

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jubbonti 60 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga süstel sisaldab 60 mg denosumabi (*denosumabum*) 1 ml lahuses (60 mg/ml).

Denosumab on inimese monoklonaalne IgG2 antikeha, mis on toodetud imetaja rakuliinis (hiina hamstri munasarjarakud) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Taedaolevat toimet omav abiaine

Ravimpreparaat sisaldab 47 mg sorbitooli lahuse ühes milliliitris.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge kuni kergelt opaliseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas või kergelt pruunikas lahus pH-ga vahemikus 4,9 ja 5,5 ja osmolaalsusega 245...345 mOsmol/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Osteoporoosi ravi naistel menopausijärgses eas ja meestel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks. Denosumab vähendab olulisel määral lülisamba-, mitte-lülisamba- ja puusapiirkonna (*hip*) murdude riski menopausijärgses eas naistel.

Luukao ravi meestel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks seoses hormoonablatsiooniga eesnäärmevähi raviks (vt lõik 5.1). Eesnäärmevähi tõttu hormoonablatsioonravi saavatel meestel vähendab denosumab olulisel määral lülisambamurdude riski.

Luukao ravi täiskasvanud patsientidel, kellel on suurenenud risk luumurdude tekkeks seoses pikaajalise glükokortikoidraviga (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitatav annus on 60 mg denosumabi, manustatuna iga 6 kuu järel ühekordse nahaaluse süstena reide, kõhupiirkonda või õlavarde.

Patsiendid peavad saama täiendavalt vajalikul määral kaltsiumi ja D-vitamiini (vt lõik 4.4).

Patsientidele, kes saavad ravi Jubbontiga, tuleb anda pakendi infoleht ja patsiendi meespea.

Osteoporoosi antiresorptiivse ravi optimaalne kestus (nii denosumabi kui bisfosfonaatidega) ei ole kindlaks tehtud. Jätkuva ravi vajadust peab denosumabi kasulikkuse ja potentsiaalsete riskide põhjal igal patsiendil individuaalselt perioodiliselt uuesti hindama, eriti pärast 5-aastast või pikemat ravi (vt lõik 4.4).

Eakad (vanuses ≥ 65 aasta)

Eakatel patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 4.4 soovitusel kaltsiumisisalduse jälgimiseks).

Pikaajalist süsteemset glükokortikoidravi saavate ja raske neerukahjustusega (glomerulaarfiltratsiooni kiirus [GFR] < 30 ml/min) patsientide kohta andmed puuduvad.

Maksakahjustus

Denosumabi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Lapsed

Jubbontit ei soovitata kasutada lastel vanuses < 18 aastat seoses ohutusega, mis on seotud raske hüperkaltseemia ning võimaliku luukasvu pärssimise ja hammaste mittelõikumisega (vt lõigud 4.4 ja 5.3). 2...17-aastaste laste kohta antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Subkutaanne.

Ravimit peab manustama isik, kes on saanud piisava koolituse süstimistehnika alal.

Ravimpreparaadi manustamise, käsitlemise ja hävitamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Hüperkaltseemia (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Kaltsiumi ja D-vitamiini täiendav manustamine

Piisav kaltsiumi ja D-vitamiini saamine on tähtis kõikide patsientide puhul.

Ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüperkaltseemia

On tähtis teha kindlaks patsiendid, kellel on oht hüperkaltseemia tekkeks. Hüperkaltseemia tuleb korrigeerida piisava kaltsiumi ja D-vitamiini manustamisega enne ravi alustamist. Enne igat annust on soovitatav kliiniliselt kontrollida vere kaltsiumisisaldust ning hüperkaltseemiasoodumusega patsientidel kahe nädala jooksul pärast esimest annust. Kui mõnel patsiendil tekivad ravi ajal võimalikule hüperkaltseemiale viitavad sümptomid (sümptomid vt lõik 4.8), peab mõõtma

kaltsiumisisaldust. Patsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid hüpokaltseemia viitavatest sümptomitest.

Turuletulekujärgselt on teatatud raskest sümptomaatilisest hüpokaltseemiast (sealhulgas surmaga lõppenud juhtudest) (vt lõik 4.8), mis enamikul juhtudest tekkis esimestel nädalatel ravi alguses, kuid võib tekkida ka hiljem.

Samaaegne glükokortikoidravi on hüpokaltseemia täiendav ohutegur.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsravi saavatel patsientidel on suurem oht hüpokaltseemia tekkeks. Oht hüpokaltseemia tekkeks koos kaasuva kõrvalkilpnäärmehormoonide sisalduse suurenemisega suureneb koos neerukahjustuse süvenemisega. Selliste patsientide puhul on eriti oluline kaltsiumi ja D-vitamiini piisav manustamine ning kaltsiumisisalduse regulaarne jälgimine, vt eespool.

Nahainfektsioonid

Denosumabi saavatel patsientidel võivad tekkida nahainfektsioonid (valdavalt tselluliit), mis viivad hospitaliseerimiseni (vt lõik 4.8). Patsientidele tuleb soovitada pöörduda kiiresti arsti poole, kui neil tekivad tselluliidinähud või -sümptomid.

Lõualuu osteonekroos

Patsientidel, kellele manustati osteoporoosi raviks denosumabi, on harva teatatud lõualuu osteonekroosist (vt lõik 4.8).

Patsientidel, kellel on suus paranemata lahtised pehmete kudede kahjustused, tuleb ravi algust/ uut ravikuuri edasi lükata. Kaasuvate ohuteguritega patsientidele soovitatakse enne ravi alustamist denosumabiga hammaste arstlikku kontrolli koos asjakohase preventiivse hambaraviga ning individuaalset kasu ja riski hindamist.

Hinnates lõualuu osteonekroosi riski patsiendil, tuleb arvestada järgnevate ohuteguritega:

- ravimi toime tugevus luuresorptsiooni pärssimisel (tugevatoimeliste ravimitega on oht suurem), manustamisviis (parenteraalsel manustamisel on oht suurem) ja luuresorptsiooni pärssiva ravimi kumulatiivne annus;
- kasvaja, kaasuvad haigusseisundid (nt aneemia, koagulopaatid, infektsioon), suitsetamine;
- kaasuv ravi – kortikosteroidid, keemiaravi, angiogeneesi inhibiitorid, pea ja kaela kiiritusravi;
- halb suuhügieen, periodondi haigused, halvasti asetuvad hambaproteesid, varasem hambahaigus, invasiivne hambaraviprotseduur (nt hamba eemaldamine).

Kõikidele patsientidele tuleb soovitada hoolitseda hea suuhügieeni eest, käia regulaarselt hammaste seisundi arstlikus kontrollis ja ravi ajal denosumabiga teavitada viivitamatult suuõnesümptomitest nagu hamba liikuvus, valu või turse või mitteparanevad haavandid või eritis. Ravi ajal tohib teostada invasiivseid hambaproteedure ainult pärast hoolikat kaalumist ja vältides ajalist lähedust denosumabi manustamisega.

Patsientidele, kellel tekkis lõualuu osteonekroos, tuleb koostada individuaalne raviplaan raviarsti ja lõualuu osteonekroosi ravis kogunud hambaarsti või näo- ja lõualuukirurgi tihedas koostöös. Kui võimalik, peab kaaluma ravi ajutist katkestamist kuni seisundi paranemise ja kaasuvate ohutegurite leevendamiseni.

Väliskuulmekäigu osteonekroos

On teatatud väliskuulmekäigu nekroosist seoses denosumabiga. Väliskuulmekäigu osteonekroosi võimalikud ohutegurid on muuhulgas ravi kortikosteroididega, keemiaravi ja/või paiksed ohutegurid nagu infektsioon või trauma. Denosumabiga ravitavate patsientide puhul, kellel on kõrvasümptomid, k.a kroonilised kõrvainfektsioonid, peab mõtlema väliskuulmekäigu osteonekroosi võimalusele.

Reieluu atüüpilised murrud

Denosumabiga ravitavatel patsientidel on teatatud reieluu atüüpiliste murdude tekkest (vt lõik 4.8). Reieluu atüüpilised murrud võivad tekkida reieluu pöörilaluses ja diafüüsi piirkonnas kerge trauma tagajärjel või ilma traumata. Neid juhte iseloomustab spetsiifiline radiograafiline leid. Reieluu atüüpiliste murdude tekkest on teatatud ka teatud kaasuva haigusseisundiga patsientidel (nt D-vitamiini vaegus, reumatoidartriit, hüpofosfataasia) ning teatud ravimite kasutamisel (nt bisfosfonaadid, glükokortikoidid, prootonpumba inhibiitorid). Need juhud on tekkinud ka ilma antiresorptiivse ravita. Sarnased murrud, millest on teatatud seoses bisfosfonaatidega, on sageli mõlemapoolsed, mistõttu tuleb denosumabiga ravitavatel patsientidel, kellel on tekkinud reieluu keskosa murd, uurida ka teist reieluud. Atüüpilise reieluu murru kahtlusega patsientidel, tuleb kaaluda ravi lõpetamist denosumabiga individuaalse riski-kasu hinnangu alusel. Ravi ajal denosumabiga tuleb patsientidele soovitada, et nad teataksid uuest või ebatavalisest valust reie, puusa või kubeme piirkonnas. Selliste sümptomitega patsientidel tuleb uurida reieluu võimalikku osalist murdu.

