|  |
| --- |
| Šis dokuments ir apstiprināta Jubbonti zāļu informācija, kurā ir izceltas izmaiņas kopš iepriekšējās procedūras, kas ietekmē zāļu informāciju (EMEA/H/C/005964/N/006).Plašāku informāciju skatīt Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jubbonti> |

**I PIELIKUMS**

# ZĀĻU APRAKSTS

 Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jubbonti 60 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

**2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS**

Katra pilnšļirce satur 60 mg denosumaba (*denosumabum*) 1 ml šķīduma (60 mg/ml).

Denosumabs ir cilvēku monoklonāla IgG2 antiviela, ko iegūst zīdītāju šūnu līnijā (Ķīnas kāmju olnīcu šūnas) ar rekombinantās DNS tehnoloģijas palīdzību.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta katrā mililitrā šķīduma.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

**3. ZĀĻU FORMA**

Šķīdums injekcijām (injekcija).

Dzidrs līdz viegli opalascējošs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens vai viegli brūngans šķīdums ar pH diapazonā no 4,9 līdz 5,5 un osmolalitāte 245–345 mOsmol/kg.

**4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA**

**4.1. Terapeitiskās indikācijas**

Osteoporozes ārstēšana sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem ar paaugstinātu lūzumu risku. Sievietēm pēcmenopauzes periodā denosumabs būtiski samazina vertebrālu, nevertebrālu un gūžas kaula lūzumu risku.

Ar hormonu ablāciju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšana vīriešiem ar prostatas vēzi, ja ir paaugstināts lūzumu risks (skatīt 5.1. apakšpunktu). Vīriešiem ar prostatas vēzi, kuri saņēmuši hormonu ablācijas terapiju, denosumabs būtiski samazina vertebrālo lūzumu risku.

Ar ilgtermiņa sistēmisku glikokortikoīdu terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšana pieaugušiem pacientiem, ja ir paaugstināts lūzumu risks (skatīt 5.1. apakšpunktu).

**4.2. Devas un lietošanas veids**

Devas

Ieteicamā deva ir 60 mg denosumaba vienreizējas subkutānas injekcijas veidā ik pēc 6 mēnešiem, ko ievada augšstilbā, vēdera priekšējā sienā vai augšdelmā.

Pacienti jānodrošina ar atbilstošu kalcija un D vitamīna daudzumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ar Jubbonti ārstētiem pacientiem jāizsniedz zāļu lietošanas instrukcija un pacienta atgādinājuma kartīte.

Osteoporozes antirezorbtīvās ārstēšanas (ietverot gan denosumabu, gan bisfosfonātus) optimālais kopējais ilgums nav noteikts. Nepieciešamība turpināt ārstēšanu periodiski jāpārvērtē, pamatojoties uz denosumaba ieguvumiem un iespējamiem riskiem katram pacientam individuāli, īpaši pēc 5 vai vairāk gadu ilgas lietošanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadiem)*

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 4.4. apakšpunktu par ieteikumiem attiecībā uz kalcija kontroli).

Dati nav pieejami par pacientiem ar ilgtermiņa sistēmisku glikokortikoīdu terapiju un smagiem nieru darbības traucējumiem (glomerulu filtrācijas ātrums [GFĀ] < 30 ml/min).

*Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti pētījumi par denosumaba lietošanas drošumu un efektivitāti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Pediatriskā populācija*

Jubbonti nedrīkst lietot < 18 gadus veciem bērniem drošuma apsvērumu dēļ saistībā ar smagu hiperkalciēmiju un potenciāli nomāktu kaulu augšanu un zobu šķilšanos (skatīt 4.4. un 5.3. apakšpunktu). Pašlaik pieejamie dati par bērniem vecumā no 2 līdz 17 gadiem aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

Lietošanas veids

Subkutānai lietošanai.

Zāļu ievadīšanu var veikt personas, kuras ir atbilstoši apmācītas injekciju veikšanas tehnikā.

Norādījumus par zāļu lietošanu, rīkošanos ar tām un likvidēšanu skatīt 6.6. apakšpunktā.

**4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Hipokalciēmija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Papildu kalcijs un D vitamīns

Visiem pacientiem ir svarīgi uzņemt atbilstošu kalcija un D vitamīna daudzumu.

Piesardzība lietošanā

*Hipokalciēmija*

Ir svarīgi identificēt hipokalciēmijas riska pacientus. Hipokalciēmija jākoriģē pirms terapijas uzsākšanas, atbilstošā daudzumā uzņemot kalciju un D vitamīnu. Pirms katras devas ieteicama klīniska kalcija līmeņa kontrole un pacientiem, kuri ir predisponēti hipokalciēmijai, divu nedēļu laikā pēc sākuma devas. Ja ārstēšanas laikā kādam pacientam konstatē simptomus, kas norāda uz aizdomām par hipokalciēmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu par simptomiem), jānosaka kalcija līmenis. Pacienti jāmudina ziņot par simptomiem, kas liecina par hipokalciēmiju.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par smagu simptomātisku hipokalciēmiju (kuras rezultātā bijusi nepieciešama hospitalizācija vai radušies dzīvībai bīstami notikumi un letāli gadījumi). Vairākums gadījumu radās pirmajās nedēļās pēc terapijas uzsākšanas, bet tie radās arī vēlāk.

Vienlaicīga ārstēšana ar glikokortikoīdiem ir hipokalciēmijas papildu riska faktors.

*Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, ir lielāks hipokalciēmijas attīstības risks. Hipokalciēmijas un pavadošā paratireoīdā hormona koncentrācijas palielināšanās risks paaugstinās līdz ar nieru darbības traucējumu smaguma pakāpes paaugstināšanos. Ir ziņots par smagiem un letāliem gadījumiem. Šiem pacientiem ir īpaši svarīga pietiekama kalcija, D vitamīna daudzuma uzņemšana un regulāra kalcija kontrole (skatīt iepriekš).

*Ādas infekcijas*

Ar denosumabu ārstētiem pacientiem var veidoties ādas infekcijas (galvenokārt celulīts), kuru dēļ nepieciešama hospitalizācija (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka meklēt tūlītēju medicīnisku palīdzību, ja viņiem parādās celulīta pazīmes vai simptomi.

*Žokļa osteonekroze (ŽON)*

Reti tika ziņots par ŽON pacientiem, kuri saņēma denosumabu, lai ārstētu osteoporozi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar nesadzijušiem vaļējiem mīksto audu bojājumiem mutes dobumā ārstēšanas sākums/jauns ārstēšanas kurss jāatliek. Pacientiem ar riska faktoriem pirms ārstēšanas ar denosumabu ieteicama profilaktiska zobu pārbaude un ārstēšana kā arī ar profilaktisku zobārstniecību un individuāls ieguvuma‑riska izvērtējums.

Izvērtējot pacienta ŽON attīstīšanās risku, jāapsver šādi riska faktori:

* kaulu rezorbciju nomācošu zāļu iedarbības stiprums (stipras iedarbības savienojumiem augstāks risks), ievadīšanas veids (parenterālai ievadīšanai augstāks risks) un kaulu rezorbcijas terapijas kumulatīvā deva;
* vēzis, blakusslimības (piemēram, anēmija, koagulopātijas, infekcija), smēķēšana;
* terapijā vienlaicīgi lietoti: kortikosteroīdi, ķīmijterapija, angioģenēzes inhibitori, staru terapija galvai un kaklam;
* slikta mutes dobuma higiēna, periodontālā slimība, slikti pieguļošas protēzes, stomatoloģiska slimība dzīves laikā, invazīvas zobārstniecības procedūras (piemēram, zobu ekstrakcijas).

Visi pacienti ir jāmudina uzturēt labu mutes dobuma higiēnu, veikt regulāru zobu apskati un nekavējoties ziņot par visiem mutes dobuma simptomiem, tādiem kā zobu kustēšanās, sāpes vai pietūkums, vai nedzīstošas čūlas vai izdalījumi ārstēšanas ar denosumabu laikā. Ārstēšanas laikā invazīvas zobārstniecības procedūras jāveic tikai pēc rūpīgas apsvēršanas un tuvojoties denosumaba ievadīšanas laikam no tām jāizvairās.

Ārstēšanas plāns pacientiem, kam attīstās ŽON, jānosaka ciešā sadarbībā ar ārstējošo ārstu un zobārstu vai mutes dobuma ķirurgu ar pieredzi ŽON. Jāapsver īslaicīga ārstēšanas pārtraukšana, līdz stāvoklis uzlabojas un, kur iespējams, mazinās veicinošie riska faktori.

*Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze*

Lietojot denosumabu, ziņots par ārējā dzirdes kanāla osteonekrozi. Ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamie riska faktori ietver steroīdu lietošanu un ķīmijterapiju, un/vai vietējus riska faktorus, tādus kā infekciju vai traumu. Ārējā dzirdes kanāla osteonekrozes iespējamība jāapsver pacientiem, kas saņem denosumabu, kuriem ir ausu simptomi, ieskaitot hroniskas ausu infekcijas.

*Augšstilba kaula netipiski lūzumi*

Pacientiem, kas saņem denosumabu, ziņots par netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Netipiski augšstilba kaula lūzumi var būt augšstilba kaula subtrohantera un diafīžu rajonos ar mazu traumu vai bez tās. Šos notikumus raksturo specifiskas radiogrāfiskas atrades. Par netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem ziņots arī pacientiem ar noteiktiem komorbīdiem stāvokļiem (piemēram, D vitamīna trūkumu, reimatoīdo artrītu, hipofosfatāzi) un lietojot noteiktas zāles (piemēram, bisfosfonātus, glikokortikoīdus, protonu sūkņa inhibitorus). Šie notikumi var būt arī bez antiresorbtīvas terapijas. Līdzīgi lūzumi, par kuriem ziņots saistībā ar bisfosfonātiem, bieži ir bilaterāli; tāpēc ar denosumabu ārstētiem pacientiem, kam ir augšstilba ass lūzums, ir jāpārbauda kontralaterālais augšstilba kauls. Pacientiem ar aizdomām par netipisku augšstilba kaula lūzumu pacienta novērtēšanas laikā jāapsver denosumaba terapijas pārtraukšana, pamatojoties uz individuālo ieguvuma un riska izvērtējumu. Ārstēšanas ar denosumabu laikā pacientiem jāiesaka ziņot par jaunām vai neparastām augšstilba, gūžas kaula vai cirkšņa sāpēm. Pacientiem ar šādiem simptomiem jānovērtē nepilnīgs augšstilba kaula lūzums.

*Ilgtermiņa antirezorbtīvā ārstēšana*

Ilgtermiņa antirezorbtīvā ārstēšana (ietverot gan denosumabu, gan bisfosfonātus) var veicināt nelabvēlīga rezultāta riska paaugstināšanos, tāda kā žokļa osteonekroze un netipiski augšstilba kaula lūzumi ievērojama kaulu remodulēšanās nomākuma dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

*Ārstēšanas pārtraukšana*

Pēc denosumaba lietošanas pārtraukšanas ir sagaidāma kaulu minerālā blīvuma (KMB) samazināšanās (skatīt 5.1. apakšpunktu), kas palielina lūzumu risku. Tādēļ ieteicams uzraudzīt KMB rādītāju, kā arī ieteicama alternatīva ārstēšana saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām.

