kezeléssel egybekötött fogászati kivizsgálás és a haszon-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 (parenterális alkalmazáskor magasabb a kockázat), és a csontfelszívódást gátló készítmény kumulatív adagja.
- daganatos betegség, kísérőbetegségek (például vérszegénység, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.
- egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenezis-gátlók, a fej-nyaki régió sugárkezelése.
- nem megfelelő szájjápolás, fogágybetegség, nem megfelelően illeszkedő műfogsor, fogászati betegség a kórtörténetben, invazív fogászati beavatkozások (például foghúzás).

Minden beteg figyelmét fel kell hívni a helyes szájjápolás és a rendszeres fogorvosi ellenőrzések fontosságára, és arra, hogy a denosumab-kezelés ideje alatt azonnal jelentsenek bármilyen szájüregi tünetet, pl. mozgó fogat, fájdalmat vagy duzzanatot, illetve a nem gyógyuló sebeket és a váladékozást. A kezelés ideje alatt invazív fogászati beavatkozásra csak gondos mérlegelést követően kerülhet sor, és közvetlenül a denosumab alkalmazása előtt vagy után kerülendő az ilyen beavatkozás.

Azoknak a betegeknél a kezelési tervét, akiknél ONJ alakul ki, a kezelőorvos és az ONJ kezelésében jártas fogorvos vagy szájsebész szoros együttműködésével kell kialakítani. Mérlegelni kell a kezelés átmeneti felfüggesztését mindaddig, amíg az állapot elmúlik, és a kockázatot fokozó tényezők mérséklődnek, ahol ez lehetséges.

A külső hallójárat osteonecrosis

A denosumab alkalmazásakor külső hallójárat osteonecrosist jelentettek. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia és/vagy a helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetőségét mérlegelni kell azoknál a denosumabbal kezelt betegeknél, akiknél fültünetek jelentkeznek, beleértve a krónikus fülgyulladást is.

A combcsont atípusos törései

Denosumabbal kezelt betegeknél atípusos femur-töréseket jelentettek (lásd 4.8 pont).

Az atípusos femur-törés előfordulhat csekély trauma hatására vagy trauma nélkül is a combcsont subtrochantericus és diaphysealis régiójában. Ezeket az eseményeket specifikus radiológiai leletek jellemzik. Bizonyos komorbid állapotokban (például D-vitamin-hiányban, rheumatoid arthritisben, hypophosphatasiaiban) szenvedő és bizonyos gyógyszereket (például biszfoszfonátokat, glükokortikoidokat, protonpumpagátlókat) alkalmazó betegeknél szintén atípusos femur-töréseket jelentettek. Ezek az események is anti-reszorptív kezelés nélkül fordultak elő. A biszfoszfonátokhoz kapcsolódóan jelentett hasonló törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a denosumabbal 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 denosumab-kezelés abbahagyását. A denosumab-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-törést.

Hosszú távú anti-reszorptív kezelés

A hosszú távú anti-reszorptív kezelés (beleértve a denosumabot és a biszfoszfonátokat is) a csontátépítés jelentős gátlása miatt hozzájárulhat a nemkívánatos hatások – mint például az állkapocscsont-osteonecrosis és a combcsont atípusos törései – megnövekedett kockázatához (lásd 4.2 pont).

Egyidejű kezelés más, denosumabot tartalmazó gyógyszerrel

A denosumabbal kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg más, denosumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelni (a csontrendszeret érintő események megelőzésére a szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő felnőtteknél).

Gyermekek és serdülők

Hypercalcaemia gyermekeknél és serdülőknél

A Junod-ot nem szabad gyermek- és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél alkalmazni. Súlyos hypercalcaemiáról számoltak be. Egyes klinikai vizsgálati esetekben heveny vesekárosodás alakult ki.

Segédanyagok

Ez a gyógyszer 46 mg szorbitot tartalmaz egy ml oldatban. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit- (vagy fruktóz-) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

Ez a gyógyszer 0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz milliliterenként. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz milliliterenként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Egy interakciós vizsgálatban a denosumab nem befolyásolta a midazolám farmakokinetikáját, mely a cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) által metabolizálódik. Ez azt jelzi, hogy a denosumab nem változtatja meg azoknak a gyógyszereknek a farmakokinetikáját, melyek a CYP3A4 által metabolizálódnak.

Nincs klinikai adat a denoszumab és a hormonpótló (ösztrogén-) terápia egyidejű alkalmazásáról, de a farmakodinámiás interakció lehetősége alacsonynak tekinthető.

Egy (alendronátról denoszumabra történő) gyógyszerváltásos vizsgálat adatai alapján a postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél a korábbi alendronát-kezelés nem változtatta meg a denoszumab farmakokinetikáját és farmakodinámiáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A denoszumab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Állatokkal végzett vizsgálatok során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

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

Szoptatás

Nem ismert, hogy a denoszumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Géntechnológiával módosított egereknél – amelyeknél a RANKL-t génablatióval kikapcsolták („knockout” (génkiütött) egér) – a vizsgálatok arra utalnak, hogy a RANKL (amely a denoszumab célpontja, lásd 5.1 pont) hiánya a vemhesség során akadályozhatja az emlőmirigy érését, és az ellést követően a tejelválasztás károsodásához vezethet (lásd 5.3 pont). A Junod alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a denoszumab-kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nincsenek adatok a denoszumabnak az emberi termékenységre kifejtett hatásáról. Állatokkal végzett vizsgálatok nem igazoltak közvetlen vagy közvetett káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A denoszumab leggyakoribb mellékhatása (10 betegből több mint 1-nél előfordul) a csont- és izomrendszeri fájdalom, valamint a végtagfájdalom. Cellulitis nem gyakori eseteit, hypocalcaemia, túlérzékenység, állkapocscsont-osteonecrosis és atípusos femur-törés ritka eseteit figyelték meg a denoszumab-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont – Egyes mellékhatások leírása).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat osteoporosisban szenvedő vagy hormonablatióban részesülő emlő- vagy prostatacarcinomás betegeknél, a II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok során jelentett és/vagy a spontán

bejelentésekből származó mellékhatásokat írja le.

A mellékhatások osztályozására az alábbi konvenciót alkalmazták (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 (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon, illetve szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat – Osteoporosisban szenvedő betegeknél és hormonablatióban részesülő emlő- vagy prosztatacarcinomás betegeknél jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszerei kategória	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori Gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori	Húgyúti fertőzés Felső légúti fertőzés Diverticulitis ¹ Cellulitis ¹ Fülfertőzés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka Ritka	Gyógyszer-túlérzékenység ¹ Anaphylaxiás reakció ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Ritka	Hypocalcaemia ¹
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Ischialgia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Gyakori	Székrekedés Hasi diszkomfort
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Gyakori Gyakori Nem gyakori Nagyon ritka	Bőrkíütés Eczema Alopecia Lichenoid gyógyszerkiütések ¹ Túlérzékenységi vasculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Ritka Ritka Nem ismert	Végtagfájdalom Csont- és izomrendszeri fájdalom ¹ Állkapocscsont-osteonecrosis ¹ Atípusos femur-törés ¹ A külső hallójárat osteonecrosis ²

¹ Lásd alább, az „Egyes mellékhatások leírása” részt.

² Lásd 4.4 pont.

Az összes placebokontrollos II. és III. fázisú vizsgálat összesített analízise alapján az influenzaszerű betegség nyers incidencia-aránya a denosumab esetében 1,2%, a placebo esetében pedig 0,7% volt. Bár ez az eltérés egy összesített analízisben megfigyelhető volt, egy rétegzett analízisben nem jelent meg.

Egyes mellékhatások leírása

Hypocalcaemia

Postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél elvégzett két III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatban a betegek kb. 0,05%-ának (a 4050 beteg közül 2-nek) csökkent a szérum-kalciumszintje ($< 1,88$ mmol/l) a denosumab alkalmazása után. Sem a hormonablatióban részesülő betegeken elvégzett két III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatban, sem az osteoporosisban szenvedő férfiak bevonásával végzett III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatban nem számoltak be alacsony szérum kalciumszintről ($< 1,88$ mmol/l).

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemia ritka eseteit, köztük kórházi ellátást igénylő, életveszélyes és a halálos eseteket jelentettek, túlnyomórészt a denosumabot kapó, a hypocalcaemia által fokozottan veszélyeztetett betegeknél, ezen esetek

többsége a kezelés megkezdését követő első hetekben alakult ki. A súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemia klinikai megjelenései között előfordult például a QT-szakasz megnyúlása, tetania, epilepsziás roham és a mentális státusz megváltozása (lásd 4.4 pont). A denosumabbal végzett klinikai vizsgálatokban jelentett hypocalcaemiás tünetek között előfordultak paraesthesiák vagy izommerevség, izomrángások, spasmusok és izomgörcsök.