Pikaajaline antiresorptiivne ravi

Pikaajaline antiresorptiivne ravi (nii denosumabi kui bisfosfonaatidega) võib suurendada ebasoovitavate tulemuste, nt lõualuu osteonekroosi ja reieluu atüüpiliste murdude riski, tulenevalt luukoe uueneva taastekke olulisest pärssimisest (vt lõik 4.2).

Samaaegne ravi teiste denosumabi sisaldavate ravimitega

Jubbontiga ravitavatele patsientidele ei tohi samaaegselt manustada teisi denosumabi sisaldavaid ravimeid (luustikuga seotud haigusjuhtude ärahoidmiseks soliidtuumori luumetastaasidega täiskasvanutel).

Hüperkaltseemia lastel

Jubbontit ei tohi kasutada lastel (vanuses < 18). Teatatud on tõsisest hüperkaltseemiast. Mõnel kliinilises uuringus esinenud juhul tekkis tüsistusena äge neerukahjustus.

Abiained

Ravimpreparaat sisaldab 47 mg sorbitooli lahuse ühes milliliitris. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) lahuse ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Denosumab ei mõjutanud koostoimeuuringus tsütokroom P450 3A4 (CYP3A4) poolt metaboliseeritava midasolaami farmakokineetikat. See näitab, et denosumab ei mõjuta CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite farmakokineetikat.

Puuduvad kliinilised andmed denosumabi manustamisest koos hormoonasendusraviga (östrogeen), kuid farmakodünaamilise koostoime võimalus on arvatavasti väike.

Ravivahetusuuringu (alendronaadilt denosumabile) andmetel ei mõjutanud eelnev ravi alendronaadiga menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel denosumabi farmakokineetikat ja farmakodünaamikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Denosumabi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktsioonile (vt lõik 5.3).

Jubbontit ei soovitata kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Naistele peab soovitama mitte rasestuda ravi ajal Jubbontiga ja

vähemalt 5 kuud pärast ravi lõppu. Jubbonti mis tahes toimed on tõenäoliselt tugevamad raseduse teisel ja kolmandal trimestril, sest monoklonaalsed antikehad läbivad platsentat lineaarselt raseduse arenguga, suurim on ülekande kolmandal trimestril.

Imetamine

Ei ole teada, kas denosumab eritub rinnapiima. Katsed geneetiliselt modifitseeritud hiirtega, kelle tuumafaktor- κ B ligandi retseptori aktivaator (RANKL) oli geeni eemaldamise teel välja lülitatud (nn *knockout mouse*), viitavad, et RANKL (denosumabi toimekoht, vt lõik 5.1) puudumine võib mõjutada rinnanäärme kohanemist imetamiseks ja põhjustada laktatsioonihäireid sünnitusjärgselt (vt lõik 5.3). Rinnaga toitumise katkestamine või Jubbontiga ravi katkestamine / alustamata jätmine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed denosumabi toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Jubbonti ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Denosumabi kõige sagedasemad kõrvaltoimed (tekkesagedusega rohkem kui ühel patsiendil kümnest) on lihaste ja luustiku valu ja valu jäsemetes. Denosumabiga ravitavatel patsientidel on täheldatud aeg-ajalt tselluliidijuhte, harva hüpokaltseemia, ülitundlikkuse, lõualuu osteonekroosi ja reieluu atüüpilise murru juhte (vt lõigud 4.4 ja 4.8 – valitud kõrvaltoimete kirjeldus).

Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis 1 on kõrvaltoimed, millest teatati II ja III faasi kliinilistes uuringutes osteoporoosiga naistel ja hormoonablatsioonravi saavatel rinnanäärme- või eesnäärmevähiga patsientidel, ja/või turuletulekujärgselt kõrvaltoimeteatistes.

Kõrvaltoimed (vt tabel 1) on kokkuleppeliselt klassifitseeritud alljärgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed loetletud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed osteoporoosiga patsientidel ja hormoonablatsioonravi saavatel rinnanäärme- või eesnäärmevähiga patsientidel.

MedDRA organsüsteemi klass	Sageduskategooria	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt Aeg-ajalt	Kuseteede infektsioon Ülemiste hingamisteede infektsioon Divertikuliit ¹ Tselluliit ¹ Kõrvainfektsioon
Immuunsüsteemi häired	Harv Harv	Ülitundlikkus ravimi suhtes ¹ Anafülaktiline reaktsioon ¹
Ainevahetus- ja toitumishäired	Harv	Hüpokaltseemia ¹
Närvisüsteemi häired	Sage	Ishias
Seedetrakti häired	Sage Sage	Kõhukinnisus Ebamugavustunne kõhus

MedDRA organsüsteemi klass	Sageduskategooria	Kõrvaltoimed
Naha ja nahaaluskoekahjustused	Sage Sage Sage Aeg-ajalt Väga harv	Lööve Ekseem Alopeetsia Lihhenoidne ravimilööve ¹ Allergiline vaskuliit
Lihaste, luustiku ja sidekoekahjustused	Väga sage Väga sage Harv Harv Teadmata	Valu jäsemetes Lihaste ja luustiku valu ¹ Lõualuu osteonekroos ¹ Reieluu atüüpilised murrud ¹ Väliskuumekäigu osteonekroos ²

¹ Vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“.

² Vt lõik 4.4.

Platseebokontrolliga II faasi ja III faasi uuringute ühendatud andmete analüüsi põhjal teatati gripilaadsest haigusest denosumabi rühmas üldise esinemissagedusega 1,2% ja platseeborühmas 0,7%. Ehkki see kõrvalekalle tuvastati ühendandmete analüüsil, ei täheldatud seda kihitatud analüüsil.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Kahes platseebokontrolliga III faasi uuringus menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel langes ligikaudu 0,05% patsientidest (2/4050) pärast denosumabi manustamist seerumi kaltsiumisisaldus (alla 1,88 mmol/l). Seerumi kaltsiumisisalduse langusest (alla 1,88 mmol/l) ei teatatud ei kahes platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus hormoonablatsioonravi saavatel patsientidel ega ka platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus osteoporoosiga meespatsientidel.

Turuletulekujärgselt on harva teatatud raske sümptomaatilise hüpokaltseemia juhtudest valdavalt suurenenud hüpokaltseemiariskiga patsientidel, kes said denosumabravi; enamik juhtudest tekkis esimestel nädalatel ravi alguses. Raske sümptomaatilise hüpokaltseemia kliinilise avaldumise näited on järgnevad: QT-intervalli pikenedamine, kangestuskramplused, krambihood ja psüühilise seisundi häire (vt lõik 4.4). Denosumabi kliinilistes uuringutes olid hüpokaltseemia sümptomiteks paresteesiad või lihaskrambid, tõmbused, spasmid ja lihaskrambid.

Nahainfektsioonid

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli nahainfektsioonide üldine esinemissagedus platseebo- ja denosumabirühmades sarnane menopausijärgses eas osteoporoosiga naistel (platseebo: 1,2% (50/4041); denosumab: 1,5% (59/4050)); osteoporoosiga meestel (platseebo: 0,8% (1/120); denosumab 0% (0/120)); hormoonablatsioonravi saavatel rinnanäärme- ja eesnäärmevähiga patsientidel (platseebo: 1,7% (14/845); denosumab: 1,4% (12/860)). Hospitaliseerimiseni viinud nahainfektsioonidest teatati 0,1% (3/4041) platseebot saanud ja 0,4% (16/4050) denosumabi manustanud menopausijärgses eas osteoporoosiga naistest. Valdavalt oli tegemist tselluliidijuhtudega. Rinnanäärme- ja eesnäärmevähiga uuringutes teatati nahareaktsioonidest tõsiste kõrvaltoimetenähtena samavõrra platseebo (0,6%, 5/845) ja denosumabi rühmades (0,6%, 5/860).

Lõualuu osteonekroos

Osteoporoosi ning hormoonablatsioonravi saavate rinna- või eesnäärmevähiga patsientide kliinilistes uuringutes, kus osales kokku 23 148 patsienti, teatati lõualuu osteonekroosist harva, 16 patsiendil (vt lõik 4.4). Neist kolmteist lõualuu osteonekroosi juhtu tekkis menopausijärgse osteoporoosiga naistel III faasi kliinilise uuringu jätku-uuringus, pärast kuni 10-aastast ravi denosumabiga. Lõualuu osteonekroosi tekkesagedus oli denosumabiga ravi 3. aastal 0,04%, 5. aastal 0,06% ja 10. aastal 0,44%. Lõualuu osteonekroosi risk kasvas koos denosumabravi kestusega.

Reieluu atüüpilised murrud

Osteoporoosi kliiniliste uuringute programmis teatati denosumabiga ravitud patsientidel reieluu atüüpilistest murrudest harva (vt lõik 4.4).

Divertikuliit

Ühes platseebokontrolliga III faasi kliinilises uuringus täheldati androgeensupressioonravi saanud eesnäärmevähiga patsientidel kõrvaltoimena sagedamini divertikuliiti kui platseeborühmas (1,2% denosumab ja 0% platseebo). Osteoporoosiga meestel või menopausijärgses eas naistel ja aromataasi inhibiitoriga ravitavatel metastaseerumata rinnanäärmevähiga naistel oli divertikuliidi tekkesagedus ravigruppides võrreldav.

Ravimiga seotud ülitundlikkusreaktsioonid

Denosumabiga ravitud patsientidel on harva teatatud ravimiga seotud ülitundlikkusjuhtudest, k.a lööbest, urtikaariast, näotursest, erütemist ja anafülaktilistest reaktsioonidest.

