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

Bildyos 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.
Bildyos 60 mg otopina za injekciju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Bildyos 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki i Bildyos 60 mg otopina za injekciju (bočica)

Jedna napunjena štrcaljka/bočica sadrži 60 mg denosumaba u 1 ml otopine (60 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

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola (E420) i 0,1 mg polisorbata 20 (E432) u jednom ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje osteoporoze u žena u postmenopauzi i u muškaraca s povećanim rizikom od fraktura. Kod žena u postmenopauzi denosumab značajno umanjuje rizik od fraktura kralježaka, nevertebralnih fraktura te fraktura kuka.

Liječenje gubitka koštane mase povezano s hormonskom ablacijom u muškaraca s rakom prostate koji imaju povećani rizik od fraktura (vidjeti dio 5.1). U muškaraca s rakom prostate koji primaju hormonsku ablaciju, denosumab značajno umanjuje rizik od fraktura kralježaka.

Liječenje gubitka koštane mase povezano s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikoidima u odraslih bolesnika koji imaju povećani rizik od fraktura (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza denosumaba je 60 mg, a primjenjuje se kao jedna supkutana injekcija jedanput svakih 6 mjeseci, u bedro, trbuh ili nadlakticu.

Bolesnici moraju biti dostatno opskrbljeni kalcijem i vitaminom D (vidjeti dio 4.4).

Bolesnicima koji su liječeni lijekom Bildyos treba dati uputu o lijeku i karticu s podsjetnikom za bolesnika.

Optimalno ukupno trajanje antiresorptivne terapije za osteoporozu (uključujući i denosumab i bisfosfonate) nije utvrđeno. Potreba za kontinuiranom terapijom treba se periodički procjenjivati na temelju koristi i potencijalnih rizika primjene denosumaba za svakog bolesnika pojedinačno, posebno nakon 5 ili više godina primjene (vidjeti dio 4.4).

Starije osobe (dob ≥ 65)
Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega
Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4 za preporuke vezane uz praćenje razine kalcija).

Nema dostupnih podataka u bolesnika s dugotrajnom sistemskom terapijom glukokortikoidima i s teškim oštećenjem funkcije bubrega [brzina glomerularne filtracije (engl. *glomerular filtration rate*, GFR] < 30 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre
Djelotvornost i sigurnost primjene denosumaba nisu ispitivani u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Denosumab se ne smije primjenjivati u djece u dobi < 18 godina zbog sigurnosnih rizika od ozbiljne hiperkalcijemije te moguće inhibicije rasta kosti i nicanja zubi (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Trenutačno dostupni podaci za djecu u dobi od 2 do 17 godina opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2.

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Bildyos 60 mg/ml otopina u napunjenoj štrcaljki:
Napunjenu štrcaljku od 60 mg/ml može primijeniti bolesnik ili njegovatelj kojeg je zdravstveni radnik uputio u tehnike primjene injekcije. Prvu samoprimjenu Bildyos napunjene štrcaljke treba nadzirati zdravstveni radnik.

Bildyos 60 mg/ml otopina u bočici za jednokratnu uporabu:
Lijek od 60 mg/ml u bočici smije primijeniti samo zdravstveni radnik.

Upute za uporabu, rukovanje i zbrinjavanje dane su u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Hipokalcijemija (vidjeti dio 4.4).

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.

Dodatak kalcija i vitamina D

Primjeren unos kalcija i vitamina D važan je u svih bolesnika.

Mjere opreza pri uporabi

Hipokalcijemija
Važno je prepoznati bolesnike s rizikom za hipokalcijemiju. Prije započinjanja terapije hipokalcijemija se mora korigirati odgovarajućim unosom kalcija i vitamina D. Preporučuje se kliničko praćenje razina kalcija prije svake doze i, kod bolesnika koji su predisponirani za hipokalcijemiju, unutar dva tjedna nakon početne doze. Ako se kod nekog bolesnika tijekom liječenja pojavi sumnja na simptome hipokalcijemije (vidjeti dio 4.8 za simptome), potrebno je izmjeriti razinu kalcija. Bolesnike treba potaknuti na prijavu simptoma koji ukazuju na hipokalcijemiju.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježena je teška simptomatska hipokalcijemija (koja je rezultirala hospitalizacijom, događajima opasnim po život i smrtnim slučajevima). Iako se većina slučajeva pojavila u prvih nekoliko tjedana od početka liječenja, javljali su se i kasnije.

