PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Bilprevda 120 mg otopina za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 120 mg denosumaba u 1,7 ml otopine (70 mg/ml).

Denosumab je potpuno ljudsko monoklonsko IgG2 protutijelo proizvedeno u staničnoj liniji sisavaca (stanice jajnika kineskog hrčka) tehnologijom rekombinantne DNA.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

1,7 ml otopine sadrži 78,2 mg sorbitola (E420) i 0,17 mg polisorbata 20 (E432).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do blago zamućena, bezbojna do blago žuta otopina koja može sadržavati prozirne do bijele proteinske čestice u tragovima.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Prevencija koštanih događaja (patološke frakture, zračenje kosti, kompresija leđne moždine ili operacija kosti) u odraslih s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti (vidjeti dio 5.1).

Liječenje odraslih i koštano sazrelih adolescenata s gigantocelularnim tumorom kosti koji je neresektabilan ili gdje kirurška resekcija može rezultirati teškim morbiditetom.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Bilprevda treba primjenjivati pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Doziranje

Nadomjestak najmanje 500 mg kalcija i 400 IU vitamina D dnevno nužan je u svih bolesnika, osim u slučaju prisutne hiperkalcijemije (vidjeti dio 4.4).

Bolesnicima koji se liječe lijekom Bilprevda treba dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Prevencija koštanih događaja u odraslih osoba s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti
Preporučena doza lijeka Bilprevda je 120 mg, a primjenjuje se kao jedna supkutana injekcija jedanput svaka 4 tjedna, abdomen ili nadlakticu.

Gigantocelularni tumor kosti
Preporučena doza lijeka Bilprevda iznosi 120 mg, a primjenjuje se kao jedna supkutana injekcija jedanput svaka 4 tjedna, u bedro, abdomen ili nadlakticu, s dodatnim dozama od 120 mg 8. i 15. dana liječenja prvog mjeseca terapije.

Bolesnici u ispitivanju faze II koji su bili podvrgnuti kompletnoj resekciji gigantocelularnog tumora kosti, primali su terapiju dodatnih 6 mjeseci nakon operacije sukladno protokolu ispitivanja.

Kod bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti potrebno je provoditi procjenu u redovitim intervalima kako bi se odredilo da li i dalje imaju korist od liječenja. Nije se vršila procjena učinka prekida ili obustave liječenja u bolesnika kod kojih je bolest kontrolirana lijekom Bilprevda, međutim, ograničeni podaci u tih bolesnika ne ukazuju na povratni (engl. *rebound*) učinak nakon obustave liječenja.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4 za preporuke u vezi praćenja razina kalcija te dijelove 4.8 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
Sigurnost i djelotvornost denosumaba nisu ispitivani u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici (dob ≥ 65)
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Sigurnost i djelotvornost denosumaba u pedijatrijskih bolesnika (u dobi < 18) nisu ustanovljene, osim kod koštano sazrelih adolescenata (12 – 17 godina starosti) s gigantocelularnim tumorom kosti.

Ne preporučuje se primjena lijeka Bilprevda u pedijatrijskih bolesnika (u dobi < 18) osim kod koštano sazrelih adolescenata (12 – 17 godina starosti) s gigantocelularnim tumorom kosti (vidjeti dio 4.4).

Liječenje koštano sazrelih adolescenata s gigantocelularnim tumorom kosti koji je neresektabilan ili gdje kirurška resekcija može rezultirati teškim morbiditetom: doziranje je isto kao u odraslih.

Inhibicija RANK/RANK liganda (RANKL) u ispitivanjima na životinjama povezana je s inhibicijom rasta kostiju i izostankom izbijanja zubi, a ove su promjene bile djelomično reverzibilne nakon prestanka RANKL inhibicije (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Za upute za uporabu, rukovanje i odlaganje vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Teška, neliječena hipokalcijemija (vidjeti dio 4.4).

Nezacijeljene lezije nakon stomatološkog ili oralnog kirurškog zahvata.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Nadomjestak kalcija i vitamina D

Nadomjesci kalcija i vitamina D potrebni su u svih bolesnika osim u slučajevima hiperkalcijemije (vidjeti dio 4.2).

Hipokalcijemija

Prethodno postojeća hipokalcijemija mora biti korigirana prije početka liječenja lijekom Bilprevda. Hipokalcijemija se može pojaviti bilo kada tijekom terapije lijekom Bilprevda. Praćenje razine kalcija preporuča se provesti (i) prije prve doze lijeka Bilprevda, (ii) unutar dva tjedna od prve doze, (iii) ukoliko se pojavi sumnja na simptome hipokalcijemije (vidjeti dio 4.8. za simptome). Dodatno praćenje razine kalcija potrebno je razmotriti tijekom terapije u bolesnika s čimbenicima rizika za hipokalcijemiju ili ukoliko postoji indikacija temeljena na kliničkom statusu bolesnika.

Bolesnike je potrebno potaknuti da prijave simptome koji ukazuju na hipokalcijemiju. U slučaju pojave hipokalcijemije tijekom primjene lijeka Bilprevda, može biti nužna dodatna primjena nadomjestaka kalcija i dodatno praćenje.

Nakon puštanja lijeka u promet zabilježena je teška simptomatska hipokalcijemija (uključujući i smrtne slučajeve) (vidjeti dio 4.8), gdje se većina slučajeva pojavila u prvim tjednima nakon početka liječenja, iako se mogu pojaviti i kasnije.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili bolesnici koji su na dijalizi imaju povećan rizik za razvoj hipokalcijemije. Rizik od razvoja hipokalcijemije, te pratećeg porasta paratiroidnog hormona povećava se s povećanjem stupnja oštećenja funkcije bubrega. Redovito praćenje razine kalcija je posebno važno u ovih bolesnika.

Osteonekroza čeljusti (ONČ)

ONČ je prijavljen često u bolesnika koji su primali denosumab (vidjeti dio 4.8).

Početak liječenja/novi ciklus liječenja treba odgoditi u bolesnika s nezacijeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima. Prije liječenja denosumabom preporučuje se obaviti stomatološki pregled s preventivnim stomatološkim liječenjem i individualnu procjenu koristi i rizika.

Prilikom procjene rizika za razvoj ONČ-a u bolesnika, potrebno je uzeti u obzir sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira resorpciju kostiju (viši rizik za visoko potentne spojeve), put primjene (viši rizik za parenteralnu primjenu) i kumulativnu dozu terapije za resorpciju kostiju.
- rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- istodobne terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata.
- lošu oralnu higijenu, bolesti parodonta, slabo prianjajuće zubne proteze, postojeće dentalne bolesti, invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba).

Sve bolesnike treba poticati na održavanje dobre higijene usne šupljine, odlazak na redovite stomatološke preglede i da odmah prijave bilo kakve simptome vezane uz usnu šupljinu kao što su klimanje zubi, bol ili oticanje, ili nezarastanje rana ili iscjedak tijekom liječenja denosumabom.

Tijekom liječenja invazivne stomatološke zahvate treba provesti tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene lijeka Bilprevda.

Potrebno je izraditi plan zbrinjavanja za bolesnike koji razviju ONČ, u bliskoj suradnji između liječnika i stomatologa, odnosno oralnog kirurga koji ima iskustva s ONČ-om. Potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja lijekom Bilprevda dok se stanje ne riješi ili se dodatni čimbenici rizika ne ublaže, gdje je moguće.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala je bila prijavljena kod primjene denosumaba. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju denosumab, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipične frakture femura

Atipične femoralne frakture zabilježene su u bolesnika koji primaju denosumab (vidjeti dio 4.8). Atipične femoralne frakture mogu se pojaviti uz slabu ozljedu ili bez ozljede u subtrohanternoj i dijafizealnoj regiji femura. Specifični nalazi radioloških pretraga opisuju te događaje. Atipične femoralne frakture zabilježene su i u bolesnika s određenim komorbiditetnim stanjima (npr. nedostatak vitamina D, reumatoidni artritis, hipofosfatazija) i uz upotrebu određenih lijekova (npr. bisfosfonati, glukokortikoidi, inhibitori protonske pumpe). Ti su se događaji također pojavili bez terapije za liječenje poremećaja koštane resorpcije. Slične frakture zabilježene u kombinaciji s bisfosfonatima često su bile obostrane, stoga se u bolesnika liječenih denosumabom koji su zadobili frakturu tijela femoralne kosti treba pregledati i nasuprotni femur. Prekid liječenja lijekom Bilprevda u bolesnika za koje se sumnja da imaju atipičnu femoralnu frakturu treba razmotriti na temelju individualne procjene koristi i rizika za svakog bolesnika. Tijekom liječenja denosumabom bolesnike treba savjetovati da prijave novu ili neobičnu bol u području bedara, kuka ili prepona. Bolesnike s takvim simptomima treba pregledati radi nepotpune femoralne frakture.