Lihaste ja luustiku valu

Turuletulekujärgselt on denosumabiga ravitud patsientidel teatatud lihaste ja luustiku valust, sh rasketest juhtudest. Kliinilistes uuringutes oli lihaste ja luustiku valu väga sagedane nii denosumabi kui platseeborühmades. Aeg-ajalt viis lihaste ja luustiku valu uuringuravi lõpetamiseni.

Lihhenoidne ravimilööve

Turuletulekujärgselt on teatatud lihhenoidse ravimilööbe (nt lameda lihheni sarnased reaktsioonid) juhtudest.

Teised erirühmad

Lapsed

Jubbontit ei tohi kasutada lastel (vanuses < 18). Teatatud on tõsisest hüperkaltseemiast (vt lõik 5.1). Mõnel kliinilises uuringus esinenud juhul tekkis tüsistusena äge neerukahjustus.

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes oli tõsise neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) või dialüüsravi saavatel patsientidel suurem oht hüpokaltseemia tekkeks, kui neile ei manustatud täiendavalt kaltsiumi. Tõsise neerukahjustusega või dialüüsravi saavatel patsientidel on tähtis piisav kaltsiumi ja D-vitamiini saamine (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Puudub kogemus üleannustamisest kliinilistes uuringutes. Kliinilistes uuringutes manustati denosumabi annuses kuni 180 mg iga 4 nädala järel (kumulatiivsed annused kuni 1080 mg 6 kuu vältel) ning täiendavaid kõrvaltoimeid ei täheldatud.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: luuhaiguste raviks kasutatavad ained – teised luu struktuuri ja mineralisatsiooni mõjutavad ained; ATC-kood: M05BX04

Jubbonti on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Denosumab on inimese monoklonaalne antikeha (IgG2), mis seondub kõrge afiinsusega sihtmärgiks oleva RANK ligandiga (RANKL), hoides ära selle retseptori, RANK-i (*Receptor Activator Nuclear kappa B*) aktivatsiooni osteoklastide eellasrakkude ja osteoklastide pinnal. RANKL/RANK vastasmõju ärahoidmine pärsib osteoklastide moodustumist, funktsioneerimist ja ellujäämist, vähendades seetõttu luuresorptsiooni kortikaal- ja trabekulaarluukoes.

Farmakodünaamilised toimed

Ravi denosumabiga vähendas kiiresti luukoe uuenemise kiirust; luuresorptsiooni markeri, seerumi tüüp 1 C-telopeptiidi (CTX) madalseis (langus 85%) saavutati 3 päevaga, mis püsis annustamisintervalli vältel. Iga annustamisintervalli lõpus CTX vähenemine osaliselt taandus maksimaalsest tasemest $\geq 87\%$ ligikaudu tasemele $\geq 45\%$ (vahemik 45%...80%), peegeldades denosumabi toime pöörduvust luukoe ümberkujunemisele (*remodelling*), kui sisaldus seerumis väheneb. Need toimed püsisid ravi jätkudes. Luukoe uuenemise markerid saavutasid üldiselt ravieelse taseme 9 kuu jooksul pärast viimast annust. Ravi taasalustamisel oli CTX vähenemine denosumabi toimel võrreldav vähenemisega patsientidel, kes esmaselt ravi alustasid.

Immunogeensus

Denosumabiga ravimisel võivad areneda denosumabivastased antikehad. Antikehade arenemise ilmset korrelatsiooni farmakokineetika, kliinilise ravivastuse või kõrvalnähuga ei ole täheldatud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus menopausijärgse osteoporoosiga naistel

Denosumabi efektiivsust ja ohutust, manustatuna iga 6 kuu järel 3 aasta vältel, uuriti 7808 menopausijärgses eas naisel (vanuses 60...91 aastat, kellest 23,6% oli olemasolev lülisambamurd), kelle luu mineraalainetihedus (LMT) oli selgroo nimmeosas või kogu puusa kohta mõõdetud T-skoori lähteväärtusena vahemikus $-2,5...-4,0$ ning keskmine absoluutne tõenäosus suurema osteoporootilise murru tekkeks oli 18,60% (detsiilid: 7,9%...32,4%) ja puusapiirkonna murru tekkeks 7,22% (detsiilid: 1,4%...14,9%). Uuringusse ei kaasatud naisi, kelle muu haigus või ravi võis mõjutada luukudet. Naistele manustati iga päev täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ).

Mõju lülisambamurdudele

Denosumab vähendas olulisel määral uute lülisambamurdude tekkeriski 1., 2. ja 3. aastal ($p < 0,0001$), vt tabel 2.

Tabel 2. Denosumabi mõju uute lülisambamurdude tekkeriskile

	Luumurruga naiste osakaal (%)		Absoluutse riski vähenemine (%) (95% usaldusvahemik)	Suhtelise riski vähenemine (%) (95% usaldusvahemik)
	Platseebo n = 3906	Denosumab n = 3902		
0...1 aastat	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0...2 aastat	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0...3 aastat	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,0001$ – selgitav analüüs

Mõju puusapiirkonna murdudele

Puusapiirkonna murdude suhteline risk vähenes denosumabiga 40% (absoluutse riski vähenemine 0,5%) 3 aasta vältel ($p < 0,05$). Puusapiirkonna murdude tekkesagedus 3. aastaks oli platseeborühmas 1,2%, võrreldes 0,7% denosumabi rühmas.

Post-hoc analüüsis üle 75-aastaste naiste kohta täheldati denosumabiga suhtelise riski vähenemist 62% (absoluutse riski vähenemine 1,4%, $p < 0,01$).

Mõju kõikidele kliinilistele luumurdudele

Denosumab vähendas olulisel määral igat liiki luumurde kõikides rühmades (vt tabel 3).

Tabel 3. Denosumabi mõju kliiniliste murdude tekkeriskile 3 aasta vältel

	Luumurruga naiste osakaal (%) ⁺		Absoluutse riski vähenemine (%) (95% usaldusvahemik)	Suhtelise riski vähenemine (%) (95% usaldusvahemik)
	Platseebo n = 3906	Denosumab n = 3902		
Mistahes kliiniline murd ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Kliiniline lülisambamurd	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Mitte-lülisambamurd ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Suur mitte-lülisambamurd ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Suur osteoporootiline murd ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

*p ≤ 0,05; **p = 0,0106 (paljususkohandusse kaasatud teisene tulemusnäitaja); ***p ≤ 0,0001

⁺ Juhtude sagedus põhineb Kaplan-Meyeri hinnangul 3 aasta kohta.

¹ Hõlmab kliinilisi lülisamba ja mitte-lülisambamurde.

² Hõlmab lülisamba, kolju, näo, alalõua, randme, sõrmede ja varbalülilide murde.

³ Hõlmab vaagna, reieluu distaalse osa, sääreluu proksimaalse osa, roiete, õlavarreluu proksimaalse osa, küünarvarre ja puusapiirkonna murde.

⁴ Hõlmab kliinilisi lülisamba, puusapiirkonna, küünarvarre ja õlavarreluu murde vastavalt WHO määratlusele.

Naistel reieluukaela LMT lähteväärtusega ≤ -2,5 vähendas denosumab mitte-lülisambamurdude riski (suhtelise riski vähenemine 35%, absoluutse riski vähenemine 4,1%, p < 0,001, uuriv analüüs).

Uute lülisamba-, puusapiirkonna ja mitte-lülisambamurdude tekkesagedus vähenes denosumabiga 3 aasta vältel ühetaoliselt, sõltumata 10-aastase murruriski lähteväärtusest.

Mõju luu mineraalsele tihedusele

Denosumab suurendas platseeboga võrreldes olulisel määral LMT-d kõigis mõõtmiskohtades 1., 2. ja 3. aastal. Denosumab suurendas LMT-d 3 aasta vältel selgroo nimmeosas 9,2%, kogu puusapiirkonna kohta 6,0%, reieluu kaelas 4,8%, reieluu pöörilas 7,9%, kodarluu distaalses kolmandikus 3,5% ja kogu kehas 4,1% (kõik p < 0,0001).

Kliinilistes uuringutes, milles uuriti denosumabi manustamise katkestamise toimeid, taastus LMT ligikaudu ravieelne sisaldus 18 kuu jooksul pärast viimast annust, jäädes kõrgemaks kui platseebo korral. Need andmed näitavad, et toime säilitamiseks on vajalik ravi jätkamine denosumabiga. Denosumabiga ravi taasalustamise tulemuseks oli samalaadne LMT tõus kui denosumabi esmakordsel manustamisel.

Menopausijärgse osteoporoosi ravi avatud jätku-uuring

Kokku 4550 naist (2343 patsienti denosumabi rühmas ja 2207 platseeborühmas), kellele ülalkirjeldatud olulise tähtsusega uuringus jäi manustamata maksimaalselt üks annus uuringuravimit ja kes osalesid 36. kuu uuringuviisiidil, nõustusid osalema 7-aastases, rahvusvahelises, mitmekeskuselises, avatud, ühe uuringurühmaga jätku-uuringus, et hinnata denosumabi ohutust ja efektiivsust pikaajalisel ravil. Kõikidele jätku-uuringus osalenud naistele pidi manustama 60 mg denosumabi iga 6 kuu järel, samuti igapäevaselt kaltsiumit (vähemalt 1 g) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ). Jätaku-uuringu lõpetas kokku 2626 uuritavat (58% jätku-uuringusse kaasatud naistest, st 34% põhiuuringusse kaasatud naistest).