*Vienlaicīga ārstēšana ar citām denosumabu saturošām zālēm*

Pacientus, kuri tiek ārstēti ar Jubbonti, nedrīkst vienlaicīgi ārstēt ar citām denosumabu saturošām zālēm (ar skeletu saistītu notikumu profilaksei pieaugušajiem ar norobežotu audzēju metastāzēm kaulos).

*Hiperkalciēmija pediatriskajiem pacientiem*

Jubbonti nedrīkst lietot pediatriskajiem pacientiem (vecums < 18 gadi). Ir ziņots par nopietniem hiperkalciēmijas gadījumiem. Daži gadījumi klīniskajā pētījumā komplicējās ar akūtu nieru bojājumu.

*Palīgvielas*

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta katrā mililitrā šķīduma. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā šķīduma, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumā denosumabs neietekmēja midazolāma farmakokinētiku, ko metabolizē citohroms P450 3A4 (CYP3A4). Tas norāda, ka denosumabam nevajadzētu izmainīt zāļu, ko metabolizē CYP3A4, farmakokinētiku.

Nav klīnisko datu par denosumaba un hormonu aizstājterapijas (estrogēna) vienlaikus terapiju, tomēr farmakodinamiskās mijiedarbības iespēja tiek uzskatīta par nelielu.

Pamatojoties uz pētījuma datiem, ko ieguva pārejot no vienas terapijas uz citu (no alendronāta uz denosumabu), sievietēm ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā denosumaba farmakokinētiku un farmakodinamiku neietekmēja iepriekšēja terapija ar alendronātu.

**4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

Grūtniecība

Dati par denosumaba lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Jubbonti grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams. Sievietēm jāiesaka izvairīties no grūtniecības ārstēšanas ar Jubbonti laikā un vismaz 5 mēnešus pēc tās. Visticamāk, Jubbonti lielākā iedarbība būs grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā, jo monoklonālo antivielu transports caur placentu notiek lineāri līdz ar grūtniecības progresēšanu, lielāko daudzumu pārnesot trešā trimestra laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai denosumabs izdalās cilvēka pienā. Pētījumi ar pelēm, kam veikta gēnu inženierija, atslēdzot nukleārā faktora κB liganda receptora aktivatoru (RANKL) ar gēnu izņemšanu ("*knockout* pele"), liecina, ka RANKL (denosumaba mērķis, skatīt 5.1. apakšpunktu) trūkums grūtniecības laikā var kavēt krūšu dziedzeru nobriešanu, izraisot samazinātu laktāciju pēc dzemdībām (skatīt 5.3. apakšpunktu). Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju ar Jubbonti jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par denosumaba ietekmi uz fertilitāti cilvēkam nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

**4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Jubbonti neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**4.8. Nevēlamās blakusparādības**

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, lietojot denosumabu (novērotas vairāk nekā vienam pacientam no desmit) ir skeleta‑muskuļu sāpes un sāpes ekstremitātēs. Pacientiem, kas lieto denosumabu, novēroti retāki celulīta gadījumi, reti hipokalciēmijas, paaugstinātas jutības, žokļa osteonekrozes un netipiski augšstilba kaula lūzumu gadījumi (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu ‑ atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts).

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Zemāk 1. tabulā norādītie dati apraksta blakusparādības, par kurām ziņots II un III fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar osteoporozi un krūšu vai prostatas vēzi, kuriem veikta hormonu ablācija, un/vai spontānos ziņojumos.

Nevēlamo blakusparādību biežuma klasifikācijai (skatīt 1. tabulu) tika izmantots šāds iedalījums: ļoti bieži (≥ 1/10), bieži (≥ 1/100 līdz < 1/10), retāk (≥ 1/1 000 līdz < 1/100), reti (≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000), ļoti reti (< 1/10 000) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā un orgānu sistēmas klasē nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

**1. tabula. Ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem ar osteoporozi un krūts vai prostatas vēzi, kuriem veikta hormonu ablācija**

| **MedDRA orgānu sistēmu****klasifikācija**  | **Biežuma kategorija**  | **Nevēlamās blakusparādības**  |
| --- | --- | --- |
| Infekcijas un infestācijas  | Bieži Bieži Retāk Retāk Retāk  | Urīnceļu infekcija Augšējo elpošanas ceļu infekcija Divertikulīts1Celulīts1Ausu infekcija  |
| Imūnās sistēmas traucējumi  | Reti Reti  | Paaugstināta jutība pret zālēm1Anafilaktiska reakcija1 |
| Vielmaiņas un uztures traucējumi  | Reti  | Hipokalciēmija1 |
| Nervu sistēmas traucējumi  | Bieži  | Išiass  |
| Kuņģa un zarnu trakta traucējumi  | Bieži Bieži  | Aizcietējums Diskomforta sajūta vēderā  |
| Ādas un zemādas audu bojājumi  | Bieži Bieži Bieži Retāk Ļoti reti  | Izsitumi Ekzēma Alopēcija Zāļu izraisīti lihenoīdi izsitumi1Paaugstinātas jutības vaskulīts  |
| Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi  | Ļoti biežiĻoti bieži Reti Reti Nav zināms  | Sāpes ekstremitātēsSkeleta‑muskuļu sāpes1Žokļa osteonekroze1Netipiski augšstilba kaula lūzumi1Ārējā dzirdes kanāla osteonekroze2 |

1 Skatīt sadaļu „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”.

2 Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Analizējot datus, kas iegūti visos II un III fāzes placebo kontrolētos pētījumos, konstatēts, ka par gripai līdzīgu slimību ziņots ar neapstrādātu sastopamības biežuma rādītāju 1,2% denosumaba terapijas grupā un 0,7% placebo grupā. Lai gan šī atšķirība tika konstatēta apvienoto datu analīzē, tā netika konstatēta izmantojot stratificēto datu analīzes metodi.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

*Hipokalciēmija*

Divos III fāzes placebo kontrolētos klīniskos pētījumos, kuros tika iekļautas sievietes ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā, apmēram 0,05% (2 no 4050) sieviešu pēc denosumaba terapijas bija pazemināts kalcija līmenis serumā (zemāks par 1,88 mmol/l). Par kalcija līmeņa pazemināšanos serumā (zemāks par 1,88 mmol/l) netika ziņots ne divos III fāzes placebo kontrolētos pētījumos pacientiem, kuriem veikta hormonu ablācija, ne III fāzes placebo kontrolētā pētījumā vīriešiem ar osteoporozi.

Pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem smagas simptomātiskas hipokalciēmijas gadījumiem, kuru rezultātā bijusi nepieciešama hospitalizācija vai radušies dzīvībai bīstami notikumi un letāli gadījumi, galvenokārt pacientiem ar paaugstinātu hipokalciēmijas risku, kas saņem denosumabu, kuru lielākā daļa rodas pirmajās nedēļās pēc ārstēšanas uzsākšanas. Smagas simptomātiskas hipokalciēmijas klīniskās izpausmes piemēri ietver QT intervāla pagarināšanos, tetāniju, krampjus un izmainītu psihisko stāvokli (skatīt 4.4. apakšpunktu). Hipokalciēmijas simptomi denosumaba klīniskajos pētījumos ietvēra parestēzijas vai muskuļu stīvumu, raustīšanos, spazmas un muskuļu krampjus.

*Ādas infekcijas*

III fāzes placebo kontrolētos pētījumos kopējais ādas infekciju sastopamības biežums bija līdzīgs placebo un denosumaba terapijas grupā sievietēm ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā (placebo [1,2%, 50 pacientiem no 4041], salīdzinot ar denosumabu [1,5%, 59 pacientiem no 4050]); vīriešiem ar osteoporozi (placebo [0,8%, 1 pacientam no 120], salīdzinot ar denosumabu [0%, 0 pacientiem no 120]); pacientiem ar krūts un prostatas vēzi, kuri saņēmuši hormonu ablāciju (placebo [1,7%, 14 pacientiem no 845], salīdzinot ar denosumabu [1,4%, 12 pacientiem no 860]). Ādas infekcijas, kuru dēļ bija nepieciešama hospitalizācija, novēroja 0,1% (3 pacientēm no 4041) sieviešu ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā placebo grupā, salīdzinot ar 0,4% (16 pacientēm no 4050) sieviešu, kuras saņēma denosumabu. Pārsvarā tie bija celulīta gadījumi. Ādas infekcijas, kas ziņotas kā nopietnas nevēlamas blakusparādības, krūts un prostatas vēža pētījumos novēroja vienādi bieži kā placebo (0,6%, 5 pacientiem no 845), tā denosumabu (0,6%, 5 pacientiem no 860) terapijas grupā.

*Žokļa osteonekroze*

Klīniskos pētījumos pacientiem ar osteoporozi un krūts vai prostatas vēzi, kuriem veikta hormonu ablācija, par ŽON ziņots reti – 16 pacientiem no kopumā 23 148 pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Trīspadsmit no šiem ŽON gadījumiem radās sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi III fāzes klīniskā pētījuma pagarinājuma laikā pēc ārstēšanas ar denosumabu laikā līdz 10 gadiem. ŽON sastopamība pēc 3 gadu ārstēšanas ar denosumabu bija 0,04%, pēc 5 gadu ārstēšanas ‑ 0,06% un pēc 10 gadu ārstēšanas ‑ 0,44%. ŽON risks paaugstinās līdz ar denosumaba iedarbības ilgumu.

*Netipiski augšstilba kaula lūzumi*

Osteoporozes klīnisko pētījumu programmā reti ziņots par ar denosumaba ārstētu pacientu netipiskiem augšstilba kaula lūzumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

*Divertikulīts*

Vienā III fāzes placebo kontrolētā klīniskā pētījumā pacientiem ar prostatas vēzi, kuri saņēma androgēnu deprivācijas terapiju (ADT), novēroja nevienmērību divertikulīta gadījumu biežumā (1,2% denosumaba grupā, 0% placebo grupā). Divertikulīta sastopamības biežums bija salīdzināms starp terapijas grupu, kurā bija sievietes pēcmenopauzes periodā vai vīrieši ar osteoporozi, un terapijas grupu, kurā sievietes saņēma aromatāzes inhibitoru terapiju saistībā ar nemetastātisku krūts dziedzera vēzi.

*Ar zālēm saistītās paaugstinātas jutības reakcijas*

Pacientiem, kam lietoja denosumabu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par retiem ar zālēm saistītiem paaugstinātas jutības gadījumiem, tostarp izsitumiem, nātreni, sejas pietūkumu, apsārtumu un anafilaktiskām reakcijām.