Hiperkalcijemija nakon prekida liječenja u bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti i bolesnika sa skeletom u razdoblju rasta

Klinički značajna hiperkalcijemija koja je zahtijevala hospitalizaciju i koju je dodatno komplicirala akutna ozljeda bubrega prijavljena je u bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti liječenih denosumabom tjednima do mjesecima nakon prekida liječenja.

Nakon prekida liječenja potrebno je pratiti bolesnike radi znakova i simptoma hiperkalcijemije, razmotriti periodičku procjenu kalcija u serumu i ponovno procijeniti potrebu za nadomjeskom kalcija i vitamina D u bolesnika (vidjeti dio 4.8).

Lijek Bilprevda se ne preporučuje u bolesnika sa skeletom u razdoblju rasta (vidjeti dio 4.2). Klinički značajna hiperkalcijemija također je prijavljena u ovoj skupini bolesnika tjednima do mjesecima nakon prekida liječenja.

Ostalo

Tijekom liječenja lijekom Bilprevda bolesnike ne bi trebalo istodobno liječiti drugim lijekovima koji sadrže denosumab (za liječenje osteoporoze).

Tijekom liječenja lijekom Bilprevda bolesnici ne bi trebali istodobno uzimati bisfosfonate.

Maligna bolest kod gigantocelularnog tumora kosti ili progresija u metastatsku bolest nije čest događaj i poznati je rizik u bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti. Bolesnici se moraju pratiti radi radioloških pokazatelja maligne bolesti, nove radiolucencije ili osteolize. Dostupni klinički podaci ne

ukazuju na povećan rizik od maligne bolesti bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti koji se liječe denosumabom.

Upozorenja o pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži sorbitol i polisorbat 20. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) i polisorbat 20 te unos sorbitola (ili fruktoze) i polisorbata 20 prehranom.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 120 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija.

U kliničkim ispitivanjima denosumab je primjenjivan u kombinaciji sa standardnim lijekovima za liječenje raka te u bolesnika koji su prethodno primali bisfosfonate. Nisu potvrđene nikakve klinički relevantne promjene u najnižoj serumskoj koncentraciji i farmakodinamici denosumaba (urinarni N-telopeptid prilagođen za kreatinin, uNTX/Cr) kod istodobne primjene kemoterapije i/ili hormonske terapije ili kod prethodne intravenske izloženosti bisfosfonatima.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni denosumaba u trudnica ili su podaci ograničeni. Ispitivanjem na životinjama utvrđena je reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se primjena lijeka Bilprevda u trudnica niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene se mora savjetovati da ne zatrudne za vrijeme liječenja i još barem 5 mjeseci po završetku liječenja lijekom Bilprevda. Bilo koji učinak lijeka Bilprevda vjerojatno će biti veći tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće budući da monoklonska protutijela prolaze kroz placentu linearno kako trudnoća napreduje, s najvećim prijenosom tijekom trećeg tromjesečja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se denosumab u majčino mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Ispitivanja s *knockout* miševima upućuju na to da odsutnost RANKL-a tijekom trudnoće može omesti sazrijevanje mliječnih žlijezda što dovodi do postporođajnih problema s laktacijom (vidjeti dio 5.3). Potrebno je odlučiti da li se suzdržati od dojenja ili se suzdržati od liječenja lijekom Bilprevda uzimajući u obzir korist dojenja za novorođenče/dojenče i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o učincima denosumaba na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bilprevda ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sveukupan sigurnosni profil konzistentan je za sve odobrene indikacije za denosumab.

Hipokalcijemija je vrlo često prijavljivana nakon primjene denosumaba, većinom unutar prva 2 tjedna. Hipokalcijemija može biti teška i simptomatska (vidjeti dio 4.8 - opis odabranih nuspojava). Smanjenja razine kalcija u serumu općenito su se uspješno liječila nadomjeskom kalcija i vitamina D. Najčešća nuspojava denosumaba je mišićno-koštana bol. Slučajevi osteonekroze čeljusti (vidjeti dio 4.4 i dio 4.8 - opis odabranih nuspojava) opaženi su često u bolesnika koji uzimaju denosumab.

Tablični popis nuspojava

Za klasifikaciju nuspojava temeljenih na stopi incidencija u četiri klinička ispitivanja faze III, dva klinička ispitivanja faze II i nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti tablicu 1) korištena je sljedeća konvencija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake kategorije učestalosti i klasifikacije organskih sustava nuspojave su navedene prema padajućoj ozbiljnosti.

Tablica 1 Nuspojave zabilježene u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti, s multiplim mijelomom ili s gigantocelularnim tumorom kosti

MedDRA klasifikacija organskih sustava	**Kategorija učestalosti**	**Nuspojave**
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Često	Nova primarna maligna bolest[1]
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko	Preosjetljivost na lijek[1]
	Rijetko	Anafilaktička reakcija[1]
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	Hipokalcijemija[1, 2]
	Često	Hipofosfatemija
	Manje često	Hiperkalcijemija nakon prekida liječenja u bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti[3]
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Vrlo često	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	Proljev
	Često	Vađenje zuba
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Hiperhidroza
	Manje često	Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom[1]
Poremećaji mišićnokoštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	Mišićnokoštana bol[1]
	Često	Osteonekroza čeljusti[1]
	Manje često	Atipična femoralna fraktura[1]
	Nepoznato	Osteonekroza vanjskog slušnog kanala[3,4]

[1] Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava
[2] Vidjeti dio Ostale posebne populacije
[3] Vidjeti dio 4.4
[4] Učinak skupine

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija
Opažena je veća incidencija hipokalcijemije u skupini bolesnika koji su primali denosumab nego u onih koji su primali zoledronatnu kiselinu u kliničkim ispitivanjima prevencije koštanih događaja.

Najveća incidencija hipokalcijemije opažena je u kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s multiplim mijelomom. Hipokalcijemija je prijavljena u 16,9% bolesnika koji su primali denosumab i u

12,4% bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu. Smanjenje razina kalcija u serumu stupnja 3 primijećeno je u 1,4% bolesnika liječenih denosumabom i u 0,6% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom. Smanjenje razina kalcija u serumu stupnja 4 primijećeno je u 0,4% bolesnika liječenih denosumabom i u 0,1% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom.

U tri aktivno kontrolirana klinička ispitivanja faze III u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti, hipokalcijemija je zabilježena u 9,6% bolesnika koji su primali denosumab i u 5,0% bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu.

Smanjenje razina kalcija u serumu stupnja 3 primijećeno je u 2,5% bolesnika liječenih denosumabom i u 1,2% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom. Smanjenje razina kalcija u serumu stupnja 4 primijećeno je u 0,6% bolesnika liječenih denosumabom i u 0,2% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom (vidjeti dio 4.4).

U dva klinička ispitivanja faze II na jednoj skupini bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti, hipokalcijemija je prijavljena u 5,7% bolesnika. Nijedan štetni događaj nije se smatrao ozbiljnim.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je teška simptomatska hipokalcijemija (uključujući i smrtne slučajeve) gdje se većina slučajeva pojavila u prvim tjednima od početka terapije. Primjeri kliničke manifestacije teške simptomatske hipokalcijemije uključivali su produženje QT intervala, tetaniju, napadaje i promijenjen mentalni status (uključujući komu) (vidjeti dio 4.4). Simptomi hipokalcijemije u kliničkim ispitivanjima uključivali su paresteziju ili ukočenost mišića, trzanje, spazme i grčeve mišića.

Osteonekroza čeljusti (ONČ)
U kliničkim ispitivanjima, incidencija ONČ-a bila je viša kod duljeg izlaganja; ONČ je također dijagnosticiran nakon prestanka liječenja denosumabom pri čemu se većina slučajeva javila unutar 5 mjeseci nakon zadnje doze. Bolesnici s anamnezom ONČ-a ili osteomijelitisa čeljusti, s aktivnom bolešću zubi ili čeljusti koja zahtjeva operaciju, koji se nisu oporavili nakon operacije zubi ili u usnoj šupljini ili s planiranim invazivnim zahvatima na zubima, bili su izuzeti iz kliničkih ispitivanja.

Opažena je veća incidencija ONČ-a u skupini bolesnika koji su primali denosumab nego u onih koji su primali zoledronatnu kiselinu u kliničkim ispitivanjima prevencije koštanih događaja. Najveća incidencija ONČ-a opažena je u kliničkom ispitivanju faze III u bolesnika s multiplim mijelomom. U dvostruko slijepoj fazi liječenja u ovom ispitivanju, ONČ je potvrđen u 5,9% bolesnika liječenih denosumabom (medijan izloženosti od 19,4 mjeseci; raspon: 1 – 52) i u 3,2% bolesnika liječenih zoledronatnom kiselinom. Po završetku dvostruko slijepe faze liječenja u ovom ispitivanju, incidencija prilagođena prema bolesnik-godini za potvrđeni ONČ u skupini bolesnika koji su primali denosumab (medijan izloženosti od 19,4 mjeseci; raspon: 1 – 52) iznosila je 2,0 na 100 bolesnik-godina tijekom prve godine liječenja, 5,0 u drugoj godini i 4,5 nakon toga. Medijan vremena do ONČ-a iznosio je 18,7 mjeseci (raspon: 1 – 44).

