|  |
| --- |
| Ta dokument vsebuje odobrene informacije o zdravilu Jubbonti z označenimi spremembami v primerjavi s prejšnjim postopkom, ki je vplival na informacije o zdravilu (EMEA/H/C/005964/N/006).Več informacij je na voljo na spletni strani Evropske agencije za zdravila: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jubbonti> |

**PRILOGA I**

# POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

**1. IME ZDRAVILA**

Jubbonti 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mg denosumaba v 1 ml raztopine (60 mg/ml).

Denosumab je humano monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno v celični liniji sesalcev (celice jajčnika kitajskega hrčka) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožna snov z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola v enem ml raztopine.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta ali rahlo rjavkasta raztopina z vrednostjo pH med 4,9 in 5,5 ter osmolarnostjo 245–345 mOsmol/kg.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Zdravljenje osteoporoze pri ženskah po menopavzi in pri moških z večjim tveganjem zlomov. Pri ženskah po menopavzi denosumab znatno zmanjša tveganje zlomov vretenc, nevretenčnih zlomov in zlomov kolka.

Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z ablacijo hormonov pri moških z rakom na prostati, ki imajo večje tveganje zlomov (glejte poglavje 5.1). Pri moških z rakom na prostati, ki prejemajo zdravljenje z ablacijo hormonov, denosumab znatno zmanjša tveganje zlomov vretenc.

Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega z dolgotrajnim sistemskim glukokortikoidnim zdravljenjem pri odraslih bolnikih, ki imajo večje tveganje zlomov (glejte poglavje 5.1).

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 60 mg denosumaba enkrat na 6 mesecev v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali zgornji del roke.

Bolniki morajo dobivati zadostne dodatke kalcija in vitamina D (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, zdravljeni z zdravilom Jubbonti, morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Optimalno trajanje antiresorpcijskega zdravljenja osteoporoze (vključno z denosumabom in bisfosfonati) še ni bilo potrjeno. Priporočljivo je, da se potreba po nadaljevalnem zdravljenju občasno ponovno oceni na podlagi koristi in možnih tveganj denosumaba pri individualnem bolniku, posebno po 5 ali več letih uporabe (glejte poglavje 4.4).

*Starejši (stari ≥ 65 let)*

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

*Okvara ledvic*

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (za priporočila o spremljanju kalcija glejte poglavje 4.4).

Za bolnike, ki prejemajo dolgotrajno sistemsko glukokortikoidno zdravljenje in imajo hudo okvaro ledvic (hitrost glomerularne filtracije [GFR] < 30 ml/min), podatkov ni na voljo.

*Okvara jeter*

Varnost in učinkovitost denosumaba pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani (glejte poglavje 5.2).

*Pediatrična populacija*

Zdravila Jubbonti se ne sme uporabljati pri otrocih, starih < 18 let, zaradi pomislekov glede varnosti zaradi resne hiperkalciemije in morebitnega zavrtja rasti kosti in neizraščanja zob (glejte poglavji 4.4 in 5.3). Trenutno razpoložljivi podatki za otroke, stare od 2 do 17 let, so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Zdravilo mora aplicirati oseba, ki se je za injiciranje ustrezno usposobila.

Za navodila glede uporabe, rokovanja z zdravilom in odstranjevanja glejte poglavje 6.6.

**4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hipokalciemija (glejte poglavje 4.4).

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Dodajanje kalcija in vitamina D

Za vse bolnike je pomembno, da uživajo dovolj kalcija in vitamina D.

Previdnostni ukrepi

*Hipokalciemija*

Pomembno je, da identificirate bolnike s tveganjem za hipokalciemijo. Hipokalciemijo je treba še pred začetkom zdravljenja odpraviti z zadostnim uživanjem kalcija in vitamina D. Priporočljivo je klinično spremljanje koncentracije kalcija pred vsakim odmerkom, pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipokalciemiji, pa tudi v dveh tednih po prvem odmerku. Če se med zdravljenjem kateremu koli bolniku pojavijo simptomi, ki so sumljivi za hipokalciemijo (glejte poglavje 4.8 za simptome), je treba izmeriti koncentracijo kalcija. Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hipokalciemijo.

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudi simptomatski hipokalciemiji (ki je povzročila hospitalizacijo, življenjsko ogrožajoče učinke in smrtne primere). Večina primerov se je pojavila v prvih nekaj tednih po začetku zdravljenja, nekateri pa tudi pozneje.

Sočasno glukokortikoidno zdravljenje je dodaten dejavnik tveganja za hipokalciemijo.

*Okvara ledvic*

Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za nastanek hipokalciemije. Tveganje za pojav hipokalciemije in za spremljajoča zvišanja obščitničnega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Poročali so o hudih in smrtnih primerih. Pri takšnih bolnikih so posebno pomembni ustrezno uživanje kalcija in vitamina D ter redne kontrole kalcija, glejte zgoraj.

*Okužbe kože*

Pri bolnikih, ki dobivajo denosumab, se lahko pojavijo okužbe kože (predvsem celulitis), ki zahtevajo bolnišnično zdravljenje (glejte poglavje 4.8). Bolnikom je treba naročiti, naj takoj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo znaki ali simptomi celulitisa.

*Osteonekroza čeljustnice*

Pri bolnikih, ki so dobivali denosumab za osteoporozo, so redko poročali o osteonekrozi čeljustnice (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo odprte lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja/nov ciklus zdravljenja odložiti. Za bolnike s sočasnimi dejavniki tveganja je pred zdravljenjem z denosumabom priporočljiv zobozdravstveni pregled, vključno s preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja.

Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za nastanek osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

• moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pot uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljenega za zdravljenje resorpcije kosti,

• rak, sočasne bolezni (npr. anemijo, koagulopatije, okužbo), kajenje,

• sočasna zdravljenja: kortikosteroide, kemoterapijo, zaviralce angiogeneze, radioterapijo glave in vratu,

• slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilegajoče se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege (npr. ekstrakcijo zob).

Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in med zdravljenjem z denosumabom nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, na primer majanje zob, bolečina ali oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje denosumaba.

Načrt vodenja bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja, dokler se to stanje ne razreši in se sovpleteni dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče.

*Osteonekroza zunanjega slušnega kanala*

Pri zdravljenju z denosumabom so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejemajo denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

*Atipični zlomi stegnenice*

Pri bolnikih, ki so prejemali denosumab, so poročali o atipičnih zlomih stegnenice (glejte poglavje 4.8). Atipični zlomi stegnenice se lahko pojavijo že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanternem in diafiznem predelu stegnenice. Za te dogodke so značilni specifični radiografski izvidi. O atipičnih zlomih stegnenice so poročali tudi pri bolnikih z določenimi sočasnimi bolezenskimi stanji (npr. s pomanjkanjem vitamina D, revmatoidnim artritisom, hipofosfatazijo) in med uporabo določenih zdravil (npr. bisfosfonatov, glukokortikoidov, zaviralcev protonske črpalke). Ti dogodki so se pojavili tudi brez antiresorpcijskega zdravljenja. Podobni zlomi, opisani v zvezi z bisfosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom in so imeli zlom srednjega dela stegnenice, opraviti tudi pregled druge stegnenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegnenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe denosumaba ob vrednotenju bolnika glede na individualno oceno koristi in tveganja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom zdravniku poročati o novi ali nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah. Bolnike s takšnimi simptomi je treba preiskati glede nepopolnega zloma stegnenice.

*Dolgoročno antiresorpcijsko zdravljenje*

Dolgoročno antiresorpcijsko zdravljenje (vključno z denosumabom in bisfosfonati) lahko prispeva k povečanemu tveganju za neželene izide, kot na primer osteonekroza čeljustnice in atipični zlomi stegnenice kot posledica signifikantnega zmanjševanja remodeliranja kosti (glejte poglavje 4.2).

*Prekinitev zdravljenja*

Po prekinitvi zdravljenja z denosumabom je pričakovano zmanjšanje mineralne kostne gostote (glejte poglavje 5.1), kar vodi do povečanega tveganja za zlome. Zato se priporoča spremljanje mineralne kostne gostote in razmislek o alternativnem zdravljenju v skladu s kliničnimi smernicami.

*Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab*

Bolnikov, zdravljenih z zdravilom Jubbonti, sočasno ne smete zdraviti z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab (za preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev).

*Hiperkalciemija pri pediatričnih bolnikih*

Zdravila Jubbonti se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let). Poročali so o resni hiperkalciemiji. Pri nekaterih primerih v klinični študiji je prišlo do zapletov zaradi akutne okvare ledvic.

*Pomožne snovi*

To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola v enem ml raztopine. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija v enem ml raztopine, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

V študiji medsebojnega delovanja denosumab ni vplival na farmakokinetiko midazolama, ki se presnavlja s citokromom P450 3A4 (CYP3A4). To kaže, da denosumab ne bi spremenil farmakokinetike zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4.

Kliničnih podatkov o sočasni uporabi denosumaba in hormonskega nadomestnega zdravljenja (estrogena) ni, vendar je možnost farmakodinamičnih medsebojnih delovanj predvidoma majhna.