Patsientidel, keda raviti denosumabiga kuni 10 aastat, tõusis LMT põhiuuringueelse lähteväärtusega võrreldes selgroo nimmeosas 21,7%, kogu puusapiirkonnas 9,2%, reieluu kaelas 9,0%, pöörilas 13,0% ja kodarluu distaalses kolmandikus 2,8%. Selgroo nimmeosa LMT keskmine T-skoor oli 10 aastat ravitud patsientidel uuringu lõpus -1,3.

Ohutuse tulemusnäitajana hinnati luumurdude tekkesagedust, kuid luumurdude preventiooni efektiivsust ei saa hinnata ravikatkestuste suure arvu ja avatud meetodi tõttu. Denosumabiga 10 aastat

ravitud patsientidel (n = 1278) oli uute lülisamba- ja mitte-lülisambamurdude kumulatiivne tekkesagedus vastavalt ligikaudu 6,8% ja 13,1%. Patsientidel, kes uuringu mingil põhjusel katkestasid, oli raviaegsete luumurdude määr suurem.

Kinnitatud kolmteist lõualuu osteonekroosi juhtu ja kaks reieluu atüüpilise murru juhtu tekkisid jätku-uuringu ajal.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus osteoporoosiga meestel

Efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks manustati denosumabi iga 6 kuu järel 1 aasta jooksul 242 mehele vanuses 31...84 aastat. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsioon (eGFR) oli < 30 ml/min/1,73 m². Kõikidele meestele manustati täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg ööpäevas) ja D-vitamiini (vähemalt 800 RÜ ööpäevas).

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli selgroo nimmeosa LMT protsentuaalne muutus; efektiivsust luumurdude suhtes ei hinnatud. Denosumab suurendas LMT-d 12. kuuks platseeboga võrreldes olulisel määral kõigis mõõtmiskohtades: 4,8% selgroo nimmeosas, 2,0% kogu puusapiirkonnas, 2,2% reieluu kaelas, 2,3% reieluu pöörilis ja 0,9% kodarлуу distaalses kolmandikus (p < 0,05). Denosumab suurendas 1 aastaga selgroo nimmeosa LMT-d lähteväärtusega võrreldes 94,7% meestest. LMT olulist tõusu selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas, reieluu kaelas ja reieluu pöörilis täheldati 6 kuu möödudes (p < 0,0001).

Luuhistoloogia menopausijärgse osteoporoosiga naistel ja osteoporoosiga meestel

Luuhistoloogiat hinnati 62 menopausijärgses eas osteoporoosiga väikese luumassiga naisel, kellel ei olnud varem ravitud osteoporoosi või läksid üle eelnevalt ravilt alendronaadiga 1...3-aastasele ravile denosumabiga. Viiskümmend üheksa naist osales luubiopsia alluuringus menopausijärgse osteoporoosiga naiste jätku-uuringu 24. kuul (n = 41) ja (või) 84. kuul (n = 22). Luuhistoloogiat hinnati ka 17 osteoporoosiga mehel pärast 1-aastast ravi denosumabiga. Luubiopsiad näitasid normaalset luukoe arhitektuuri ja kvaliteeti ilma tõenditeta mineralisatsioonidefektide, põimikulise luukoe ja luuüdi fibroosi kohta. Histomorfomeetria tulemused menopausijärgse osteoporoosiga naiste jätku-uuringus näitasid, et denosumabi antiresorptiivne toime, mõõdetuna aktivatsioonisageduse ja luukoe moodustumise määrana, on ajaliselt pärisv.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus androgeensupressiooniga seotud luukaoga patsientidel

Denosumabi efektiivsust ja ohutust, manustatuna iga 6 kuu järel 3 aasta vältel, uuriti histoloogiliselt kinnitatud metastaseerumata eesnäärmevähi tõttu androgeensupressioonravi saavatel meestel (1468 meest vanuses 48...97 aastat), kelle luumurrurisk oli suurenenud (järgneva määratluse alusel: vanus > 70 a või < 70 a koos LMT T-skooriga selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas või reieluu kaelas < -1,0 või varasem osteoporootiline murd). Kõikidele meestele manustati iga päev täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ).

Denosumab suurendas 3. aastaks platseeboga võrreldes oluliselt LMT-d kõigis mõõtekohtades: selgroo nimmeosas 7,9%, kogu puusapiirkonnas 5,7%, reieluu kaelas 4,9%, reieluu pöörilas 6,9%, kodarлуу distaalses kolmandikus 6,9% ja kogu kehas 4,7% (kõik p < 0,0001). Prospektiivselt kavandatud uurivas analüüsis täheldati LMT tõusu selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas, reieluu kaelas ja pöörilas 1 kuu möödudes esimesest annusest.

Denosumab vähendas uute lülisambamurdude suhtelist riski: 1. aastal 85% (absoluutse riski vähenemine 1,6%), 2. aastal 69% (absoluutse riski vähenemine 2,2%) ja 3. aastal 62% (absoluutse riski vähenemine 2,4%; kõik p < 0,01).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus adjuvantravist aromataasi inhibiitoritega tuleneva luukaoga patsientidel

Denosumabi efektiivsust ja ohutust uuriti manustades seda iga 6 kuu järel 2 aasta vältel metastaseerumata rinnanäärmevähiga naistele (252 naist vanuses 35...84 aastat), kelle LMT T-skoori

lähteväärtus, mõõdetuna selgroo nimmeosas, kogu puusapiirkonnas ja reieluu kaelas, oli -1,0...-2,5. Kõikidele naistele manustati täiendavalt kaltsiumi (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 400 RÜ) ööpäevas.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli selgroo nimmeosa LMT protsentuaalne muutus; efektiivsust luumurdude suhtes ei hinnatud. Denosumab suurendas platseeboga võrreldes olulisel määral LMT-d kõigis kliinilistes mõõdetkohtades 2. aastal: selgroo nimmeosas 7,6%, kogu puusapiirkonnas 4,7%, reieluu kaelas 3,6%, reieluu pööras 5,9%, kodarлуу distaalses kolmandikus 6,1% ja kogu kehas 4,2% (kõik $p < 0,0001$).

Süsteemse glükokortikoidraviga seotud luukao ravi

Denosumabi efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks manustati iga päev suukaudselt $\geq 7,5$ mg prednisooni (või võrdväärset ravimit) 795 patsiendile (70% naised ja 30% mehed) vanuses 20 kuni 94 aastat.

Uuriti kahte alampopulatsiooni: glükokortikoidravi jätkavat ($\geq 7,5$ mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit ööpäevas ≥ 3 kuud enne uuringusse kaasamist; $n = 505$) ja glükokortikoidravi alustavat ($\geq 7,5$ mg prednisooni või sellega võrdväärset ravimit ööpäevas < 3 kuud enne uuringusse kaasamist; $n = 290$). Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kahe aasta vältel iga 6 kuu järel 60 mg subkutaanselt denosumabi või iga päev suukaudselt 5 mg risedronaati (aktiivne võrdlusravim). Patsiendid said igapäevase annuse kaltsiumilisandit (vähemalt 1000 mg) ja D-vitamiini (vähemalt 800 RÜ).

Mõju luu mineraalainetihedusele (LMT)

Glükokortikoidravi jätkavas alampopulatsioonis andis denosumab lülisamba nimmeosa LMT suurendamisel parema tulemuse kui risedronaat nii esimesel aastal (denosumab 3,6%, risedronaat 2,0%; $p < 0,001$) kui ka teisel aastal (denosumab 4,5%, risedronaat 2,2%; $p < 0,001$).

Glükokortikoidravi alustavas alampopulatsioonis andis denosumab lülisamba nimmeosa LMT suurendamisel parema tulemuse kui risedronaat nii esimesel aastal (denosumab 3,1%, risedronaat 0,8%; $p < 0,001$) kui ka teisel aastal (denosumab 4,6%, risedronaat 1,5%; $p < 0,001$).

Lisaks suurendas denosumab kogu puusapiirkonna, reieluukaela ja trohhanteri LMT protsentuaalset keskmist väärtust lähteväärtusega võrreldes oluliselt suuremal määral kui risedronaat.

Uuring ei kajasta luumurdude erinevusi. Esimesel aastal oli uue radioloogilise leiuna tuvastatud lülisambamurdude esinemissagedus 2,7% (denosumab) vs 3,2% (risedronaat). Muude (mittelülisamba) murdude esinemissagedus oli 4,3% (denosumab) vs 2,5% (risedronaat). Teisel aastal olid vastavad arvud 4,1% vs 5,8% uue radioloogilise leiuna tuvastatud lülisambamurdude osas ja 5,3% vs 3,8% muude (mitte lülisamba) murdude osas. Enamik murtusid esines glükokortikoidravi jätkavas alamrühmas.

Lapsed

2...17-aastastel *osteogenesis imperfecta*'ga (ebatäiuslik luuteke) lastel, kellest 52,3% olid meessoost ja 88,2% valgenahalised, viidi läbi kontrollrühmata III faasi uuring, milles hinnati efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat. 153 uuritavale manustati 36 kuu jooksul iga 6 kuu järel subkutaanselt (s.c.) denosumabi annuses 1 mg/kg, maksimaalselt kuni 60 mg. 60 uuritavat viidi üle manustamisele iga 3 kuu järel.