*Skeleta‑muskuļu sāpes*

Pacientiem, kam lietoja denosumabu, pēcreģistrācijas periodā ziņots par skeleta‑muskuļu sāpēm, tai skaitā smagiem gadījumiem. Klīniskajos pētījumos skeleta‑muskuļu sāpes denosumaba un placebo grupās bija ļoti biežas. Skeleta‑muskuļu sāpes, kuru dēļ bija jāpārtrauc pētījuma ārstēšana, bija retākas.

*Zāļu izraisīti lihenoīdi izsitumi*

Pēcreģistrācijas periodā pacientiem ziņots par zāļu izraisītiem lihenoīdiem izsitumiem (piemēram, par *lichen planus* līdzīgām reakcijām).

Citas īpašās pacientu grupas

*Pediatriskā populācija*

Jubbonti nedrīkst lietot pediatriskajiem pacientiem (vecums < 18 gadi). Ir ziņots par nopietniem hiperkalciēmijas gadījumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Daži gadījumi klīniskajā pētījumā komplicējās ar akūtu nieru bojājumu.

*Nieru darbības traucējumi*

Klīniskos pētījumos pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min) vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, bija lielāks hipokalciēmijas rašanās risks, ja viņiem papildus netika parakstīts kalcijs. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai pacientiem, kuriem tiek veikta dialīze, svarīgi ir saņemt atbilstošu kalcija un D vitamīna daudzumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](https://protect.checkpoint.com/v2/___https%3A//www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjM2YzU2NGYzZDY3YTBmNjk0ZWUwYmQ1YTE4OTZmYjc4OjY6ZGY1MTo5NzllZDhiY2JlZDk2OTVmYTVlYjk4NzM4NzFhMWIyOGU1ZWZlOGExY2FiNWM4ZDY1NDczNGVhZjg2ZjdjYTU1OnA6VA)minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

**4.9. Pārdozēšana**

Klīniskos pētījumos netika iegūta pieredze par pārdozēšanu. Klīniskos pētījumos, lietojot denosumabu devās līdz 180 mg ik pēc 4 nedēļām (kumulatīvā deva līdz 1080 mg 6 mēnešu laikā), netika novērotas papildu nevēlamas blakusparādības.

**5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

**5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles kaulu slimību ārstēšanai – citas kaulu struktūru un mineralizāciju ietekmējošas zāles, ATĶ kods: M05BX04

Jubbonti ir līdzīgas bioloģiskas izcelsmes zāles. Sīkāka informācija ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

Darbības mehānisms

Denosumabs ir cilvēku monoklonāla antiviela (IgG2), kas mērķē un saistās ar augstu afinitāti un specifiskumu pie RANKL, novēršot šī RANK receptora aktivizēšanos uz osteoklastu prekursoru un osteoklastu virsmas. Novēršot RANKL/RANK mijiedarbību, tiek inhibēta osteoklastu veidošanās, darbība un dzīvildze, tādejādi samazinot kaulu rezorbciju gan kortikālajos, gan trabekulārajos kaulos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Terapija ar denosumabu strauji samazināja kaulu vielmaiņas procesa ātrumu, sasniedzot maksimālu kaulu rezorbcijas marķiera ‑ 1. tipa C‑telopeptīda (CTX) samazināšanos serumā (samazināšanās par 85%) uz 3 dienām, saglabājot samazināšanos visā dozēšanas intervālā. Katra dozēšanas intervāla beigās CTX samazināšanās bija daļēji vājinājusies no maksimālās samazināšanās ≥ 87% līdz apmēram ≥ 45% (robežās no 45‑80%), kas norāda par denosumaba iedarbības atgriezeniskumu attiecībā uz kaulu remodulēšanos pēc tā līmeņa samazināšanās serumā. Šo iedarbību var uzturēt, lietojot terapiju ilgstoši. Kaulu vielmaiņas marķieri pēc pēdējās devas pirmsterapijas līmeni parasti sasniedza 9 mēnešu laikā. Atsākot terapiju pēc kāda laika, denosumaba izraisītā CTX samazināšanās bija līdzīga tai, kādu novēroja pacientiem, kuri denosumaba terapiju uzsāka pirmo reizi.

Imunogenitāte

Ārstējot ar denosumabu, var izstrādāties antivielas pret denosumabu. Nav novērota antivielu izstrādes korelācija ar farmakokinētiku, klīnisko atbildes reakciju vai nevēlamo notikumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums sievietēm ar osteoporozi pēcmenopauzes periodā

Denosumaba efektivitāte un drošums, lietojot to vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 3 gadus, tika pētīts sievietēm pēcmenopauzes periodā (7808 sievietes vecumā no 60‑91 gadam, no kurām 23,6% pārsvarā bija vertebrāli lūzumi), kurām mugurkaula jostas daļas skriemeļu vai visas gūžas sākotnējā kaulu minerālā blīvuma (KMB) T‑rādītājs bija no ‑2,5 līdz ‑4,0, bet vidējā absolūtā 10 gadu lūzumu varbūtība lielajiem osteoporotiskajiem lūzumiem bija 18,60% (deciles: 7,9‑32,4%) un gūžas kaula lūzumiem 7,22% (deciles: 1,4‑14,9%). Sievietes ar citām slimībām vai terapiju, kas var ietekmēt kaulus, no šī pētījuma tika izslēgtas. Sievietes dienā papildus saņēma kalciju (vismaz 1000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

*Ietekme uz vertebrālajiem lūzumiem*

Denosumabs ievērojami samazināja jaunu vertebrālu lūzumu risku pēc 1, 2 un 3 gadiem (p < 0,0001) (skatīt 2. tabulu).

**2. tabula. Denosumaba ietekme uz jaunu vertebrālu lūzumu risku**

|   | Sieviešu ar lūzumu attiecība (%) | Absolūtā riska samazināšanās (%) (95% TI)  | Relatīvā riska samazināšanās (%) (95% TI)  |
| --- | --- | --- | --- |
| Placebo n = 3906 | Denosumabs n = 3902 |
| 0‑1 gadi | 2,2 | 0,9 | 1,4 (0,8; 1,9)  | 61 (42, 74)\*\*  |
| 0‑2 gadi | 5,0 | 1,4 | 3,5 (2,7; 4,3)  | 71 (61, 79)\*\*  |
| 0‑3 gadi | 7,2 | 2,3 | 4,8 (3,9; 5,8)  | 68 (59, 74)\*  |

\*p < 0,0001, \*\*p < 0,0001 – pētnieciskā analīze

*Ietekme uz gūžas kaula lūzumiem*

Denosumaba terapija uzrādīja gūžas kaula lūzumu relatīvā riska samazināšanos par 40% (0,5% absolūtā riska samazināšanās) 3 gadu laikā (p < 0,05). Gūžas kaula lūzumu sastopamības biežums pēc 3 gadiem bija 1,2% placebo grupā, salīdzinot ar 0,7% denosumaba terapijas grupā.

*Post‑hoc* analīzē sievietēm > 75 gadiem, lietojot denosumabu, tika konstatēta 62% relatīvā riska samazināšanās (1,4% absolūtā riska samazināšanās, p < 0,01).

*Ietekme uz visiem klīniskiem lūzumiem*

Denosumabs būtiski samazināja visu lūzumu tipu/grupu lūzumus (skatīt 3. tabulu).

**3. tabula. Denosumaba ietekme uz klīnisko lūzumu risku 3 gados**

|  | Sieviešu ar lūzumu attiecība (%)+ | Absolūtā riska samazināšanās (%)(95% TI)  | Relatīvā riska samazināšanās (%)(95% TI)  |
| --- | --- | --- | --- |
| Placebo n = 3906 | Denosumabs n = 3902 |
| Jebkurš klīnisks lūzums1 | 10,2 | 7,2 | 2,9 (1,6; 4,2)  | 30 (19, 41)\*\*\*  |
| Klīniski vertebrāli lūzumi  | 2,6 | 0,8 | 1,8 (1,2; 2,4)  | 69 (53, 80)\*\*\*  |
| Nevertebrāli lūzumi2 | 8,0 | 6,5 | 1,5 (0,3; 2,7)  | 20 (5, 33)\*\*  |
| Lieli nevertebrāli lūzumi3 | 6,4 | 5,2 | 1,2 (0,1; 2,2)  | 20 (3, 34)\*  |
| Lieli osteoporotiski lūzumi4 | 8,0 | 5,3 | 2,7 (1,6; 3,9)  | 35 (22, 45)\*\*\*  |

\*p ≤ 0,05, \*\*p = 0,0106 *(daudzkārtējā korelācijā iekļautais sekundārais mērķa kritērijs),* \*\*\*p ≤ 0,0001

+ Notikumu biežums pamatojoties uz Kaplāna‑Meijera novērtējumu pēc 3 gadiem.

1 Iekļauti klīniski vertebrāli un nevertebrāli lūzumi.

2 Izslēgti mugurkaula, galvaskausa, sejas, apakšžokļa, metakarpālie un roku, kāju pirkstu falangu lūzumi.

3 Iekļauti iegurņa, distāli augšstilba kaula, proksimāli lielā lielakaula, ribu, proksimālie pleca kaula, apakšdelma kaula un gūžas kaula lūzumi.

4 Iekļauti klīniski vertebrāli, gūžas kaula, apakšdelma un pleca kaula lūzumi, kas definēti atbilstoši PVO kritērijiem.

Sievietēm ar sākotnējo augšstilba kaula kakliņa KMB ≤ ‑2,5, denosumaba terapija samazināja nevertebrālu lūzumu risku (35% relatīvā riska samazināšanās, 4,1% absolūtā riska samazināšanās, p < 0,001, pētnieciskā analīze).

Lietojot denosumabu, 3 gadu laikā konsekventi samazinājās jaunu vertebrālu lūzumu, gūžas kaula lūzumu un nevertebrālu lūzumu sastopamība, neskatoties uz 10 gadu sākotnējo lūzumu risku.

*Ietekme uz kaulu minerālo blīvumu*

Denosumaba terapija pēc 1, 2 un 3 gadiem būtiski paaugstināja KMB visās mērītajās klīniskajās vietās, salīdzinot ar placebo. Denosumabs 3 gados paaugstināja KMB mugurkaula jostas daļas skriemeļos par 9,2%, visā gūžā par 6,0%, augšstilba kaula kakliņā par 4,8%, gūžas kaula trohanterā par 7,9%, spieķa kaula distālajā trešdaļā par 3,5% un skeletā kopumā par 4,1% (visam p < 0,0001).

Klīniskos pētījumos, kuros novērtēja denosumaba terapijas pārtraukšanas ietekmi, KMB atgriezās apmēram tādā līmenī, kāds tas bija pirms terapijas uzsākšanas un 18 mēnešus pēc pēdējās devas saglabājās virs līmeņa, kādu novēroja ar placebo. Šie dati liecina, ka nepieciešama ilgstoša terapija ar denosumabu, lai uzturētu zāļu iedarbību. No jauna atsākot terapiju ar denosumabu, KMB pieaugums ir līdzīgs tam, kādu novēroja, denosumabu lietojot pirmoreiz.