U primarnim fazama liječenja u tri aktivno kontrolirana klinička ispitivanja faze III u bolesnika s uznapredovanim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti, ONČ je potvrđen u 1,8% bolesnika koji su primali denosumab (medijan izloženosti od 12,0 mjeseci, raspon: 0,1 – 40,5) i u 1,3% bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu. Kliničke karakteristike ovih slučajeva bile su slične među tim skupinama bolesnika. U skupini bolesnika u kojih je potvrđen ONČ, većina (81% u obje terapijske skupine bolesnika) je imala anamnezu vađenja zuba, loše oralne higijene i/ili korištenja zubne proteze. Većina je bolesnika paralelno primala ili je ranije primala kemoterapiju.

Ispitivanja u bolesnika s rakom dojke ili prostate uključivala su fazu produžetka liječenja denosumabom (medijan ukupne izloženosti 14,9 mjeseci; raspon: 0,1 – 67,2). ONČ je potvrđen u 6,9% bolesnika s rakom dojke ili prostate tijekom faze produžetka liječenja.

Sveukupna incidencija prilagođena prema bolesnik-godini za potvrđeni ONČ iznosila je 1,1 na 100 bolesnik-godina tijekom prve godine liječenja, 3,7 u drugoj godini i 4,6 nakon toga. Medijan vremena do ONČ-a iznosio je 20,6 mjeseci (raspon: 4 – 53).

Nerandomizirano, retrospektivno, opservacijsko ispitivanje na 2877 bolesnika oboljelih od raka liječenih denosumabom ili zoledronatnom kiselinom u Švedskoj, Danskoj i Norveškoj pokazalo je da je petogodišnji udio incidencije medicinski potvrđenog ONČ-a iznosio 5,7% (95% CI: 4,4; 7,3; medijan vremena praćenja od 20 mjeseci [raspon 0,2 – 60]) u kohorti bolesnika koji su primali denosumab i 1,4% (95% CI: 0,8; 2,3; medijan vremena praćenja od 13 mjeseci [raspon 0,1 – 60]) u odvojenoj kohorti bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu. Petogodišnji udio incidencije ONČ-a u bolesnika koji su prešli sa zoledronatne kiseline na denosumab iznosio je 6,6% (95% CI: 4,2; 10,0; medijan vremena praćenja od 13 mjeseci [raspon 0,2 – 60]).

U ispitivanju faze III na skupini bolesnika s ne-metastatskim rakom prostate (populacija bolesnika za koju denosumab nije indiciran), s dužim izlaganjem liječenju u trajanju do 7 godina, incidencija prilagođena prema bolesnik-godini za potvrđeni ONČ iznosila je 1,1 na 100 bolesnik-godina tijekom prve godine liječenja, 3,0 u drugoj godini i 7,1 nakon toga.

U dugotrajnom otvorenom kliničkom ispitivanju faze II na bolesnicima s gigantocelularnim tumorom kosti (ispitivanje 6, vidjeti dio 5.1), ONČ je potvrđen u 6,8% bolesnika, uključujući jednog adolescenta (medijan od 34 doze; raspon: 4 – 116). Po dovršetku ispitivanja medijan vremena u ispitivanju, uključujući sigurnosnu fazu praćenja, iznosio je 60,9 mjeseci (raspon: 0 – 112,6). Sveukupna incidencija prilagođena prema bolesnik-godini za potvrđeni ONČ iznosila je 1,5 na 100 bolesnik-godina (0,2 na 100 bolesnik-godina tijekom prve godine liječenja, 1,5 u drugoj godini, 1,8 u trećoj godini, 2,1 u četvrtoj godini, 1,4 u petoj godini i 2,2 nakon toga). Medijan vremena do ONČ-a iznosio je 41 mjesec (raspon: 11 – 96).

Ispitivanje 7 provedeno je kako bi se dodatnih 5 ili više godina nastavilo pratiti ispitanike s gigantocelularnim tumorom kosti koji su liječeni u ispitivanju 6. ONČ je prijavljen u 6 bolesnika (11,8%) od 51 izloženog bolesnika s medijanom od ukupno 42 doze denosumaba. Od navedenih slučajeva ONČ-a, tri su bila medicinski potvrđena.

Reakcije preosjetljivosti povezane s lijekom
Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika koji primaju denosumab zabilježeni su slučajevi preosjetljivosti, uključujući rijetke slučajeve anafilaktičkih reakcija.

Atipične frakture femura
Sveukupno, u programu kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih denosumabom manje često su zabilježene atipične femoralne frakture, a rizik se povećavao s duljinom trajanja liječenja. Događaji su se pojavljivali tijekom liječenja i do 9 mjeseci nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4).

U programu kliničkih ispitivanja gigantocelularnog tumora kosti, u bolesnika liječenih denosumabom često su zabilježene atipične frakture femura. U ispitivanju 6, incidencija potvrđene atipične frakture femura bila je 0,95% (5/526) u bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti. U ispitivanju 7, ispitivanju praćenja bolesnika, incidencija potvrđene atipične frakture femura bila je 3,9% (2/51) bolesnika izloženih denosumabu.

Mišićno-koštana bol
Nakon stavljanja lijeka u promet, mišićno-koštana bol, uključujući i teške slučajeve, prijavljena je u bolesnika koji su primali denosumab. U kliničkim ispitivanjima mišićno-koštana bol je bila vrlo česta i u skupini liječenoj denosumabom i u skupini liječenoj zoledronatnom kiselinom. Slučajevi kada je mišićno-koštana bol dovela do prekida liječenja u ispitivanju bili su manje česti.

Nova primarna maligna bolest
U primarnim dvostruko slijepim fazama liječenja u četiri aktivno kontrolirana klinička ispitivanja faze III u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti nova primarna maligna bolest prijavljena je u 54 od 3691 (1,5%) bolesnika koji su primali denosumab (medijan izloženosti od 13,8 mjeseci, raspon: 1,0 – 51,7) i u 33 od 3688 (0,9%) bolesnika koji su primali zoledronatnu kiselinu (medijan izloženosti od 12,9 mjeseci, raspon: 1,0 – 50,8).

Kumulativna incidencija u jednoj godini iznosila je 1,1% za denosumab i 0,6% za zoledronatnu kiselinu.

Nije bilo očitog obrasca povezanog s liječenjem kod pojedinog raka ili skupina raka.

U bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti, incidencija novih malignih bolesti, uključujući maligne bolesti samih kostiju i izvan kostiju bila je 3,8% (20/526) u ispitivanju 6. U ispitivanju 7, ispitivanju praćenja bolesnika, incidencija je bila 11,8% (6/51) bolesnika izloženih denosumabu.

Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom
Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom (npr. reakcije nalik na lihen planus) prijavljeno je u bolesnika nakon stavljanja lijeka u promet.

Pedijatrijska populacija

Provedeno je otvoreno ispitivanje denosumaba u 28 koštano sazrelih adolescenata s gigantocelularnim tumorom kosti. Temeljem ovih ograničenih podataka čini se da je profil štetnih događaja sličan onome kod odraslih.

Klinički značajna hiperkalcijemija nakon prekida liječenja prijavljena je nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Ostale posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
U kliničkom ispitivanju u bolesnika koji nisu bolovali od uznapredovalog raka, a imali su teško oštećenje funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili su bili na dijalizi, postojao je povećan rizik za razvoj hipokalcijemije ako nije primijenjen nadomjestak kalcija. Rizik od razvoja hipokalcijemije tijekom liječenja denosumabom povećava se s povećanjem stupnja oštećenja funkcije bubrega. U kliničkom ispitivanju u bolesnika bez uznapredovalog raka, kod 19% bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) i kod 63% bolesnika na dijalizi zabilježena je hipokalcijemija, iako su primali nadomjestak kalcija. Ukupna incidencija klinički značajne hipokalcijemije bila je 9%.

Također je primijećen porast razine paratiroidnog hormona u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili koji su na dijalizi i koji su primali denosumab. Praćenje razine kalcija, te odgovarajući unos kalcija i vitamina D posebno su važni kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nema iskustva s predoziranjem. Denosumab je u kliničkim ispitivanjima primjenjivan u dozama do 180 mg svaka 4 tjedna i 120 mg tjedno tijekom 3 tjedna.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje bolesti kostiju – ostali lijekovi s učinkom na strukturu kosti i mineralizaciju. ATK oznaka: M05BX04

Bilprevda je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

RANKL postoji kao transmembranski ili topljivi protein. RANKL je nužan za stvaranje, funkciju i preživljavanje osteoklasta, jedinog tipa stanica odgovornog za resorpciju kosti. Pojačana aktivnost osteoklasta, stimulirana RANKL-om ključni je posrednik u uništavanju kosti kod metastatskih bolesti kosti i multiplog mijeloma. Denosumab je ljudsko monoklonsko protutijelo (IgG2) koje cilja i veže se s jakim afinitetom i specifičnošću za RANKL sprečavajući da dođe do interakcije RANKL/RANK koja rezultira smanjenjem broja i funkcije osteoklasta time smanjujući resorpciju kosti i rakom izazvanu destrukciju kosti.