Iga 3 kuu järel manustamise 12. kuul oli vähimruutude (LS) meetodil leitud keskmine (standardviga, SE) muutus selgroo nimmeosa LMT Z-skooris võrreldes ravieelsega 1,01 (0,12).

Iga 6 kuu järel manustamise korral teatatud kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid artralgia (45,8%), valu jäsemetes (37,9%), seljavalu (32,7%) ja hüperkaltsiuria (32,0%). Hüperkaltsiemiast teatati nii iga 6 kuu järel (19%) kui ka iga 3 kuu järel (36,7%) manustamise korral. Hüperkaltsiemiast kui raskest kõrvalnähust (13,3%) teatati iga 3 kuu järel manustamise korral.

Jätku-uuringus (N = 75) täheldati hüperkaltseemiat (18,5%) raske kõrvalnähtuna kõigi iga 3 kuu järel manustatavate annuste puhul.

Uuringud lõpetati enneaegselt eluohtlike kõrvalnähtude esinemise ja hüperkaltseemia tõttu hospitaliseerimiste pärast (vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada denosumabi sisaldava viidatava ravimiga läbi viidud uuringute tulemusi laste ühe või mitme alarühma kohta suguhormoonide ablatsioonraviga seotud luukao ravis ja laste kõikide alarühmade kohta vanuses alla 2 aasta osteoporoosi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast subkutaanset manustamist annuses 1,0 mg/kg, mis vastab ligikaudu kinnitatud annusele 60 mg, on süsteemne saadavus AUC (*area under the curve*, kõveraallane pindala) alusel 78%, võrreldes samal tasemel annuse manustamisega intravenoosselt. 60 mg subkutaanse annuse korral saavutati denosumabi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C_{max}) 6 µg/ml (vahemik 1...17 µg/ml) 10 päevaga (vahemik 2...28 päeva).

Biotransformatsioon

Denosumab koosneb ainult aminohapetest ja süsivesikutest nagu loomulik immunoglobuliin ning selle eliminatsioon hepaatilise metabolismi mehhanismide vahendusel on ebatõenäoline. Eeldatavasti toimub selle metabolism ja eliminatsioon samal viisil nagu puhastumine immunoglobuliinidest, mille tulemuseks on lagundamine väikesteks peptiidideks ja individuaalseteks aminohapeteks.

Eritumine

Pärast maksimaalset kontsentratsiooni (C_{max}) vähenes sisaldus seerumis poolväärtusajaga 26 päeva (vahemik 6...52 päeva) 3-kuulise perioodi vältel (vahemik 1,5...4,5 kuud). Viiekümne kolmel protsendil (53%) patsientidest ei olnud 6 kuu möödumisel manustamisest denosumabisisaldus mõõdetav.

Korduval subkutaansel manustamisel annuses 60 mg iga 6 kuu järel ei täheldatud akumulatsiooni või denosumabi farmakokineetika muutumist ajaga. Seonduvate antikehade teke ei mõjutanud denosumabi farmakokineetikat, mis oli sarnane meestel ja naistel. Vanus (28...87 aastat), rass ja haigusseisund (väike luumass või osteoporoos, eesnäärme- või rinnanäärmevähk) ei mõjuta ilmselt denosumabi farmakokineetikat olulisel määral.

Täheldati suundumust suurema kehakaaluga seotud väiksemale süsteemsele saadavusele AUC ja C_{max} põhjal. See suundumus ei ole siiski arvatavasti kliiniliselt oluline, sest farmakodünaamilised toimed luukoe ainevahetuse markerite alusel ja LMT tõus olid ühetaolised kehakaalu laias vahemikus.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Annusvahemiku uuringutes oli denosumabi farmakokineetika mittelineaarne, annusest sõltuv, kliirensi aeglustumisega suuremate annuste või kontsentratsioonide korral, kuid ligikaudu annusega proportsionaalse süsteemse saadavuse suurenemisega 60 mg ja sellest suuremate annuste korral.

Neerukahjustus

Neerukahjustuse raskusaste ei mõjutanud denosumabi farmakokineetikat uuringus, milles osales 55 patsienti erineval tasemel neerufunktsiooniga, k.a dialüüsravi saavad patsiendid.

Maksakahjustus

Eriuuringut maksakahjustusega patsientidega ei ole teostatud. Üldiselt ei elimineeru monoklonaalsed antikehad hepaatilise metabolismi mehhanismide vahendusel. Eeldatavasti ei mõjuta maksakahjustus denosumabi farmakokineetikat.

Lapsed

Jubbontit ei soovitata kasutada lastel (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Ebatüüsliku luutekkega lastel (N = 153) läbi viidud III faasi uuringus täheldati kõigis vanuserühmades denosumabi maksimaalset kontsentratsiooni seerumis 10. päeval. Iga 3 kuu järel ja iga 6 kuu järel manustamise puhul olid denosumabi keskmised minimaalsed kontsentratsioonid seerumis 11...17-aastaste laste puhul suuremad ja 2...6-aastaste laste puhul väikseimad.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Denosumabi manustamine ühekordse ja korduva manustamise toksilisusuuringutes makaakidele annustes, millega kaasnes 100...150 korda suurem süsteemne saadavus kui inimesel soovitatava annusega, ei mõjutanud südame-veresoonkonna füsioloogiat, isas- või emasfertiilsust ja ei põhjustatud spetsiifilist sihtorganite toksilist kahjustust.

Standarduuringuid denosumabi võimaliku genotoksilisuse tuvastamiseks ei ole tehtud, sest need ei ole selle molekuli puhul asjakohased. Oma iseloomu tõttu on denosumabi võimalik genotoksilisus siiski vähetõenäoline.

Denosumabi võimalikku kartsinogeensust ei ole pikaajalistes loomkatsetes hinnatud.

Prekliinilistes uuringutes väljalülitatud geenidega hiirtega, kellel puudus RANK või RANKL, täheldati loodetel häireid lümfisõlmede moodustumises. Väljalülitatud geenidega hiirtel, kellel puudus RANK või RANKL, täheldati samuti laktatsiooni puudumist seoses piimanäärmete laktatsiooniks küpsemise pärssimisega (lobulo-alveolaarsete näärmete areng tiinuse ajal).

Uuringus makaakidega tiinuse perioodil, mis ajaliselt vastab raseduse esimesele trimestrile, ei põhjustanud denosumabi annused, mis olid 99 korda suurema süsteemse saadavusega AUC põhjal kui inimannused (60 mg iga 6 kuu järel), emaslooma või lootekahjustust. Selles katses loote lümfisõlmi ei uuritud.

Teises loomkatses makaakidega, kellel kogu tiinuse vältel manustatud denosumabi süsteemne saadavus AUC põhjal ületas 119-kordselt inimannust (60 mg iga 6 kuu järel), täheldati surnult sündide ja sünnijärgse suremuse suurenemist; ebanormaalse luukoe moodustumist, mille tõttu luutugevus vähenes, hematopoeesi langust ja hambumushäireid; perifeersete lümfisõlmede puudumist ja lootekasvu aeglustumist. Kõrgeim tase, mille puhul kõrvaltoimeid veel ei täheldatud, jäi reproduktsioonitoimete jaoks kindlaks tegemata. Luumuutused taandusid 6 kuu jooksul pärast sündi ja mõju hammaste lõikumisele puudus. Mõju lümfisõlmedele ja hambumushäired siiski püsisid ning ühel loomal täheldati mitmete kudede minimaalset või mõõdukat mineraliseerumist (seos raviga ei ole kindel). Puuduvad tõendid emaslooma sünnituseelse kahjustuse kohta; emasloomal tekkisid kõrvaltoimed sünnituse ajal harva. Emaslooma rinnanäärmete areng oli normaalne.

Prekliinilistes luukvaliteedi uuringutes pikka aega denosumabi saanud ahvidel kaasnes luukoe uuenemise langusega luu tugevuse paranemine ja normaalne luuhistoloogia. Denosumabi manustamisel eemaldatud munasarjadega ahvidele vähenes ajutiselt kaltsiumisisaldus ja suurenes ajutiselt parathormooni sisaldus.

Geneetiliselt muundatud isashiirtel, kellel avaldus huRANKL (*knock-in mice*) ja kutsuti esile läbiv koljuluu murd, aeglustas denosumabi manustamine kõhre eemaldamist ja luukalluse ümberkujunemist kontrollrühmaga võrreldes, kuid puudus kõrvalmõju biomehaanilisele tugevusele.

Väljalülitatud geenidega hiirtel (vt lõik 4.6), kellel puudus RANK või RANKL, täheldati kehakaalu langust, aeglustunud luukasvu ja hammaste lõikumise puudumist. Vastsündinud rottidel põhjustas denosumabi sihtmärgiks oleva RANKL pärssimine Fc valguga seondunud osteoprotegeriiniga (OPG-Fc) luu kasvu ja hammaste lõikumise pärssimist. Selles mudelis olid muutused osaliselt pöörduvad, kui RANKL inhibiitorite manustamine katkestati. Primaatidest noorloomadel, kellele manustati denosumabi kliinilist süsteemset saadavust 27 ja 150 korda ületavas annuses (10 ja 50 mg/kg), olid luude kasvuplaadid ebanormalsed. Seetõttu võib denosumab lastel kahjustada luude kasvu, jättes kasvuplaadid avatuks, ja pärssida hammaste lõikumist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Jää-äädikhape*

Sorbitool (E420)

Polüsorbaat 20

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)*

Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

Süstevesi

* Äädikhappe segunemisel naatriumhüdroksiidiga moodustub atsetaatpuhver

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast külmkapist välja võtmist võib Jubbontit hoida toatemperatuuril (kuni 25 °C) kuni 30 päeva välispakendis valguse eest kaitstult. Ravim tuleb nende 30 päeva jooksul ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida sisepakend välispakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Üks ml lahust ühekordselt kasutatavas süstlis I tüüpi klaasist roostevabast terasest nõelaga, mõõt 29 G, koos nõelakaitsme, kummist nõelakatte (termoplastiline elastomeer), kolvi kummist punnkorgi (bromobutüülkumm) ja plastist kolvivardaga.