Bőrfertőzések

A III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a bőrfertőzések teljes gyakorisága hasonló volt a placebóval, illetve denosumabbal kezelt csoportokban: postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél (placebo [1,2%, 4041 beteg közül 50] versus denosumab [1,5%, 4050 beteg közül 59]); osteoporosisban szenvedő férfiaknál (placebo [0,8%, 120 beteg közül 1] versus denosumab [0%, 120 beteg közül 0]); a hormonablatióban részesülő emlő- vagy prosztatacarcinomás betegeknél (placebo [1,7%, 845 beteg közül 14] versus denosumab [1,4%, 860 beteg közül 12]). Kórházi kezeléshez vezető bőrfertőzéseket a postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nők közül a placebót kapók 0,1%-ánál (4041 beteg közül 3), míg a denosumabot kapók 0,4%-ánál (4050 beteg közül 16) jelentettek. Ezeknek az eseteknek a többsége cellulitis volt. A súlyos mellékhatásként jelentett bőrfertőzések gyakorisága hasonló volt az emlő-, illetve a prosztatacarcinomás betegeken elvégzett vizsgálatok placebo- és denosumab-csoportjaiban (0,6%, 845 beteg közül 5, versus 0,6%, 860 beteg közül 5).

Az állkapocscsont osteonecrosis

ONJ-t ritkán, 16 betegnél jelentettek klinikai vizsgálatok során, melyekben összesen 23 148, csonttritkulásos és emlő- vagy prosztatacarcinomás, hormonablatiós kezelésben részesülő beteg vett részt (lásd 4.4 pont). Ezek közül az ONJ esetek közül tizenhárom postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél következett be a III. fázisú klinikai vizsgálat kiterjesztése alatt, a denosumabbal legfeljebb 10 évig történő kezelést követően. Az ONJ előfordulása 0,04% volt a 3. év végén, 0,06% az 5. év végén és 0,44% volt a 10. év végén a denosumab-kezelés során. A denosumab-kezelés időtartamának növekedésével az ONJ kockázata emelkedett.

Az ONJ kockázatát egy 76 192, postmenopausában lévő, denosumab-kezelést újonnan megkezdett nőbeteg körében végzett, retrospektív kohorszvizsgálatban is értékelték. Az ONJ előfordulása 0,32% volt (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,26; 0,39) a denosumabot legfeljebb 3 éve alkalmazó betegeknél és 0,51% volt (95%-os CI: 0,39; 0,65) a denosumabot legfeljebb 5 éve alkalmazó utánkövetéses betegeknél.

A combcsont atípusos törései

Az osteoporosis klinikai vizsgálati programban denosumabbal kezelt betegeknél ritkán atípusos femur-töréseket jelentettek (lásd 4.4 pont).

Diverticulitis

Egy III. fázisú, placebokontrollos, androgéndepprivációs terápiában (ADT) részesülő prosztatacarcinomás betegeken végzett klinikai vizsgálatban a diverticulitis nemkívánatos esemény előfordulása nem volt egyforma (1,2% denosumab, 0% placebo). A diverticulitis gyakorisága összehasonlítható volt a kezelést kapó csoportok között a postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél vagy az osteoporosisban szenvedő férfiaknál és a nem metasztatizáló emlő-carcinoma kezelésére aromatázgátló kezelést kapó nőknél.

Gyógyszerrel kapcsolatos túlérzékenységi reakciók

A posztmarketing alkalmazás során gyógyszerrel kapcsolatos túlérzékenység ritka eseteit, azon belül bőrkiütést, urticariát, arcduzzanatot, erythemát és anaphylaxiás reakciókat jelentettek a denosumabot kapó betegeknél.

Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a denosumabbal kezelt betegeknél csont- és izomrendszeri fájdalomról számoltak be, köztük súlyos esetekről is. A klinikai vizsgálatokban a musculoskeletalis fájdalom igen gyakori volt mind a denosumab-, mind a placebocsoportokban. A

vizsgálati kezelés megszakításához vezető musculoskeletalis fájdalom azonban nem gyakran fordult elő.

Lichenoid gyógyszerkiütések

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

Egyéb különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A Junod-ot nem szabad gyermek- és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél alkalmazni. Súlyos hypercalcaemiáról számoltak be (lásd 5.1 pont). Egyes klinikai vizsgálati esetekben heveny vesekárosodás alakult ki.

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálatokban a súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő, illetve dialíziskezelésben részesülő betegeknél kalciumpótlás hiányában nagyobb volt a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel fontos a súlyosan károsodott veseműködésű vagy dialíziskezelésben részesülő betegeknél (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 a klinikai vizsgálatokból nincs tapasztalat. A denosumabot a klinikai vizsgálatok során legfeljebb 180 mg-ig terjedő dózisokban, 4 hetente alkalmazták (6 hónap alatt a kumulatív dózis legfeljebb 1080 mg volt) és nem figyeltek meg további mellékhatásokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei; csont szerkezetére és mineralizációjára ható egyéb gyógyszerek, ATC-kód: M05BX04

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

Hatásmechanizmus

A denosumab humán monoklonális antitest (IgG2), ami nagy affinitással és szelektivitással kötődik a RANKL-hoz, és megakadályozza az osteoclast prekursorok és kifejezett osteoclastok felszínén található receptorának (RANK) aktiválódását. A RANKL/RANK kölcsönhatás megakadályozása gátolja az osteoclastok képződését, működését és túlélését, ezáltal csökkenti a csontreszorpciót a csont corticalisában és trabecularis állományában.

Farmakodinámiás hatások

A denosumab-kezelés gyorsan csökkentette a csontanyagcsere ütemét, az 1-es típusú C-telopeptid (CTX) csontreszorpció marker szérumszintje 3 nap alatt érte el mélypontját (85%-os csökkenés). A CTX csökkent szintje fennmaradt az adagolások közötti szünetben. Az egyes adagolások közötti

szünetek végén a CTX csökkenése részben – a $\geq 87\%$ -os maximumhoz képest kb. $\geq 45\%$ -ig (45-80%-ig) – mérséklődött, ami azt tükrözi, hogy a denoszumab csontátépülésre kifejtett hatása reverzibilis, amint a szérumszintje lecsökken. Ezek a hatások a kezelés folytatása során fennmaradtak. A csontanyagcsere markerei általában az utolsó dózist követő 9 hónapon belül visszatértek a kezelés előtti szintre. A kezelés újratekintésekor a CTX denoszumab által okozott csökkenésének mértéke hasonló volt a primer denoszumab-kezelést elkezdő betegeknél megfigyelthez.

Immunogenitás

A denoszumab-kezelés során anti-denoszumab antitestek alakulhatnak ki. Nem figyeltek meg nyilvánvaló összefüggést az antitestképződés és a farmakokinetika, a klinikai válasz vagy a mellékhatás között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőknél

A 3 éven át, 6 havonta egyszer adagolt denoszumab hatásosságát és biztonságosságát postmenopausában lévő nőknél (7808, 60–91 éves nő, közülük 23,6%-nak volt korábbi csigolyatörése) vizsgálták, akiknek a kezelés előtti, T-pontszámban kifejezett csontsűrűsége (BMD) a lumbalis gerincen, illetve a teljes csípőn $-2,5$ és $-4,0$ között volt, és a jelentős osteoporoticus csonttörés abszolút, 10 évre vetített valószínűsége átlagosan 18,60% (decilisek: 7,9-32,4%), a csípőtáji törése 7,22% (decilisek: 1,4-14,9%) volt. Ebből a vizsgálatból kizárták a csontozatot potenciálisan befolyásoló, egyéb betegségben szenvedő, vagy a csont-irányuló kezelésben részesülő nőket. A nők naponta (legalább 1000 mg) kalciumot és (legalább 400 NE) D-vitamint kaptak.

A csigolyatörésekre kifejtett hatás

A denoszumab 1, 2 és 3 éves kezelés után szignifikánsan ($p < 0,0001$) csökkentette az újabb csigolyatörés kockázatát (lásd 2. táblázat).

2. táblázat – A denoszumab új csigolyatörések kockázatára gyakorolt hatása

	A csonttörést elszenvedett nők aránya (%)		Abszolút kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)
	Placebo n = 3906	Denoszumab n = 3902		
0–1 év	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0–2 év	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0–3 év	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – feltáró elemzés

A csípőtáji törésekre kifejtett hatás

A denoszumab 3 év alatt 40%-kal csökkentette a csípőtáji törés relatív kockázatát (0,5%-os abszolút kockázatsökkenés) ($p < 0,05$). A csípőtáji törés gyakorisága a harmadik év végén a placebocsoportban 1,2%, míg a denoszumab-csoportban 0,7% volt.

Egy 75 évesnél idősebb nőknél elvégzett post hoc elemzés során 62%-os relatív kockázatsökkenést észleltek a denoszumab alkalmazása során (az abszolút kockázatsökkenés 1,4% volt, $p < 0,01$).

Az összes, klinikai tüneteket okozó csonttörésre kifejtett hatás

A denoszumab szignifikánsan csökkentette a csonttöréseket a csonttörések minden típusában/csoportjában (lásd 3. táblázat).

3. táblázat – A denoszumab klinikai tünetekkel járó csonttörésekre 3 év alatt kifejtett hatása

	Csonttörést elszenvedett nők aránya (%) ⁺		Abszolút kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)
	Placebo n = 3906	Denoszumab n = 3902		
Klinikai tünetekkel járó bármilyen csonttörés ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinikai tünetekkel járó csigolyatörés	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Non-vertebrális törés ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Jelentős non-vertebrális törés ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Jelentős osteoporosisos törés ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (a multiplicitás-korrektúra során a másodlagos végpont is figyelembe lett véve),

***p ≤ 0,0001

⁺ Az eseménygyakoriságok a 3. év végén végzett Kaplan–Meier-féle becsléseken alapulnak.