Istodobno liječenje glukokortikoidima dodatni je faktor rizika za hipokalcijemiju.

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 razvijanja hipokalcijemije te pratećeg porasta paratireoidnog hormona povećava se s povećanjem stupnja oštećenja bubrega. Prijavljeni su teški slučajevi i slučajevi sa smrtnim ishodom. Dostatan unos kalcija i vitamina D te redovito praćenje razine kalcija posebno su važni u ovih bolesnika, vidjeti gore navedeno.

Infekcije kože
Bolesnici koji primaju denosumab mogu razviti infekciju kože (pretežno celulitis) zbog koje mogu biti hospitalizirani (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba savjetovati da u slučaju znakova ili simptoma celulitisa odmah zatraže medicinsku pomoć.

Osteonekroza čeljusti (ONČ)
ONČ je zabilježen u rijetkim slučajevima u bolesnika koji su primali denosumab za liječenje osteoporoze (vidjeti dio 4.8).

Početak liječenja / novi ciklus liječenja treba odgoditi u bolesnika s nezacijeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima. Bolesnicima koji imaju prateće faktore rizika preporučuje se stomatološki pregled prije terapije denosumabom te provođenje preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procjena 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, povijest dentalne bolesti, invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba).

Sve bolesnike treba poticati na održavanje dobre oralne higijene, odlazak na redovite stomatološke preglede i da bez odlaganja 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 denosumaba.

Treba izraditi plan zbrinjavanja za bolesnike koji razviju ONČ, u bliskoj suradnji između liječnika i stomatologa, odnosno oralnog kirurga koji ima iskustva s ONČ-om. Treba razmotriti privremeni prekid terapije dok se stanje ne riješi i pridonoseći faktori rizika ne ublaže, ukoliko 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 dijafizalnoj 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 denosumabom u bolesnika za koje se sumnja da imaju atipičnu femoralnu frakturu treba razmotriti na temelju individualne procjene koristi i rizika za svakog pacijenta. Tijekom liječenja denosumabom bolesnike treba savjetovati da prijave novu ili neobičnu bol u području bedara, kuka ili slabina. Bolesnike s takvim simptomima treba pregledati radi nepotpune femoralne frakture.

Dugoročna antiresorptivna terapija
Dugoročna antiresorptivna terapija (uključujući i denosumab i bisfosfonate) može doprinijeti povećanom riziku od štetnih ishoda kao što su osteonekroza čeljusti i atipične frakture femura zbog značajne supresije preoblikovanja kostiju (vidjeti dio 4.2).

Prekid liječenja
Nakon prekida liječenja denosumabom očekuje se smanjenje mineralne gustoće kosti (engl. *bone mineral density,* BMD) (vidjeti dio 5.1), što dovodi do povećanog rizika od prijeloma. Stoga se preporučuje praćenje BMD-a te razmatranje zamjenskog liječenja u skladu s kliničkim smjernicama.

Istodobno liječenje ostalim lijekovima koji sadrže denosumab
Tijekom liječenja lijekom Bildyos bolesnici ne smiju istodobno uzimati druge lijekove koji sadrže denosumab (za prevenciju koštanih događaja u odraslih s koštanim metastazama solidnih tumora).

Hiperkalcijemija u pedijatrijskih bolesnika
Denosumab se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (dob < 18). Prijavljena je ozbiljna hiperkalcijemija. U nekim slučajevima iz kliničkih ispitivanja došlo je do komplikacija zbog akutne ozljede bubrega.