Po izsledkih študije, opravljene pri prehodu z alendronata na denosumab, predhodno zdravljenje z alendronatom pri ženskah po menopavzi z osteoporozo ni spremenilo farmakokinetike in farmakodinamike denosumaba.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Nosečnost

Podatkov o uporabi denosumaba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Jubbonti ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Ženskam je treba naročiti, da med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti in vsaj še 5 mesecev po zdravljenju ne smejo zanositi. Za vse učinke zdravila Jubbonti je verjetno, da so večji v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, kajti monoklonska protitelesa prehajajo skozi placento linearno, kot napreduje nosečnost, s tem da jih največja količina preide v tretjem trimesečju.

Dojenje

Ni znano, ali se denosumab izloča v materino mleko. Študije na genetsko spremenjenih miših (t.i. „knockout miši“), pri katerih je aktivator receptorja za ligand jedrnega faktorja κB (receptor activator of nuclear factor-κB ligand – RANKL) izključen z odstranitvijo gena, kažejo, da lahko odsotnost RANKL‑a (ki je cilj denosumaba, glejte poglavje 5.1) med nosečnostjo moti dozorevanje mlečnih žlez in po skotitvi okvari laktacijo (glejte poglavje 5.3). Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Jubbonti, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu denosumaba na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Jubbonti nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka denosumaba (pojavila sta se pri več kot enem bolniku od desetih) sta mišično‑skeletna bolečina in bolečina v okončini. Pri bolnikih, ki uporabljajo denosumab, so opazili občasne primere celulitisa, redke primere hipokalciemije, preobčutljivosti, osteonekroze čeljustnice ter atipičnih zlomov stegnenice (glejte poglavji 4.4 in 4.8 – opis izbranih neželenih učinkov).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Podatki v spodnji preglednici 1 navajajo neželene učinke, poročane v kliničnih študijah faze II in III pri bolnicah oz. bolnikih z osteoporozo ter bolnicah z rakom dojke ali bolnikih z rakom prostate, deležnih ablacije hormonov, in/ali poročane spontano.

Za razvrstitev neželenih učinkov (glejte preglednico 1) je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti in vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni v padajočem zaporedju resnosti pojava.

**Preglednica 1: Neželeni učinki, poročani pri bolnicah in bolnikih z osteoporozo ter bolnicah z rakom na dojki ali bolnikih z rakom na prostati, ki so se zdravili z ablacijo hormonov**

| **Organski sistem po MedDRA**  | **Kategorija pogostnosti**  | **Neželeni učinki**  |
| --- | --- | --- |
| Infekcijske in parazitske bolezni  | pogosti pogosti občasni občasni občasni  | okužba sečil okužba zgornjih dihal divertikulitis1celulitis1okužba ušesa  |
| Bolezni imunskega sistema  | redki redki  | preobčutljivost na zdravilo1anafilaktična reakcija1 |
| Presnovne in prehranske motnje  | redki  | hipokalciemija1 |
| Bolezni živčevja  | pogosti  | išias  |
| Bolezni prebavil  | pogosti pogosti  | zaprtost nelagodje v trebuhu  |
| Bolezni kože in podkožja  | pogosti pogosti pogosti občasni zelo redki  | izpuščaj ekcem alopecija z zdravilom povezane lihenoidne erupcije1preobčutljivostni vaskulitis  |
| Bolezni mišično‑skeletnega sistema in vezivnega tkiva  | zelo pogosti zelo pogosti redki redki neznana pogostnost | bolečina v okončini mišično‑skeletna bolečina1osteonekroza čeljustnice1atipični zlomi stegnenice1osteonekroza zunanjega slušnega kanala2 |

1. Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.
2. Glejte poglavje 4.4.

V kumulativni analizi podatkov vseh s placebom kontroliranih študij faze II in III je bila gripi podobna bolezen opisana z okvirno stopnjo incidence 1,2 % za denosumab in 0,7 % za placebo. Čeprav so to razliko ugotovili s kumulativno analizo, pa se ni pokazala pri stratificirani analizi.

Opis izbranih neželenih učinkov

*Hipokalciemija*

V dveh kliničnih, s placebom kontroliranih študijah faze III pri ženskah po menopavzi z osteoporozo so po uporabi denosumaba ugotovili zmanjšanje koncentracije kalcija (manj kot 1,88 mmol/l) pri približno 0,05 % (2 od 4050) bolnic. V nobeni od dveh kliničnih, s placebom kontroliranih študij faze III pri bolnikih, ki so se zdravili z ablacijo hormonov, ali klinični, s placebom kontrolirani študiji faze III pri moških z osteoporozo, niso ugotovili zmanjšanja koncentracije kalcija v serumu (manj kot 1,88 mmol/l).

V obdobju trženja zdravila so pretežno pri bolnikih s povečanim tveganjem za hipokalciemijo, ki so dobivali denosumab, poročali o redkih primerih hude simptomatske hipokalciemije, ki je povzročila hospitalizacijo, življenjsko ogrožajoče učinke in smrtne primere, večina primerov se je pojavila v prvih tednih po uvedbi zdravljenja. Med kliničnimi manifestacijami hude simptomatske hipokalciemije so bili podaljšanje intervala QT, tetanija, konvulzije in spremenjeno duševno stanje (glejte poglavje 4.4). Med simptomi hipokalciemije v kliničnih študijah denosumaba so bile parestezije ali togost mišic, trzanje, spazmi in mišični krči.

*Okužbe kože*

V kliničnih, s placebom kontroliranih študijah faze III, je bila skupna incidenca okužb kože pri ženskah po menopavzi z osteoporozo primerljiva pri skupinah s placebom in denosumabom (placebo: 1,2 %, 50 od 4041; denosumab: 1,5 %, 59 od 4050); pri moških z osteoporozo (placebo: 0,8 %, 1 od 120; denosumab: 0 %, 0 od 120); pri bolnicah oz. bolnikih z rakom na dojki ali na prostati, zdravljenih z ablacijo hormonov (placebo: 1,7 %, 14 od 845; denosumab: 1,4 %, 12 od 860). Okužbe kože, ki so zahtevale sprejem v bolnišnico, so pri ženskah po menopavzi z osteoporozo zabeležili pri 0,1 % (3 od 4041) uporabnic placeba in 0,4 % (16 od 4050) uporabnic denosumaba. V teh primerih je šlo v glavnem za celulitis. Okužbe kože, opisane kot resni neželeni učinki, so bile v skupinah bolnikov z rakom na dojki ali na prostati med uporabo placeba podobno pogoste (0,6 %, 5 od 845) kot med uporabo denosumaba (0,6 %, 5 od 860).

*Osteonekroza čeljustnice*

O osteonekrozi čeljustnice so poročali redko, in sicer pri 16 bolnikih v kliničnih študijah pri osteoporozi in raku dojke ali prostate pri bolnikih, zdravljenih z ablacijo hormonov, ki so vključevale skupno 23 148 bolnikov (glejte poglavje 4.4). Trinajst od teh primerov osteonekroze čeljustnice se je pojavilo pri ženskah po menopavzi z osteoporozo med podaljšanjem klinične študije faze III po zdravljenju z denosumabom do 10 let. Incidenca osteonekroze čeljustnice je bila 0,04 % po 3 letih zdravljenja, 0,06 % po 5 letih zdravljenja in 0,44 % po 10 letih zdravljenja z denosumabom. Tveganje za osteonekrozo čeljustnice se poveča s povečanjem časa izpostavljenosti denosumabu.

*Atipični zlomi stegnenice*

V programu kliničnih študij pri osteoporozi so pri bolnikih, zdravljenih z denosumabom, redko poročali o atipičnih zlomih stegnenice (glejte poglavje 4.4).

*Divertikulitis*

V eni sami s placebom kontrolirani klinični študiji faze III pri bolnikih z rakom prostate, ki so prejemali zdravljenje z odtegnitvijo androgenov (ADT – *androgen deprivation therapy*), so ugotovili razliko v pojavnosti neželenega učinka divertikulitisa (denosumab 1,2 %, placebo 0 %). V terapevtskih skupinah žensk po menopavzi ali moških z osteoporozo in žensk, ki so se zdravile z zaviralcem aromataze zaradi nemetastatskega raka dojke, je bila incidenca divertikulitisa primerljiva.

*Z zdravilom povezane preobčutljivostne reakcije*

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali denosumab, poročali o redkih primerih z zdravilom povezane preobčutljvosti, vključno z izpuščajem, urtikarijo, otekanjem obraza, eritemom in anafilaktičnimi reakcijami.

*Mišično‑skeletna bolečina*

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali denosumab, poročali o mišično‑skeletni bolečini, vključno s hudimi primeri. V kliničnih študijah je bila mišično‑skeletna bolečina zelo pogosta tako v skupini z denosumabom kot v skupini s placebom. Mišično‑skeletna bolečina, ki bi povzročila prenehanje uporabe preskušanega zdravila, je bila občasna.

*Z zdravilom povezane lihenoidne erupcije*

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih poročali o z zdravilom povezanih lihenoidnih erupcijah (npr. reakcijah, podobnih lichen planus).