Pakendis on üks süstel koos kaitsmega.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

- Enne manustamist peab lahust kontrollima. Ärge süstige lahust, mis on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.
- Mitte loksutada.
- Ebamugavustunde vältimiseks süstekohal laske süstlil enne süstimist soojeneda toatemperatuurini (kuni 25 °C) ja süstige aeglaselt.
- Süstige kogu süstli sisu.

Täielikud kasutusjuhised on toodud pakendi infolehe lõigus 7, „Kasutusjuhised“.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1813/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Slovenia

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja peab tagama lõualuu osteonekroosi käsitleva patsiendi meelespea rakendamise.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

SÜSTLI KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jubbonti 60 mg süstelahus süstlis
denosumab (denosumabum)

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

1 ml süstel sisaldab 60 mg denosumabi (60 mg/ml).

3. ABIAINED

Abiained: jää-äädikhape, sorbitool (E420), vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid, polüsorbaat 20, süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

süstelahus

1 süstel kaitsmega.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Mitte loksutada.

Mitte kasutada, kui ohutustihendid on purunenud.

„Lisatakse QR-kood“ + www.jubbonti.eu

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida sisepakend välispakendis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1813/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Jubbonti

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERI TEKST

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Jubbonti 60 mg süstelahus
denosumab (denosumabum)

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

3. KÕLBLIKKUSAEG

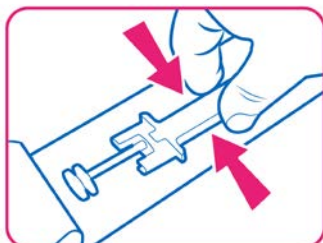
EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

s.c.



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Jubbonti 60 mg süst
denosumab (denosumabum)
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

KALENDERKAARDI TEKST (sisaldub pakendis)

Jubbonti 60 mg süstelahus
denosumab (denosumabum)

s.c.

Järgmine süste 6 kuu pärast:

Kasutage Jubbontit nii kaua, kui arst on määranud.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Jubbonti 60 mg süstelahus süstlis denosumab (denosumabum)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Arst annab teile patsiendi meelepea, mis sisaldab olulist ohutusteavet, mida peate teadma enne ravi alustamist ja ravi ajal Jubbontiga.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Jubbonti ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Jubbonti kasutamist
3. Kuidas Jubbontit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Jubbontit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhised

1. Mis ravim on Jubbonti ja milleks seda kasutatakse

Mis on Jubbonti ja kuidas see toimib

Jubbonti sisaldab denosumabi, valku (monoklonaalset antikeha), mis mõjutab teise valgu toimet, et ravida luukadu ja osteoporoosi. Ravi Jubbontiga muudab luud tugevamaks ja vähendab murdude tõenäosust.

Luu on elav kude, mis uueneb kogu aeg. Östrogeenid aitavad luudel püsida tervena. Pärast menopausi östrogeenisaldus väheneb, mis võib muuta luud õhukeseks ja hapraks. See võib lõpuks viia seisundini, mida nimetatakse osteoporoosiks. Osteoporoos võib tekkida ka meestel mitmel erineval põhjusel, k.a vananemine ja/või meessuguhormoon testosterooni väike sisaldus. See võib tekkida ka glükokortikoidide saaval patsiendil. Paljudel osteoporoosiga patsientidel puuduvad sümptomid, kuid neil on oht luumurdude tekkeks, eriti selgroos, puusas ja randmepiirkonnas.

Rinnanäärme- või eesnäärmevähiga patsientide raviks kasutatakse kirurgiat või ravimeid, mis peatavad östrogeeni või testosterooni tootmise ja võivad viia ka luukao tekkele. Luud muutuvad nõrgemaks ja murduvad kergemini.

Milleks Jubbontit kasutatakse

Jubbontiga ravitakse:

- osteoporoosi naistel pärast menopausi ja meestel, kellel on suurem risk luumurdude tekkeks, et vähendada selgroo-, mitte-selgroo- ja puusapiirkonna luumurdude riski;
- luukadu tulenevalt hormoonisisalduse (testosterooni) vähenemisest, mille põhjuseks on eesnäärmevähi kirurgiline või medikamentoosne ravi.
- luukadu tulenevalt pikaajalisest glükokortikoidravist patsientidel, kellel on suurenenud luumurdude risk.

2. Mida on vaja teada enne Jubbonti kasutamist

Jubbontit ei tohi kasutada

- kui kaltsiumisisaldus teie veres on väike (hüpokaltseemia);
- kui olete denosumabi või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Jubbonti kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi ajal Jubbontiga võib teil tekkida nahainfektsioon, mille sümptomiteks on paistes, punetav nahapiirkond, kõige tavalisemalt jala allosas, mis tundub kuum ja valulik (tselluliit) ja millega võivad kaasneda palavikusümptomid. Öelge viivitamatult oma arstile, kui teil tekib mis tahes eelnimetatud sümptom.

Ravi ajal Jubbontiga peate te samuti võtma täiendavalt kaltsiumi ja D-vitamiini. Teie arst arutab seda teiega.

Ravi ajal Jubbontiga võib teie vere kaltsiumisisaldus olla väike. Palun teavitage viivitamatult oma arsti, kui teil tekivad järgnevad sümptomid: lihasspasmid, tõmbused või krambid ja/või tuimus või torkimistunne sõrmedes, varvastes või suu ümbruses ja/või krambihood, segasusseisund või teadvusekaotus.

Öelge oma arstile, kui teil on või on olnud tõsiseid probleeme neerudega, neerupuudulikkus või olete vajanud dialüüsravi või tarvitate glükokortikoide (nt prednisolooni või deksametasooni), mis võib suurendada ohtu, et teie vere kaltsiumisisaldus väheneb liiga palju, kui te ei võta kaltsiumilisandeid.

Probleemid suu, hammaste ja lõualuuga

Patsientidel, kellele manustati denosumabi osteoporoosi raviks, on harva (võib tekkida kuni 1 inimesel 1000-st) teatatud kõrvaltoimetest, mida nimetatakse lõualuu osteonekroosiks (lõualuu kahjustus). Lõualuu osteonekroosi oht suureneb pikaajalist ravi saavatel patsientidel (võib tekkida kuni 1 inimesel 200-st, keda ravitakse 10 aastat). Lõualuu osteonekroos võib tekkida ka pärast ravi lõpetamist. On oluline püüda ennetada lõualuu osteonekroosi teket, mis võib olla valulik haigusseisund ja raskesti ravitav. Lõualuu osteonekroosi tekkeohtu vähendamiseks rakendage järgmisi ettevaatusabinõusid.

Enne ravi alustamist teavitage oma arsti või meditsiiniõde (tervishoiutöötajat), kui:

- teil on mis tahes probleemid suu või hammastega, nt hammaste halb tervislik seisund, igemehaigus või on plaanis hamba eemaldamine;
- te ei käi regulaarselt hambaarstil või te ei ole pikka aega käinud hammaste arstlikus kontrollis;
- te suitsetate (see võib suurendada hambaprobleemide tekkeohtu);
- te olete varasemalt saanud ravi bisfosfonaatidega (kasutatakse luukahjustuste ennetamiseks või raviks);
- te võtate ravimeid, mida nimetatakse kortikosteroidideks (nt prednisoloon või deksametasoon);
- teil on kasvaja.

Enne ravi alustamist Jubbontiga võib arst soovitada hammaste arstlikku kontrolli.

Ravi ajal peate pidevalt hoolitsema hea suuhügieeni eest ja käima regulaarselt hammaste arstlikus kontrollis. Kui te kasutate hambaproteese, veenduge, et need oleksid teile sobivad. Kui te saate hambaravi või teile plaanitakse kirurgilist hambaravi (nt hamba väljatõmbamine), teavitage oma arsti ja rääkige oma hambaarstile, et teid ravitakse Jubbontiga.

Teavitage viivitamatult oma arsti ja hambaarsti, kui ravi ajal Jubbontiga tekivad teil mis tahes probleemid suu või hammastega, nt hamba väljalangemine, valu või turse, või mitteparanevad haavandid või eritis, sest need võivad olla lõualuu osteonekroosi kõrvaltoime ilmingud.

Ebaharilikud reieluumurrud

Mõnel denosumabiga ravitaval patsiendil on tekkinud ebaharilik reieluumurd. Kui teil tekib esmakordne või ebaharilik valu puusa, kubeme või reie piirkonnas, võtke ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Jubbontit ei tohi kasutada lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta.

Muud ravimid ja Jubbonti

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. Eriti oluline on teatada oma arstile, kui saate ravi mõne teise denosumabi sisaldava ravimiga.