*Atklāts pagarināts pētījums par osteoporozes ārstēšanu pēcmenopauzes periodā*

Lai novērtētu denosumaba drošumu un efektivitāti ilgtermiņā, 7 gadus ilgā starptautiskā daudzcentru atklātā vienas grupas pagarinātā pētījumā piekrita piedalīties kopumā 4550 sievietes (2343 denosumabs un 2207 placebo), kas iepriekš aprakstītajā pivotālajā pētījumā izlaida ne vairāk kā vienu devu pētāmo zāļu un veica pētījuma apmeklējumu 36. mēnesī. Pagarinātajā pētījumā visām sievietēm bija jāsaņem 60 mg denosumaba ik pēc 6 mēnešiem, kā arī katru dienu kalcijs (vismaz 1 g) un D vitamīns (vismaz 400 SV).

Kopumā 2626 (58% sieviešu, kas bija iekļautas pagarinātajā pētījumā, t.i., 34% no pivotālā pētījumā iekļautajām sievietēm) pabeidza pagarināto pētījumu.

Pacientiem, kurus ar denosumabu ārstēja līdz 10 gadiem, KMB palielinājās no galvenā pētījuma sākuma vērtības par 21,7% mugurkaula jostas daļas skriemeļos, 9,2% visā gūžā, 9,0% augšstilba kaula kakliņā, 13,0% trohanterā un par 2,8% spieķa kaula distālajā trešdaļā. Pacientiem, kurus ārstēja 10 gadus, vidējais mugurkaula jostas daļas skriemeļa KMB T‑rādītājs pētījuma beigās bija −1,3.

Lūzumu sastopamība tika vērtēta kā drošuma mērķa kritērijs, bet lūzumu profilakses efektivitāti nevar novērtēt, lielā pārtraukšanas skaita un atklātā pētījuma plāna dēļ. Pacientiem, kam ārstēšanu ar denosumabu turpināja 10 gadus (n = 1278), jaunu vertebrālu un nevertebrālu lūzumu kumulatīvā sastopamība bija attiecīgi apmēram 6,8% un 13,1%. Pacientiem. kuri kāda iemesla dēļ nepabeidza pētījumu, bija lielāki ar ārstēšanu saistītu lūzumu rādītāji.

Pagarinātā pētījuma laikā radās trīspadsmit atzīti žokļa osteonekrozes (ŽON) gadījumi un divi atzīti netipiski augšstilba kaula lūzumi.

Klīniskā efektivitāte un drošums vīriešiem ar osteoporozi

Denosumaba efektivitāte un drošums, lietojot vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 1 gadu, tika pētīts 242 vīriešiem vecumā no 31‑84 gadiem. No pētījuma tika izslēgti pacienti ar aprēķināto glomerulu filtrācijas ātrumu (EAFR) < 30 ml/min/1,73 m2. Visi vīrieši katru dienu saņēma kalcija (vismaz 1000 mg) un D vitamīna (vismaz 800 SV) papildterapiju.

Primārais efektivitātes mainīgais bija procentuālās izmaiņas jostas daļas mugurkaula skriemeļu KMB; efektivitāte attiecībā uz lūzumu netika vērtēta. Pēc 12 mēnešiem denosumabs būtiski palielināja KMB visās klīniski vērtētajās vietās salīdzinājumā ar placebo: 4,8% jostas daļas mugurkaula skriemeļos, 2,0% visā gūžā, 2,2% augšstilba kaula kakliņā, 2,3% gūžas grozītājā un 0,9% spieķa kaula distālā trešdaļā (visi p < 0,05). Pēc 1 gada denosumabs palielināja jostas daļas mugurkaula skriemeļu KMB, salīdzinot ar sākotnējo, 94,7% vīriešu. Pēc 6 mēnešiem novēroja nozīmīgu KMB palielināšanos jostas daļas mugurkaula skriemeļos, visā gūžā, augšstilba kaula kakliņā un gūžas grozītājā (p <0,0001).

Kaulu histoloģija sievietēm pēcmenopauzes periodā un vīriešiem ar osteoporozi

Kaulu histoloģiju noteica 62 sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi vai ar mazu kaulaudu masu, kurām osteoporoze nekad nebija ārstēta vai kuras pārgāja no iepriekšējas alendronāta terapijas uz denosumabu un turpināja to 1‑3 gadus. Pagarinātā pētījuma sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi kaulu biopsijas apakšpētījumā piedalījās piecdesmit deviņas sievietes 24. mēnesī (n = 41) un/vai 84. mēnesī (n = 22). Kaulu histoloģija tika novērtēta arī 17 vīriešiem ar osteoporozi pēc 1 gada ārstēšanas ar denosumabu. Kaulu biopsijas rezultāti uzrādīja normālu kaula struktūru un kvalitāti bez liecībām par mineralizācijas defektiem, izlocītu kaulu vai kaulu smadzeņu fibrozi. Histomorfometrijas atrades pagarinātā pētījumā sievietēm pēcmenopauzes periodā ar osteoporozi liecināja, ka denosumaba antirezorbtīvā iedarbība, mērīta ar aktivācijas biežumu un kaulu veidošanās ātrumu, laika gaitā saglabājās.

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar kaulaudu zudumu, kas saistīts ar androgēnu deprivāciju

Denosumaba drošums un efektivitāte, lietojot to vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem 3 gadus, tika pētīts ADT saņēmušiem vīriešiem ar histoloģiski apstiprinātu nemetastātisku prostatas vēzi (1468 vīrieši vecumā no 48‑97 gadiem), kuriem bija paaugstināts lūzumu risks (definēts kā > 70 gadi vai < 70 gadi un mugurkaula jostas daļas skriemeļu, visas gūžas vai augšstilba kaula kakliņa KMB T‑rādītājs < ‑1,0, vai osteoporotiski lūzumi). Visi vīrieši katru dienu papildus saņēma kalciju (vismaz 1000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Denosumabs, salīdzinot ar placebo, pēc 3 gadiem ievērojami paaugstināja KMB mērītajās klīniskajās vietās: par 7,9% mugurkaula jostas daļas skriemeļos, par 5,7% visā gūžā, par 4,9% augšstilba kaula kakliņā, par 6,9% gūžas kaula trohanterā, par 6,9% spieķa kaula distālajā trešdaļā un par 4,7% visā skeletā (visam p < 0,0001). Prospektīvi plānotā pētnieciskā analīzē tika konstatēts būtisks KMB pieaugums mugurkaula jostas daļas skriemeļos, visā gūžā, augšstilba kaula kakliņā un augšstilba kaula trohanterā jau 1 mēnesi pēc sākuma devas ievadīšanas.

Denosumaba terapija uzrādīja ievērojamu jaunu vertebrālu lūzumu relatīvā riska samazināšanos: par 85% (1,6% absolūtā riska samazināšanās) pēc 1 gada, par 69% (2,2% absolūtā riska samazināšanās) pēc 2 gadiem un par 62% (2,4% absolūtā riska samazināšanās) pēc 3 gadiem (visam p < 0,01).

Klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar kaulaudu zudumu, kas saistīts ar adjuvantu aromatāzes inhibitoru terapiju

Denosumaba efektivitātes un drošuma pētījumi, lietojot to reizi 6 mēnešos 2 gadus, tika veikti sievietēm ar nemetastātisku krūts vēzi (252 sievietes vecumā no 35–84 gadiem), kurām sākotnējais KMB T‑rādītājs mugurkaula jostas daļas skriemeļos, visā gūžā vai augšstilba kaula kakliņā bija no –1,0 līdz –2,5. Visas sievietes katru dienu papildus saņēma kalciju (vismaz 1000 mg) un D vitamīnu (vismaz 400 SV).

Primārais efektivitātes mainīgais bija procentuālās izmaiņas jostas daļas mugurkaula skriemeļu KMB; efektivitāte attiecībā uz lūzumu netika vērtēta. Denosumaba terapija pēc 2 gadiem būtiski paaugstināja KMB visās mērītajās klīniskajās vietās, salīdzinot ar placebo: par 7,6% mugurkaula jostas daļas skriemeļos, par 4,7% visā gūžā, par 3,6% augšstilba kaula kakliņā, par 5,9% gūžas kaula trohanterā, par 6,1% spieķa kaula distālajā trešdaļā un par 4,2% visā skeletā (visam p < 0,0001).

Ar sistēmisku glikokortikoīdu terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšana

Denosumaba efektivitāte un drošums, iekšķīgi lietojot ≥ 7,5 mg prednizona (vai līdzvērtīgu zāļu) dienas devu, tika pētīts 795 pacientiem (70% sieviešu un 30% vīriešu) vecumā no 20 līdz 94 gadiem.

Tika pētītas 2 pacientu apakšgrupas: glikokortikoīdu turpināšana (≥ 7,5 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā ≥ 3 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā; n = 505) un glikokortikoīdu uzsākšana (≥ 7,5 mg prednizona vai līdzvērtīgu zāļu dienā < 3 mēnešus pirms iesaistīšanās pētījumā; n = 290). Pacienti tika randomizēti (1:1), lai saņemtu 60 mg denosumaba ar zemādas injekciju reizi 6 mēnešos vai 5 mg iekšķīgi lietojamu rizedronātu reizi dienā (aktīvā kontrole) 2 gadus. Pacienti katru dienu papildus saņēma kalciju (vismaz 1000 mg) un D vitamīnu (vismaz 800 SV).

*Ietekme uz kaulu minerālo blīvumu (KMB)*

Apakšgrupā, kas turpināja glikokortikoīdu lietošanu, lietojot denosumabu, bija lielāks mugurkaula jostas daļas KMB pieaugums, salīdzinot ar rizedronātu, pēc 1 gada (denosumabs 3,6%, rizedronāts 2,0%; p < 0,001) un pēc 2 gadiem (denosumabs 4,5%, rizedronāts 2,2%; p < 0,001). Apakšgrupā, kas uzsāka glikokortikoīdu lietošanu, lietojot denosumabu, bija lielāks mugurkaula jostas daļas KMB pieaugums, salīdzinot ar rizedronātu, pēc 1 gada (denosumabs 3,1%, rizedronāts 0,8%; p < 0,001) un pēc 2 gadiem (denosumabs 4,6%, rizedronāts 1,5%; p < 0,001).

Turklāt salīdzinājumā ar rizedronātu, lietojot denosumabu, bija ievērojami lielāks vidējais procentuālais KMB pieaugums visā gūžā, augšstilba kaula kakliņā un augšstilba kaula trohanterā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pētījumā netika novērota atšķirība saistībā ar lūzumiem. Pēc 1 gada jaunu radioloģiski apstiprinātu vertebrālu lūzumu sastopamība bija 2,7% (denosumabam), salīdzinot ar 3,2% (rizedronātam). Nevertebrālu lūzumu sastopamība pacientiem bija 4,3% (denosumabam), salīdzinot ar 2,5% (rizedronātam). Pēc 2 gadiem attiecīgie rādītāji jauniem radioloģiski apstiprinātiem vertebrāliem lūzumiem bija 4,1%, salīdzinot ar 5,8%, un nevertebrāliem lūzumiem tie bija 5,3%, salīdzinot ar 3,8%. Lielākā daļa lūzumu bija apakšgrupā, kurā turpināja glikokortikoīdu lietošanu.