Druge posebne skupine bolnikov

*Pediatrična populacija*

Zdravila Jubbonti se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let). Poročali so o resni hiperkalciemiji (glejte poglavje 5.1). Pri nekaterih primerih v klinični študiji je prišlo do zapletov zaradi akutne okvare ledvic.

*Okvara ledvic*

V kliničnih študijah so ugotovili, da je tveganje za pojav hipokalciemije brez dodajanja kalcija večje pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) in bolnikih na dializi. Zadostno uživanje kalcija in vitamina D je pomembno za vse bolnike s hudo okvaro ledvic in za bolnike na dializi (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)[.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem iz kliničnih študij ni. Denosumab so v kliničnih študijah uporabljali v odmerkih do 180 mg na 4 tedne (kumulativni odmerki do 1080 mg v 6 mesecih) in ob tem niso ugotovili nobenih dodatnih neželenih učinkov.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti – druga zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, oznaka ATC: M05BX04

Zdravilo Jubbonti je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

Mehanizem delovanja

Denosumab je humano monoklonsko protitelo (IgG2). Usmerjeno je na ligand RANK (RANKL), na katerega se veže z veliko afiniteto ter zelo specifično. Tako prepreči aktivacijo receptorja RANK na površini predhodnikov osteoklastov in samih osteoklastov. Preprečitev medsebojnega delovanja RANKL/RANK zavre nastajanje, delovanje in preživetje osteoklastov. S tem zmanjša resorpcijo kosti v kortikalnem in trabekularnem kostnem tkivu.

Farmakodinamični učinki

Zdravljenje z denosumabom je hitro zmanjšalo hitrost prenove kostnega tkiva, kar je razvidno iz koncentracije serumskega označevalca resorpcije kosti, C‑telopeptida (CTX) tipa 1, ki je v 3 dneh dosegla najnižjo vrednost (85‑odstotno znižanje), znižanje pa se je ohranilo v celotnem odmernem intervalu. Na koncu posameznega intervala odmerjanja je znižanje koncentracije CTX deloma izzvenelo (od največjega znižanja ≥ 87 % na približno ≥ 45 % [razpon: 45 do 80 %]), kar kaže na to, da so vplivi denosumaba na remodeliranje kosti po znižanju koncentracije v serumu reverzibilni. Ti vplivi so se med nadaljevanjem zdravljenja ohranili. Označevalci prenove kosti so na splošno dosegli raven, kakršna je bila pred zdravljenjem, v 9 mesecih po zadnjem odmerku. Po ponovni uvedbi zdravljenja z denosumabom je bilo znižanje koncentracije CTX podobno kot pri bolnikih, ki so prvič začeli z zdravljenjem z denosumabom.

Imunogenost

Med zdravljenjem z denosumabom se lahko razvijejo protitelesa proti denosumabu. Med razvojem protiteles ter farmakokinetiko, kliničnim odzivom in pojavnostjo neželenih učinkov ni očitne korelacije.

Klinična učinkovitost in varnost pri ženskah po menopavzi z osteoporozo

Učinkovitost in varnost denosumaba so raziskovali pri ženskah po menopavzi (7808 žensk v starosti od 60 do 91 let, od katerih jih je 23,6 % imelo pogoste zlome vretenc), ki so jim denosumab dajali 3 leta enkrat na 6 mesecev. Ženske so imele izhodiščno T‑vrednost mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice ali celotnem kolku med –2,5 in –4,0 ter povprečno absolutno 10‑letno verjetnost zlomov 18,60 % (decili: 7,9 – 32,4 %) za hujši osteoporotični zlom in 7,22 % (decili: 1,4 – 14,9 %) za zlom kolka. V to študijo niso vključili žensk z drugimi boleznimi ali zdravljenji, ki bi lahko vplivala na kosti. Ženske so vsak dan dobivale dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 400 i.e.).

*Vpliv na zlome vretenc*

Denosumab je znatno zmanjšal tveganje za nove zlome vretenc po 1, 2 in 3 letih (p < 0,0001) (glejte preglednico 2).

**Preglednica 2: Vpliv denosumaba na tveganje novih zlomov vretenc**

|   | Delež žensk z zlomom (%) | Absolutno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)  | Relativno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)  |
| --- | --- | --- | --- |
| Placebon = 3906 | Denosumab n = 3902 |
| 0–1 leto | 2,2 | 0,9 | 1,4 (0,8; 1,9)  | 61 (42, 74)\*\*  |
| 0–2 leti | 5,0 | 1,4 | 3,5 (2,7; 4,3)  | 71 (61, 79)\*\*  |
| 0–3 leta | 7,2 | 2,3 | 4,8 (3,9; 5,8)  | 68 (59, 74)\*  |

\*p < 0,0001, \*\*p < 0,0001 – eksploratorna analiza

*Vpliv na zlome kolkov*

Pri zdravljenju z denosumabom se je izkazalo 40 % relativno zmanjšanje (0,5 % absolutno zmanjšanje) tveganja zloma kolka v 3‑letnem obdobju (p < 0,05). Po 3 letih je bila incidenca zloma kolka v skupini s placebom 1,2 % in v skupini z denosumabom 0,7 %.

V post hoc analizi pri ženskah, starih > 75 let, so pri zdravljenju z denosumabom ugotovili 62 % relativno zmanjšanje tveganja (1,4 % absolutno zmanjšanje tveganja, p < 0,01).

*Učinek na vse klinične zlome*

Denosumab je znatno zmanjšal število zlomov po vseh vrstah/skupinah (glejte preglednico 3).

**Preglednica 3: Vpliv denosumaba na tveganje kliničnih zlomov v 3‑letnem obdobju**

|   | Delež žensk z zlomom (%)+ | Absolutno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)  | Relativno zmanjšanje tveganja (%) (95 % IZ)  |
| --- | --- | --- | --- |
| Placebo n = 3906 | Denosumabn = 3902 |
| Kateri koli klinični zlom1 | 10,2 | 7,2 | 2,9 (1,6; 4,2)  | 30 (19, 41)\*\*\*  |
| Klinični zlom vretenc  | 2,6 | 0,8 | 1,8 (1,2; 2,4)  | 69 (53, 80)\*\*\*  |
| Nevretenčni zlom2 | 8,0 | 6,5 | 1,5 (0,3; 2,7)  | 20 (5, 33)\*\*  |
| Hujši nevretenčni zlom3 | 6,4 | 5,2 | 1,2 (0,1; 2,2)  | 20 (3, 34)\*  |
| Hujši osteoporotični zlom4 | 8,0 | 5,3 | 2,7 (1,6; 3,9)  | 35 (22, 45)\*\*\*  |

\*p ≤ 0,05, \*\*p = 0,0106 *(sekundarna končna točka, vključena v korekcijo za multipla testiranja),* \*\*\*p ≤ 0,0001

+ Pogostnost dogodkov na podlagi Kaplan‑Meierjevih ocen po 3 letih.

1 Vključuje klinične zlome vretenc in nevretenčne zlome.

2 Izključuje zlome vretenc, lobanje, obraza, spodnje čeljusti, metakarpalne zlome in zlome prstnic na rokah in nogah.

3 Vključuje zlome medenice, distalne stegnenice, proksimalne golenice, reber, proksimalne nadlahtnice, podlakti in kolka.

4 Vključuje klinične zlome vretenc, kolka, podlakti in nadlahtnice, kot jih opredeljuje Svetovna zdravstvena organizacija.

Pri ženskah, ki so imele izhodiščno mineralno kostno gostoto stegneničnega vratu ≤ –2,5, je denosumab zmanjšal tveganje nevretenčnih zlomov (35 % relativno zmanjšanje tveganja; 4,1 % absolutno zmanjšanje tveganja, p < 0,001, eksploratorna analiza).

Zmanjšanje incidence novih zlomov vretenc, kolkov in nevretenčnih zlomov je bilo z denosumabom v 3‑letnem obdobju dosledno, ne glede na izhodiščno 10‑letno tveganje zlomov.

*Vpliv na mineralno kostno gostoto*

Zdravljenje z denosumabom je v primerjavi s placebom po 1, 2 in 3 letih znatno povečalo mineralno kostno gostoto na vseh merjenih kliničnih mestih. Denosumab je v 3‑letnem obdobju povečal mineralno kostno gostoto v ledvenem delu hrbtenice za 9,2 %, v celotnem kolku za 6,0 %, v stegneničnem vratu za 4,8 %, v kolčnem trohantru za 7,9 %, v distalni 1/3 koželjnice za 3,5 % in v celotnem telesu za 4,1 % (vsi p < 0,0001).

V kliničnih študijah, ki so raziskovale učinke prenehanja zdravljenja z denosumabom, se je vrednost mineralne kostne gostote v 18 mesecih po zadnjem odmerku vrnila na približno enako raven kot pred zdravljenjem ter ostala višja kot pri uporabi placeba. Ti podatki kažejo, da je za vzdrževanje učinka denosumaba potrebno stalno zdravljenje. Ponovna uvedba denosumaba je povzročila podobna povečanja mineralne kostne gostote kot po prvi uporabi denosumaba.