Upozorenja o pomoćnim tvarima
Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola i 0,01 mg polisorbata 20 u jednom ml otopine. 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 60 mg, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U ispitivanju interakcija denosumab nije utjecao na farmakokinetiku midazolama koji se metabolizira putem citokroma P450 3A4 (CYP3A4). To upućuje na to da denosumab ne bi trebao mijenjati farmakokinetiku lijekova koje metabolizira CYP3A4.

Ne postoje klinički podaci o istovremenoj primjeni denosumaba i hormonske nadomjesne terapije (estrogen), međutim, smatra se da je potencijal farmakodinamičke interakcije malen.

Temeljem podataka iz ispitivanja o prijelazu s jedne terapije na drugu (alendronat u denosumab) u postmenopauzalnih žena s osteoporozom, farmakokinetika i farmakodinamika denosumaba nije se mijenjala zbog ranije terapije alendronatom.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni denosumaba u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se primjena lijeka Bildyos u trudnica niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene je potrebno savjetovati da ne zatrudne za vrijeme liječenja i još barem 5 mjeseci po završetku liječenja denosumabom. Bilo koji učinak lijeka Bildyos će vjerojatno 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. Ispitivanja na genetički izmijenjenom soju miševa kojima je RANKL isključen uklanjanjem gena ("*knockout*" soju miševa) pokazuju da odsustvo RANKL-a (ciljno mjesto denosumaba, vidjeti dio 5.1) tijekom trudnoće može utjecati na sazrijevanje mliječne žlijezde, što može dovesti do oslabljene laktacije u postpartalnom razdoblju (vidjeti dio 5.3). Potrebno je odlučiti da li se suzdržati od dojenja ili suzdržati od liječenja lijekom Bildyos uzimajući u obzir korist dojenja za novorođenče/dojenče i korist liječenja lijekom Bildyos za ženu.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku denosumaba na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke u pogledu plodnosti (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave kod primjene denosumaba (zabilježene u više od jednog od deset bolesnika) su mišićno-koštana bol i bol u ekstremitetima. U bolesnika koji su uzimali denosumab primijećeni su manje česti slučajevi celulitisa, rijetki slučajevi hipokalcijemije, preosjetljivosti, osteonekroze čeljusti i atipičnih femoralnih fraktura (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8 - opis odabranih nuspojava).

Tablični prikaz nuspojava

Podaci u tablici 1 u nastavku opisuju nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima faze II i III u bolesnika s osteoporozom i bolesnika s rakom dojke ili prostate koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju; i/ili zabilježene u sklopu spontane prijave nuspojave.

Sljedeća je razdioba korištena za klasifikaciju nuspojava (vidjeti tablicu 1): vrlo česte (≥ 1/10), česte (≥ 1/100 do < 1/10), manje česte (≥ 1/1000 do < 1/100), rijetke (≥ 1/10 000 do < 1/1000), vrlo rijetke

(< 1/10 000) i nepoznate (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog grupiranja po učestalosti i klasifikaciji organskih sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Nuspojave zabilježene u bolesnika s osteoporozom i u bolesnika s rakom dojke ili prostate koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često Često Manje često Manje često Manje često	Infekcija urinarnog sustava Infekcija gornjeg dišnog sustava Divertikulitis[1] Celulitis[1] Infekcija uha
Poremećaji imunološkog sustava	Rijetko Rijetko	Preosjetljivost na lijek[1] Anafilaktička reakcija[1]
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalcijemija[1]
Poremećaji živčanog sustava	Često	Išijas
Poremećaji probavnog sustava	Često Često	Konstipacija Nelagoda u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često Često Često Manje često Vrlo rijetko	Osip Ekcem Alopecija Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom[1] Hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Vrlo često Vrlo često Rijetko Rijetko Nepoznato	Bol u ekstremitetima Mišićno-koštana bol[1] Osteonekroza čeljusti[1] Atipične frakture femura[1] Osteonekroza vanjskog slušnog kanala[2]

[1] Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.
[2] Vidjeti dio 4.4.