¹ Tartalmazza a klinikai tünetekkel járó vertebrális és non-vertebrális töréseket.

² A csigolyák, a koponya, az arckoponya, az állkapocs, a kézközépcsontok, továbbá a kéz- és a lábujjpercek töréseinek kivételével.

³ Tartalmazza a medence-, a distalis femur-, a proximális tibia-, a borda-, a proximális humerus-, az alkar- és a csípőtáji töréseket.

⁴ Tartalmazza a WHO meghatározása szerinti klinikai csigolya-, csípőtáji, alkar- és felkartöréseket.

Azoknál a nőknél, akiknél a combnyak kezelés előtti BMD-je ≤ -2,5 volt, a denoszumab csökkentette a non-vertebrális törés kockázatát (relatív kockázatsökkenés 35%, abszolút kockázatsökkenés 4,1%, p < 0,001, feltáró elemzés).

Az új csigolya-, csípőtáji és non-vertebrális törések gyakoriságában a denoszumab alkalmazásával 3 év alatt elért csökkenés a 10 évre vetített, a vizsgálat megkezdésekor számított töréskockázattól függetlenül következetes volt.

A csont ásványianyag-sűrűségére (bone mineral density; BMD) kifejtett hatás

A placebóval összehasonlítva a denoszumab az első, a második és a harmadik év végén az összes klinikai mérési helyen szignifikánsan növelte a BMD-értéket. A denoszumab hatására a lumbalis gerinc csontsűrűsége 9,2%-kal, a teljes csípőé 6,0%-kal, a combnyaké 4,8%-kal, a trochanter majoré 7,9%-kal, a radius distalis harmadáé 3,5%-kal, a teljes testé 4,1%-kal növekedett 3 év alatt (mindegyik esetben p < 0,0001).

A denoszumab abbahagyásának hatásait tanulmányozó klinikai vizsgálatokban a BMD az utolsó dózist követő 18 hónapon belül hozzávetőleg a kezelés előtti szintre tért vissza, azonban a placebokezeléssel elért szint felett maradt. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a gyógyszerhatás fenntartásához folyamatos denoszumab-kezelés szükséges. A denoszumab-kezelés újrakezdése a BMD hasonló mértékű növekedését eredményezte, mint amikor első ízben adták a denoszumabot.

Nyílt, kiterjesztett vizsgálat postmenopausalis osteoporosis kezelésében

Összesen 4550 olyan nőt (2343 denoszumabot és 2207 placebót kapót), akik a fent leírt kulcsfontosságú vizsgálatban nem hagyták ki a vizsgálati készítmény egynél több adagját, a vizsgálat 36. hónapjában tartott viziten megjelentek, és abba beleegyezésüket adták, választottak be egy, a denoszumab hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát értékelő, 7 évig tartó, nemzetközi, többcentrumos, nyílt, egy karú kiterjesztett vizsgálatba. A kiterjesztett vizsgálatban részt vevő minden nő 6 havonta egyszer 60 mg denoszumabot, és naponta legalább 1 g kalciumot és (legalább 400 NE) D-vitamint kapott. Összesen 2626 beteg (a kiterjesztett vizsgálatban részt vevő nők 58%-a, azaz a kulcsfontosságú vizsgálatban résztvevő nők 34%-a) fejezte be a kiterjesztett vizsgálatot.

A denoszumabbal legfeljebb 10 évig kezelt betegeknél, a kulcsfontosságú vizsgálat kiindulási értékeihez képest a BMD 21,7%-kal nőtt a lumbalis gerincnél, 9,2%-kal a teljes csípőnél, 9,0%-kal a

combnyaknál, 13,0%-kal a trochanternél és 2,8%-kal a radius distalis harmadánál. A 10 évig kezelt betegeknek az átlagos BMD T-érték a lumbalis gerincen -1,3 volt a vizsgálat befejezésekor.

A törés előfordulási gyakoriságát biztonságossági végpontként értékelték, de a törések megelőzésében a hatásosságot a kezelés magas számú megszakítása és a nyílt vizsgálati elrendezés miatt nem lehet megbecsülni. Az új csigolyatörések és non-vertebrális törések kumulatív előfordulása sorrendben körülbelül 6,8% és 13,1% volt azoknál a betegeknek, akik 10 éven át denosumab-kezelésen maradtak (n = 1278). Azoknál a betegeknek, akik bármilyen okból nem fejezték be a vizsgálatot, magasabb volt a kezelés alatt fellépő törések aránya.

A kiterjesztett vizsgálat során tizenhárom állkapocscsont osteonecrosisos (ONJ) és két atípusos combcsonttöréses eset fordult elő.

Klinikai hatásosság és biztonságosság osteoporosisban szenvedő férfiaknál

Az 1 éven keresztül, 6 havonta egyszer alkalmazott denosumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 242, 31–84 éves férfínél. A vizsgálatból kizárták az olyan betegeket, akiknél az eGFR < 30 ml/perc/1,73 m² volt. Minden férfi naponta legalább 1000 mg kalcium-, és legalább 800 NE D-vitamin-pótlásban részesült.

Az elsődleges hatásossági mutató a lumbalis gerinc csontsűrűségének százalékos változása volt; a törésekre vonatkozó hatásosságot nem értékelték. A denosumab a 12. hónapra a placebohoz képest szignifikánsan növelte az összes klinikai mérési helyen a BMD-értéket: a lumbalis gerincen 4,8%-kal, a teljes csípőtáji régióban 2,0%-kal, a combnyakon 2,2%-kal, a trochanter majoron 2,3%-kal, valamint a radius distalis harmadánál 0,9%-kal (mindegyik esetében p < 0,05). A denosumab 1 év után a férfiak 94,7%-ánál növelte a lumbalis gerincszakaszon mért BMD-t a kiinduláshoz viszonyítva. A BMD jelentős növekedését figyelték meg 6 hónap után a lumbalis gerincszakaszon, a teljes csípőn, a combnyakon, valamint a trochanter majoron (p < 0,0001).

A csont szövettana osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőknél és férfiaknál

A csont szövettani jellemzőit 62 olyan, osteoporoticus, vagy alacsony csonttömegű postmenopausában lévő nőnél értékelték 1-3 év kezelés után, akik még nem kaptak osteoporosisra terápiát, vagy akiket a korábbi alendronát-terápiáról denosumab-kezelésre állítottak át. Ötvenkilenc nő vett részt a csontbiopsziás alvizsgálatban, a postmenopausalis osteoporosisban lévő nőknél végzett kiterjesztett vizsgálat 24. (n = 41) és/vagy 84. (n = 22) hónapjában. 17 férfínél is értékelték a csont szövettani jellemzőit 1 év denosumab-kezelés után. A csontbiopsziás leletek élettani csontszerkezetet és -minőséget igazoltak, mineralizációs defektusok, fonatos csontképződés, vagy csontvelő-fibrosis jelei nélkül. A postmenopausalis osteoporosisban lévő nőknél végzett kiterjesztett vizsgálatban a histomorphometriai leletek azt mutatták, hogy a denosumab antireszorptív hatása – az aktiválás gyakoriságával és a csontképződési rátával mérve – az idő múlásával megmaradt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság androgéndeppriváció (ADT) következtében fellépő csontvesztés kezelésében

A 3 éven át 6 havonta egyszer alkalmazott denosumab hatásosságát és biztonságosságát (1468, 48-97 éves) szövettanilag igazolt, nem metasztatizáló prosztatacarcinómában szenvedő, androgéndepprivációs kezelést kapó, a csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett férfi betegnél vizsgálták (ahol a fokozott veszély definíciója: 70 év feletti életkor, vagy 70 év alatti életkor és az ágyéki gerincen, a teljes csípőn vagy a combnyakon mért -1,0-nél alacsonyabb BMD T-érték, vagy osteoporosis miatti csonttörés a körelőzményben). Minden férfi naponta legalább 1000 mg kalcium-, és legalább 400 NE D-vitamin-pótlásban részesült.

A denosumab a 3. év végére a placebokezeléshez képest szignifikánsan növelte az összes klinikai mérési helyen a BMD-értéket: a lumbalis gerincen 7,9%-kal, a teljes csípőtáji régióban 5,7%-kal, a combnyakon 4,9%-kal, a trochanter majoron 6,9%-kal, a radius distalis harmadánál 6,9%-kal, a teljes testen 4,7%-kal (mindegyik esetében p < 0,0001). Egy prospektíven tervezett feltáró elemzés során

1 hónappal az első dózis után a lumbalis gerinc, a teljes csípő, a combnyak és a trochanter major csontsűrűségének szignifikáns növekedését figyelték meg.

A denoszumab szignifikánsan csökkentette az új csigolyatörések relatív kockázatát: 85%-kal (1,6% abszolút kockázatsökkenés) az 1. év végén; 69%-kal (2,2% abszolút kockázatsökkenés) a második év végén, és 62%-kal (2,4% abszolút kockázatsökkenés) a harmadik év végén (mindegyik esetben $p < 0,01$).