*Odprta podaljšana študija pri zdravljenju pomenopavzalne osteoporoze*

Skupaj 4550 žensk (2343 prejemnic denosumaba in 2207 prejemnic placeba), ki v zgoraj opisani ključni študiji niso izpustile več kot enega odmerka raziskovanega zdravila, in so zaključile obisk študije v 36. mesecu, je privolilo v sodelovanje v nadaljevalni 7‑letni multinacionalni, multicentrični, odprti študiji z enim krakom za oceno dolgoročne varnosti in učinkovitosti denosumaba. V nadaljevalni študiji naj bi vse ženske prejele denosumab 60 mg vsakih 6 mesecev, tako kot tudi dnevno kalcij (vsaj 1 g) in vitamin D (vsaj 400 i.e.). Podaljšanje študije je dokončalo skupaj 2626 bolnic (58 % žensk, vključenih v podaljšanje študije, to je 34 % žensk, ki so bile vključene v ključno študijo).

Bolnicam, ki so se zdravile z denosumabom do 10 let, se je mineralna gostota kosti v primerjavi z mineralno gostoto na začetku ključne študije povečala za 21,7 % v ledveni hrbtenici, 9,2 % v celotnem kolku, 9,0 % v vratu stegnenice, 13,0 % v trohantru in 2,8 % v distalni tretjini koželjnice. Pri bolnicah, zdravljenih 10 let, je bila ob zaključku študije povprečna T‑vrednost mineralne gostote kosti v ledvenem delu hrbtenice –1,3.

Incidenca zlomov je bila ocenjena kot končna točka varnosti, učinkovitosti v preprečevanju zlomov pa ni možno oceniti zaradi visokega števila prekinitev in odprtega tipa študije. Pri bolnicah, ki so prejemale zdravljenje z denosumabom 10 let (n = 1278) je bila kumulativna incidenca novih vretenčnih zlomov približno 6,8 %, novih nevretenčnih zlomov pa približno 13,1 %. Bolnice, ki študije zaradi katerega koli razloga niso zaključile, so imele večjo pogostnost zlomov med zdravljenjem.

V nadaljevalni študiji se je pojavilo trinajst zdravilu prisojenih primerov osteonekroze čeljustnice in dva zdravilu prisojena primera atipičnega zloma stegnenice.

Klinična učinkovitost in varnost pri moških z osteoporozo

Učinkovitost in varnost denosumaba, uporabljenega enkrat na 6 mesecev v obdobju 1 leta, so raziskali pri 242 moških, starih od 31 do 84 let. Preiskovanci z ocenjeno hitrostjo glomerularne filtracije (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m2so bili izključeni iz študije. Vsi moški so vsak dan dobivali dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 800 i.e.).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil odstotek spremembe mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, učinkovitost glede zlomov ni bila ocenjena. Denosumab je po 12 mesecih v primerjavi s placebom na vseh merjenih kliničnih mestih značilno povečal mineralno kostno gostoto: v ledvenem delu hrbtenice za 4,8 %, celotnem kolku za 2,0 %, v stegneničnem vratu za 2,2 %, v kolčnem trohantru za 2,3 %, v distalni 1/3 koželjnice za 0,9 % (vsi p < 0,05). Denosumab je po 1 letu v primerjavi z izhodiščem povečal mineralno kostno gostoto v ledvenem delu hrbtenice pri 94,7 % moških. Značilno povečanje mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku, stegneničnem vratu in kolčnem trohantru so opažali pri 6 mesecih (p < 0,0001).

Histologija kosti pri ženskah po menopavzi in moških z osteoporozo

Po 1 do 3 letih zdravljenja z denosumabom so histološko ocenili kosti pri 62 ženskah po menopavzi z osteoporozo ali majhno kostno maso, ki se še niso zdravile za osteoporozo ali ki so prešle s predhodnega zdravljenja z alendronatom. V podštudiji biopsije kosti, opravljene po 24 in/ali 84 mesecih nadaljevalne študije pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, je sodelovalo 59 žensk (n = 41 po 24 mesecih, n = 22 po 84 mesecih). Histologijo kosti so ocenili tudi pri 17 moških z osteoporozo po 1 letu zdravljenja z denosumabom. Rezultati biopsije kosti so pokazali normalno kostno arhitekturo in kakovost, brez znakov mineralizacijskih defektov, prepletene kostnine ali fibroze kostnega mozga. Histomorfometrični izsledki v podaljšanju študije pri ženskah po menopavzi, ki so imele osteoporozo, so pokazali, da so se antiresorpcijski učinki denosumaba, merjeni s pogostnostjo aktivacije in hitrostjo tvorbe kosti, ohranili skozi čas.

Klinična učinkovitost in varnost pri bolnikih z izgubljanjem kostnine, povezanim z odtegnitvijo androgenov

Učinkovitost in varnost denosumaba, uporabljenega enkrat na 6 mesecev v obdobju 3 let, so raziskovali pri moških s histološko potrjenim nemetastatskim rakom prostate, zdravljenih z ADT (1468 moških, starih od 48 do 97 let), ki so imeli večje tveganje zlomov (kar je bilo opredeljeno kot starost > 70 let ali starost < 70 let in T‑vrednost mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku ali stegneničnem vratu < –1,0 ali anamneza osteoporotičnega zloma). Vsi moški so vsak dan dobivali dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 400 i.e.).

Zdravljenje z denosumabom je v 3 letih v primerjavi s placebom na vseh merjenih kliničnih mestih znatno povečalo mineralno kostno gostoto: v ledvenem delu hrbtenice za 7,9 %, v celotnem kolku za 5,7 %, v stegneničnem vratu za 4,9 %, v kolčnem trohantru za 6,9 %, v distalni 1/3 koželjnice za 6,9 % in v celotnem telesu za 4,7 % (vsi p < 0,0001). V prospektivno načrtovani eksploratorni analizi so ugotovili znatno povečanje mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku, vratu stegnenice in kolčnem trohantru 1 mesec po začetnem odmerku.

Pri zdravljenju z denosumabom se je izkazalo znatno relativno zmanjšanje novih zlomov vretenc: 85 % (1,6 % absolutno zmanjšanje tveganja) po 1 letu, 69 % (2,2 % absolutno zmanjšanje tveganja) po 2 letih in 62 % (2,4 % absolutno zmanjšanje tveganja) po 3 letih (vsi p < 0,01).

Klinična učinkovitost in varnost pri bolnicah z izgubljanjem kostnine, povezanim z adjuvantnim zdravljenjem z zaviralcem aromataze

Učinkovitost in varnost denosumaba enkrat na 6 mesecev v obdobju 2 let so raziskovali pri ženskah z nemetastatskim rakom dojke (252 žensk, starih od 35 do 84 let) in izhodiščno T‑vrednostjo mineralne kostne gostote med –1,0 do –2,5 v ledvenem delu hrbtenice, celotnem kolku ali stegneničnem vratu. Vse ženske so vsak dan dobivale dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 400 i.e.).

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil odstotek spremembe mineralne kostne gostote v ledvenem delu hrbtenice; učinkovitost glede zlomov ni bila ocenjena. Zdravljenje z denosumabom je po 2 letih v primerjavi s placebom na vseh merjenih kliničnih mestih znatno povečalo mineralno kostno gostoto: v ledvenem delu hrbtenice za 7,6 %, v celotnem kolku za 4,7 %, v stegneničnem vratu za 3,6 %, v kolčnem trohantru za 5,9 %, v distalni 1/3 koželjnice za 6,1 % in v celotnem telesu za 4,2 % (vsi p < 0,0001).

Zdravljenje izgubljanja kostne mase, povezanega s sistemskim glukokortikoidnim zdravljenjem

Učinkovitost in varnost denosumaba so proučevali pri 795 bolnikih (70 % žensk in 30 % moških), starih od 20 do 94 let, zdravljenih s 7,5 mg ali več peroralnega prednizona (ali ekvivalenta) dnevno.

Študija je vključevala dve subpopulaciji: bolnike, ki so zdravljenje s prednizonom ali njegovim ekvivalentom nadaljevali (≥ 7,5 mg prednizona dnevno ali ekvivalent tri mesece ali več pred vključitvijo v študijo; n = 505), in bolnike, ki so glukokortikoidno zdravljenje začeli (≥ 7,5 mg prednizona dnevno ali ekvivalent manj kot tri mesece pred vključitvijo v študijo; n = 290). Bolniki so bili randomizirani (1 : 1) na subkutano prejemanje 60 mg denosumaba enkrat na vsakih šest mesecev ali dveletno peroralno prejemanje 5 mg risedronata enkrat dnevno (aktivna kontrola). Bolniki so dnevno dobivali dodatke kalcija (vsaj 1000 mg) in vitamina D (vsaj 800 i.e.).

*Vpliv na mineralno kostno gostoto (MKG)*

V subpopulaciji, ki je glukokortikoidno zdravljenje nadaljevala, je denosumab povzročil večje povečanje MKG v ledvenem delu hrbtenice v primerjavi z risedronatom po 1 letu (denosumab 3,6 %, risedronat 2,0 %, p < 0,001) in po 2 letih (denosumab 4,5 %, risedronat 2,2 %, p < 0,001). V subpopulaciji, ki je glukokortikoidno zdravljenje začela, je denosumab povzročil večje povečanje MKG v ledvenem delu hrbtenice v primerjavi z risedronatom po 1 letu (denosumab 3,1 %, risedronat 0,8 %, p < 0,001) in po 2 letih (denosumab 4,6 %, risedronat 1,5 %, p < 0,001).