Gigantocelularne tumore kosti karakteriziraju neoplastične stromalne stanice koje eksprimiraju RANK ligand i gigantske stanice nalik osteoklastima koje eksprimiraju RANK. U bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti, denosumab se veže na RANK ligand i značajno smanjuje broj ili eliminira gigantske stanice nalik osteoklastima. Posljedično, smanjuje se osteoliza, te se proliferativna tumorska stroma postepeno zamijenjuje ne-proliferativnim diferenciranim gustim novim koštanim tkivom.

Farmakodinamički učinci

U kliničkim ispitivanjima faze II u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti, supkutana (s.c.) primjena doze denosumaba svaka 4 tjedna ili svakih 12 tjedana rezultirala je brzim smanjenjem biljega resorpcije kosti (uNTX/Cr, serumski CTx), s medijanom smanjenja od približno 80% za uNTX/Cr unutar 1 tjedna bez obzira na prethodnu terapiju bisfosfonatima i početne vrijednosti uNTX/Cr. U kliničkim ispitivanjima faze III u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti, medijan smanjenja uNTX/Cr od otprilike 80% zadržan je tijekom 49 tjedana liječenja denosumabom (120 mg svaka 4 tjedna).

Imunogenost

Tijekom liječenja denosumabom mogu se razviti protutijela na denosumab. Nije opažena jasna korelacija između razvoja protutijela i farmakokinetike, kliničkog odgovora ili štetnog događaja.

Klinička djelotvornost i sigurnost u bolesnika s koštanim metastazama solidnih tumora

Djelotvornost i sigurnost 120 mg denosumaba primijenjenog s.c. svaka 4 tjedna ili 4 mg zoledronatne kiseline (doza prilagođena za smanjenu funkciju bubrega) primijenjene i.v. svaka 4 tjedna uspoređene su u tri randomizirana, dvostruko slijepa, aktivno kontrolirana ispitivanja u bolesnika koji do tada nisu primali intravenski bisfosfonat, s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti: odrasli s rakom dojke (ispitivanje 1), drugim solidnim tumorima ili multiplim mijelomom (ispitivanje 2) i rakom prostate rezistentnim na kastraciju (ispitivanje 3). U sklopu ovih aktivno kontroliranih ispitivanja sigurnost je procijenjena u 5931 bolesnika. Bolesnici s anamnezom ONČ-a ili osteomijelitisa čeljusti, s aktivnom bolešću zubi ili čeljusti koja zahtijeva oralnu operaciju, oni s nezacijeljenom stomatološkom/oralnom operacijom ili koji planiraju invazivne stomatološke zahvate nisu bili prikladni za uključivanje u ova ispitivanja. Primarne i sekundarne mjere ishoda bile su pojavnost jednog ili više koštanih događaja (engl. *skeletal related event*, SRE). U kliničkim ispitivanjima koja su pokazala superiornost denosumaba u usporedbi sa zoledronatnom kiselinom, bolesnicima je ponuđen denosumab u sklopu faze otvorenog, unaprijed specificiranog dvogodišnjeg

nastavka liječenja. Koštani događaj je definiran kao bilo koje od sljedećeg: patološka fraktura (kralježnička ili ne-kralježnička), terapija zračenjem kosti (uključujući primjenu radioizotopa), operacija kosti ili kompresija leđne moždine.

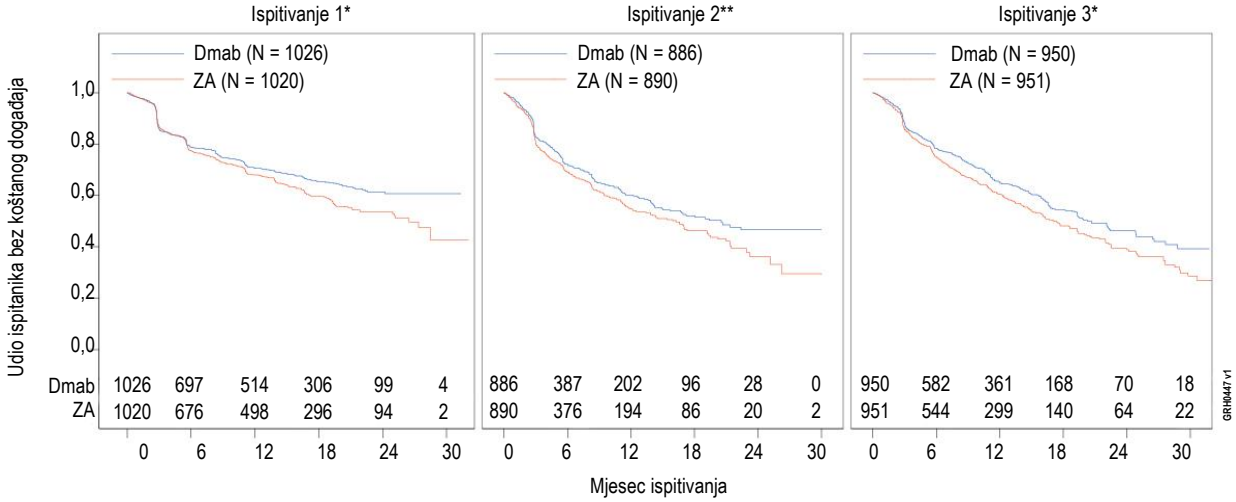
Denosumab je smanjio rizik od pojave koštanih događaja i pojave multiplih koštanih događaja (prvih i sljedećih) u bolesnika s koštanim metastazama solidnih tumora (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2 Rezultati djelotvornosti u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti

	Ispitivanje 1 rak dojke		**Ispitivanje 2 drugi solidni tumori** ili multipli mijelom**		**Ispitivanje 3 rak prostate**		**Kombinirani uznapredovali rak**	
	denosumab	zoledro-natna kiselina	denosumab	zoledro-natna kiselina	denosumab	zoledro-natna kiselina	denosumab	zoledro-natna kiselina
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Prvi koštani događaj								
Medijan vremena (mjeseci)	NP	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Razlika u medijanu vremena (mjeseci)	ND		4,2		3,5		8,2	
HR (95% CI)/RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
p-vrijednost za ne-inferiornost/ superiornost	< 0,0001† / 0,0101†		0,0007† / 0,0619†		0,0002† / 0,0085†		< 0,0001 / < 0,0001	
Udio bolesnika (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Prvi i sljedeći koštani događaj*								
Prosječan broj/bolesnik	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Omjer stopa (95% CI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
p-vrijednost za superiornost	0,0012†		0,1447†		0,0085†		< 0,0001	
SSM po godini	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Prvi koštani događaj ili HCM								
Medijan vremena (mjeseci)	NP	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% CI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
p-vrijednost za superiornost	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Prva radijacija kosti								
Medijan vremena (mjeseci)	NP	NP	NP	NP	NP	28,6	NP	33,2
HR (95% CI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	
p-vrijednost za superiornost	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NP = nije postignuto; ND = nije dostupno; HCM (engl. *hypercalcaemia of malignancy*) = hiperkalcijemija maligne bolesti; SSM = stopa skeletnog morbiditeta; HR = omjer hazarda; RRR = redukcija relativnog rizika; †Prilagođene p-vrijednosti prikazane su za ispitivanja 1, 2 i 3 (mjere ishoda: prvi koštani događaj i prvi i sljedeći koštani događaj); *Odnosi se na sve koštane događaje tijekom vremena; samo događaji nakon ≥ 21 dana od prethodnog događaja su uračunati.
** Uključujući NSCLC, rak bubrežnih stanica, kolorektalni rak, mikrocelularni rak pluća, rak mjehura, rak glave i vrata, GI/genitourinarni rak i ostali, isključujući rak dojke i prostate.

Slika 1 Kaplan-Meierove krivulje vremena do prvog koštanog događaja tijekom ispitivanja



Dmab = Denosumab 120 mg svaka 4 tjedna
ZA = Zoledronatna kiselina 4 mg svaka 4 tjedna
N = Broj randomiziranih ispitanika
* = Statistički značajno za superiornost, ** = Statistički značajno za ne-inferiornost

Progresija bolesti i ukupno preživljenje s koštanim metastazama solidnih tumora

Progresija bolesti bila je slična kod denosumaba i zoledronatne kiseline u sva tri ispitivanja i prethodno specificiranim analizama svih triju ispitivanja kombinirano.