Klinikai hatásosság és biztonságosság adjuváns aromatázgátló kezeléssel járó csontvesztés kezelésben részesülő betegeknél

A 2 éven át 6 havonta egyszer alkalmazott denoszumab hatásosságát és biztonságosságát nem metasztatizáló emlő-carcinomás nőbetegeknél vizsgálták (252, 35–84 éves nőbeteg), akiknél a kiindulási BMD T-érték a lumbalis gerincen, a teljes csípőn vagy a combnyakon mérve $-1,0$ és $-2,5$ között volt. Mindegyik nőbeteg legalább 1000 mg kalcium- és legalább 400 NE D-vitamin-pótlást is kapott naponta.

A kezelés hatásosságának elsődleges mutatója a lumbalis gerinc csontsűrűségének százalékos változása volt, a törésekre vonatkozó hatásosságot nem értékelték. A denoszumab a placebohoz képest 2 év alatt az összes értékelt klinikai régióban szignifikánsan növelte a BMD-t: a lumbalis gerincen 7,6%-kal, a teljes csípőn 4,7%-kal, a combnyakon 3,6%-kal, a trochanter majoron 5,9%-kal, a radius distalis harmadán 6,1%-kal, a teljes csontvázon 4,2%-kal (mindegyik esetben $p < 0,0001$).

Glükokortikoid-terápiával összefüggő csontvesztés kezelése

A denoszumab hatásosságát és biztonságosságát 795 betegnél vizsgálták (70% nő és 30% férfi), akik 20 és 94 év közöttiek és napi $\geq 7,5$ mg prednizont (vagy ekvivalensét) kaptak szájon át.

Két alcsoportot vizsgáltak: glükokortikoid-kezelést folytató (napi $\geq 7,5$ mg prednizon vagy ekvivalense, ≥ 3 hónapig a vizsgálatba történő bevonás előtt; $n = 505$) és glükokortikoid-kezelést kezdő (napi $\geq 7,5$ mg prednizon vagy ekvivalense, < 3 hónapig a vizsgálatba történő bevonás előtt; $n = 290$). A betegek random besorolás (1:1) alapján kaptak vagy 6 havonta egyszer 60 mg denoszumabot subcutan, vagy naponta egyszer 5 mg rizedronátot szájon át (aktív kontroll) 2 évig. A betegek naponta legalább 1000 mg kalciumot és legalább 800 NE D-vitamint kaptak.

A csont ásványianyag-sűrűségére kifejtett hatás

A glükokortikoid-kezelést folytató alcsoportban denoszumab esetében a lumbalis gerinc BMD-je nagyobb növekedést mutatott, mint rizedronát esetében 1 év (denoszumab 3,6%, rizedronát 2,0%; $p < 0,001$) és 2 év (denoszumab 4,5%, rizedronát 2,2%; $p < 0,001$) után. A glükokortikoid-kezelést kezdő alcsoportban denoszumab esetében a lumbalis gerinc BMD-je nagyobb növekedést mutatott, mint a rizedronát esetében 1 év (denoszumab 3,1%, rizedronát 0,8%; $p < 0,001$) és 2 év (denoszumab 4,6%, rizedronát 1,5%; $p < 0,001$) után.

Ezenkívül a denoszumab esetében a BMD százalékban kifejezett átlagos növekedése jelentősen nagyobb volt a kiindulási értékhez képest a rizedronáttal összehasonlítva a teljes csípőn, a combnyakon és a trochanter majoron.

A vizsgálat statisztikai ereje nem volt elegendő a törések különbségeinek bemutatására. 1 évnél az alanyoknál az új radiológiai csigolyatörések előfordulása 2,7% (denoszumab) és 3,2% (rizedronát) volt. Az alanyoknál a non-vertebrális törések előfordulása 4,3% (denoszumab) és 2,5% (rizedronát) volt. 2 évnél ezek a számok 4,1% és 5,8% az új, radiológia módszerrel kimutatott csigolyatörések esetében, és 5,3% és 3,8% a non-vertebrális törések esetében. A legtöbb csonttörés a GC-C alcsoportban fordult elő.

Gyermekek és serdülők

Egy egykarú, III. fázisú vizsgálatban értékelték a hatásosságot, a biztonságosságot és a farmakokinetikát, osteogenesis imperfectában szenvedő, 2–17 éves gyermekek esetében, akiknek 52,3%-a fiú, és 88,2%-a fehér bőrű volt. Összesen 153 alany kapott kezdetben 1 mg/ttkg, de legfeljebb 60 mg denosumabot subcutan (sc.) módon, 6 havonta 36 hónapon keresztül. Hatvan beteget állítottak át 3 havonta történő adagolásra.

A 3 havonta egyszeri adagolás 12. hónapjában a legkisebb négyzetek átlagának (standard hiba) változása a kiindulási értékhez képest a lumbalis gerinc BMD Z-pontszámában 1,01 (0,12) volt.

A 6 havonta egyszeri adagolás során jelentett leggyakoribb nemkívánatos események az arthralgia (45,8%), a végtagfájdalom (37,9%), a hátfájás (32,7%) és a hypercalciuria (32,0%) voltak. Hypercalcaemiát jelentettek a 6 havonta egyszeri (19%) és a 3 havonta egyszeri (36,7%) adagolás során. A 3 havonta egyszeri adagolás során nemkívánatos eseményként súlyos hypercalcaemiáról (13,3%) számoltak be.

Egy kiterjesztett vizsgálatban (n = 75) a 3 havonta egyszeri adagolás során nemkívánatos eseményként súlyos hypercalcaemiát (18,5%) figyeltek meg.

A vizsgálatokat idő előtt leállították a hypercalcaemia kapcsán előforduló életveszélyes események és kórházi kezelések miatt (lásd 4.2 pont).

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a denosumab-tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nemihormon-ablátív terápiával összefüggő csontvesztés kezelése és a 2 évesnél fiatalabb gyermekek osteoporosisának kezelése esetén. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az engedélyezett 60 mg-os adaghoz közelítő, 1,0 mg/ttkg-os dózis subcutan alkalmazása után a szisztémás expozíció az AUC alapján 78%-os volt az azonos dózisé, intravénás alkalmazás utánihoz képest. A 60 mg-os subcutan dózis beadása után a denosumab 6 mikrogramm/ml-es (tartomány: 1-17 mikrogramm/ml) maximális szérumkoncentrációja (C_{max}) 10 napon belül (tartomány: 2-28 nap) alakult ki.

Biotranszformáció

A denosumab mint natív immunglobulin kizárólag aminosavakból és szénhidrátokból áll, és 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

A C_{max} elérése után 3 hónap alatt (tartomány: 1,5-4,5 hónap) 26 napos (tartomány: 6-52 nap) felezési idővel csökkent a szérumszint. A betegek 53%-ában 6 hónappal a gyógyszer adása után nem mutattak ki mérhető mennyiségű denosumabot.

A 60 mg-os dózis ismételt, 6 havonta egyszeri, subcutan alkalmazását követően nem észleltek akkumulációt vagy a denosumab farmakokinetikájának időfüggő változását. A denosumab farmakokinetikáját nem befolyásolta a denosumabhoz kötődő antitestek képződése, és a farmakokinetika férfiaknál és nőknél hasonló volt. Úgy tűnik, az életkor (28-87 év), a rassz és a

betegség státusza (alacsony csonttömeg, illetve osteoporosis, prostata- vagy emlőcarcinoma) nem befolyásolja számottevően a denoszumab farmakokinetikáját.

A nagyobb testtömeg és az alacsonyabb expozíció között tendenciát figyeltek meg az AUC és a C_{max} alapján. Ez a tendencia nem tekinthető klinikai szempontból fontosnak, hiszen a csontanyagcsere-markerek és a BMD-növekedés alapján kimutatott farmakodinamikai hatások széles testtömegtartományban egyformán érvényesültek.

Linearitás/nem-linearitás

A dózismeghatározó vizsgálatok során a denoszumab farmakokinetikája nem lineárisnak és dózisfüggőnek bizonyult, nagyobb dózis, illetve koncentráció esetén alacsonyabb clearance-szel, azonban 60 mg-os vagy nagyobb dózisok esetén az expozíció növekedése hozzávetőlegesen arányos volt az adaggal.

Vesekárosodás

Egy különböző mértékben megtartott veseműködésű, dialíziskezelésben részesülő betegeket is magában foglaló, 55 betegen elvégzett vizsgálatban a vesekárosodás foka nem befolyásolta a denoszumab farmakokinetikáját.

Májkárosodás

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

Gyermekek és serdülők

A denoszumabot nem szabad gyermekeknél és serdülőknél alkalmazni (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekeken és serdülőkön végzett, III. fázisú vizsgálatban (n = 153) minden korcsoportban a denoszumab maximális szérumkoncentrációját figyelték meg a 10. napon. A 3 és 6 havonta egyszeri adagolás esetében a denoszumab mélyponti szérumkoncentrációjának átlaga a 11-17 éves gyermekeknél és serdülőknél volt magasabb, míg a 2-6 éves gyermekek esetében volt a legalacsonyabb a mélyponti szérumkoncentráció átlaga.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri és az ismételt adagok toxicitását közönséges makákó (*Cynomolgus*) majmokon értékelő vizsgálatok során az ajánlott humán dózishoz képest 100-150-szer nagyobb szisztémás expozíciót eredményező denoszumab-adagok nem befolyásolták a szív és érrendszer élettani működését, a hímek vagy nőtények termékenységét, és célszervspecifikus toxicitást sem idéztek elő.