Poleg tega je denosumab pokazal značilno večje povečanje povprečnega odstotka MKG od izhodiščne vrednosti v primerjavi z risedronatom pri celotnem kolku, stegneničnem vratu in kolčnem trohantru.

Študija ni bila zasnovana tako, da bi pokazala razliko v zlomih. Po 1 letu je bila incidenca novih radioloških zlomov vretenc 2,7 % (denosumab) v primerjavi s 3,2 % (risedronat). Incidenca nevretenčnih zlomov je bila 4,3 % (denosumab) v primerjavi z 2,5 % (risedronat). Po 2 letih sta bili ustrezni števili 4,1 % v primerjavi s 5,8 % za nove radiološke zlome vretenc in 5,3 % v primerjavi s 3,8 % za nevretenčne zlome. Večina zlomov se je pojavila v subpopulaciji, ki je glukokortikoidno zdravljenje nadaljevala.

Pediatrična populacija

Študija faze 3 z enim krakom za oceno učinkovitosti, varnosti in farmakokinetike je bila izvedena pri otrocih z osteogenesis imperfecta, starih od 2 do 17 let, pri čemer jih je bilo 52,3 % moškega spola in 88,2 % belcev. Na začetku je skupaj 153 preiskovancev subkutano (s.c.) prejemalo denosumab 1 mg/kg do največ 60 mg vsakih 6 mesecev v časovnem razponu 36 mesecev. Šestdeset preiskovancev je prešlo na odmerjanje vsake 3 mesece.

Po 12 mesecih odmerjanja vsake 3 mesece je sprememba povprečja najmanjših kvadratov (LS) (standardna napaka, SE) Z‑vrednosti MKG v ledvenem delu hrbtenice glede na izhodiščne vrednosti znašala 1,01 (0,12).

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri odmerjanju vsakih 6 mesecev, so bili artralgija (45,8 %), bolečina v okončini (37,9 %), bolečina v hrbtu (32,7 %) in hiperkalciurija (32,0 %). O hiperkalciemiji so poročali pri odmerjanju vsakih 6 mesecev (19 %) in odmerjanju vsake 3 mesece (36,7 %). O resnih neželenih učinkih hiperkalciemije (13,3 %) so poročali pri odmerjanju vsake 3 mesece.

V podaljšani študiji (N = 75) so poročali o resnih neželenih učinkih hiperkalciemije (18,5 %) pri odmerjanju vsake 3 mesece.

Študiji sta bili predčasno prekinjeni zaradi pojava življenjsko ogrožajočih učinkov in hospitalizacij zaradi hiperkalciemije (glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje denosumab, za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje izgubljanja kostnine, povezanega s terapevtsko ablacijo spolnih hormonov, in za podskupine pediatrične populacije, mlajše od 2 let, za zdravljenje osteoporoze (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absorpcija

Po subkutanem dajanju odmerka 1,0 mg/kg, ki približno ustreza odobrenemu odmerku 60 mg, je bila izpostavljenost ocenjena na podlagi AUC 78 % (območje pod krivuljo) tiste po intravenskem dajanju enakega odmerka. Pri dajanju subkutanega odmerka 60 mg je denosumab dosegel najvišjo koncentracijo v serumu (Cmax) 6 µg/ml (razpon: 1‑17 µg/ml) v 10 dneh (razpon: 2‑28 dni).

Biotransformacija

Denosumab je naraven imunoglobulin in je tako sestavljen zgolj iz aminokislin in ogljikovih hidratov. Odstranjevanje z jetrnimi presnovnimi mehanizmi zato ni verjetno. Pričakovati je, da njegova presnova in odstranjevanje potekata po poteh očistka imunoglobulinov, ki vodijo v razgradnjo do majhnih peptidov in posameznih aminokislin.

Izločanje

Po doseženi Cmax je koncentracija v serumu upadala z razpolovnim časom 26 dni (razpon: 6 – 52 dni) v obdobju 3 mesecev (razpon: 1,5 – 4,5 meseca). Šest mesecev po odmerku pri triinpetdesetih odstotkih (53 %) bolnikov niso zaznali merljive koncentracije denosumaba.

Po večkratnem subkutanem dajanju 60 mg vsakih 6 mesecev niso opazili kopičenja ali sprememb farmakokinetike denosumaba skozi čas. Nastajanje protiteles, ki se vežejo na denosumab, ni vplivalo na farmakokinetične lastnosti zdravila, ki so bile pri ženskah in moških podobne. Kaže, da starost (28 – 87 let), rasa in stanje bolezni (majhna kostna masa ali osteoporoza; rak na prostati ali dojki) ne vplivajo pomembno na farmakokinetiko denosumaba.

Opazili so povezanost med večjo telesno maso in manjšo izpostavljenostjo, ocenjeno z AUC in Cmax. Vendar ta trend ne velja za klinično pomembnega: farmakodinamični učinki, ocenjeni z označevalci presnove kostnega tkiva in povečanja mineralne kostne gostote, so bili namreč primerljivi pri zelo različnih telesnih masah.

Linearnost/nelinearnost

Rezultati študij za določanje optimalnih odmerkov so pokazali nelinearno od odmerka odvisno farmakokinetiko denosumaba, z očistkom, ki je bil manjši pri višjih odmerkih oziroma koncentracijah zdravila, izpostavljenost zdravilu pri odmerjanju 60 mg ali več pa se je povečevala približno sorazmerno z višino odmerka.

Okvara ledvic

V študiji 55 bolnikov z različno stopnjo delovanja ledvic, vključno z bolniki na dializi, stopnja okvare ledvic ni vplivala na farmakokinetiko denosumaba.

Okvara jeter

Specifičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter ni bilo. Na splošno se monoklonska protitelesa ne odstranijo z jetrnimi presnovnimi mehanizmi. Ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko denosumaba.

Pediatrična populacija

Zdravilo Jubbonti se ne sme uporabljati pri pediatričnih populacijah (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

V študiji faze 3 pri pediatričnih bolnikih z osteogenesis imperfecta (N = 153) so največje koncentracije denosumaba v serumu opazili na 10. dan v vseh starostnih skupinah. Pri odmerjanju vsake 3 mesece in vsakih 6 mesecev so bile pri otrocih, starih od 11 do 17 let, opažene višje povprečne koncentracije denosumaba v serumu tik pred naslednjim odmerkom, medtem ko so bile pri otrocih, starih od 2 do 6 let, opažene najnižje povprečne koncentracije tik pred naslednjim odmerkom.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Odmerki denosumaba, ki so povzročili od 100‑ do 150‑krat večjo sistemsko izpostavljenost kot priporočeni odmerek za človeka, v študijah toksičnosti enkratnega in ponavljajočih se odmerkov pri opicah cynomolgus niso vplivali na kardiovaskularno fiziologijo ali na plodnost samcev in samic; prav tako niso povzročili specifičnih toksičnih učinkov na ciljnih organih.

Standardni testi za preučevanje genotoksičnega potenciala denosumaba niso bili opravljeni, ker takšni testi za to molekulo niso pomembni. Vendar glede na značilnosti denosumaba ni verjetno, da bi bil genotoksičen.

Kancerogenega potenciala denosumaba v dolgoročnih študijah na živalih niso ocenili.

V predkliničnih študijah pri knockout miših brez RANK ali RANKL, so ugotovili motnjo razvoja bezgavk pri plodu. Prav tako so pri knockout miših brez RANK ali RANKL opazili odsotnost laktacije zaradi zavrtja dozorevanja mlečnih žlez (razvoj lobulo‑alveolarnih žlez med brejostjo).

V študiji opic cynomolgus, ki so prejemale denosumab med obdobjem, ki ustreza prvemu trimesečju nosečnosti, tako, da je bila izpostavljenost glede na AUC 99‑krat večja kot odmerek pri človeku (60 mg vsakih 6 mesecev), ni bilo znakov škodljivosti za mater ali plod. V tej študiji niso pregledali bezgavk pri plodih.

V drugi študiji opic cynomolgus, ki so med nosečnostjo prejemale toliko denosumaba, da je bila izpostavljenost glede na AUC 119‑krat večja kot z odmerkom za človeka (60 mg vsakih 6 mesecev), so ugotovili več mrtvorojenosti in večjo poporodno umrljivost, nenormalno rast kosti, ki je povzročila manjšo moč kosti, zmanjšano hematopoezo in neuravnanost zob, odsotnost perifernih bezgavk in upočasnjeno neonatalno rast. Ravni odmerka brez ugotovljenih neželenih učinkov niso ugotovili. Med 6‑mesečnim obdobjem po rojstvu so se kostne spremembe popravile in vpliva na izraščanje zob ni bilo. Toda vpliv na bezgavke in neuravnanost zob je ostal, pri eni živali pa so ugotovili minimalno do zmerno mineralizacijo v več tkivih (povezanost z zdravljenjem je negotova). Znakov škodljivosti za samice‑matere pred porodom ni bilo; neželeni učinki za samice‑matere so se v redkih primerih pojavili med porodom. Razvoj mlečnih žlez pri samicah‑materah je bil normalen.