U ispitivanjima 1, 2 i 3 ukupno preživljenje bilo je podjednako kod denosumaba i zoledronatne kiseline u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti: bolesnika s rakom dojke (omjer hazarda i 95% CI je bio 0,95 [0,81; 1,11]), bolesnika s rakom prostate (omjer hazarda i 95% CI je bio 1,03 [0,91; 1,17]), i bolesnika s drugim solidnim tumorima ili multiplim mijelomom (omjer hazarda i 95% CI je bio 0,95 [0,83; 1,08]). *Post-hoc* analiza u ispitivanju 2 (bolesnici s drugim solidnim tumorima ili multiplim mijelomom) ispitivala je ukupno preživljenje za 3 tipa tumora korištena za stratifikaciju (rak pluća nemalih stanica, multipli mijelom i drugi). Ukupno preživljenje bilo je dulje za denosumab kod raka pluća nemalih stanica (omjer hazarda [95% CI] od 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702), dulje za zoledronatnu kiselinu kod multiplog mijeloma (omjer hazarda [95% CI] od 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) i slično za denosumab i zoledronatnu kiselinu kod drugih tipova tumora (omjer hazarda [95% CI] od 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894). U ovom ispitivanju nisu kontrolirani prognostički faktori i antineoplastična liječenja. U kombiniranoj prethodno specificiranoj analizi ispitivanja 1, 2, 3 ukupno preživljenje bilo je slično kod denosumaba i zoledronatne kiseline (omjer hazarda i 95% CI 0,99 [0,91; 1,07]).

Učinak na bol

Vrijeme do smanjenja osjeta boli (odnosno ≥ 2 boda smanjenja od početne vrijednosti u rezultatu za najveću bol prema Kratkom upitniku o boli [engl. *Brief Pain Inventory Short Form*, BPI SF]) bilo je slično za denosumab i zoledronatnu kiselinu u svakom od ispitivanja i u integriranoj analizi. U *post-hoc* analizi zbirnih podataka medijan vremena do pogoršanja osjeta boli (> 4 boda u rezultatu za najveću bol) u bolesnika s umjerenom boli ili bez boli na početku, bio je dulji za denosumab nego za zoledronatnu kiselinu (198 naspram 143 dana) (p = 0,0002).

Klinička djelotvornost u bolesnika s multiplim mijelomom

Denosumab je procijenjen u međunarodnom, randomiziranom (1:1), dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom ispitivanju denosumaba u usporedbi sa zoledronatnom kiselinom u bolesnika s novom dijagnozom multiplog mijeloma, ispitivanju 4.

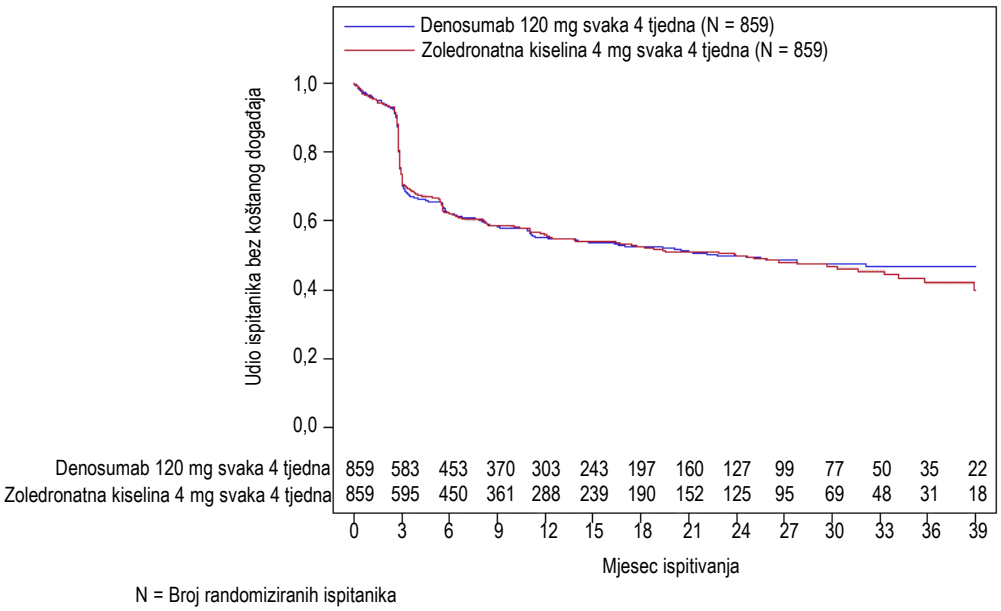
U ovom ispitivanju, 1718 bolesnika s dijagnozom multiplog mijeloma s najmanje jednom koštanom lezijom randomizirano je za primanje 120 mg denosumaba supkutano svaka 4 tjedna ili 4 mg zoledronatne kiseline intravenski svaka 4 tjedna (doza prilagođena za funkciju bubrega). Primarna mjera ishoda bila je pokazati ne-inferiornost u vremenu do prvog koštanog događaja tijekom ispitivanja u usporedbi sa zoledronatnom kiselinom. Sekundarne mjere ishoda uključivale su superiornost u vremenu do prvog koštanog događaja, superiornost u vremenu do prvog i sljedećeg koštanog događaja te ukupno preživljenje. Koštani događaj je definiran kao bilo koje od sljedećeg: patološka fraktura (kralježnička ili ne-kralježnička), terapija zračenjem kosti (uključujući primjenu radioizotopa), operacija kosti ili kompresija leđne moždine.

U objema skupinama ispitanika, 54,5% bolesnika namjeravalo se podvrgnuti autolognoj transplantaciji perifernih krvotvornih matičnih stanica (engl. *peripheral blood stem cell*, PBSC), 95,8% bolesnika koristilo je/planiralo je koristiti novi lijek protiv mijeloma (nove terapije uključuju bortezomib, lenalidomid i talidomid) u terapiji prve linije, a 60,7% bolesnika imalo je prethodni koštani događaj. U objema skupinama ispitanika, broj bolesnika s ISS stupnjem bolesti I, II i III u vrijeme dijagnoze iznosio je 32,4%, 38,2% i 29,3%.

Medijan broja primijenjenih doza iznosio je 16 za denosumab i 15 za zoledronatnu kiselinu.

Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja 4 prikazani su na slici 2 i u tablici 3.

Slika 2 **Kaplan-Meierova krivulja vremena do prvog koštanog događaja tijekom ispitivanja u bolesnika s novom dijagnozom multiplog mijeloma**



N = Broj randomiziranih ispitanika

Tablica 3 Rezultati djelotvornosti za denosumab u usporedbi sa zoledronatnom kiselinom u bolesnika s novom dijagnozom multiplog mijeloma

	Denosumab (N = 859)	**Zoledronatna kiselina (N = 859)**
Prvi koštani događaj		
Broj bolesnika koji su imali koštani događaj (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Medijan vremena do koštanog događaja(mjeseci)	22,8 (14,7; NP)	23,98 (16,56; 33,31)
Omjer hazarda (95% CI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Prvi i sljedeći koštani događaj		
Srednja vrijednost broja događaja/bolesnik	0,66	0,66
Omjer stopa (95% CI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Stopa skeletalnog morbiditeta po godini	0,61	0,62
Prvi koštani događaj ili HCM		
Medijan vremena (mjeseci)	22,14 (14,26; NP)	21,32 (13,86; 29,7)
Omjer hazarda (95% CI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Prva radijacija kosti		
Omjer hazarda (95% CI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Ukupno preživljenje		
Omjer hazarda (95% CI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NP = nije procjenjivo
HCM = hiperkalcijemija maligne bolesti

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih i koštano sazrelih adolescenata s gigantocelularnim tumorom kosti

Sigurnost i djelotvornost denosumaba ispitane su u dva otvorena klinička ispitivanja faze II u jednoj skupini bolesnika (ispitivanja 5 i 6) koja su uključila 554 bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti koji je bio neresektabilan ili gdje je kirurška resekcija mogla rezultirati teškim morbiditetom. Bolesnici su primali 120 mg denosumaba supkutano svaka 4 tjedna, s udarnom dozom od 120 mg 8. i 15. dana. Bolesnici u kojih je prekinuto davanje denosumaba potom su ušli u sigurnosnu fazu praćenja od najmanje 60 mjeseci. Ponovno liječenje denosumabom tijekom sigurnosnog praćenja dopušteno je za bolesnike u kojih je prvotno zabilježen odgovor na denosumab (npr. u slučaju rekurentne bolesti).

Ispitivanje 5 uključilo je 37 odraslih bolesnika s histološki potvrđenim neresektabilnim ili rekurentnim gigantocelularnim tumorom kosti. Glavna mjera ishoda ispitivanja bila je stopa odgovora, definirana kao najmanje 90%-tna eliminacija gigantskih stanica u odnosu na početnu vrijednost (ili potpuna eliminacija gigantskih stanica u slučajevima kada gigantske stanice predstavljaju < 5% tumorskih stanica) ili izostanak napredovanja ciljnih lezija temeljen na radiološkim mjerenjima u slučajevima kada histopatološki nalaz nije bio dostupan. Od 35 bolesnika koji su bili uključeni u analizu djelotvornosti, u 85,7% (95% CI: 69,7; 95,2) zabilježen je terapijski odgovor na denosumab. Svih 20 bolesnika (100%) u kojih je napravljena histološka procjena ispunilo je kriterije terapijskog odgovora. Što se tiče preostalih 15 bolesnika, 10 (67%) radioloških mjerenja nije pokazalo napredovanje ciljnih lezija.