A denoszumab esetleges genotoxicitását vizsgáló standard teszteket nem végeztek, mivel ezek a tesztek nem relevánsak erre a molekulára vonatkozóan. A denoszumab azonban jellegénél fogva valószínűleg nem rendelkezik genotoxikus potenciállal.

A denoszumab esetleges rákkeltő hatását nem értékelték hosszú távú állatkísérletekben.

RANK- vagy RANKL-hiányos, „génkiütött” egereken elvégzett preklinikai vizsgálatokban a nyirokcsomó-képződés zavarát figyelték meg a magzatban. Az emlőmirigy érésének (a lobulo-alveolaris mirigyek vemhesség ideje alatt végbemenő fejlődésének) gátlása következtében a tejelválasztás hiányát is észlelték RANK- vagy RANKL-hiányos, „génkiütött” egereken.

Egy, a vemhesség első trimeszterének megfelelő időszakban denoszumabot kapó közönséges makákó majmokkal végzett vizsgálatban a humán dózis (60 mg 6 havonta) mellett észlelhető képest maximum

99-szer nagyobb AUC expozíciónál nem bizonyítottak anyai toxicitást vagy magzati károsodást. Ebben a vizsgálatban a magzati nyirokcsomókat nem vizsgálták.

Egy másik, a vemhesség teljes időtartama alatt denoszumabot kapó közönséges makákó majmokkal végzett vizsgálatban a humán dózis (60 mg 6 havonta) mellett észleltnél 119-szer nagyobb AUC expozíciónál megnövekedett a halvaszületés és a születést követő halálozás; rendellenes csontfejlődés volt tapasztalható, amely a csontok erősségének csökkenésében, csökkent vércépzésben és a fogak rendellenes sorba rendeződésében nyilvánult meg; hiányoztak a perifériás nyirokcsomók; és csökkent az újszülöttkori fejlődés. Az a dózisszint, aminél a reprodukív 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 sorba rendeződése 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 hosszú távú denoszumab-kezelésben részesülő majmokon értékelő, preklinikai vizsgálatok során a csontanyagcsere ütemének csökkenése a csontszilárdság javulásával és ép csontszöveti képpel párosult. Ovariectomizált, denoszumabbal kezelt majmokban átmenetileg csökkent a kalciumszint, illetve emelkedett a mellékpajzsmirigyhormon-szint.

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

A RANK- vagy RANKL-hiányos, „génkiütött” egerek (lásd 4.6 pont) testtömege alacsonyabb volt, csökkent a csontnövekedésük és nem következett be a fogak áttörése. Újszülött patkányoknál a RANKL-nak (a denoszumab-kezelés célpontjának) nagy dózisú, az immunglobulin Fc-részehez kötött osteoprotegerin struktúra (OPG-Fc) adásával történő gátlása a csontnövekedés és a fogak áttörésének gátlásával járt együtt. Ezek a változások ebben a modellben, a RANKL-gátló adagolásának abbahagyása után részben reverzibilisek voltak. A klinikai expozíció 27-szeresének, illetve 150-szeresének megfelelő (10, illetve 50 mg/ttkg) dózisú denoszumabbal kezelt, serdülő főemlősökben rendellenes volt a csontok növekedési zónája. Ezért gyermekeknél a csontok növekedési zónáinak záródása előtt végzett denoszumab-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 (E432)

Injekcióhoz való víz

* Tömény ecetsav és nátrium-hidroxid elegyítésekor acetát puffer keletkezik.

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A hűtőszekrényből való kivételt követően a Junod szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 30 napig tárolható az eredeti csomagolásban, a fénytől való védelem érdekében. A gyógyszert 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 az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése, valamint speciális eszközök a használatához, alkalmazáshoz vagy az implantációhoz

Egy milliliter Junod, egyszer használatos, I-es típusú üvegből készült, FluroTec® dugattyúdugóval, 27 G × ½" rozsdamentes acél injekciós tűvel, valamint merev elasztomer + polipropilén tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba.

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

- Alkalmazás előtt ellenőrizni kell az oldatot. Nem szabad beadni az oldatot, ha az részecskéket tartalmaz, zavaros vagy elszíneződött.
- Nem szabad felrázni.
- Az injekció beadásának helyén jelentkező panaszok elkerülése érdekében meg kell várni, amíg az előretöltött fecskendő injekciózás előtt eléri a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C), és az injekciót lassan kell beadni.
- Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát be kell adni.

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

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Richter Gedeon Nyrt.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Magyarország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1933/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről 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 GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

A Richter Gedeon Nyrt. Vegyészeti Gyára
(Richter Gedeon Nyrt.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Magyarország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

A Richter Gedeon Nyrt. Vegyészeti Gyára
(Richter Gedeon Nyrt.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Magyarország

Richter Gedeon Nyrt.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Magyarország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

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 farmakovigilanciái 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 állkapocscsont-osteonecrosisról szóló beteglélektető kártya bevezetéséről.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Junod 60 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
denoszumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg denoszumabot tartalmaz 1 milliliteres előretöltött fecsekendőben (60 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecsekendő automatikus tűvédővel.

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

Bőr alá történő beadásra.

Fontos: az előretöltött fecsekendő alkalmazása előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Nem szabad felrázni.

QR-kód feltüntetése

www.junodinfo.com

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt 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**

Richter Gedeon Nyrt.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Magyarország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1933/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Junod

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

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE

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

Junod 60 mg injekció
denosumab
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 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

BETEGEMLÉKEZTETŐ KÁRTYA SZÖVEGE (a csomagban mellékelve)

Junod 60 mg injekció
denoszumab

sc.

A 6 hónap múlva beadandó következő injekció időpontja:

Addig alkalmazza a Junod-ot, amíg ezt kezelőorvosa előírja Önnek

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

Richter Gedeon Nyrt.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Junod 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben denosumab

▼ 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 vagy gyógyszerészéhez.
- 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 Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kezelőorvosa átad Önnek egy betegemlékeztető kártyát. Ez fontos biztonságossági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie a Junod-kezelés előtt és alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

Milyen típusú gyógyszer a Junod és hogyan fejti ki hatását?

A Junod denosumabot, egy másik fehérje hatását befolyásoló fehérjét (monoklonális antitestet) tartalmaz a csontvesztés és a csonttritkulás (osteoporózis) kezelése céljából. A Junod-kezelés növeli a csontok szilárdságát és csökkenti a csonttörés valószínűségét.

A csont élő szövet, amely állandóan megújul. A csontok egészségét az ösztrogén segít fenntartani.

Nőknél a változókor (menopauza) után lecsökken az ösztrogénszint, emiatt a csontok elvékonyodhatnak és törékennyé válhatnak. Ez végül az csonttritkulás néven ismert betegség kialakulásához vezethet.

Csonttritkulás számos okból kifolyólag férfiaknál is kialakulhat, többek között az öregedés és/vagy a tesztoszteron, a férfi nemi hormon alacsony szintje miatt. Csonttritkulás glükokortikoidokkal (szteroidokkal) kezelt betegeknél is előfordulhat.

Számos csonttritkulásos beteg panaszmentes, ám ennek ellenére fenyegeti őket a csonttörés, legfőképpen a csigolya-, a csípőtáji és a csuklótörés veszélye.

Az emlőrákos vagy prosztatatarákos betegeknél az ösztrogéntermelést vagy a tesztoszterontermelést leállító műtét vagy gyógyszeres kezelés úgyszintén csontvesztéshez vezethet. A csontok meggyengülnek és könnyebben eltörnek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Junod?

A Junod az alábbi megbetegedések kezelésére alkalmazható:

- a csigolyatörések, a nem csigolyát érintő törések, és a csípőtáji törések veszélyének csökkentésére a változókor (menopauza) után lévő, csonttritkulásos nőknél, továbbá férfiaknál, akiknél fokozott a csonttörés kockázata.
- csontvesztés, amely prosztatatarákos betegeknél a hormon- (tesztoszteron-) szintek műtéti vagy gyógyszeres kezelés okozta csökkenése miatt alakul ki.
- hosszú távú glükokortikoid-kezelés miatt kialakult csontvesztés olyan betegeknél, akiknél fokozott a csonttörés kockázata.

2. Tudnivalók a Junod alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Junodot

- ha alacsony a vérben a kalciumszint (úgynevezett hipokalcémia),
- ha allergiás a denosumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Junod alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A denosumab alkalmazása során tünetekkel járó bőrfertőzés alakulhat ki, például duzzadt, vörös bőrterület, leggyakrabban a lábszáron, amely forró és érzékeny (kötőszövet-gyulladás), és amely esetleg lázas tüneteket is okozhat. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik kialakul Önnél.

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket is szednie kell, amíg Junod-kezelésben részesül. Kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel.