V predkliničnih študijah kakovosti kosti pri opicah, ki so dolgoročno dobivale denosumab, je bilo zmanjšanje kostne prenove povezano z večjo čvrstostjo kosti in njihovo normalno histologijo. Pri ovariektomiranih opicah, ki so dobivale denosumab, se je koncentracija kalcija prehodno zmanjšala, koncentracija paratiroidnega hormona pa prehodno zvečala.

Pri mišjih samcih z genskoinženirsko doseženim izraženjem huRANKL (t. i. knock‑in miši), ki so jim povzročili transkortikalni zlom, je denosumab v primerjavi s primerjalnimi živalmi upočasnil odstranjevanje hrustanca in preoblikovanje kalusa, biomehanična čvrstost pa ni bila prizadeta.

Knockout miši (glejte poglavje 4.6) brez RANK oz. RANKL so imele manjšo telesno maso, upočasnjeno rast kosti in niso jim izrasli zobje. Pri novoskotenih podganah je bilo zavrtje RANKL (ki je cilj zdravljenja z denosumabom) z velikimi odmerki skupka osteoprotegerina, vezanega na Fc (OPG‑Fc), povezano z zavrtjem rasti kosti in izraščanja zob. Pri tem modelu so bile te spremembe po prenehanju odmerjanja zaviralcev RANKL delno reverzibilne. Pri adolescentnih primatih, ki so dobivali denosumab v odmerkih 27‑ in 150‑kratne (odmerek 10 in 50 mg/kg) klinične izpostavljenosti, so ugotovili nenormalne rastne ploščice. Zdravljenje z denosumabom torej lahko prizadene rast kosti pri otrocih z odprtimi rastnimi ploščicami in lahko zavre izraščanje zob.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

Ledocet\*

Sorbitol (E420)

Polisorbat 20

Natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)\*

Klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)

Voda za injekcije

\*Acetatni pufer nastane z mešanjem ocetne kisline z natrijevim hidroksidom

**6.2 Inkompatibilnosti**

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

**6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Ko vzamete zdravilo Jubbonti iz hladilnika, ga lahko shranjujete pri sobni temperaturi (do 25 °C) do 30 dni v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Uporabiti ga morate v 30 dneh.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

En mililiter raztopine v napolnjeni injekcijski brizgi za enkratno uporabo, izdelani iz stekla tipa I in opremljeni z nerjavno jekleno iglo številka 29, z varnostnim ščitnikom, z gumijasto zaporko za iglo (iz termoplastičnega elastomera), z gumijastim batnim zamaškom (iz bromobutilne gume) in s plastičnim batom.

Velikost pakiranja z eno napolnjeno injekcijsko brizgo z varnostnim ščitnikom.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom**

• Raztopino je treba pred injiciranjem pregledati. Raztopine ne smete injicirati, če je motna ali vsebuje vidne delce.

• Ne stresajte.

• Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da napolnjena injekcijska brizga pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 25 °C), zdravilo pa je treba injicirati počasi.

• Injicirajte celotno vsebino napolnjene injekcijske brizge.

Celotna navodila za uporabo so navedena v poglavju 7 »Navodila za uporabo« tega navodila za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

6250 Kundl

Avstrija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/24/1813/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. maj 2024

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/)[.](http://www.ema.europa.eu/)

**PRILOGA II**

**A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

# A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Kolodvorska cesta 27

1234 Menges

Slovenija

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestr. 10

6336 Langkampfen

Avstrija

# B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

# C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

# D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

* na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
* ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti uvedbo opozorilne kartice za bolnika v zvezi z osteonekrozo čeljustnice.

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

# A. OZNAČEVANJE

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA ZA NAPOLNJENO INJEKCIJSKO BRIZGO**

**1. IME ZDRAVILA**

Jubbonti 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

denosumab

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 60 mg denosumaba (60 mg/ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: ledocet, sorbitol (E420), klorovodikova kislina, natrijev hidroksid, polisorbat 20, voda za injekcije.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga z varnostnim ščitnikom

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za subkutano uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Ne stresajte.

Ne uporabite, če so zlomljena varnostna tesnila.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

6250 Kundl

Avstrija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/24/1813/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Jubbonti

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Jubbonti 60 mg injekcija

denosumab

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

s.c.



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH**

**NALEPKA ZA BRIZGO**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

Jubbonti 60 mg injekcija

denosumab

s.c.

**2. POSTOPEK UPORABE**

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

**6. DRUGI PODATKI**

**BESEDILO KARTICE S KOLEDARJEM (priložena v pakiranju)**

Jubbonti 60 mg injekcija

denosumab

s.c.

Naslednje injiciranje čez 6 mesecev:

Zdravilo Jubbonti morate uporabljati toliko časa, kot vam predpiše zdravnik.

# B. NAVODILO ZA UPORABO

**Navodilo za uporabo**

**Jubbonti 60 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi**

denosumab

Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

* Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
* Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
* Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
* Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
* Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Jubbonti in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Jubbonti

3. Kako uporabljati zdravilo Jubbonti

4. Možni neželeni učinki

5. Shranjevanje zdravila Jubbonti

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

7. Navodila za uporabo

**1. Kaj je zdravilo Jubbonti in za kaj ga uporabljamo**

**Kaj je zdravilo Jubbonti in kako deluje**

Zdravilo Jubbonti vsebuje denosumab. Denosumab je beljakovina (monoklonsko protitelo), ki ovira delovanje neke druge beljakovine in tako zdravi izgubljanje kostne mase in osteoporozo. Zdravljenje z zdravilom Jubbonti okrepi kosti in zmanjša verjetnost zlomov.

Kost je živo tkivo in se ves čas obnavlja. Estrogen pomaga ohranjati zdrave kosti. Po menopavzi se koncentracija estrogena zmanjša, kar lahko povzroči krhke kosti z manjšo kostno maso. Končna posledica je lahko bolezen, ki jo imenujemo osteoporoza. Osteoporoza se lahko pojavi tudi pri moških, in sicer iz številnih razlogov, med katerimi sta staranje in/ali nizka koncentracija moškega hormona testosterona. Pojavi se lahko tudi pri bolnikih, ki prejemajo glukokortikoide. Številni bolniki z osteoporozo nimajo simptomov, a jih kljub temu ogrožajo zlomi kosti, zlasti hrbtenice, kolkov in zapestij.

Izgubljanje kostne mase lahko povzročijo tudi operacija ali zdravila, ki preprečijo nastajanje estrogena ali testosterona in se uporabljajo za zdravljenje raka na dojki ali raka na prostati. Kosti postanejo šibkejše in se lažje zlomijo.

**Za kaj uporabljamo zdravilo Jubbonti**

Z zdravilom Jubbonti zdravimo:

• osteoporozo pri ženskah po menopavzi (postmenopavzalno) in moških, ki imajo povečano tveganje zlomov (zlomljenih kosti), tako da se zmanjša tveganje zlomov hrbtenice, nehrbteničnih zlomov in zlomov kolka,

• izgubljanje kostne mase, ki nastane zaradi manjše koncentracije hormonov (testosterona) kot posledica operacije ali zdravljenja z zdravili pri bolnikih z rakom na prostati,

• izgubljanje kostne mase, ki nastane zaradi dolgotrajnega glukokortikoidnega zdravljenja, pri bolnikih, ki imajo povečano tveganje zlomov.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Jubbonti**

**Ne uporabljajte zdravila Jubbonti**

• če imate nizko koncentracijo kalcija v krvi (hipokalciemijo).

• če ste alergični na denosumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom uporabe zdravila Jubbonti se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti se lahko pojavi okužba kože s simptomi, kot je otekel, pordel predel kože, najpogosteje nastane na goleni, ki je vroč in občutljiv (celulitis) in ga lahko spremljajo znaki zvišane telesne temperature. Zdravniku morate takoj povedati, če se vam pojavi kateri koli od teh znakov.

Med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti morate jemati dodatke kalcija in vitamina D. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Med prejemanjem zdravila Jubbonti imate lahko nizko koncentracijo kalcija v krvi. Zdravniku morate takoj povedati, če opazite katerega koli od naslednjih znakov: spazme, trzanje ali krče v mišicah in/ali omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust in/ali napade krčev, zmedenost ali izgubite zavest.

V redkih primerih so poročali o hudem znižanju ravni kalcija v krvi, ki je privedlo do hospitalizacije in celo do življenjsko ogrožajočih reakcij. Zato se preverja raven kalcija v krvi (s krvnim testom) pred vsakim odmerkom, pri bolnikih, ki so nagnjeni k hipokalciemiji, pa tudi v dveh tednih po prvem odmerku.

Obvestite zdravnika, če imate ali ste kdaj imeli resne težave z ledvicami, ledvično odpoved ali ste potrebovali dializo ali jemljete zdravila, imenovana glukokortikoidi (kot sta prednizolon ali deksametazon), ker to lahko poveča vaše tveganje za pojav nizke vrednosti kalcija v krvi, če ne jemljete dodatkov kalcija.