Ispitivanje 6 uključilo je 535 odraslih bolesnika ili koštano sazrelih adolescenata s gigantocelularnim tumorom kosti. Od tih bolesnika, 28 je bilo u dobi od 12 – 17 godina. Bolesnici su raspoređeni u jednu od tri kohorte: kohorta 1 uključivala je bolesnike s kirurški neizlječivom bolesti (npr. sakralne, spinalne ili višestruke lezije, uključujući plućne metastaze); kohorta 2 uključivala je bolesnike s kirurški izlječivom bolesti čija je planirana operacija bila povezana s teškim morbiditetom (npr. resekcija zgloba, amputacija udova ili hemipelvektomija); kohorta 3 uključivala je bolesnike koji su prethodno sudjelovali u ispitivanju 5 i prebacili se u ovo ispitivanje. Primarni je cilj bio procijeniti sigurnosni profil denosumaba u bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti. Sekundarne mjere

ishoda ispitivanja uključivale su vrijeme do napredovanja bolesti (na temelju ocjene ispitivača) za kohortu 1 i udio bolesnika bez ikakvih operacija u 6 mjeseci za kohortu 2.

U kohorti 1, u konačnoj analizi 28 od 260 liječenih bolesnika (10,8%) pokazalo je napredovanje bolesti. U kohorti 2, 219 od 238 (92,0%; 95% CI: 87,8%, 95,1%) procjenjivih bolesnika liječenih denosumabom nije podvrgnuto operaciji u periodu od 6 mjeseci. Od 239 ispitanika u kohorti 2 s lokalizacijom ciljne lezije na početku ili tijekom ispitivanja izvan pluća ili mekih tkiva, ukupno je 82 ispitanika (34,3%) uspjelo izbjeći operaciju tijekom ispitivanja. Sveukupno, rezultati djelotvornosti u koštano sazrelih adolescenata bili su slični onima primijećenima u odraslih.

U ispitivanje 7 uključeno je 85 odraslih bolesnika koji su prethodno bili uključeni u ispitivanje 6 i dovršili su ga. Bolesnicima je bilo dopušteno primati denosumab za liječenje gigantocelularnog tumora kosti i svi su praćeni tijekom 5 godina. Primarni je cilj bio procijeniti dugoročni sigurnosni profil denosumaba u bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti.

Učinak na bol

U konačnoj analizi za kohorte 1 i 2 zajedno zabilježeno je klinički značajno smanjenje najjače boli (tj. smanjenje od ≥ 2 boda u odnosu na početnu vrijednost) u 30,8% bolesnika s rizikom (tj. kod kojih je početni rezultat najjače boli bio ≥ 2) unutar 1 tjedna liječenja, te ≥ 50% u 5. tjednu. Ovo poboljšanje u osjetu boli se održavalo kod svih sljedećih procjena.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja denosumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u prevenciji koštanih događaja u bolesnika s metastazama na kostima i u podskupinama pedijatrijske populacije mlađe od 12 godina u liječenju gigantocelularnog tumora kosti (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Denosumab je bio ocijenjen u ispitivanju 6 u podskupini od 28 adolescentnih bolesnika (13–17 godina starosti) s gigantocelularnim tumorom kosti, a koji su dosegli zrelost koštanog sustava što je definirano s barem jednom zrelom dugom kosti (primjerice zatvorena epifizna ploča rasta humerusa) i tjelesnom težinom ≥ 45 kg. Jedan adolescentni bolesnik s kirurški neizlječivom bolesti (N = 14) imao je recidiv bolesti tijekom početnog liječenja. Trinaest od 14 bolesnika s kirurški izlječivom bolesti čija je planirana operacija povezana s teškim morbiditetom nije podvrgnuto operaciji u periodu od 6 mjeseci.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene, bioraspoloživost je iznosila 62%.

Biotransformacija

Denosumab je sastavljen isključivo od aminokiselina i ugljikohidrata kao prirodni imunoglobulin te je mala vjerojatnost za njegovu eliminaciju putem jetrenih metaboličkih mehanizama. Za njegov metabolizam i eliminaciju očekuje se da će slijediti puteve klirensa imunoglobulina što će rezultirati razgradnjom na male peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

U bolesnika s uznapredovalim rakom koji su primali višestruke doze od 120 mg svaka 4 tjedna primijećena je približno dvostruka akumulacija serumskih koncentracija denosumaba, a stanje dinamičke ravnoteže je postignuto u roku od 6 mjeseci, u skladu s vremenski neovisnom farmakokinetikom. U bolesnika s multiplim mijelomom koji su primali 120 mg svaka 4 tjedna medijan najnižih postignutih razina varirao je manje od 8% između 6. i 12. mjeseca. U bolesnika s

gigantocelularnim tumorom kosti koji su primali 120 mg svaka 4 tjedna, s udarnom dozom 8. i 15. dana, razine stanja dinamičke ravnoteže postignute su unutar prvog mjeseca liječenja. Između 9. i 49. tjedna medijan najnižih postignutih razina varirao je za manje od 9%. U bolesnika u kojih je prekinuto davanje 120 mg svaka 4 tjedna, prosječni poluvijek iznosio je 28 dana (raspon 14 do 55 dana).

Populacijska analiza farmakokinetike nije pokazala klinički značajne promjene u sistemskoj izloženosti denosumabu u stanju dinamičke ravnoteže s obzirom na dob (18 do 87 godina), rasu/etničku pripadnost (sudjelovali crnci, latinoamerikanci, azijati i bijelci), spol, tipove solidnih tumora ili u bolesnika s multiplim mijelomom. Povećanje tjelesne težine povezano je sa smanjenjem sistemske izloženosti i obrnuto. Promjene nisu smatrane klinički značajnima budući da su farmakodinamički učinci procjenjivani na temelju biljega koštane pregradnje bili ujednačeni kod širokog raspona tjelesnih težina.

Linearnost/nelinearnost

Denosumab je pokazao nelinearnu farmakokinetiku za dozu u širokom rasponu doza, ali približno dozno-proporcionalno povećanje u izloženosti za doze od 60 mg (ili 1 mg/kg) i više. Nelinearnost je vjerojatno posljedica zasićenja ciljno posredovanog puta eliminacije važnog za niske koncentracije.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanjima s denosumabom (60 mg, n = 55 i 120 mg, n = 32) u bolesnika bez uznapredovalog raka, ali s različitim stupnjevima bubrežne funkcije, uključujući bolesnike na dijalizi, stupanj oštećenja funkcije bubrega nije imao nikakvog učinka na farmakokinetiku denosumaba, te stoga prilagodba doze kod oštećenja funkcije bubrega nije potrebna. Nije potrebno pratiti funkciju bubrega prilikom doziranja denosumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Općenito, monoklonska protutijela ne eliminiraju se putem jetrenih metaboličkih mehanizama. Ne očekuje se da bi oštećenje funkcije jetre utjecalo na farmakokinetiku denosumaba.

Starija populacija

Nisu primijećene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti između gerijatrijskih bolesnika i mlađih bolesnika. Kontrolirana klinička ispitivanja denosumaba u bolesnika s uznapredovalim malignim bolestima koje zahvaćaju kosti starijih od 65 godina pokazala su sličnu djelotvornost i sigurnost u starijih i mlađih bolesnika. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

U koštano sazrelih adolescenata (12 – 17 godina starosti) s gigantocelularnim tumorom kosti koji su primali 120 mg svaka 4 tjedna s udarnom dozom 8. i 15. dana, farmakokinetika denosumaba bila je slična onoj primijećenoj u odraslih bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Budući da je biološka aktivnost denosumaba u životinja specifična kod nehumanih primata, korištene su procjene genetski modificiranih (*knockout*) miševa ili drugi biološki inhibitori RANK/RANKL puta, kao što su OPG-Fc i RANK-Fc, za procjenu farmakodinamičkih svojstava denosumaba na modelima glodavaca.

U mišjim modelima koštanih metastaza estrogen receptor pozitivnog i negativnog humanog raka dojke, raka prostate i raka pluća nemalih stanica, OPG-Fc smanjio je osteolitičke, osteoblastičke i osteolitičke/osteoblastičke lezije, odgodio stvaranje *de novo* koštanih metastaza te reducirao rast

koštanog tumora. Kada je kod ovih modela OPG-Fc kombiniran s hormonskom terapijom (tamoksifen) ili kemoterapijom (docetaksel), postojala je dodatna inhibicija rasta koštanog tumora kod raka dojke, prostate i pluća. U mišjem modelu za indukciju tumora mliječnih žlijezda RANK-Fc smanjio je hormonski induciranu proliferaciju epitela mliječnih žlijezda i odgodio nastanak tumora.