U združenoj analizi podataka iz svih placebom kontroliranih ispitivanja faze II i faze III, zabilježena je bolest slična gripi sa grubom stopom incidencije od 1,2% za denosumab te 0,7% za placebo. Iako je ova neuravnoteženost uočena kroz združenu analizu, nije se identificirala u stratificiranoj analizi.

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija
Nakon davanja denosumaba ženama u postmenopauzi s osteoporozom, u dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III, približno 0,05% (2 od 4050) bolesnica imalo je sniženje razine kalcija u serumu (manje od 1,88 mmol/l). Sniženje razine kalcija u serumu (manje od 1,88 mmol/l) nije zabilježeno ni u jednom od dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja faze III u bolesnika koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju, kao ni tijekom placebom kontroliranog kliničkog ispitivanja faze III u muškaraca s osteoporozom.

Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su rijetki slučajevi teške simptomatske hipokalcijemije koja je rezultirala hospitalizacijom, događajima opasnim po život i smrtnim slučajevima, pretežno u bolesnika s povećanim rizikom od hipokalcijemije koji su primali denosumab, a gdje se najveći broj slučajeva pojavio u prvim tjednima od početka liječenja. Primjeri kliničke manifestacije teške simptomatske hipokalcijemije su uključivali produženje QT intervala, tetaniju, napadaje i promijenjen mentalni status (vidjeti dio 4.4). Simptomi hipokalcijemije u kliničkim ispitivanjima s denosumabom uključivali su paresteziju ili ukočenost mišića, trzanje, spazme i grčeve mišića.

Infekcije kože
Ukupna incidencija kožnih infekcija u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima faze III bila je slična u skupinama s placebom i denosumabom: u žena u postmenopauzi s osteoporozom (placebo [1,2%, 50 od 4041] naspram denosumaba [1,5%, 59 od 4050]); u muškaraca s osteoporozom (placebo [0,8%, 1 od 120] naspram denosumaba [0%, 0 od 120]); u bolesnika s rakom dojke ili prostate koji primaju hormonsku ablacijsku terapiju (placebo [1,7%, 14 od 845] naspram denosumaba [1,4%, 12 od 860]). Infekcije kože zbog kojih je došlo do hospitalizacije u postmenopauzalnih žena s osteoporozom koje su primale placebo zabilježene su u 0,1% (3 od 4041) naspram 0,4% (16 od 4050) kod žena koje su primale denosumab. U tim slučajevima pretežno se radilo o celulitisu. U ispitivanjima skupina s rakom dojke i rakom prostate kožne infekcije su zabilježene kao teške nuspojave u sličnoj mjeri i za skupine koje su primale placebo (0,6%, 5 od 845) i za skupine koje su primale denosumab (0,6%, 5 od 860).

Osteonekroza čeljusti
ONČ je rijetko prijavljivan, u 16 bolesnika, u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s osteoporozom i u bolesnika s rakom dojke ili prostate koji su primali hormonsku ablacijsku terapiju, a koja su uključivala ukupno 23 148 bolesnika (vidjeti dio 4.4). Trinaest od ovih slučajeva ONČ-a se pojavilo u postmenopauzalnih žena s osteoporozom tijekom produžetka kliničkog ispitavanja faze III nakon liječenja denosumabom do 10 godina. Incidencija ONČ-a bila je 0,04% nakon 3 godine liječenja, 0,06% nakon 5 godina liječenja te 0,44% nakon 10 godina liječenja denosumabom. Rizik od ONČ-a se povećao s razdobljem izloženosti denosumabu.

Rizik od ONČ-a također je procijenjen u retrospektivnom kohortnom ispitivanju u 76 192 žena u postmenopauzi koje su netom počele s liječenjem lijekom denosumab. Incidencija ONČ-a bila je 0,32% (interval pouzdanosti [engl. *confidence interval,* CI]) od 95%: 0,26, 0,39) među bolesnicima koji su koristili denosumab u trajanju do 3 godine te 0,51% (CI od 95%: 0,39, 0,65) među bolesnicima koji su koristili denosumab tijekom praćenja u trajanju do 5 godina.