Pediatriskā populācija

Tika veikts vienas grupas 3. fāzes pētījums, kurā tika novērtēta efektivitāte, drošums un farmakokinētika 2–17 gadus veciem bērniem ar *osteogenesis imperfecta*; 52,3% pacientu bija vīriešu dzimuma, 88,2% pacientu bija baltās rases pārstāvji. Kopumā 153 pacienti sākotnēji subkutāni (s.c.) ik pēc 6 mēnešiem 36 mēnešu periodā saņēma denosumabu 1 mg/kg līdz maksimāli 60 mg. Sešdesmit pacienti pārgāja uz devas saņemšanu ik pēc 3 mēnešiem.

12. mēnesī pēc devu saņemšanas ik pēc 3 mēnešiem mazāko kvadrātu (MK) vidējās vērtības (standartkļūda, SK) izmaiņas mugurkaula jostas daļas KMB Z rādītājam salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību bija 1,01 (0,12).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības, par kurām tika ziņots, saņemot devas ik pēc 6 mēnešiem, bija artralģija (45,8%), sāpes ekstremitātēs (37,9%), krika (32,7%) un hiperkalciūrija (32,0%). Tika ziņots par hiperkalciēmiju, saņemot devas ik pēc 6 mēnešiem (19%) un ik pēc 3 mēnešiem (36,7%). Tika ziņots par nopietnām nevēlamām blakusparādībām — hiperkalciēmiju (13,3%), saņemot devas ik pēc 3 mēnešiem.

Pagarinājuma pētījumā (n = 75) tika novērotas nopietnas nevēlamās blakusparādības — hiperkalciēmija (18,5%), saņemot devas ik pēc 3 mēnešiem.

Pētījumi tika priekšlaikus pārtraukti, jo radās dzīvību apdraudoši stāvokļi un bija nepieciešama hospitalizācija hiperkalciēmijas dēļ (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus atsauces zālēm, kas satur denosumabu vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās ar dzimumhormonu ablācijas terapiju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšanā, un osteoporozes ārstēšanā pediatriskās populācijas apakšgrupās līdz 2 gadu vecumam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

Uzsūkšanās

Pēc subkutānas 1,0 mg/kg devas ievadīšanas, kas aptuveni atbilst apstiprinātajai devai 60 mg, iedarbība, pamatojoties uz AUC (laukums zem līknes), bija 78%, salīdzinot ar tādas pašas devas ievadīšanu intravenozi. Pēc 60 mg subkutānas devas ievadīšanas maksimālā denosumaba koncentrācija serumā (Cmax) 6 µg/ml (robežas no 1‑17 µg/ml) tika sasniegta 10 dienās (robežās no 2‑28 dienām).

Biotransformācija

Denosumabs sastāv tikai no aminoskābēm un ogļhidrātiem kā dabīgais imunoglobulīns, un maz ticams, ka tā eliminācija noritēs caur aknu metabolisko mehānismu. Sagaidāms, ka denosumaba metabolisms un eliminācija ies pa imunoglobulīna klīrensa ceļu, kā rezultātā tas sadalīsies par nelieliem peptīdiem un atsevišķām aminoskābēm.

Eliminācija

Pēc Cmax sasniegšanas koncentrācija serumā pazeminājās ar eliminācijas pusperiodu 26 dienas (robežās no 6‑52 dienām) 3 mēnešos (robežās no 1,5‑4,5 mēnešiem). Piecdesmit trīs procentiem (53%) pacientu 6 mēnešus pēc devas ievadīšanas denosumabs serumā bija nenosakāmā daudzumā.

Pēc daudzām subkutānām 60 mg devām, ko ievadīja vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem, nenovēroja denosumaba uzkrāšanos vai izmaiņas tā farmakokinētikā šajā laikā. Denosumaba farmakokinētiku neietekmēja saistošo antivielu veidošanās pret denosumabu, un tā bija līdzīga vīriešiem un sievietēm.

Vecums (28‑87 gadi), rase un slimība (maza kaulu masa vai osteoporoze; prostatas vai krūts vēzis) būtiski neietekmēja denosumaba farmakokinētiku.

Pamatojoties uz AUC un Cmax, tika novērota saistība starp lielāku ķermeņa masu un mazāku iedarbību. Tomēr šī saistība nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu, jo farmakodinamiskā iedarbība, pamatojoties uz kaulu vielmaiņas marķieriem un KMB pieaugumu, bija konsekventa plašā ķermeņa masas diapozonā.

Linearitāte/nelinearitāte

Devu diapazona pētījumā denosumabs uzrādīja nelineāru, no devas atkarīgu farmakokinētiku ar zemāku klīrensu pie augstām devām vai koncentrācijām, bet apmēram proporcionālu devas iedarbības palielināšanos, lietojot 60 mg un lielākas devas.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumā 55 pacientiem, kuriem bija dažādas smaguma pakāpes nieru darbības traucējumi, tai skaitā hemodialīzes pacientiem, šo traucējumu smaguma pakāpe neietekmēja denosumaba farmakokinētiku.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem specifiski pētījumi nav veikti. Kopumā monoklonālo antivielu eliminācija nenotiek caur aknu metabolisko mehānismu. Nav sagaidāms, ka denosumaba farmakokinētiku ietekmēs aknu darbības traucējumi.

Pediatriskā populācija

Jubbonti nedrīkst lietot pediatriskai populācijai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

3. fāzes pētījumā pediatriskiem pacientiem ar *osteogenesis imperfecta* (n = 153) maksimālā denosumaba koncentrācija serumā visām vecuma grupām tika novērota 10. dienā. Saņemot devas ik pēc 3 mēnešiem un ik pēc 6 mēnešiem, tika novērots, ka vidējā denosumaba koncentrācija serumā tieši pirms nākamās devas saņemšanas bija augstāka bērniem vecumā no 11 līdz 17 gadiem, bet bērniem vecumā no 2 līdz 6 gadiem bija zemākā vidējā koncentrācija tieši pirms nākamās devas saņemšanas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Vienreizējas devas un atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem denosumaba lietošanai devās, kas izraisa 100 līdz 150 reizes lielāku sistēmisko iedarbību nekā ieteiktā deva cilvēkam, nebija ietekmes uz sirds un asinsvadu sistēmas fizioloģiju, vīriešu un sieviešu auglību, kā arī neizraisīja specifisku mērķa orgānu toksicitāti.

Lai izpētītu denosumaba iespējamo genotoksicitāti, standarttesti netika izvērtēti, jo tādi pētījumi šai molekulai nav būtiski. Tomēr, ņemot vērā tā īpašības, maz ticams, ka denosumabam būtu jebkāds genotoksicitātes potenciāls.

Ilgtermiņa pētījumos ar dzīvniekiem denosumaba kancerogēnais potenciāls netika vērtēts.

Preklīniskajos pētījumos, kas veikti ar „*knockout*” pelēm, kurām atslēgts RANK vai RANKL, novēroja limfmezglu attīstības traucējumus augļiem. Tāpat „*knockout*” pelēm, kurām atslēgts RANK vai RANKL, piena dziedzeru nobriešanas (daiviņu – alveolāro dziedzeru attīstības grūtniecības laikā) kavēšanas dēļ novēroja laktācijas trūkumu.

Pētījumā *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem denosumaba ievadīšana laikā, kas līdzvērtīgs grūsnības pirmajam trimestrim, devās, kas 99 reizes (60 mg ik pēc 6 mēnešiem) pārsniedza cilvēka devas iedarbību pēc AUC, neliecināja par maternālo toksicitāti vai kaitējumu auglim. Šajā pētījumā augļa limfmezgli netika izmeklēti.

Citā pētījumā *Macaca fascicularis* sugas pērtiķiem, kam visā grūsnības laikā ievadīja denosumabu devās, kas 119 reizes (60 mg ik pēc 6 mēnešiem) pārsniedza cilvēka devas iedarbību pēc AUC, palielinājās nedzīvi dzimušo mazuļu skaits un pēcdzemdību mirstība; patoloģiska kaulu augšana izraisīja samazinātu kaulu stiprību, samazinātu hematopoēzi un nelīdzenus zobus; nebija perifēro limfmezglu; un samazinājās jaundzimušo augšana. Reproduktīvajai iedarbībai netika noteikts nenovērotās nelabvēlīgās iedarbības līmenis. 6 mēnešus pēc dzimšanas ar kauliem saistītās izmaiņas uzlabojās, un nebija ietekmes uz zobu šķilšanos. Tomēr ietekme uz limfmezgliem un zobu nelīdzenumu saglabājās, un vienam dzīvniekam novēroja minimālu līdz vidēju vairāku audu mineralizēšanos (saistība ar ārstēšanu neskaidra). Nebija pierādījumu par kaitējumu mātei pirms dzemdībām; nevēlama ietekme uz māti dzemdību laikā bija reta. Mātes piena dziedzeru attīstība bija normāla.

Preklīniskajos kaulu kvalitātes pētījumos ar pērtiķiem, lietojot denosumabu ilgstoši, kaulu vielmaiņas samazināšanās bija saistīta ar kaulu stipruma uzlabošanos un normālu kaula histoloģiju. Pērtiķiem pēc ovarektomijas, kuri terapijā saņēma denosumabu, pārejoši pazeminājās kalcija līmenis serumā un pārejoši paaugstinājās paratireoīdā hormona līmenis serumā.

Peļu tēviņiem ar gēnu inženierijas metodi iekļautu huRANKL („*knock‑in*” peles), kuri tika pakļauti transkortikālam lūzumam, denosumabs aizkavēja skrimšļa pārvietošanos un kaula rētas remodulēšanos, salīdzinot ar kontroles grupu, bet tam nebija nelabvēlīgas ietekmes uz kaula biomehānisko stiprību.

„*Knockout*” pelēm (skatīt 4.6. apakšpunktu), kurām atslēgts RANK vai RANKL, konstatēja samazinātu ķermeņa svaru, samazinātu kaulu augšanu un zobu šķilšanās iztrūkumu. Neonatālā vecuma žurkām, inhibējot RANKL (denosumaba terapijas mērķa vieta) ar osteoprotegerīna un Fc (OPG‑Fc) savienojuma devām, tika nomākta kaulu augšana un zobu šķilšanās. Šīs pārmaiņas bija daļēji atgriezeniskas modelī, kur dozēšana ar RANKL inhibitoriem tika pārtraukta. Pusaugu vecuma primātiem, kuriem lietoja denosumabu devās, kas 27 un 150 reizes (10 un 50 mg/kg deva) pārsniedza klīnisko iedarbību, bija patoloģiskas augšanas plātnītes. Tādēļ denosumaba terapija var traucēt kaulu augšanu bērniem ar atvērtām augšanas plātnītēm un kavēt zobu šķilšanos.