Te ei tohi kasutada Jubbontit koos mõne teise denosumabi sisaldava ravimiga.

Rasedus ja imetamine

Denosumabi ei ole rasedatel uuritud. On tähtis öelda oma arstile, kui te olete rase või arvate end olevat rase või plaanite rasestuda. Jubbontit ei ole soovitatav kasutada, kui te olete rase. Viljakas eas naised peavad ravi ajal Jubbontiga ja vähemalt 5 kuud pärast ravi lõppu Jubbontiga kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit.

Palun teavitage oma arsti, kui te rasestute ravi ajal Jubbontiga või kuni 5 kuu jooksul pärast ravi lõppu Jubbontiga.

Ei ole teada, kas denosumab eritub inimese rinnapiima. On tähtis rääkida oma arstile, kui te imetate last või plaanite seda teha. Teie arst aitab sel juhul otsustada, kas peaksite loobuma rinnaga toitmise või Jubbonti kasutamisest, arvestades imetamise kasu lapsele ja Jubbonti kasu emale.

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Jubbonti ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Jubbonti sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 47 mg sorbitooli lahuse ühes milliliitris.

Jubbonti sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi lahuse ühes milliliitris, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Jubbontit kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitatav annus on üks süstlitäis, 60 mg, manustatuna üks kord iga 6 kuu järel nahaaluse süstina (subkutaanselt). Parimad süstekohad on reite ja kõhu ülaosa. Teie hooldaja võib süstida ka õlavarre välisküljele. Küsige arstilt oma järgmise võimaliku süsti kuupäeva. Iga Jubbonti pakend sisaldab kleepsuga meespeakalendri kaarti, mille abil saab dokumenteerida järgmise süsti kuupäeva.

Ravi ajal Jubbontiga peate te samuti võtma täiendavalt kaltsiumi ja D-vitamiini. Teie arst arutab seda teiega.

Teie arst võib otsustada, et parim on, kui te ise süstite Jubbontit või seda teeb teie hooldaja. Teie arst või tervishoiuteenuse osutaja näitab teile või teie hooldajale, kuidas Jubbontit kasutada.

Juhiseid Jubbonti kasutamise kohta lugege lõigust 7 „Kasutusjuhised“ käesoleva infolehe lõpus.

Enne süstimist lugege läbi täielik pakendi infoleht, mis sisaldab kasutusjuhiseid. Pakendi infoleht on samuti saadaval QR-koodi kaudu ja allpool toodud veebisaidil.

„Lisatakse QR-kood“ + www.jubbonti.eu

Mitte loksutada.

Kui te unustate Jubbontit kasutada

Kui Jubbonti annus jääb vahele, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Järgnevad süstid tuleb teha iga 6 kuu järel alates viimase süsti kuupäevast.

Kui te lõpetate Jubbonti kasutamise

Suurima kasu saamiseks ravist luumurruohtu vähendamiseks on tähtis kasutada Jubbontit niikaua, kui arst on määranud. Ärge lõpetage ravi ilma arstiga nõu pidamata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Denosumabiga ravitavatel patsientidel võib harva tekkida nahainfektsioon (valdavalt tselluliit). **Teatage oma arstile otsekohe**, kui teil ravi ajal Jubbontiga tekib mistahes järgnevalt loetletud sümptomitest: paistes, punetav nahapiirkond tavaliselt jala allosas, mis tundub kuum ja valulik, millega võivad kaasneda palavikusümptomid.

Denosumabiga ravitavatel patsientidel võib harva tekkida valu suus ja/või lõualuus, turse või mitteparanevad haavandid suus või lõualuus, eritis, tuimus või raskustunne lõualuus või hamba väljalangemine. Need võivad olla lõualuu kahjustuse nähud. **Teavitage viivitamatult oma arsti ja hambaarsti**, kui teil tekivad sellised sümptomid ravi ajal Jubbontiga või pärast ravi lõpetamist.

Jubbontiga ravitavatel patsientidel võib vere kaltsiumisisaldus harva olla väike (hüpokaltseemia). Sümptomiteks on spasmid, tõmbused või krampid lihastes ja/või tundetus või torkimistunne sõrmedes, varvastes või suu ümbruses ja/või krampihood, segasusseisund või teadvusekaotus. Kui eelnev kehtib teie kohta, **teavitage viivitamatult oma arsti**. Väike kaltsiumisisaldus veres võib põhjustada muutusi südametöös, mida nimetatakse QT-intervalli piknemiseks ja see on nähtav elektrokardiogrammil (EKG).

Jubbontiga ravitavatel patsientidel võivad harva tekkida ebaharilikud reieluumurrud. **Võtke ühendust oma arstiga**, kui teil tekib esmakordne või ebaharilik valu puusa, kubeme või reie piirkonnas, sest see võib olla reieluumurru varajane ilming.

Denosumabiga ravitavatel patsientidel võivad harva tekkida allergilised reaktsioonid. Sümptomid on muuhulgas näo, huulte, keele, kõri või teiste kehapiirkondade turse; lööve, sügelus või nõgestõbi

nahal; hingeldus või vilistav hingamine. **Palun teavitage oma arsti**, kui teil tekib mõni nendest sümptomitest ravi ajal Jubbontiga.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- luu-, liigese- ja/või lihasevalu, mis on mõnikord tugev;
- käe- või jalavalu (valu jäsemetes).

Sagedad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- valulik urineerimine, sagedane urineerimine, veri uriinis, võimetus urineerimist tagasi hoida;
- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- valu, surina- või tuimustunne, mis kandub mööda jalga allapoole (ishias);
- kõhukinnisus;
- ebamugavustunne kõhus;
- lööve;
- nahasügelus, punetus ja/või kuivus (ekseem);
- juuste väljalangemine (alopeetsia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- palavik, oksendamine, valu või ebamugavustunne kõhus (divertikuliit);
- kõrvainfektsioon;
- lööve, mis võib esineda nahal, või villid suus (lihhenoidne ravimilööve).

Väga harvad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10 000-st):

- allergiline reaktsioon, mis võib kahjustada peamiselt naha veresooni (nt lillad või punakaspruunid laigud, nõgestõbi või nahahaavandid) (allergiline vaskuliit).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- öelge oma arstile, kui teil on kõrvavalu, eritis kõrvast ja/või kõrvainfektsioon. Need võivad olla luukahjustuse sümptomid kõrvas.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Jubbontit säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja etiketil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida sisepakend välispakendis valguse eest kaitstult.

Teie süstli võib jätta külmkapist välja soojenemiseks toatemperatuurini (25 °C) enne süstimist. See teeb süstimise mugavamaks. Kui süstal on väljavõetuna soojenenud toatemperatuurini (25 °C), tuleb

see 30 päeva jooksul ära kasutada. Üksikasjalik teave on esitatud lõigus 7 „Kasutusjuhised“ käesoleva infolehe lõpus.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Jubbonti sisaldab

- Toimeaine on denosumab. Iga 1-milliliitrine ohutuskattega süstel sisaldab 60 milligrammi denosumabi (60 mg/ml).
- Abiained on jää-äädikhape, sorbitool (E420), polüsorbaat 20, naatriumhüdroksiid, vesinikkloriidhape ja süstevesi.

Kuidas Jubbonti välja näeb ja pakendi sisu

Jubbonti on selge kuni kergelt opaliseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas või kergelt pruunikas süstelahus. Jubbonti tarnitakse kasutusvalmis süstlis I tüüpi klaasist roostevabast terasest nõelaga, mõõduga 29 G, kaitsme, kummist nõelakatte (termoplastiline elastomeer), kolvi kummist punnkorgi (bromobutüülkumm) ja plastist kolvivardaga.

Iga pakend sisaldab ühte süstlit kaitsmega.

Müügiloa hoidja

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Tootja

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: +353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
Tel: +371 67 892 006

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Infoleht on viimati uuendatud

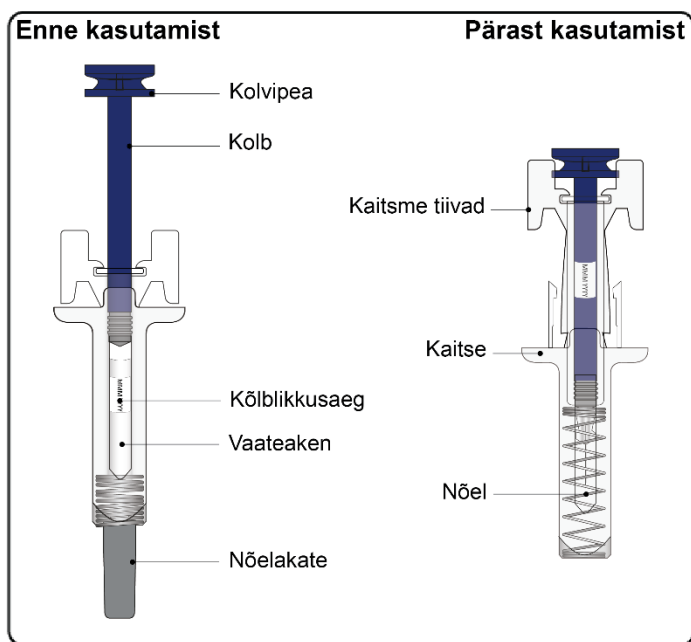
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

7. Kasutusjuhised

„Kasutusjuhised“ sisaldavad teavet Jubbonti süstimise kohta.