Težave z usti, zobmi ali čeljustnico

Pri bolnikih, ki so prejemali denosumab za osteoporozo, so redko (pojavi se pri največ 1 od 1000 bolnikov) poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnice (odmiranje kosti v čeljusti). Tveganje za osteonekrozo čeljustnice se poveča pri bolnikih, ki se zdravijo dlje časa (pojavi se lahko pri največ 1 od 200 bolnikov, če so bili zdravljeni 10 let). Osteonekroza čeljustnice se lahko pojavi tudi po končanju zdravljenja. Pomembno si je prizadevati, da bi preprečili nastanek osteonekroze čeljustnice, ker gre za stanje, ki lahko boli in ga je težko zdraviti. Da boste zmanjšali tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice, upoštevajte naslednje previdnostne ukrepe:

Preden dobite zdravilo, obvestite zdravnika ali medicinsko sestro (zdravstvenega delavca), če:

• imate kakšne težave v ustih ali z zobmi kot na primer slabo zdravje zob, bolezen dlesni ali predvideno izdrtje zob,

• niste deležni redne zobozdravstvene oskrbe ali dlje časa niste opravili zobozdravniškega pregleda,

• ste kadilec (to lahko poveča tveganje za zobozdravstvene težave),

• ste predhodno dobivali zdravilo iz skupine bisfosfonatov (uporabljajo se za zdravljenje ali preprečevanje kostnih bolezni),

• jemljete zdravila, ki jih imenujemo kortikosteroidi (kot sta prednizolon ali deksametazon),

• imate raka.

Zdravnik vam bo morda naročil, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Jubbonti opravite zobozdravniški pregled.

Med zdravljenjem morate vzdrževati dobro ustno higieno in opravljati redne zobozdravniške preglede. Če imate zobno protezo, morate preveriti, da se dobro prilega. Če se trenutno zdravite pri zobozdravniku ali imate predviden kirurški poseg v ustni votlini (npr. izdrtje zob), obvestite zdravnika o zobnem zdravljenju, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Jubbonti.

Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če se vam pojavijo težave z usti ali zobmi, kot so majanje zob, bolečina ali oteklina, razjede, ki se ne celijo, ali izcedek, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnice.

Neobičajni zlomi stegnenice

Pri nekaterih bolnikih so se med zdravljenjem z denosumabom pojavili neobičajni zlomi stegnenice. Če se vam med zdravljenjem z denosumabom pojavi nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu, se posvetujte z zdravnikom.

**Otroci in mladostniki**

Zdravila Jubbonti se ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

**Druga zdravila in zdravilo Jubbonti**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če se zdravite z drugim zdravilom, ki vsebuje denosumab.

Zdravila Jubbonti ne smete jemati skupaj z drugim zdravilom, ki vsebuje denosumab.

**Nosečnost in dojenje**

Denosumab ni preizkušen pri nosečnicah. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Če ste noseči, uporaba zdravila Jubbonti ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti in vsaj še 5 mesecev po koncu zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti ali manj kot 5 mesecev po koncu zdravljenja z zdravilom Jubbonti, o tem obvestite zdravnika.

Ni znano, ali se denosumab izloča v materino mleko. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če dojite ali če nameravate dojiti. Na podlagi upoštevanja koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Jubbonti za vas vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi, ali prenehati z dojenjem ali prenehati z jemanjem zdravila Jubbonti.

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Jubbonti nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

**Zdravilo Jubbonti vsebuje sorbitol**

To zdravilo vsebuje 47 mg sorbitola v enem ml raztopine.

**Zdravilo Jubbonti vsebuje natrij**

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v enem ml raztopine, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

**3. Kako uporabljati zdravilo Jubbonti**

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena napolnjena injekcijska brizga s 60 mg, ki se vsakih 6 mesecev daje kot enkratna injekcija pod kožo (subkutano). Najprimernejši mesti za injiciranje sta zgornji del stegen in trebuh. Vaš skrbnik lahko uporabi tudi zunanjo stran vaše nadlakti. Glede datuma morebitnega naslednjega injiciranja se posvetujte z zdravnikom. Vsako pakiranje zdravila Jubbonti vsebuje kartico s koledarjem z nalepko, ki jo je mogoče uporabiti za evidenco o datumu naslednjega injiciranja.

Med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti morate jemati dodatke kalcija in vitamina D. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Zdravnik lahko presodi, da je najbolje, če si zdravilo Jubbonti injicirate sami oz. vam ga injicira vaš skrbnik. Zdravnik ali drugo zdravstveno osebje bodo vam (ali vašemu skrbniku) pokazali, kako uporabljati zdravilo Jubbonti. **Za navodila o injiciranju zdravila Jubbonti preberite poglavje 7 »Navodila za uporabo« na koncu tega navodila za uporabo.**

Ne stresajte.

**Če ste pozabili uporabiti zdravilo Jubbonti**

Če ste izpustili odmerek zdravila Jubbonti, morate injekcijo dobiti čim prej. Nato morate injekcije dobivati na 6 mesecev od datuma zadnje injekcije.

**Če ste prenehali uporabljati zdravilo Jubbonti**

Da vam bo zdravljenje čim bolj koristilo pri zmanjšanju tveganja zlomov, morate zdravilo Jubbonti uporabljati toliko časa, kot vam predpiše zdravnik. Ne prenehajte z zdravljenjem, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Občasno se lahko pri bolnikih, ki dobivajo denosumab, pojavijo okužbe kože (predvsem celulitis). **Nemudoma obvestite zdravnika**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti pojavi kateri od naslednjih simptomov: otekel, pordel predel kože, najpogosteje nastane na goleni, ki je vroč in občutljiv in ga lahko spremljajo znaki zvišane telesne temperature.

Redko se lahko bolnikom, ki prejemajo denosumab, pojavijo bolečine v ustih in/ali čeljusti, oteklost ali razjede v ustih ali na čeljusti, ki se ne celijo, izcedek, omrtvičenost ali občutek teže v čeljusti, ali majanje zoba. To so lahko znaki poškodbe kosti v čeljusti (osteonekroze). **Takoj obvestite zdravnika in zobozdravnika**, če se vam takšni znaki pojavijo med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti ali po končanju zdravljenja.

Redko imajo lahko bolniki, ki prejemajo zdravilo Jubbonti, nizko koncentracijo kalcija v krvi

(hipokalciemija); zelo nizka raven kalcija v krvi lahko privede do hospitalizacije in je lahko celo smrtno nevarna. Znaki tega so spazmi, trzljaji ali krči v mišicah in/ali omrtvelost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okoli ust in/ali napadi krčev, zmedenost ali izguba zavesti. Če kaj od naštetega velja za vas, o tem **takoj obvestite zdravnika**. Nizek kalcij v krvi lahko povzroči tudi motnjo srčnega ritma, imenovano podaljšanje QT, ki je vidna na elektrokardiogramu (EKG).

Redko se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Jubbonti, pojavijo neobičajni zlomi stegnenice. **Posvetujte se z zdravnikom**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti pojavi nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu, kajti to je lahko zgoden znak možnega zloma stegnenice.

Redko se lahko pri bolnikih, ki prejemajo denosumab, pojavijo alergijske reakcije. Simptomi vključujejo otekanje obraza, ustnic, jezika, grla ali drugih delov telesa, izpuščaj, srbenje ali koprivnico na koži, piskajoče dihanje ali oteženo dihanje. **Obvestite zdravnika**, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Jubbonti pojavi kateri koli od teh simptomov.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

• bolečina v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki je včasih huda

• bolečina v rokah ali nogah (bolečina v udih)

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

• boleče uriniranje, pogosto uriniranje, kri v urinu, nezmožnost zadrževanja urina

• okužba zgornjih dihal

• bolečine, mravljinčenje ali omrtvelost, ki se širi navzdol po nogi (išias)

• zaprtost

• nelagodje v trebuhu

• izpuščaj

• kožno obolenje s srbenjem, pordelostjo in/ali suhostjo (ekcem)

• izguba las in dlak (alopecija)

**Občasni neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

• zvišana telesna temperatura, bruhanje in bolečine ali nelagodje v trebuhu (divertikulitis)

• okužba ušesa

• izpuščaj, ki se lahko pojavi na koži, ali razjede v ustih (z zdravilom povezane lihenoidne erupcije)

**Zelo redki neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

• alergijske reakcije, ki lahko poškodujejo krvne žile, večinoma v koži (npr. vijolične ali rjavkastordeče lise, koprivnica ali rane na koži (preobčutljivostni vaskulitis).

**Neznana pogostnost** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

• V primeru pojava bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](https://www.ema.europa.eu/en/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx)[.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Jubbonti**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred injiciranjem lahko napolnjeno injekcijsko brizgo pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 25 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko brizga enkrat doseže sobno temperaturo (do 25 °C), jo morate uporabiti v 30 dneh. Podrobne informacije so navedene v poglavju 7 »Navodila za uporabo« na koncu tega navodila za uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Jubbonti**

* Učinkovina je denosumab. Ena 1 ml napolnjena injekcijska brizga z varnostnim ščitnikom vsebuje 60 mg denosumaba (60 mg/ml).
* Druge sestavine zdravila so ledocet, sorbitol (E420), polisorbat 20, natrijev hidroksid, klorovodikova kislina in voda za injekcije.