A denosumab-kezelés időszakában lecsökkenhet a vérnek kalciumszintje. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a következő tünetek bármelyikét észleli: izomfeszülések, -rángások vagy -görcsök, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjában, a lábujjaiban vagy az ajkai körül, és/vagy görcsroham, zavartság vagy eszméletvesztéses állapot.

Ritka esetekben – súlyosan alacsony vérkalciumszint következtében – kórházi ellátást igénylő, valamint életveszélyes reakciókat jelentettek. A vér kalciumszintjét minden beadott adag előtt, illetve hipokalcémiára hajlamos betegeknél a kezdeti adagot követő két héten belül ellenőrizni fogják (vérvizsgálattal).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos veseproblémái vagy veseelégtelensége van vagy valaha volt, vagy ha művesekezésre (dialízisre) szorul/szorult, illetve ha glükokortikoidnak nevezett gyógyszereket szed (például prednizolon vagy dexametazon). Ezek fokozhatják annak a veszélyét, hogy vérben alacsony kalciumszint alakuljon ki, ha nem szed kiegészítő kalciumpótló készítményeket.

Száj-, fog- vagy állkapocsszorongások

Egy ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érthet), állkapocscsont-elhalásnak nevezett mellékhatásról (az állkapocscsont károsodásáról) számoltak be a csonttritkulás kezelésére denosumabot kapó betegeknél. Az állkapocscsont-elhalás kockázata a hosszú távon kezelt betegeknél növekszik (10 éven át tartó kezelés esetén 200 betegből legfeljebb 1 beteget érthet). Az állkapocscsont-elhalás a kezelés befejezése után is előfordulhat. Fontos, hogy megpróbálja megelőzni az állkapocscsont-elhalás kialakulását, mivel ez az állapot fájdalmas és nehezen kezelhető lehet. Azért, hogy csökkentse az állkapocscsont-elhalás kialakulásának kockázatát, tegye meg a következő óvintézkedéseket:

A kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha:

- bármilyen száj- vagy fogproblémája van, például rossz fog, ínybetegség vagy tervezett foghúzás,
- nem kap rendszeres fogászati ellátást, vagy hosszú ideje nem vett részt fogászati ellenőrzésen,
- dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát),
- korábban kapott biszfoszfonát-kezelést (a csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére),
- a kortikoszteroidok csoportjába tartozó gyógyszert szed (például prednizolont vagy dexametazont),
- daganatos betegsége van.

A Junod-kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa megkérheti, hogy menjen el fogászati vizsgálatra.

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 szájsebészeti beavatkozásra készül (például foghúzásra), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről, a fogorvosát pedig arról, hogy Junod-kezelésben részesül.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának és fogorvosának, ha bármilyen problémát tapasztal a szájában vagy a fogaival, például meglazulnak a fogai, fájdalom vagy duzzanat jelentkezik, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás fordul elő, mert ezek az állkapocscsont elhalásának a jelei lehetnek.

Szokatlan combcsonttörések

Voltak olyan denoszumabbal kezelt betegek, akiknél a combcsont szokatlan törései fordultak elő. Keresse fel kezelőorvosát, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal a csípőjében, a lágyékában vagy a combjában.

Gyermekek és serdülők

A Junod-ot nem szabad 18 éves kor alatti gyermekeknél és serdülőknél alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a Junod

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha egy másik, denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelik. Nem szabad a Junod-ot más, denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmaznia.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha glükokortikoidoknak nevezett gyógyszereket (például prednizolont vagy dexametazont) szed, lásd még a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A denoszumabot nem vizsgálták terhes nőknél. A Junod alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Junod-kezelés alatt, és a Junod-kezelés leállítását követő legalább 5 hónapon keresztül.

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

Nem ismert, hogy a denoszumab 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 Junod alkalmazását kell-e abbahagynia, figyelembe véve a szoptatás gyermekeire, valamint a Junod-kezelés anyára gyakorolt kedvező hatását.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre
A Junod nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Junod szorbitot, poliszorbát 20-at és nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 46 mg szorbitot tartalmaz egy ml oldatban.

Ez a gyógyszer 0,1 mg poliszorbát 20-t tartalmaz egy ml oldatban. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Amennyiben Ön vagy gyermeke allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz egy ml oldatban, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Junod-ot?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A készítmény ajánlott adagja egy 60 mg-os előretöltött fecskendő, 6 havonta egyszer, a bőr alá beadva (szubkután injekcióban).

Az injekció beadására legalkalmasabb hely a comb felső-elülső része és a hasfal. Az Önt gondozó személy a felkarja külső részébe is beadhatja az injekciót.

Egyeztessen kezelőorvosával a következő lehetséges injekció időpontjáról.

Minden egyes Junod csomagolásában betegemlékeztető kártya található, ami leválasztható a dobozról, és a következő injekció időpontjának megjelölésére használható.

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket is szednie kell, amíg a Junod-ot kapja. Erről kezelőorvosa tájékoztatja Önt.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, az a leghelyesebb, ha Ön vagy az Önt gondozó személy adja be Önnek a Junod-ot. Kezelőorvosa vagy egészségügyi szakember megmutatja Önnek vagy az Önt gondozó személynek, hogyan kell a Junod-ot alkalmazni. A Junod beadására vonatkozó útmutatásért olvassa el a betegtájékoztató végén található használati utasítást is.

A gyógyszert nem szabad felrázni.

Ha elfelejtette alkalmazni a Junod-ot

Ha kimarad a Junod egy adagja, a lehető leghamarabb be kell adni az injekciót. Ezt követően a legutóbbi injekció dátumától számított 6 havonként kell ütemezni az injekciókat.

Ha idő előtt abbahagyja a Junod alkalmazását

Azért, hogy a kezelés a lehető leghatékonyabb legyen az Ön számára a törések kockázatának csökkentésében, fontos mindaddig alkalmaznia a Junod-ot, amíg ezt kezelőorvosa előírja Önnek. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

Nem gyakran (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a denoszumabot kapó betegeknél bőrfertőzés (elsősorban kötőszövet-gyulladás) alakulhat ki. **Kérjük, haladéktalanul számoljon be kezelőorvosának arról**, ha a Junod-kezelés során az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: duzzadt, vörös, forró és érzékeny bőrterület, leggyakrabban a lábszáron, esetleg láz tüneteivel.

Ritkán (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a denoszumabot kapó betegeknek a szájban és/vagy az állkapocsban kialakulhat fájdalom, duzzanat vagy nem gyógyuló sebek, váladékozás, az állkapocs zsibbadása vagy elnehezülése, vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocscsont károsodásának (a csontelhalásnak) a jelei lehetnek. **Azonnal szójjon kezelőorvosának és fogorvosának**, ha ilyen tüneteket tapasztal a Junod-kezelés alatt vagy a kezelés befejezése után.

Ritkán (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a denoszumabot kapó betegeknek alacsony lehet a kalciumszintje a vérben (hipokalcémia); a súlyosan alacsony vérkalciumszint kórházi ellátást igényelhet és akár életveszélyes is lehet. Ennek tünetei: izomfeszülés, rángások vagy görcsök az izmokban, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjában, a lábujjában vagy a szája körül és/vagy görcsrohamok, zavartság vagy eszméletvesztés. Ezek bármelyike esetén **haladéktalanul értesítse kezelőorvosát**. A vér alacsony kalciumszintje az EKG-görbén látható, a szívritmus QT-megnyúlásnak nevezett változásához is vezethet.

Ritkán (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a combcsont szokatlan törései fordulhatnak elő a denoszumabbal kezelt betegeknek. **Forduljon kezelőorvosához**, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal a csípőjében, a lágyékában vagy a combjában, mivel ez egy esetleges combcsonttörés korai jele lehet.

Ritkán (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) allergiás reakciók jelentkezhetnek a denoszumabbal kezelt betegeknek. Ennek tünetei az arc, az ajkak, a nyelv, a torok vagy más testrészek duzzanata; a bőrkkiütés, a viszketés vagy a csalánkiütés a bőrön, a sípoló légzés vagy a nehézlégzés. **Kérjük, mondja el kezelőorvosának**, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél a Junod-kezelés alatt.

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

- fájdalom a csontokban, az ízületekben és/vagy az izmokban, ami olykor súlyos is lehet,
- kar- vagy lábfájás (végtagfájdalom).

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalmas vizeletürítés, gyakori vizelés, vér a vizeletben, vizelettartási képtelenség,
- felső légúti fertőzés,
- az alsó végtagba lesugárzó fájdalom, bizsergés vagy zsibbadás (ülőidegzsába, isiász),
- székrekedés,
- kellemetlen hasi érzés,
- bőrkkiütés,
- viszketéssel, bőrvörösséggel és/vagy bőrszárazsággal járó bőrbetegség (ekcéma),
- hajhullás.

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

- láz, hányás és hasi fájdalom vagy panaszok (vastagbélgyulladás, divertikulitisz),
- fülfertőzés,
- bőrkkiütés vagy a szájban sebek jelentkezhetnek (lichenoid gyógyszerkiütések).

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció, ami főleg a bőrben lévő ereket károsíthatja (pl. lila vagy barnás-vöröses foltok, csalánkiütés vagy sebek a bőrön) (túlérzékenységi érgyulladás).