Kui teie arst otsustab, et teie või teie hooldaja suudate teile kodus Jubbonti süste teha, veenduge, et teie arst või meditsiiniõde näitab teile või teie hooldajale, kuidas valmistada ette ja süstida Jubbontit süstliga, enne kui seda esimest korda kasutate.

Veenduge, et loete läbi ja teete kasutusjuhised endale selgeks enne süstimist Jubbonti süstliga. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.



Oluline teave, mida on vaja teada, enne Jubbonti süstimist

- Jubbonti on ainult nahaaluseks süstimiseks (süstige otse nahaalusesse rasvakihti).
- **Ärge** kasutage süstlit, kui mõni ohutustihenditest pakendil või plastaluse tihend on purunenud.
- **Ärge** kunagi loksutage süstlit.
- **Ärge** kasutage, kui süstel on kukkunud kõvale pinnale või pärast nõelakatte eemaldamist.
- Süstlil on kaitse, mis aktiveerub nõela katmiseks pärast süsti lõpetamist. Kaitse aitab takistada nõelatorkevigastusi süstli käsitsejal pärast süsti.
- **Ärge puudutage kaitsme tiibu** enne kasutamist. Nende puudutamine võib põhjustada kaitsme aktiveerumist liiga vara.
- **Ärge** üritage süstlit taaskasutada või osandada.
- **Ärge** tõmmake kolbi tagasi.

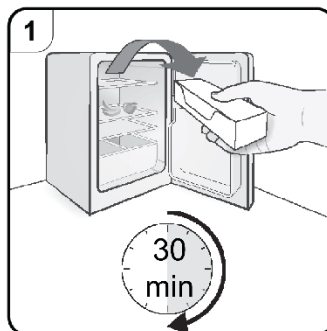
Jubbonti säilitamine

- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- **Mitte** lasta külmuda.
- Vajadusel võib säilitada süstlit toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 30 päeva.
- Visake ära süstel, mida on säilitatud toatemperatuuril üle 30 päeva.
- Hoida süstlit originaalpakendis valguse eest kaitstult, kuni see on kasutamiseks valmis.
- Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ettevalmistamine Jubbonti süstimiseks

1. samm. Totatemperatuurile viimine

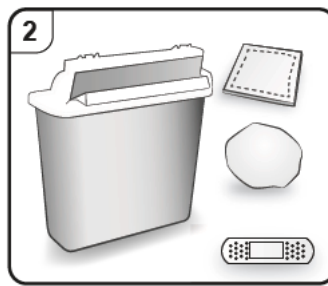
Võtke süstlit sisaldav pakend külmkapist välja ja jätke avamata kujul seisma 15...30 minutiks, kuni see saavutab toatemperatuuri.



2. samm. Tarvikute kogumine

Veenduge, et teil on olemas järgmine (ei sisaldu pakendis).

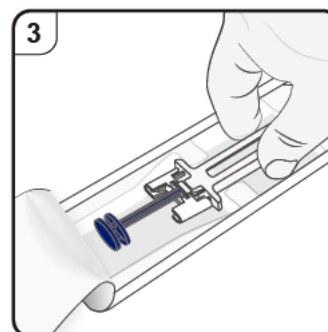
- Alkoholilapp
- Vatipadjake või marlitups
- Konteiner teravate esemete äraviskamiseks
- Kleeplaaster



3. samm. Avamine

Avage plastalus, koorides katte maha. Eemaldage süstel, hoides seda keskest, nagu näidatud.

Ärge eemaldage nõelakatet, kuni olete süstimiseks valmis.



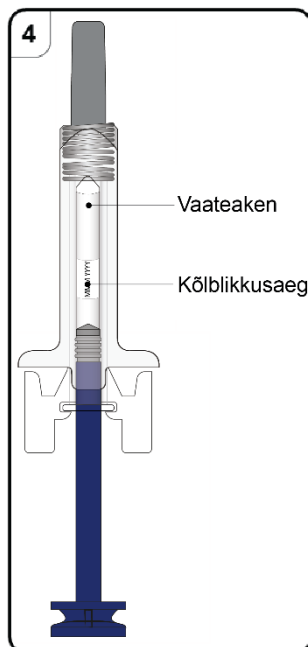
4. samm. Ohutuskontrollide tegemine

Vaadake läbi süstli vaateakna. Sees olev vedelik peab olema selge kuni kergelt opaliseeruv, värvitu kuni kergelt kollakas või kergelt pruunikas lahus. Võite näha vedelikus õhumulle, mis on tavaline.

Ärge üritage õhku eemaldada.

- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on hägune või sisaldab nähtavaid osakesi.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see näib olevat kahjustunud või on lekkinud.
- **Ärge** kasutage süstlit pärast kõlblikkusaega (EXP), mis on trükitud süstli sildile ja karbile.

Kõikidel nendel juhtudel võtke ühendust oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

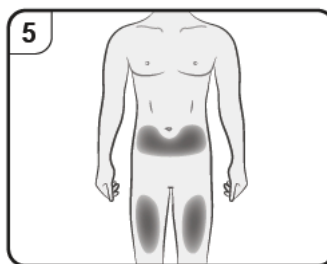


5. samm. Süstekoha valimine

Süstida tuleb reite esikülge või kõhu alapiirkonda, **kuid mitte** 5 cm piirkonda ümber naba.

Ärge süstige nahka, mis on hell, verevalumitega, punetav, ketendav, kõva, või armide või venitusarmidega piirkondadesse.

Kui teile teeb süsti teie hooldaja, arst või meditsiiniõde, võib ta süstida ka õlavarde.



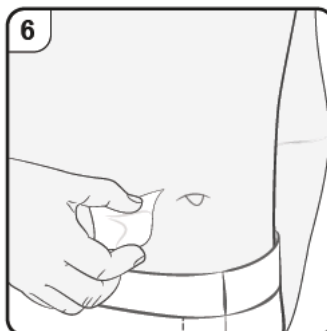
Jubbonti süstimine

6. samm. Süstekoha puhastamine

Peske käsi seebi ja veega.

Puhastage süstekohta alkoholilapiga. Laske sellel enne süstimist kuivada.

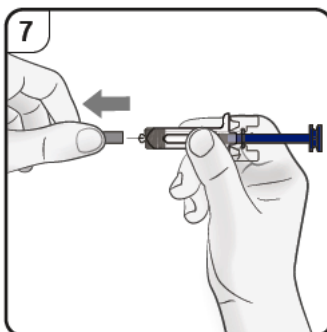
Ärge enne süstimist puhastatud piirkonda puudutage ega puhuge.



7. samm. Nõelakatte eemaldamine

Tõmmake kindlalt otse, et eemaldada nõelakatte süstlilt. Nõela otsas on võib-olla näha vedelikutilk. See on tavaline.

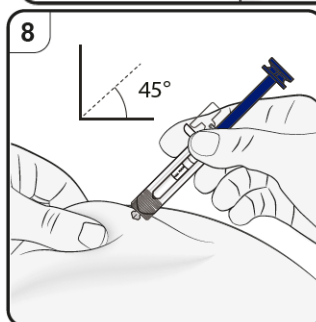
Ärge pange nõelakatet tagasi peale. Visake nõelakatte ära.



8. samm. Nõela sisestamine

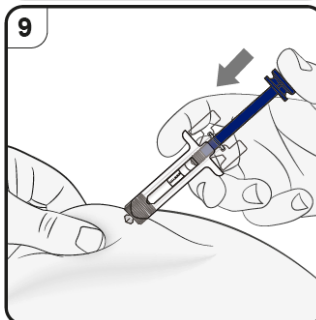
Suruge nahk süstekohas ettevaatlikult kokku ja hoidke kokkusurutult kogu süstimise jooksul. Teise käega sisestage nõel nahka ligikaudu 45° nurga alla, nagu näidatud.

Ärge kolbi nõela sisestamise ajal vajutage.



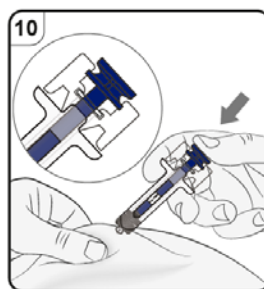
9. samm. Süstimise alustamine

Jätkake naha kokkusurumist. Vajutage kolbi aeglaselt **nii kaugemale, kui see läheb**. See tagab täieliku annuse süstimise.



10. samm. Süstimise lõpuleviimine

Veenduge, et kolvi pea on kaitsmetiibade vahel, nagu näidatud. See tagab, et kaitse on aktiveeritud ja katab nõela pärast süstimise lõpetamist.



11. samm. Kolvi vabastamine

Hoides süstlit süstekohas, vabastage aeglaselt kolb, kuni kaitse katab nõela.

Eemaldage süstel süstekohast ja laske kokkusurutud nahk lahti.

Süstekohas võib olla väike kogus verd. Võite vajutada süstekoha peale vatipadjakese või marlitupsu, kuni veritsus peatub.

Ärge hõõruge süstekohta. Vajadusel katke süstekoht väikse kleepplaastriga.

Pärast süstimist

12. samm. Süstli äraviskamine

Pange süstel kohe pärast kasutust teravate esemete äraviskamise konteinerisse.

Ärge visake süstlit olmejäätmete hulka.

Küsi oma arstilt või apteekrilt, kuidas teravate esemete äraviskamise konteinerit nõuetekohaselt hävitada. Äraviskamise kohta võivad olla kohalikud nõuded.