**6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

**6.1. Palīgvielu saraksts**

Ledus etiķskābe\*

Sorbīts (E420)

Polisorbāts 20

Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)\*

Sālsskābe (pH pielāgošanai)

Ūdens injekcijām

\* Acetāta buferis veidots, sajaucot etiķskābi ar nātrija hidroksīdu

**6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

**6.3. Uzglabāšanas laiks**

3 gadi.

Pēc izņemšanas no ledusskapja Jubbonti var uzglabāt istabas temperatūrā (līdz 25 °C) līdz 30 dienām ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Tā jāizlieto 30 dienu laikā.

**6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Viens ml šķīduma vienreizējas lietošanas pilnšļircē, kas izgatavota no I klases stikla ar nerūsējoša tērauda 29. izmēra adatu ar adatas aizsargu, gumijas adatas uzgali (termoplastiskais elastomērs), gumijas virzuļa aizbāzni (brombutila gumija) un plastmasas virzuļa stieni.

Iepakojumā viena pilnšļirce ar aizsargu.

**6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

* Pirms ievadīšanas šķīdums ir jāpārbauda. Neinjicēt šķīdumu, ja tas ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.
* Nekratīt.
* Lai izvairītos no diskomforta sajūtas injekcijas vietā, pilnšļircei pirms injekcijas jāsasniedz istabas temperatūra (līdz 25°C) un injekcija jāveic lēnām.
* Injicēt visu pilnšļirces saturu.

Visa instrukcija lietošanai ir sniegta lietošanas instrukcijas 7. punktā “Instrukcija lietošanai”.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

6250 Kundl

Austrija

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1813/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2024. gada 16. maijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē [https://www.ema.europa.eu](https://protect.checkpoint.com/v2/___https%3A//www.ema.europa.eu/___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjM2YzU2NGYzZDY3YTBmNjk0ZWUwYmQ1YTE4OTZmYjc4OjY6MjM4YjpjZDhiYWU1YjQyYTY4MDZiN2Q1MmU5ZGYzNjcyNWZjZTNhZGUxZTFhNWZkM2VjZmFiZDc3MWQ0NGRhNTU0YTU2OnA6VA)[.](https://protect.checkpoint.com/v2/___http%3A//www.ema.europa.eu/___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOmM4YjE4NTIzYmY0OWU3NWU5M2Y0NjFhNmRiYmZjNTg5OjY6ZjI4YjphMjdmNTA5NTYwMzhhMjkyNGQ1ZDYwODQ2NjM5MjllMmU1MWVhOTcxZTBmZTIxYmY4YjZjNzNjYzEzOTgyOGQ1OnA6VA)

**II PIELIKUMS**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

# A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Kolodvorska cesta 27

1234 Menges

Slovēnija

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestr. 10

6336 Langkampfen

Austrija

# B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

# C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

* **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

# D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

* **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

* pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
* ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
* **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina pacienta atgādinājuma kartītes ieviešana attiecībā uz žokļa osteonekrozi.

**III PIELIKUMS**

**MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

# A. MARĶĒJUMA TEKSTS

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**PILNŠĻIRCES KASTĪTE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jubbonti 60 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē

denosumabum

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

1 ml pilnšļirce satur 60 mg denosumaba (60 mg/ml).

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: ledus etiķskābe, sorbīts (E420), sālsskābe, nātrija hidroksīds, polisorbāts 20, ūdens injekcijām.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

šķīdums injekcijām

1 pilnšļirce ar aizsargu.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Nekratīt.

Nelietot, ja blīvslēgi ir bojāti.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

6250 Kundl

Austrija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/24/1813/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Jubbonti

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**

**BLISTERA TEKSTS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Jubbonti 60 mg injekcijām

denosumabum

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITA**

s.c.



**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDAUZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA**

**ŠĻIRCES MARĶĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Jubbonti 60 mg injekcijām

denosumabum

s.c.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

**KALENDĀRA TEKSTS UZ KARTIŅAS (iekļauts iepakojumā)**

Jubbonti 60 mg injekcijām

denosumabum

s.c.

Nākamā injekcija pēc 6 mēnešiem:

Lietojiet Jubbonti tik ilgi, cik ārsts to Jums ir parakstījis.

# B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

**Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

**Jubbonti 60 mg šķīdums injekcijām pilnšļircē**

denosumabum

Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādām novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

* Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
* Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
* Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
* Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
* Ārsts izsniegs Jums pacienta atgādinājuma kartīti, kurā ir apkopota svarīga drošuma informācija, kas Jums jāzina pirms ārstēšanās ar Jubbonti un tās laikā.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Jubbonti un kādam nolūkam to lieto

2. Kas Jums jāzina pirms Jubbonti lietošanas

3. Kā lietot Jubbonti

4. Iespējamās blakusparādības

5. Kā uzglabāt Jubbonti

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

7. Instrukcija lietošanai

**1. Kas ir Jubbonti un kādam nolūkam to lieto**

**Kas ir Jubbonti un kā tā darbojas**

Jubbonti satur denosumabu ‑ proteīnu (monoklonāla antiviela), kas kavē citu proteīnu darbību, lai ārstētu kaulaudu zudumu un osteoporozi. Ārstēšana ar Jubbonti padara kaulus stiprākus un, iespējams, tie mazāk lūzīs.

Kauli ir dzīvi audi, kas visu lauku atjaunojas. Estrogēns palīdz uzturēt kaulus stiprus. Pēc menopauzes estrogēnu līmenis strauji samazinās, kā rezultātā kauli kļūst plānāki un trauslāki. Gala rezultātā tas var izraisīt stāvokli, ko sauc par osteoporozi. Osteoporoze var rasties arī vīriešiem vairāku cēloņu dēļ, ieskaitot novecošanu un/vai vīriešu hormona, testosterona, zemu līmeni. Tā var rasties arī pacientiem, kuri saņem glikokortikosteroīdus. Daudziem pacientiem ar osteoporozi nav simptomu, bet viņiem pastāv kaulu lūzumu risks, galvenokārt mugurkaula, gūžas kaula un plaukstas locītavas.

Ķirurģiskas operācijas vai zāles, kas pārtrauc estrogēna vai testosterona veidošanos (lieto, lai ārstētu pacientus ar krūts vai prostatas vēzi), arī var izraisīt kaulaudu zudumu. Kauli kļūst vājāki un tie daudz vieglāk lūzt.

**Kādā nolūkā lieto Jubbonti**

Jubbonti lieto, lai ārstētu:

* osteoporozi sievietēm pēcmenopauzes vecumā (pēcmenopauzes osteoporozi) un vīriešiem ar paaugstinātu lūzumu (kaulu lūzumu) risku, lai samazinātu mugurkaula, ne-mugurkaula un gūžas kaula lūzumu risku;
* kaulaudu zudumu pacientiem ar prostatas vēzi, kas rodas samazinoties hormonu (testosterona) līmenim pēc ķirurģiskas operācijas vai ārstēšanas ar zālēm.
* kaulaudu zudumu, kas pacientiem ar paaugstinātu lūzuma risku veidojies pēc ilgtermiņa ārstēšanas ar glikokortikoīdiem.

**2. Kas Jums jāzina pirms Jubbonti lietošanas**

**Nelietojiet Jubbonti šādos gadījumos**

* ja Jums ir zems kalcija līmenis asinīs (hipokalciēmija);
* ja Jums ir alerģija pret denosumabu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Jubbonti lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ārstēšanas ar Jubbonti laikā Jums var attīstīties ādas infekcija ar tādiem simptomiem kā pietūkuši, sarkani laukumi uz ādas, visbiežāk kāju lejasdaļā, kas ir karsti un jutīgi (celulīts), un, iespējams, kopā ar drudža simptomiem. Lūdzu, nekavējoties izstāstiet ārstam, ja Jums attīstās kāds no šiem simptomiem.

Ārstēšanas ar Jubbonti laikā Jums papildus jālieto arī kalcijs un D vitamīns. Ārsts to apspriedīs ar Jums.

Jubbonti lietošanas laikā Jums var būt zems kalcija līmenis asinīs. Lūdzu, nekavējoties izstāstiet ārstam, ja pamanāt kādu no šādiem simptomiem: spazmas, muskuļu raustīšanos vai krampjus un/vai nejutīgumu vai tirpšanu roku un kāju pirkstos vai ap muti, un/vai lēkmes, apjukumu vai samaņas zudumu.

Retos gadījumos ir ziņots par izteikti zemu kalcija līmeni asinīs, kura dēļ bija nepieciešama hospitalizācija un radās pat dzīvībai bīstamas reakcijas. Pirms katras devas un pacientiem, kuriem ir nosliece uz hipokalciēmiju, divu nedēļu laikā pēc sākotnējās devas saņemšanas nepieciešams noteikt kalcija līmeni asinīs (veicot asins analīzes).

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši smagi nieru darbības traucējumi, nieru mazspēja vai bijusi nepieciešama hemodialīze, vai lietojat zāles, ko dēvē par glikokortikoīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu), kas var paaugstināt kalcija līmeņa pazemināšanās risku asinīs, ja nelietojat kalcija uztura bagātinātājus.

Problēmas ar muti, zobiem vai žokli

Par blakusparādību, ko sauc par žokļa osteonekrozi (ŽON) (kaulu bojājums žoklī), pacientiem, kas lietoja denosumabu osteoporozes ārstēšanai, tika ziņots reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem). Pacientiem, kurus ārstē ilgstoši, ŽON risks paaugstinās (var skart līdz 1 no 200 cilvēkiem, ja ārstēti 10 gadus). ŽON var rasties arī pēc ārstēšanas pārtraukšanas. Ir svarīgi mēģināt novērst ŽON attīstību, jo tas var būt grūti ārstējams stāvoklis, kas saistīts ar sāpēm. Lai pazeminātu ŽON attīstības risku, ievērojiet tālāk norādītos piesardzības pasākumus.

Pirms ārstēšanas pastāstiet ārstam vai medmāsai (veselības aprūpes speciālistam), ja:

* Jums ir mutes dobuma vai zobu problēmas, piemēram, slikts zobu stāvoklis, smaganu slimība vai plānota zoba ekstrakcija;
* nesaņemat regulāru zobu aprūpi vai ilgu laiku Jums nav veikta zobu pārbaude;
* esat smēķētājs (jo tas var paaugstināt zobu problēmu risku);
* iepriekš esat ārstēts(‑ta) ar bisfosfonātiem (lieto kaulu bojājumu ārstēšanai vai novēršanai);
* lietojat zāles, ko sauc par kortikosteroīdiem (piemēram, prednizolonu vai deksametazonu);
* Jums ir vēzis.

Pirms sākat lietot Jubbonti, ārsts var lūgt Jums pārbaudīt zobus.