Standardni testovi za ispitivanje genotoksičnog potencijala denosumaba nisu rađeni budući da takvi testovi nisu relevantni za ovu molekulu. Međutim, s obzirom na njegove osobine, nije vjerojatno da denosumab ima bilo kakav genotoksični potencijal.

Kancerogeni potencijal denosumaba nije procijenjen u dugotrajnim ispitivanjima na životinjama.

U ispitivanju toksičnosti s jednostrukom i ponovljenom dozom kod *cynomolgus* majmuna, doze denosumaba koje rezultiraju od 2,7 do 15 puta većom sistemskom izloženošću od preporučene doze za ljude nisu imale utjecaja na kardiovaskularnu fiziologiju, plodnost u mužjaka ili ženki te nisu izazivale specifičnu toksičnost za ciljne organe.

U ispitivanju kod *cynomolgus* majmuna kod kojih je primijenjen denosumab tijekom razdoblja koje odgovara prvom tromjesečju trudnoće, doze denosumaba koje rezultiraju 9 puta većom sistemskom izloženošću od preporučene doze za ljude nisu inducirale toksičnost kod majke ili oštećenje fetusa tijekom razdoblja koje odgovara prvom tromjesečju, iako limfni čvorovi kod fetusa nisu ispitivani.

U drugom ispitivanju na *cynomolgus* majmunima koji su tijekom gestacije bili izloženi dozama denosumaba koje rezultiraju 12 puta većom sistemskom izloženošću od preporučene doze za ljude, zabilježeno je povećanje broja mrtvorođenčadi i postnatalne smrtnosti; abnormalan rast kostiju koji je rezultirao smanjenom čvrstoćom kostiju, smanjenom hematopoezom i poremećajem rasporeda zuba; nedostatkom perifernih limfnih čvorova i smanjenim neonatalnim rastom. Za reproduktivne učinke nije utvrđena razina pri kojoj nema štetnih učinaka. Tijekom perioda od 6 mjeseci nakon poroda došlo je do oporavka promjena povezanih s kostima te nije bilo učinka na izbijanje zuba. Međutim, ostao je učinak na limfne čvorove i poremećen raspored zuba te je zamijećena minimalna do umjerena mineralizacija u više tkiva kod jedne životinje (povezanost s liječenjem nije utvrđena). Nije bilo dokaza o štetnosti za majku prije poroda; nuspojave vezane za majku pojavile su se rijetko tijekom poroda. Razvoj mliječnih žlijezda u majke bio je normalan.

U pretkliničkim ispitivanjima kvalitete kosti kod majmuna dugotrajno izloženih denosumabu smanjenja u koštanoj pregradnji bila su povezana s poboljšanjem snage kostiju i normalnom histologijom kosti.

U mužjaka miševa genetski modificiranih za ekspresiju huRANKL (knock-in miševi) koji su bili podvrgnuti transkortikalnoj frakturi denosumab je odgodio uklanjanje hrskavice i remodeliranje frakturnog kalusa u usporedbi s kontrolom, ali biomehanička snaga nije bila smanjena.

U nekliničkim ispitivanjima kod *knockout* miševa bez RANK ili RANKL izostala je laktacija zbog inhibicije sazrijevanja mliječnih žlijezda (razvoj lobulo-alveolarne žlijezde u trudnoći) i utvrđeno je oštećenje formiranja limfnih čvorova. Kod novorođenih RANK/RANKL *knockout* miševa utvrđeno je smanjenje tjelesne težine, smanjen rast kostiju, promjene u pločama rasta i izostanak izbijanja zuba. Smanjen rast kostiju, promjene u pločama rasta i narušeno izbijanja zuba također su primijećeni u ispitivanjima novorođenih štakora koji su primali RANKL inhibitore, a ove su promjene bile djelomično reverzibilne nakon prestanka davanja RANKL inhibitora. Adolescenti primata koji su primali denosumab u dozi od 2,7 i 15 puta većoj (doza 10 i 50 mg/kg) od kliničke izloženosti, imali su abnormalne ploče rasta. Dakle liječenje denosumabom može narušiti rast kostiju u djece s otvorenim pločama rasta te može inhibirati izbijanje zuba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

acetatna kiselina, ledena*
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)*
sorbitol (E420)
polisorbat 20 (E432)
voda za injekcije
* acetatni pufer dobiva se miješanjem acetatne kiseline s natrijevim hidroksidom

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj se lijek ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseci

Nakon vađenja iz hladnjaka, Bilprevda se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 30 dana u originalnom spremniku, ne smije se vratiti natrag u hladnjak. Bilprevda se mora iskoristiti u roku od tih 30 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

1,7 ml otopine u bočici za jednokratnu primjenu (staklo tipa I) s čepom od bromobutilne gume i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom.

Pakiranja od jedne bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Prije primjene, Bilprevda otopinu potrebno je vizualno pregledati. Otopina može sadržavati prozirne do bijele proteinske čestice u tragovima. Nemojte injicirati otopinu ako je mutna ili je promijenila boju.
- Ne smije se tresti.
- Kako bi se izbjegao neugodan osjećaj na mjestu injiciranja, ostavite bočicu da postigne sobnu temperaturu (do 25 °C) prije injiciranja te injicirajte polagano.
- Potrebno je injicirati čitav sadržaj bočice.
- Za primjenu denosumaba preporučuje se igla veličine 27 G.
- U bočicu se ne smije ponovno ubadati.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1979/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. rujna 2025

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Shanghai Henlius Biologics Co., Ltd.
Building 1,
No. 182 Wenjun Road,
Songjiang District, Shanghai,
Kina

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2,
D02 EK84,
Irska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati primjenu kartice s podsjetnikom za bolesnika u svezi osteonekroze čeljusti.

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Bilprevda 120 mg otopina za injekciju
denosumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 120 mg denosumaba u 1,7 ml otopine (70 mg/ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Acetatna kiselina, ledena, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica za jednokratnu upotrebu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1979/001

13. BROJ SERIJE

LOT

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bilprevda

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bilprevda 120 mg injekcija
denosumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

LOT

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1,7 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Bilprevda 120 mg otopina za injekciju
denosumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Vaš liječnik će Vam dati karticu s podsjetnikom za bolesnika, koja sadrži važne sigurnosne informacije koje trebate znati prije i tijekom liječenja lijekom Bilprevda.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Bilprevda i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Bilprevda
3. Kako primjenjivati lijek Bilprevda
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Bilprevda
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Bilprevda i za što se koristi

Bilprevda sadrži denosumab, protein (monoklonsko protutijelo) koji usporava razaranje kosti uzrokovano širenjem raka na kosti (koštane metastaze) ili gigantocelularnim tumorom kosti.

Bilprevda se primjenjuje u odraslih osoba koje boluju od uznapredovalog raka za sprečavanje ozbiljnih komplikacija uzrokovanih koštanim metastazama (primjerice, prijelom kosti, pritisak na leđnu moždinu ili potreba za terapijom zračenjem ili operacijom).

Bilprevda se također primjenjuje za liječenje gigantocelularnog tumora kosti koji se ne može liječiti operacijom ili gdje operacija nije najbolji izbor, u odraslih i adolescenata kod kojih su kosti završile s rastom.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Bilprevda

Nemojte primjenjivati lijek Bilprevda

- ako ste alergični na denosumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Vaš zdravstveni radnik neće Vam dati lijek Bilprevda ukoliko imate vrlo nisku razinu kalcija u krvi koja nije liječena.

Vaš zdravstveni radnik neće Vam dati lijek Bilprevda ukoliko imate nezacijeljene rane nakon stomatološkog ili oralnog kirurškog zahvata.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego primijenite lijek Bilprevda.

Nadomjestak kalcija i vitamina D
Potrebno je uzimati nadomjeske kalcija i vitamina D tijekom liječenja lijekom Bilprevda osim u slučaju povišene razine kalcija u krvi. O tome ćete se posavjetovati s liječnikom. U slučaju niske razine kalcija u krvi, liječnik se može odlučiti za nadomjestak kalcija prije početka liječenja lijekom Bilprevda.

Niska razina kalcija u krvi
Obavezno se obratite svom liječniku ako primijetite spazme, trzanje ili grčeve u mišićima i/ili obamrlost ili trnce u prstima ruku, nogu ili oko usta i/ili napadaje, smetenost ili gubitak svijesti tijekom liječenja lijekom Bilprevda. Možda Vam je razina kalcija u krvi snižena.

Oštećenje bubrega
Obavijestite svog liječnika ukoliko imate ili ste imali ozbiljnih problema s bubrezima, zatajenje bubrega ili Vam je bila potrebna dijaliza budući da ta stanja mogu povećati rizik od snižene razine kalcija u krvi, posebno ako ne uzimate nadomjeske kalcija.

Problemi s usnom šupljinom, zubima ili čeljusti
Nuspojava zvana osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti čeljusti) je često prijavljivana (može se pojaviti u do 1 na 10 osoba) u bolesnika koji primaju injekcije denosumaba za stanja povezana s rakom. Osteonekroza čeljusti se također može pojaviti nakon prestanka liječenja.