**Izgled zdravila Jubbonti in vsebina pakiranja**

Zdravilo Jubbonti je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta ali rahlo rjavkasta raztopina za injiciranje. Zdravilo Jubbonti je na voljo v napolnjeni injekcijski brizgi iz prozornega stekla tipa I, pripravljeni za uporabo, z nerjavno jekleno iglo številka 29 z varnostnim ščitnikom, z gumijasto zaporko za iglo (iz termoplastičnega elastomera), z gumijastim batnim zamaškom (iz bromobutilne gume) in s plastičnim batom.

Eno pakiranje vsebuje eno napolnjeno injekcijsko brizgo z varnostnim ščitnikom.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Sandoz GmbH

Biochemiestr. 10

6250 Kundl

Avstrija

**Proizvajalec**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiestr. 10

6336 Langkampfen

Avstrija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

|  |  |
| --- | --- |
| 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 |  |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

**7. Navodila za uporabo**

Ta navodila za uporabo vsebujejo informacije o injiciranju zdravila Jubbonti.

Če vaš zdravnik presodi, da lahko vi ali vaš skrbnik dajete injekcije zdravila Jubbonti doma, naj vam ali vašemu skrbniku zdravnik ali medicinska sestra pred prvo uporabo pokaže, kako pripraviti in injicirati zdravilo Jubbbonti v napolnjeni injekcijski brizgi.

Pred injiciranjem zdravila Jubbonti v napolnjeni injekcijski brizgi morate prebrati in razumeti ta navodila za uporabo. Če imate vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.



|  |
| --- |
| **Pomembne informacije, ki jih morate vedeti pred injiciranjem zdravila Jubbonti*** Zdravilo Jubbonti je namenjeno izključno subkutanemu injiciranju (injicirajte neposredno v maščobno plast pod kožo).
* Ne uporabljajte napolnjene injekcijske brizge, če je zlomljeno katero koli varnostno tesnilo na zunanji ovojnini ali tesnilo plastičnega podstavka.
* Napolnjene injekcijske brizge nikoli **ne stresajte**.
* **Ne uporabljajte** napolnjene injekcijske brizge, če je padla na trdo površino ali je padla po odstranjevanju zaporke za iglo.
* Napolnjena injekcijska brizga ima varnostni ščitnik, ki se sproži in prekrije iglo po končanem injiciranju. Z varnostnim ščitnikom se preprečijo poškodbe zaradi vbodov z iglo vseh oseb, ki rokujejo z napolnjeno injekcijsko brizgo po injiciranju.
* **Pazite, da se** pred uporabo **ne dotaknete krilc varnostnega ščitnika**. Če se jih dotaknete, se lahko varnostni ščitnik prezgodaj sproži.
* Napolnjene injekcijske brizge **ne poskušajte** uporabiti znova ali razstaviti.
* Bata **ne vlecite** nazaj.
 |
| **Shranjevanje zdravila Jubbonti** |
| * Shranjujte v hladilniku pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.
* **Ne** **zamrzujte**.
* Napolnjeno injekcijsko brizgo lahko po potrebi shranjujete pri sobni temperaturi do 25 °C največ 30 dni.
* Napolnjeno injekcijsko brizgo, ki je bila shranjena pri sobni temperaturi, po 30 dneh zavrzite.
* Shranjujte napolnjeno injekcijsko brizgo v originalni ovojnini, dokler ne bo pripravljena za uporabo, za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
* Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
 |
| **Priprava na injiciranje zdravila Jubbonti** |

|  |  |
| --- | --- |
| **1. korak: segrejte na sobno temperaturo**Škatlo z napolnjeno injekcijsko brizgo vzemite iz hladilnika in jo pustite neodprto približno 15 do 30 minut, da doseže sobno temperaturo. |  |
| **2. korak: pripravite opremo**Pripravite si naslednje (ni vključeno v škatli):* alkoholni zloženec,
* kosem vate ali tampon iz gaze,
* vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov,
* lepilni obliž.
 |  |
| **3. korak: razpakirajte** Odprite plastični podstavek tako, da odlepite pokrov. Vzemite napolnjeno injekcijsko brizgo tako, da jo držite na sredini, kot je prikazano.**Zaporke za iglo** ne odstranjujte, dokler niste pripravljeni na injiciranje. |  |
| **4. korak: opravite varnostne preglede**Poglejte skozi kontrolno okence napolnjene injekcijske brizge. Tekočina v notranjosti mora biti bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna do rahlo rumenkasta ali rahlo rjavkasta raztopina. Morda boste v tekočini opazili zračne mehurčke, kar je normalno. **Ne poskušajte** odstranjevati zraka. * Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabljajte**, če je tekočina motna ali vsebuje vidne delce.
* Napolnjene injekcijske brizge **ne uporabljajte**, če je videti poškodovana ali če pušča.
* Napolnjene injekcijske brizge **ne smete uporabljati** po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki napolnjene injekcijske brizge in škatli poleg oznake EXP.

V vseh teh primerih se obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta. |  |
| **5. korak: izberite mesto injiciranja**Injicirate lahko v sprednji del stegen ali spodnji del trebuha, **vendar ne v** predelu 5 cm okoli popka.**Ne** **injicirajte** v kožo, ki je občutljiva, podpluta, pordela, luskasta ali trda, ali v predele z brazgotinami ali strijami.Če vam injekcijo daje skrbnik, zdravnik ali medicinska sestra, lahko injicirajo tudi v nadlaket. |  |
| **Injekcija z zdravilom Jubbonti** |
| **6. korak: očistite mesto injiciranja**Umijte roke z milom in vodo.Očistite izbrano mesto injiciranja z alkoholnim zložencem. Pred injiciranjem počakajte, da se mesto injiciranja osuši.Očiščenega predela **se** pred injiciranjem **ne dotikajte** in ne pihajte nanj. |  |
| **7. korak: odstranite zaporko za iglo**S čvrstim ravnim potegom odstranite zaporko za iglo z napolnjene injekcijske brizge. Na vrhu igle lahko opazite kapljico tekočine. To je normalno.Zaporke za iglo **ne nameščajte** znova. Zaporko za iglo zavrzite. |  |
| **8. korak: vstavite iglo**Nežno stisnite kožo na mestu injiciranja in jo stiskajte ves čas injiciranja. Z drugo roko vstavite iglo v kožo pod kotom približno 45 stopinj, kot je prikazano.Med vstavljanjem igle **ne pritiskajte** bata. |  |
| **9. korak: začnite z injiciranjem**Še naprej stiskajte kožo. Nežno potisnite bat, **kolikor je mogoče.** Tako boste injicirali celoten odmerek. |  |
| **10. korak: dokončajte injiciranje**Preverite, ali je batni zamašek med krilcema varnostnega ščitnika, kot je prikazano. S tem boste sprožili varnostni ščitnik, ki bo iglo po končanem injiciranju prekril. |  |
| **11. korak: sprostite bat**Ko napolnjeno injekcijsko brizgo držite na mestu injiciranja, počasi sproščajte bat, dokler igla ni prekrita z varnostnim ščitnikom. Odstranite napolnjeno injekcijsko brizgo z mesta injiciranja in spustite stisnjeno kožo. Na mestu injiciranja je lahko prisotna majhna količina krvi. Na mesto injiciranja lahko pritiskate s kosmom vate ali tamponom iz gaze, dokler se krvavitev ne ustavi. Mesta injiciranja **ne drgnite**. Po potrebi mesto injiciranja prekrijte z majhnim lepilnim obližem. |  |
| **Po injiciranju** |  |
| **12. korak: zavrzite napolnjeno injekcijsko brizgo**Napolnjeno injekcijsko brizgo takoj po uporabi zavrzite v vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov. Napolnjene injekcijskebrizge **ne zavrzite** med gospodinjske odpadke.O ustreznem odlaganju v vsebnik za odlaganje ostrih odpadkov se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Obstajajo lahko lokalni predpisi glede odlaganja. |  |

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO

DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

**Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za denosumab (indiciran za osteoporozo in izgubljanje kostne mase, povezane z ablacijo hormonov pri raku na prostati) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Ob upoštevanju razpoložljivih podatkov iz kliničnih preskušanj ter nedavno objavljenih podatkov v literaturi o zmanjšanju mineralne kostne gostote po prekinitvi zdravljenja z denosumabom je poročevalec PRAC zaključil, da je treba ustrezno posodobiti povzetke glavnih značilnosti zdravil, ki vsebujejo denosumab (indiciran za osteoporozo in izgubljanje kostne mase, povezane z ablacijo hormonov pri raku na prostati).

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja z splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za denosumab (indiciran za osteoporozo in izgubljanje kostne mase, povezane z ablacijo hormonov pri raku na prostati) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) denosumab (indiciran za osteoporozo in izgubljanje kostne mase, povezane z ablacijo hormonov pri raku na prostati) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.