Ārstēšanas laikā jāuztur laba mutes higiēna un jāveic regulāra zobu pārbaude. Ja Jums ir zobu protēzes, jāpārliecinās, ka tās pieguļ pareizi. Ja Jums tiek ārstēti zobi vai tiek plānots veikt zobu ķirurģisku operāciju (piemēram, zoba ekstrakciju), informējiet par to ārstu un pastāstiet zobārstam, ka tiekat ārstēts ar Jubbonti.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu un zobārstu, ja Jums rodas jebkādas problēmas ar mutes dobumu vai zobiem, piemēram, vaļīgi zobi, sāpes vai pietūkums, vai nedzīstošas čūlas vai izdalījumi, jo tās var būt ŽON pazīmes.

Netipiski augšstilba kaula lūzumi

Dažiem cilvēkiem ārstēšanas laikā ar denosumabu ir attīstījušies netipiski lūzumi augšstilba kaulā. Sazinieties ar ārstu, ja Jums rodas jaunas vai neparastas sāpes gūžā, cirksnī vai augšstilbā.

**Bērni un pusaudži**

Jubbonti nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem, kas ir jaunāki par 18 gadiem.

**Citas zāles un Jubbonti**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Ir īpaši svarīgi, lai Jūs pastāstītu ārstam, ja tiekat ārstēts ar citām denosumabu saturošām zālēm.

Jūs nedrīkstat lietot Jubbonti kopā ar citām zālēm, kas satur denosumabu.

**Grūtniecība un barošana ar krūti**

Denosumabs nav pārbaudīts grūtniecēm. Svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību. Jubbonti neiesaka lietot grūtniecības laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Jubbonti un vismaz 5 mēnešus pēc ārstēšanas ar Jubbonti jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Ja ārstēšanas ar Jubbonti laikā vai 5 mēnešu laikā pēc tam, kad ir pārtraukta ārstēšana ar Jubbonti, Jums iestājas grūtniecība, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Nav zināms, vai denosumabs izdalās cilvēka pienā. Svarīgi ir pastāstīt ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Ņemot vērā ieguvumu no krūts barošanas bērnam un ieguvumu no Jubbonti lietošanas mātei, ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai pārtraukt lietot Jubbonti.

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

**Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Jubbonti neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

**Jubbonti satur sorbītu**

Šīs zāles satur 47 mg sorbīta katrā mililitrā šķīduma.

**Jubbonti satur nātriju**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā mililitrā šķīduma, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

**3. Kā lietot Jubbonti**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 60 mg pilnšļirce, ko ievada vienu reizi ik pēc 6 mēnešiem kā vienreizēju injekciju zem ādas (subkutāni). Labākās vietas injekcijai ir Jūsu augšstilbu augšējā daļa un vēders. Jūsu aprūpētājs var zāles injicēt arī augšdelmu ārējā virsmā. Iespējamo nākamās injekcijas datumu vaicājiet ārstam. Katrs Jubboni iepakojums satur kalendāra kartīti ar uzlīmi, ko var izmantot, lai saglabātu ierakstu par nākamās injekcijas datumu.

Ārstēšanas ar Jubbonti laikā Jums papildus jālieto arī kalcijs un D vitamīns. Ārsts to apspriedīs ar Jums.

Jūsu ārsts var izlemt, ka vislabāk Jubbonti injekcijas būtu veikt Jums pašam vai Jūsu aprūpētājam. Ārsts vai veselības aprūpes sniedzējs Jums vai Jūsu aprūpētājam parādīs, kā lietot Jubbonti. **Instrukciju par Jubbonti injicēšanu, lūdzu, lasiet 7. punktā “Instrukcija lietošanai”, kas atrodas šīs instrukcijas beigās**.

Nekratīt.

**Ja esat aizmirsis lietot Jubbonti**

Ja Jubbonti deva ir izlaista, injekcija jāveic cik drīz vien iespējams. Turpmāk injekcijas plānojiet ik pēc 6 mēnešiem, skaitot no pēdējās injekcijas datuma.

**Ja pārtraucat lietot Jubbonti**

Lai iegūtu vislabāko guvumu no ārstēšanas lūzumu riska samazināšanai, svarīgi ir lietot Jubbonti tik ilgi, cik ārsts to Jums ir parakstījis. Nepārtrauciet ārstēšanu, nesazinoties ar ārstu.

**4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Retākos gadījumos pacientiem, kas saņem denosumabu, var izveidoties ādas infekcijas (galvenokārt celulīts). **Lūdzu nekavējoties pastāstiet ārstam**, ja ārstēšanas ar Jubbonti laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem: pietūkuši, sarkani laukumi uz ādas, visbiežāk uz apakšstilbiem, kas ir karsti un jutīgi, un iespējams ar drudža simptomiem.

Pacientiem, kuri lieto denosumabu, var attīstīties sāpes mutes dobumā un/vai žoklī, pietūkums vai nedzīstošas čūlas mutes dobumā vai žoklī, izdalījumi, nejutīgums vai smaguma sajūta žoklī vai zobu kustēšanās. Tās var būt kaula bojājuma žoklī (osteonekrozes) pazīmes. Ja ārstēšanas ar Jubbonti laikā vai pēc ārstēšanas pārtraukšanas Jums rodas minētie simptomi, nekavējoties pastāstiet **par to ārstam un zobārstam**.

Pacientiem, kuri lieto Jubbonti, var būt zems kalcija līmenis asinīs (hipokalciēmija); izteikti zema kalcija līmeņa asinīs dēļ var būt nepieciešama hospitalizācija un pat rasties dzīvības apdraudējums. Simptomi ietver spazmas, muskuļu raustīšanos vai krampjus muskuļos un/vai nejutīgumu vai tirpšanu roku un kāju pirkstos vai ap muti, un/vai lēkmes, apjukumu vai samaņas zudumu. Ja kaut kas no minētā attiecas uz Jums, **nekavējoties pastāstiet par to ārstam**. Zems kalcija līmenis asinīs var arī izraisīt sirds ritma izmaiņas, ko sauc par QT intervāla pagarināšanos un ko var redzēt elektrokardiogrammā (EKG).

Pacientiem, kas saņem Jubbonti, reti var rasties netipiski augšstilba kaula lūzumi. **Sazinieties ar savu ārstu**, ja Jums ir jaunas vai neparastas sāpes gūžā, cirksnī vai augšstilbā, jo tās var būt agrīna norāde par iespējamu augšstilba kaula lūzumu.

Pacientiem, kas saņem denosumabu, reti var rasties alerģiskas reakcijas. Simptomi ietver sejas, lūpu, mēles, rīkles vai citu ķermeņa daļu pietūkumu; izsitumus, niezi vai nātreni uz ādas, sēkšanu vai apgrūtinātu elpošanu. **Lūdzu, pastāstiet ārstam**, ja ārstēšanas laikā ar Jubbonti Jums attīstās kāds no šiem simptomiem.

**Ļoti biežas blakusparādības** (var skart vairāk nekā 1 cilvēku no 10):

* kaulu, locītavu un/vai muskuļu sāpes, kas dažkārt ir smagas,
* roku un kāju sāpes (sāpes ekstremitātēs).

**Biežas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

* sāpīga urinēšana, bieža urinēšana, asinis urīnā, nespēja saturēt urīnu,
* augšējo elpošanas ceļu infekcija,
* sāpes, notirpums vai nejutīgums, kas iet uz leju pa Jūsu kāju (išiass),
* aizcietējums,
* diskomforta sajūta vēderā,
* izsitumi,
* ādas bojājums ar niezi, apsārtumu un/vai tās sausumu (ekzēma),
* matu izkrišana (alopēcija).

**Retākas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

* drudzis, vemšana, kā arī sāpes vai diskomforta sajūta vēderā (divertikulīts),
* ausu infekcija,
* izsitumi, kas var rasties uz ādas, vai čūlas mutes dobumā (zāļu izraisīti lihenoīdi izsitumi).

**Ļoti retas blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 000 cilvēkiem):

* alerģiska reakcija, kas var radīt asinsvadu, galvenokārt ādas, bojājumus (piemēram, purpursarkani vai brūngani sarkani plankumi, nātrene vai ādas čūlas) (paaugstinātas jutības vaskulīts).

**Nav zināms** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

* konsultējieties ar ārstu, ja Jums ir ausu sāpes, izdalījumi no auss un/vai ausu infekcija. Šīs var būt kaulu bojājuma pazīmes ausī.

**Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](https://protect.checkpoint.com/v2/___https%3A//www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx___.YzJ1Omxpb25icmlkZ2U6YzpvOjM2YzU2NGYzZDY3YTBmNjk0ZWUwYmQ1YTE4OTZmYjc4OjY6ZGY1MTo5NzllZDhiY2JlZDk2OTVmYTVlYjk4NzM4NzFhMWIyOGU1ZWZlOGExY2FiNWM4ZDY1NDczNGVhZjg2ZjdjYTU1OnA6VA)minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

**5. Kā uzglabāt Jubbonti**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt pilnšļirci ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pirms injekcijas pilnšļirci var izņemt no ledusskapja, lai tā sasniegtu istabas temperatūru (līdz 25°C). Tas padarīs injekciju daudz komfortablāku. Kad šļirce tiek izņemta no ledusskapja istabas temperatūras sasniegšanai (līdz 25°C), tā jāizlieto 30 dienu laikā. Detalizēta informācija ir sniegta šīs lietošanas instrukcijas 7. punktā “Instrukcija lietošanai”.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

**6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

**Ko Jubbonti satur**

* Aktīvā viela ir denosumabs. Katra 1 ml pilnšļirce ar aizsargu satur 60 mg denosumaba (60 mg/ml).
* Citas sastāvdaļas ir ledus etiķskābe, sorbīts (E420), polisorbāts 20, nātrija hidroksīds, sālsskābe un ūdens injekcijām.

**Jubbonit ārējais izskats un iepakojums**

Jubbonit ir dzidrs līdz viegli opalascējošs, bezkrāsains līdz viegli iedzeltens vai viegli brūngans šķīdums injekcijām. Jubbonit ir pieejams lietošanai gatavā caurspīdīgā I tipa stikla pilnšļircē ar nerūsējoša tērauda 29. izmēra adatu ar aizsargu, gumijas adatas uzgali (termoplastiskais elastomērs), gumijas virzuļa aizbāzni (brombutila gumija) un plastmasas virzuļa stieni.