Važno je pokušati spriječiti razvoj osteonekroze čeljusti jer to može biti bolno stanje koje je teško liječiti. Kako bi se smanjio rizik od razvoja osteonekroze čeljusti, trebate poduzeti neke mjere opreza:

- Prije početka liječenja, obavijestite svog liječnika/medicinsku sestru (zdravstvenog radnika) ako imate probleme sa usnom šupljinom ili zubima. Vaš liječnik treba odgoditi početak liječenja ukoliko u ustima imate nezacijeljene rane od stomatoloških zahvata ili oralnog kirurškog zahvata. Vaš liječnik može preporučiti stomatološki pregled prije početka liječenja lijekom Bilprevda.
- Tijekom liječenja trebate održavati dobru oralnu higijenu i ići na redovite stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu trebate biti sigurni da dobro prianja.
- Ako ste u tijeku stomatološkog liječenja ili ćete biti podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenje zuba), obavijestite Vašeg liječnika o Vašem stomatološkom liječenju i recite Vašem stomatologu da se liječite lijekom Bilprevda.
- Odmah se obratite svom liječniku i stomatologu ako primijetite bilo kakve probleme s usnom šupljinom ili zubima kao što su klimanje zubi, bol ili oticanje, nezarastanje rana ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Bolesnici koji su na kemoterapiji i/ili radioterapiji, koji uzimaju steroide ili antiangiogene lijekove (koriste se za liječenje raka), koji su podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu, koji ne posjećuju redovito stomatologa, imaju bolest desni ili koji su pušači, imaju potencijalno veći rizik od razvoja osteonekroze čeljusti.

Neuobičajeni prijelomi bedrene kosti
Kod nekih ljudi dolazi do neuobičajenih prijeloma bedrene kosti tijekom liječenja denosumabom. Obavijestite svog liječnika ukoliko osjetite novu ili neobičnu bol u kuku, preponama ili bedru.

Visoke razine kalcija u krvi nakon prestanka liječenja lijekom Bilprevda
Kod nekih bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti dolazi do razvoja visokih razina kalcija u krvi tjednima do mjesecima nakon prekida liječenja. Vaš liječnik pratit će vas radi znakova i simptoma visoke razine kalcija nakon što prestanete primati lijek Bilprevda.

Djeca i adolescenti

Bilprevda se ne preporučuje u djece i adolescenata mlađih od 18 godina, osim kod adolescenata s gigantocelularnim tumorom kosti čije su kosti završile s rastom. Primjena denosumaba u djece i adolescenata koji boluju od drugih oblika raka koji su se proširili na kosti nije ispitana.

Drugi lijekovi i Bilprevda

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Ovo uključuje i one lijekove koje ste nabavili bez recepta. Posebno je važno da kažete svom liječniku ako se liječite

- drugim lijekom koji sadrži denosumab
- bisfosfonatima

Ne smijete uzimati lijek Bilprevda zajedno s lijekovima koji sadrže denosumab ili bisfosfonate.

Trudnoća i dojenje

Primjena denosumaba nije ispitana u trudnica. Obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate zatrudnjeti. Ne preporučuje se korištenje lijeka Bilprevda u trudnoći. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Bilprevda i još najmanje 5 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Bilprevda.

Ako zatrudnite tijekom liječenja lijekom Bilprevda ili za manje od 5 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Bilprevda, obavijestite o tome svog liječnika.

Nije poznato izlučuje li se denosumab u majčino mlijeko. Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Uz pomoć svog liječnika odlučit ćete hoćete li prestati dojiti ili ćete prestati primjenjivati lijek Bilprevda, uzimajući u obzir koristi od dojenja za dijete i korist od primjene lijeka Bilprevda za majku.

Ako dojite tijekom liječenja lijekom Bilprevda molimo Vas obavijestite svog liječnika o tome.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bilprevda ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Bilprevda sadrži sorbitol i polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 78,2 mg sorbitola i 0,17 mg polisorbata 20 u jednoj bočici. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Bilprevda sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi od 120 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Bilprevda

Lijek Bilprevda treba primjenjivati pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Preporučena doza lijeka Bilprevda je 120 mg, a primjenjuje se kao jedna injekcija pod kožu (supkutano) svaka 4 tjedna. Lijek Bilprevda će Vam biti ubrizgan u bedro, trbuh ili nadlakticu. Ukoliko se liječite zbog gigantocelularnog tumora kosti, primit ćete dodatnu dozu 1 tjedan i 2 tjedna nakon prve doze.

Nemojte tresti lijek.

Potrebno je uzimati nadomjeske kalcija i vitamina D tijekom liječenja lijekom Bilprevda osim ako imate višak kalcija u krvi. O tome će Vas savjetovati liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Molimo odmah obavijestite svog liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma tijekom liječenja lijekom Bilprevda (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):
- spazme, trzanje mišića, grčeve u mišićima, obamrlost ili trnce u prstima ruku ili nogu ili oko usta i/ili napadaje, smetenost ili gubitak svijesti. To bi mogli biti znakovi snižene razine kalcija u krvi. Niska razina kalcija u krvi može također dovesti do promjene u srčanom ritmu koja se naziva produljenje QT intervala i može se utvrditi elektrokardiogramom (EKG).

Molimo odmah obavijestite svog liječnika ili stomatologa ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma tijekom liječenja lijekom Bilprevda ili nakon prestanka liječenja (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):
- trajna bol u ustima i/ili čeljusti, i/ili oticanje ili nezarastanje rana u ustima ili čeljusti, iscjedak, obamrlost ili osjećaj težine u čeljusti ili klimanje zuba bi mogli biti znakovi oštećenja kosti čeljusti (osteonekroze).

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):
- bol u kostima, zglobovima i/ili mišićima koja je ponekad teška,
- nedostatak zraka,
- proljev.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):
- niska razina fosfata u krvi (hipofosfatemija),
- vađenje zuba,
- prekomjerno znojenje,
- u bolesnika s uznapredovalim rakom: razvoj drugog oblika raka.

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):
- visoke razine kalcija u krvi (hiperkalcijemija) nakon prestanka liječenja u bolesnika s gigantocelularnim tumorom kosti,
- nova ili neobična bol u Vašem kuku, preponama ili bedru (to mogu biti rani simptomi mogućeg prijeloma bedrene kosti),
- osip koji se može pojaviti na koži ili rane u ustima (izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom).

Rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba):
- alergijske reakcije (npr. piskanje ili poteškoće s disanjem, oticanje lica, usana, jezika, grla ili drugih dijelova tijela; osip, svrbež ili koprivnjača na koži). U rijetkim slučajevima alergijske reakcije mogu biti teške.

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):
- obratite se Vašem liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Bilprevda

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“ / „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Bočicu možete ostaviti izvan hladnjaka kako bi prije injiciranja postigla sobnu temperaturu (do 25 °C). Ovo će injekciju učiniti ugodnijom. Nakon što je bočica ostavljena da postigne sobnu temperaturu (do 25 °C), ne smije se vratiti natrag u hladnjak i mora se iskoristiti unutar 30 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Bilprevda sadrži
- Djelatna tvar je denosumab. Jedna bočica sadrži 120 mg denosumaba u 1,7 ml otopine (što odgovara 70 mg/ml).
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432) i voda za injekcije.

Kako Bilprevda izgleda i sadržaj pakiranja

Bilprevda je otopina za injekciju (injekcija).

Bilprevda je bistra do blago zamućena, bezbojna do blago žuta otopina. Može sadržavati prozirne do bijele čestice u tragovima.

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu za jednokratnu upotrebu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Varšava
Poljska

Proizvođač
Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32 Pembroke Street Upper
Dublin 2,
D02 EK84,
Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Lietuva
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

България
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Luxembourg/Luxemburg
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Česká republika
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Magyarország
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Danmark
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Malta
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Deutschland
Organon Healthcare GmbH
Tel: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Eesti
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Norge
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Ελλάδα
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Österreich
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

España
Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
dpoc.spain@organon.com

Polska
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

France
Organon France
Tél: +33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Ireland
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Ísland
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Italia
Organon Italia S.r.l.
Tel: +39 06 90259059
dpoc.italy@organon.com

Κύπρος
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Latvija
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Portugal
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

România
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Slovenija
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Slovenská republika
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Suomi/Finland
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Sverige
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

- Prije primjene, Bilprevda otopinu potrebno je vizualno pregledati. Otopina može sadržavati prozirne do bijele proteinske čestice u tragovima. Nemojte injicirati otopinu ako je mutna ili je promijenila boju.
- Nemojte tresti.
- Kako bi se izbjegao neugodan osjećaj na mjestu injekcije, ostavite bočicu da postigne sobnu temperaturu (do 25 °C) prije injiciranja te injicirajte polagano.
- Potrebno je injicirati čitav sadržaj bočice.
- Za primjenu denosumaba preporučuje se igla veličine 27 G.
- U bočicu se ne smije ponovno ubadati.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.