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

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

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A

mellékhatásokat közvetlenül a hatáság 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 Junod-ot 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.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha azt észleli, hogy az oldat látható részecskéket tartalmaz, zavaros vagy elszíneződött.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendő tartsa a dobozában.

A hűtőszekrényből való kivételt követően a Junod szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) tárolható legfeljebb 30 napig az eredeti csomagolásában, a fénytől való védelem érdekében. A gyógyszert ezen a 30 napos időszakon belül fel kell használni.

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 Junod?

- A készítmény hatóanyaga a denoszumab. Minden 1 ml-es előretöltött fecskendő 60 mg (60 mg/ml) denoszumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20 (E432) és injekcióhoz való víz.

Milyen a Junod külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Junod tiszta, színtelen vagy halványsárga oldatos injekció, ami használatra kész, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba.

Egy milliliter Junod egyszer használatos, I-es típusú üvegből készült, FluroTec® dugattyúdugóval, 27G × ½" rozsdamentes acél injekciós tűvel, valamint merev elasztomer + polipropilén tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendőben kerül forgalomba.

A csomagolás 1 darab, tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendőt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Richter Gedeon Nyrt.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Magyarország

Gyártó

Richter Gedeon Nyrt.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Magyarország

A Richter Gedeon Nyrt. Vegyészeti Gyára
(Richter Gedeon Nyrt.)
Richter Gedeon utca 20.
4031 Debrecen
Magyarország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

Erről a gyógyszerről részletes információ az alábbi QR-kód vagy a külső csomagoláson található QR-kód okostelefonnal történő beolvasása révén is elérhető. Ugyanezek az információk elérhetők a következő honlapon is:
www.junodinfo.com

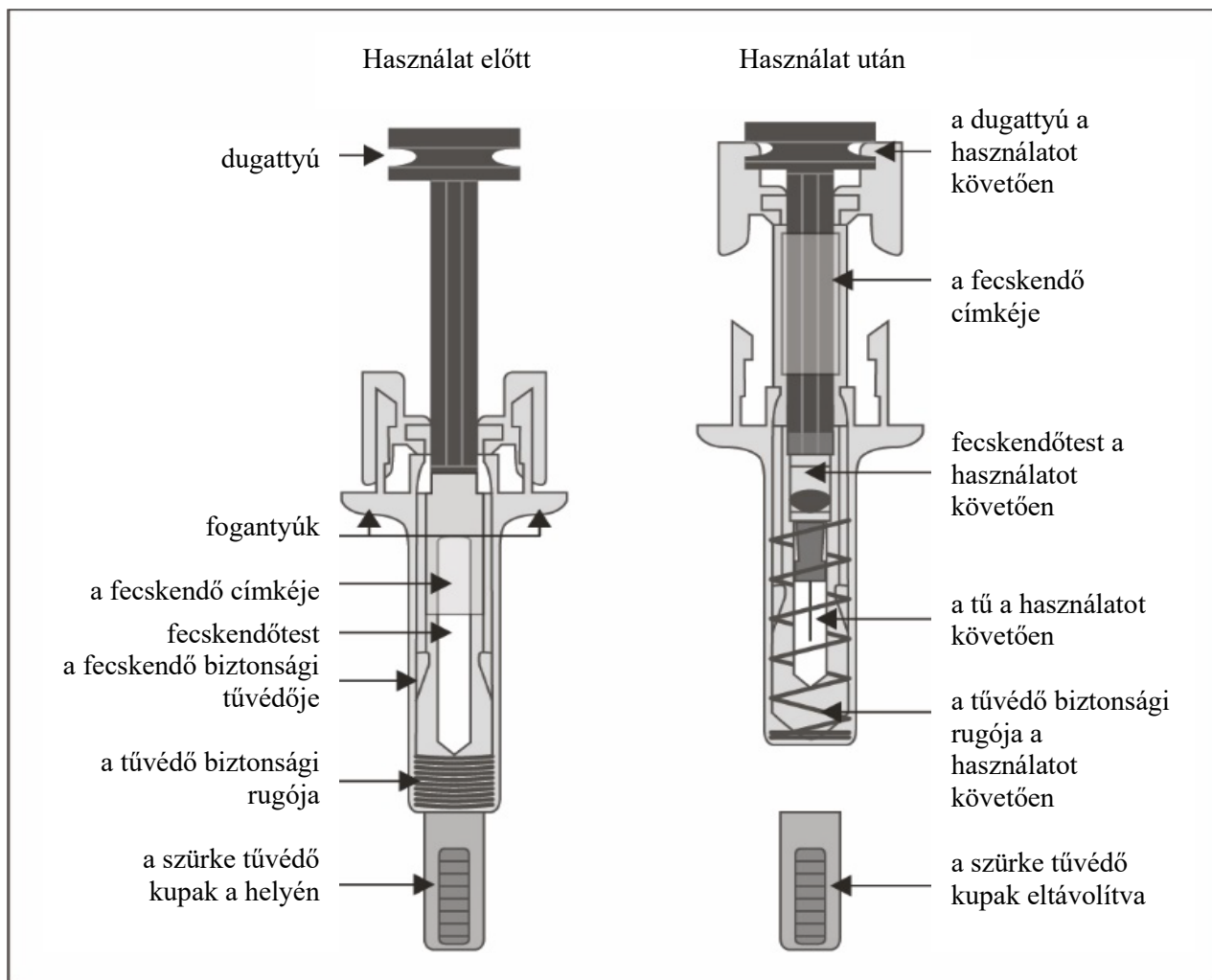
A betegtájékoztatóra mutató QR-kód.

Egyéb információforrások

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

HASZNÁLATI UTASÍTÁS

A fecskendő részeinek ismertetése



Fontos

Kérjük, olvassa el ezeket a fontos információkat, mielőtt a Junod automatikus tűvédővel ellátott előretöltött fecskendőt használná. A fecskendő használatakor gondosan kövesse az utasításokat.

- Fontos, hogy csak akkor próbálja meg beadni az injekciót, ha azt gyakorolta a kezelőorvosával vagy egészségügyi szakemberrel.
- A Junod-ot közvetlenül a bőr alatti szövetbe kell beadni, injekció formájában (bőr alá történő beadás, szubkután injekció).
- **Ne** vegye le az előretöltött fecskendőről a szürke tűvédő kupakot, csak közvetlenül az injekció beadása előtt.
- **Ne** használja az előretöltött fecskendőt, ha az kemény felületre esett. Használjon egy új előretöltött fecskendőt, és értesítse kezelőorvosát vagy a gondozását végző szak személyzetet.
- **Ne** próbálja aktiválni az előretöltött fecskendőt az injekció beadásának megkezdése előtt.
- **Ne** próbálja eltávolítani az előretöltött fecskendő átlátszó biztonsági tűvédőjét az előretöltött fecskendőről.

Ha kérdése van, forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző szak személyzethez.

1. lépés: Készüljön elő

- A Nyissa ki az előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagot, és gyűjtse össze az injekció beadásához szükséges kellékeket: alkoholos törlőkendőket, vattacsomót vagy gézlapot, ragtapaszt és egy éles eszközök gyűjtésére szolgáló hulladéktároló tartályt (a csomag nem tartalmazza).

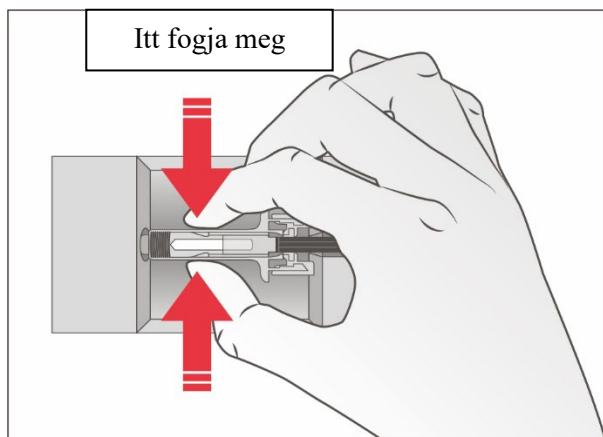
Hogy ne legyen olyan kellemetlen az injekció, az injekció beadása előtt hagyja az előretöltött fecskendőt tartalmazó dobozt szobahőmérsékleten kb. 15-30 percig. Szappannal és vízzel alaposan mosson kezet.

Helyezze az új előretöltött fecskendőt és a többi kelléket egy tiszta, jól megvilágított munkafelületre.

- **Ne** próbálja melegíteni a fecskendőt hőforrás, például forró víz vagy mikrohullámú sütő használatával!
- **Ne** tegye ki közvetlen napfény hatásának az előretöltött fecskendőt!
- **Ne** rázza fel az előretöltött fecskendőt!

Az előretöltött fecskendő gyermekektől elzárva tartandó!

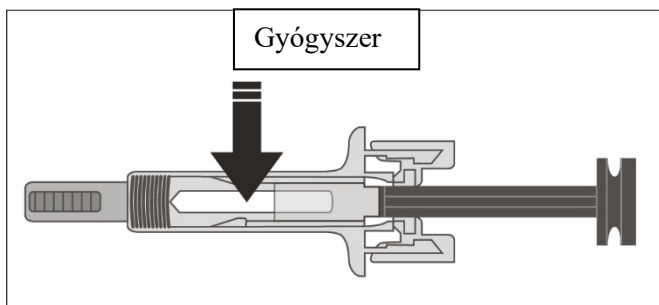
- B Az előretöltött fecskendő tálcából történő kivételéhez fogja meg az előretöltött fecskendő biztonsági tűvédőjét.