Katrā iepakojumā ir viena pilnšļirce ar aizsargu.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

6250 Kundl

Austrija

**Ražotājs**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestr. 10

6336 Langkampfen

Austrija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

|  |  |
| --- | --- |
| België/Belgique/BelgienSandoz nv/saTél/Tel: +32 2 722 97 97 | LietuvaSandoz Pharmaceuticals d.d filialasTel: +370 5 2636 037 |
| БългарияСандоз България КЧТТел.: +359 2 970 47 47 | Luxembourg/LuxemburgSandoz nv/sa (Belgique/Belgien)Tél/Tel: +32 2 722 97 97 |
| Česká republikaSandoz s.r.o.Tel: +420 234 142 222 | MagyarországSandoz Hungária Kft.Tel.: +36 1 430 2890 |
| Danmark/Norge/Ísland/SverigeSandoz A/STlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00 | MaltaSandoz Pharmaceuticals d.d.Tel: +35699644126 |
| DeutschlandHexal AGTel: +49 8024 908 0 | NederlandSandoz B.V.Tel: +31 36 52 41 600 |
| EestiSandoz d.d. Eesti filiaalTel: +372 665 2400 | ÖsterreichSandoz GmbHTel: +43 5338 2000 |
| ΕλλάδαSANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.Τηλ: +30 216 600 5000 | PolskaSandoz Polska Sp. z o.o.Tel.: +48 22 209 70 00 |
| EspañaSandoz Farmacéutica, S.A.Tel: +34 900 456 856 | PortugalSandoz Farmacêutica Lda.Tel: +351 21 000 86 00 |
| FranceSandoz SASTél: +33 1 49 64 48 00 | RomâniaSandoz Pharmaceuticals SRLTel: +40 21 407 51 60 |
| **Hrvatska**Sandoz d.o.o.Tel: +385 1 23 53 111  | SlovenijaSandoz farmacevtska družba d.d.Tel: +386 1 580 29 02 |
| **Ireland**Rowex Ltd.Tel: +353 27 50077 | **Slovenská republika**Sandoz d.d. - organizačná zložkaTel: +421 2 48 200 600 |
| **Italia**Sandoz S.p.A.Tel: +39 02 96541 | **Suomi/Finland**Sandoz A/SPuh/Tel: +358 10 6133 400 |
| **Κύπρος**SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.Τηλ: +30 216 600 5000 | **United Kingdom (Northern Ireland)**Sandoz GmbH (Austria)Tel: +43 5338 2000 |
| **Latvija**Sandoz d.d. Latvia filiāleTel: +371 67 892 006 |  |

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē: [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**7. Instrukcija lietošanai**

“Instrukcijā lietošanai” ir iekļauta informācija par to, kā injicēt Jubbonti.

Ja ārsts nolemj, ka Jūs vai Jūsu aprūpētājs var injicēt jums Jubbonti mājās, nodrošiniet, ka ārsts vai medmāsa parāda Jums vai Jūsu aprūpētājam, kā pirms Jubbonit pilnšļirces lietošanas pirmo reizi sagatavot to un veikt injekciju.

Pirms injicēšanas ar Jubbonit pilnšļirci noteikti izlasiet un izprotiet šo instrukciju lietošanai. Ja Jums ir kādi jautājumi, konsultējieties ar ārstu.



**Svarīga informācija, kas jāzina pirms Jubbonti injicēšanas**

* Jubbonti ir paredzēts tikai subkutānai injekcijai (injicējiet tieši tauku slānī zem ādas).
* **Nelietojiet** pilnšļirci, ja kāds no blīvslēgiem uz ārējā iepakojuma vai plastmasas kastītes blīvējums ir bojāts.
* Nekādā gadījumā **nekratiet** pilnšļirci.
* **Nelietojiet**, ja pilnšļirce ir nomesta uz cietas virmas vai nomesta pēc adatas uzgaļa noņemšanas.
* Pilnšļircei ir aizsargs, kas aktivizējas, lai nosegtu adatu pēc injekcijas pabeigšanas. Aizsargs palīdz novērst saduršanas ar adatu radītās traumas ikvienam, kurš apstrādā pilnšļirci pirms injicēšanas.
* **Esiet uzmanīgs, lai nepieskartos aizsarga spārniem** pirms lietošanas. Tiem pieskaroties, var pārāk ātri aktivizēt aizsargu.
* **Nemēģiniet** atkārtoti lietot vai izjaukt pilnšļirci.
* **Neatvelciet** virzuli.

**Jubbonti uzglabāšana**

* Uzglabājiet ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.
* **Nesasaldēt**.
* Ja nepieciešams, varat uzglabāt pilnšļirci istabas temperatūrā līdz 25 °C līdz 30 dienām.
* Izmetiet pilnšļirci, kas ir uzglabāta istabas temperatūrā ilgāk par 30 dienām.
* Uzglabājiet pilnšļirci oriģinālajā iepakojumā līdz lietošanai, lai pasargātu no gaismas.
* Uzglabājiet bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

|  |
| --- |
| **Sagatavošanās Jubbonti injicēšanai** |

|  |  |
| --- | --- |
| **1. darbība. Atlaidiniet istabas temperatūrā.**Izņemiet iepakojumu ar pilnšļirci no ledusskapja un atstājiet to neatvērtu aptuveni 15 līdz 30 minūtes, lai zāles sasniegtu istabas temperatūru. |  |
| **2. darbība. Sagatavojiet piederumus**Nodrošiniet, ka Jums ir pieejams tālāk norādītais (nav iekļauts iepakojumā).* Spirta salvete
* Vates tampons vai marles spilventiņš
* Tvertne asiem priekšmetiem
* Plāksteris
 | Attēls, kurā ir mājsaimniecības ierīce, ierīce, atkritumu tvertne, trauku mazgāšanas mašīna  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **3. darbība. Izpakojiet** Atveriet plastmasas kastīti, noplēšot pārsegu. Izņemiet pilnšļirci, turot to vidusdaļā, kā redzams attēlā.**Nenoņemiet** adatas uzgali līdz injekcijas sākumam. | Attēls, kurā ir skečs, zīmējums, multfilma, dizains  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **4. darbība. Veiciet drošības pārbaudes**Ieskatieties caur pilnšļirces apskates lodziņu. Šķidrumam iekšpusē ir jābūt dzidram līdz viegli opalascējošam, bezkrāsainam līdz viegli iedzeltenam vai viegli brūnganam. **Nemēģiniet** izvadīt gaisu. * **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķidrums ir duļķains vai satur redzamas daļiņas.
* **Nelietojiet** pilnšļirci, ja šķiet, ka tā ir bojāta vai tai ir noplūde.
* **Nelietojiet** pilnšļirci pēc derīguma termiņa (EXP), kas ir uzdrukāts uz pilnšļirces marķējuma vai iepakojuma.

Visos gadījumos sazinieties ar savu ārstu, medmāsu vai farmaceitu. |  |
| **5. darbība. Izvēlieties injekcijas vietu**Jāinjicē augšstilbu priekšpusē vai vēdera apakšdaļā**, bet ne** 5 cm ap nabu.**Neinjicējiet** ādā, kas ir jutīga, ar zilumiem, sarkana, zvīņaina, sabiezējusi, vai vietās ar rētām vai strijām.Ja aprūpētājs, ārsts vai medmāsa injicē zāles, viņi var arī injicēt rokas augšdelmā.. | Attēls, kurā ir skečs, locītava, balts, zīmējums  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **Jubbonti injicēšana** |
| **6. darbība. Notīriet injicēšanas vietu**Nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.Notīriet izvēlēto injekcijas vietu ar spirta salveti. Ļaujiet tai nožūt pirms injicēšanas.**Nepieskarieties** notīrītajai vietai un **nepūtiet** uz tās pirms injicēšanas. | Attēls, kurā ir skečs, līniju zīmējums, zīmējums, līniju zīmēšana  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **7. darbība. Noņemiet adatas uzgali**Stingri velciet taisnā virzienā, lai noņemtu adatas uzgali no pilnšļirces. Adatas galā var būt redzams šķidruma piliens. Tas ir normāli.**Nelieciet** adatas uzgali atpakaļ. Izmetiet adatas uzgali. | Attēls, kurā ir zīmējums, skečs, ierocis, klipkopa  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **8. darbība. Ieduriet ar adatu**Saudzīgi saspiediet ādu injekcijas vietā un turiet to saspiestu injekcijas laikā. Ar otru roku ieduriet ar adatu ādā aptuveni 45 grādu leņķī.**Nespiediet** virzuli adatas ieduršanas laikā. | Attēls, kurā ir skečs, zīmējums, diagramma, līniju zīmējums  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **9. darbība. Sāciet injicēšanu**Turpiniet saspiest ādu. Lēnām spiediet virzuli **tik tālu, cik tas virzās.** Ar to tiek garantēta visas devas ievadīšana. | Attēls, kurā ir zīmējums, skečs, dizains, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **10. darbība. Pabeidziet injekciju**Apstipriniet, ka virzuļa galviņa ir starp aizsarga spārniem, kā redzams attēlā. Ar to tiek nodrošināts, ka aizsargs tiek aktivizēts un adata tiek nosegta pēc injicēšanas pabeigšanas. | Attēls, kurā ir skečs, multfilma, klipkopa, dizains  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **11. darbība. Atlaidiet virzuli**Turot pilnšļirci injekcijas vietā, lēnām atlaidiet virzuli, līdz adatu nosedz aizsargs. Izņemiet pilnšļirci no injekcijas vietas un atlaidiet ādu. Injekcijas vietā var būt neliels daudzums asiņu. Varat piespiest injekcijas vietā vates tamponu vai marles spilventiņu, kamēr asiņošana beidzas. **Neberzējiet** injekcijas vietu. Ja nepieciešams, uzlieciet injekcijas vietai nelielu plāksteri. | Attēls, kurā ir skečs, zīmējums, līniju zīmējums, māksla  Apraksts ģenerēts automātiski |
| **Pēc injicēšanas** |  |
| **12. darbība. Izmetiet pilnšļirci**Tūlīt pēc lietošanas ievietojiet pilnšļirci aso priekšmetu atkritumu tvertnē. Neizmetiet pilnšļirci mājsaimniecības atkritumos.Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu par aso priekšmetu atkritumu tvertnes likvidēšanu. Var būt spēkā vietējie noteikumi par likvidēšanu. | Attēls, kurā ir atkritumu tvertne, ierīce  Apraksts ģenerēts automātiski |

IV PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS

NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS

**Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC) novērtējuma ziņojumu par denosumaba (indicēts osteoporozes un ar hormonu ablāziju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšanai pacientiem ar prostatas vēzi) periodiski atjaunojamo (-ajiem) drošuma ziņojumu(-iem) (PADZ), PRAC zinātniskie secinājumi ir šādi:

Ņemot vērā klīniskajā(-os) pētījumā(-os) pieejamos datus par kaulu minerālā blīvuma samazināšanos pēc denosumaba lietošanas pārtraukšanas, kā arī datus, kas aprakstīti nesen publicētajā literatūrā, *PRAC* referents secināja, ka attiecīgi jāgroza zāļu, kuras satur denosumabu (indicēts osteoporozes un ar hormonu ablāziju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšanai pacientiem ar prostatas vēzi), lietošanas informācija.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*)ir izskatījusi *PRAC* ieteikumu un piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par denosumabu (indicēts osteoporozes un ar hormonu ablāziju saistīta kaulu zuduma ārstēšanai pacientiem ar prostatas vēzi), *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska attiecība zālēm, kuras satur denosumabu (indicēts osteoporozes un ar hormonu ablāziju saistīta kaulaudu zuduma ārstēšanai pacientiem ar prostatas vēzi), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.