Biztonsági okokból:

- **Ne** fogja meg a dugattyút!
- **Ne** fogja meg a szürke tűvédő kupakot!

- C Ellenőrizze a gyógyszert és az előretöltött fecskendőt.



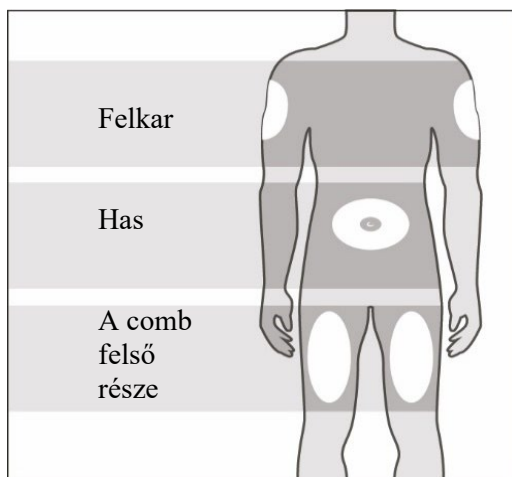
Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha:

- a gyógyszer zavaros vagy szemcsék vannak benne. Annak tisztának, és színtelen vagy enyhén sárga színű folyadéknak kell lennie.
- bármelyik része megrepedt vagy eltört.

- a szürke tűvédő kupak hiányzik, vagy nem rögzül szorosan.
 - már elmúlt a címkén leírt időként feltüntetett hónap utolsó napja.
- Minden ilyen esetben forduljon kezelőorvosához vagy egészségügyi szakemberhez.

2. lépés: Felkészülés a beadásra

A Alaposan mosson kezet! Készítse elő és tisztítsa meg az injekció beadási helyét.



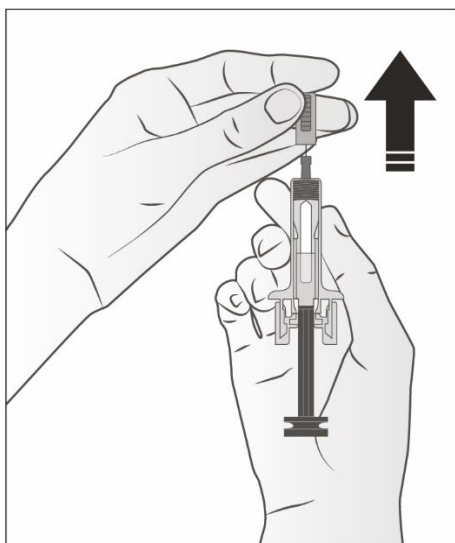
Beadhatja az injekciót:

- a combja felső részébe;
- a hasába, a köldöke körüli 5 cm-es területet kivéve;
- a felkarja külső felszínébe (csak abban az esetben, ha valaki más adja be Önnek az injekciót).

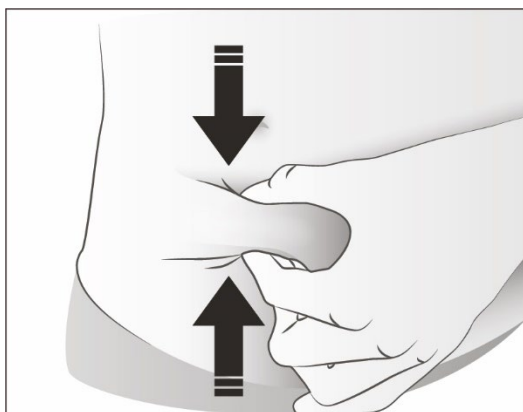
Tisztítsa meg az injekció beadásának helyét alkoholos törlőkendővel. Hagyja bőrét megszáradni.

- **Ne** érintse meg az injekció beadási helyét az injekció beadása előtt.
- **Ne** adja be az injekciót olyan helyre, ahol a bőr érzékeny, sebes, vörös vagy kemény. Kerülje az injekció beadását hegekkel vagy terhességi csíkokkal rendelkező területekre.

B Egyenesen, a testétől eltartva, óvatosan húzza le a szürke tűvédő kupakot.



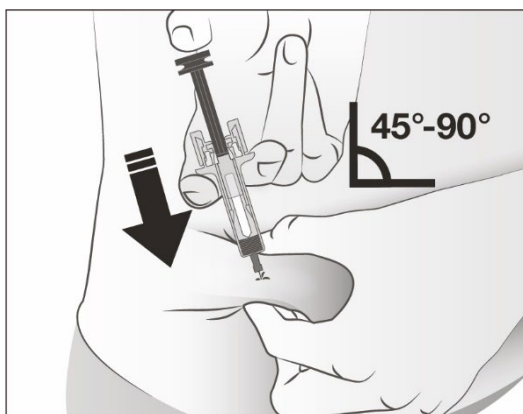
- C Szorítsa össze az injekció beadási helyét – úgy, hogy egy megfelelően feszes felületet hozzon létre.



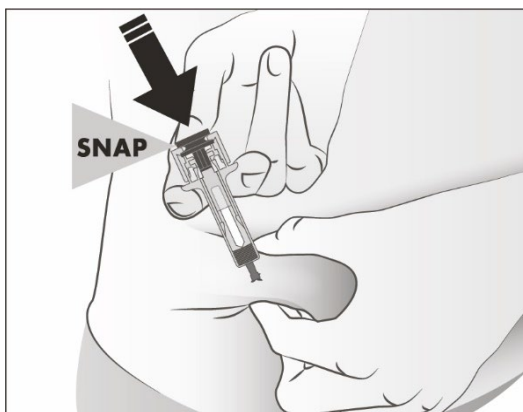
Fontos, hogy az injekció beadása alatt a bőrt mindvégig összeszorítva tartsa.

3. lépés: Adja be az injekciót

- A Továbbra is tartsa a bőrt összeszorítva. A tűt 45-90 fokos szögben SZÚRJJA BE a bőrbe.

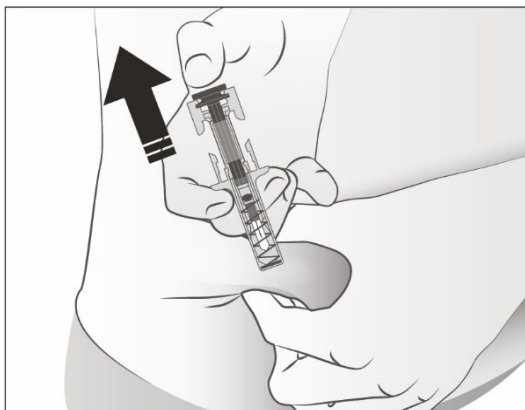


- Ne érintse meg a megtisztított bőrterületet.
- B Addig **nyomja** a dugattyút lassú és állandó nyomással, amíg egy kattánást nem érez vagy hall. A dugattyút teljesen, kattánásig nyomja be.



Megjegyzés: A teljes adag beadása érdekében fontos, hogy a dugattyút teljesen, kattánásig nyomja be.

C Vegye el a hüvelykujját. Azután **emelje el** a fecskendőt a bőrétől.

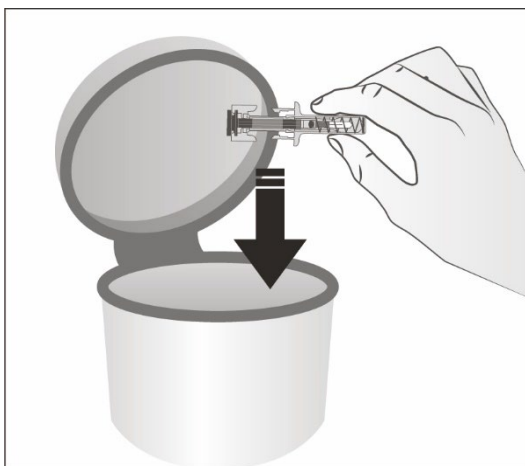


A dugattyú elengedését követően az előretöltött fecskendő biztonsági tűvédője biztonságos módon be fogja fedni az injekciós tűt.

Ne tegye vissza a szürke tűvédő kupakot a használt előretöltött fecskendőre.

4. lépés: Befejezés

A Dobja ki a használt előretöltött fecskendőt és a többi kelléket egy éles eszközök gyűjtésére szolgáló hulladéktároló tartályba.



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.

A használt fecskendők és az éles eszközök gyűjtésére szolgáló hulladéktároló tartályok gyermekektől elzárva tartandók!

- **Ne** használja újra az előretöltött fecskendőt.
- **Ne** dobja az előretöltött fecskendőket az újrahasznosítható vagy a háztartási hulladékba.

B Vizsgálja meg az injekció beadásának helyét.

Ha vért lát, nyomjon vattacsomót vagy gézlapot az injekció beadásának helyére. **Ne** dörzsölje az injekció beadásának helyét. Rakjon rá sebtapaszt, ha szükséges.