Atipične frakture femura
U programu kliničkih ispitivanja osteoporoze atipične frakture femura rijetko su zabilježene u bolesnika liječenih denosumabom (vidjeti dio 4.4).

Divertikulitis
Neuravnoteženost nuspojave divertikulitisa zabilježena je u jednom placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III, u bolesnika s rakom prostate koji su primali terapiju deprivacije androgena (ADT) (1,2% denosumab, 0% placebo). Incidencija divertikulitisa je bila usporediva u terapijskim skupinama žena u postmenopauzi ili muškaraca s osteoporozom i žena koje primaju terapiju inhibitorima aromataze zbog nemetastazirajućeg raka dojke.

Reakcije preosjetljivosti povezane s lijekom
Nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika koji primaju denosumab zabilježeni su rijetki slučajevi preosjetljivosti povezane s lijekom, uključujući osip, urtikariju, oticanje lica, eritem i anafilaktičke reakcije.

Mišićno-koštana bol
Mišićno-koštana bol, uključujući i teške slučajeve, zabilježena je u bolesnika koji su primali denosumab nakon stavljanja lijeka u promet. U kliničkim ispitivanjima mišićno-koštana bol je bila vrlo česta u obje skupine, tj. u skupini s denosumabom i u placebo skupini. Slučajevi kad je mišićno-koštana bol dovela do prekida terapije u ispitivanju bili su manje česti.

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

Ostale posebne populacije

Pedijatrijska populacija
Denosumab se ne smije primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika (dob < 18). Prijavljena je ozbiljna hiperkalcijemija (vidjeti dio 5.1). U nekim slučajevima iz kliničkih ispitivanja došlo je do komplikacija zbog akutne ozljede bubrega.

Oštećenje funkcije bubrega
U slučaju izostanka nadopune kalcija, bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili bolesnici koji su na dijalizi u kliničkim su ispitivanjima imali povećan rizik za razvijanje hipokalcijemije. Dostatan unos kalcija i vitamina D je važan za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili za bolesnike koji su na dijalizi (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 nije bilo iskustava s predoziranjem. U kliničkim ispitivanjima denosumab se primjenjivao u dozama do 180 mg svaka 4 tjedna (kumulativne doze do 1080 mg tijekom 6 mjeseci) i nisu zabilježene nikakve dodatne nuspojave.

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

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

Mehanizam djelovanja

Denosumab je potpuno ljudsko monoklonsko protutijelo (IgG2) usmjereno na RANKL za koji se veže visokim afinitetom i specifičnošću, sprječavajući aktivaciju njegovog receptora RANK na površini prekursora osteoklasta i na osteoklastima. Sprječavanje RANKL/RANK interakcije inhibira stvaranje osteoklasta, njihovu funkciju i preživljavanje te stoga smanjuje resorpciju kosti u kortikalnoj i trabekularnoj kosti.

Farmakodinamički učinci

Terapija denosumabom brzo je smanjila brzinu pregradnje kosti dosežući najnižu vrijednost koštanog markera resorpcije u serumu C-telopeptida tipa 1 (CTX) (85% smanjenje) kroz tri dana, uz održanje smanjenja tijekom razdoblja doziranja. Na kraju svakog razdoblja doziranja smanjenja CTX su djelomično oslabljena s maksimalnog smanjenja od ≥ 87% na približno ≥ 45% (raspon 45–80%), odražavajući reverzibilnost učinaka denosumaba na preoblikovanje kostiju jednom nakon smanjenja vrijednosti razina u serumu. Ti su učinci bili zadržani s kontinuiranom terapijom. Markeri pregradnje kosti su, općenito, unutar 9 mjeseci od zadnje primijenjene doze dosegli razine vrijednosti prije liječenja. Pri ponovnom uvođenju terapije smanjenja CTX-a zbog denosumaba su bila slična onima kao u bolesnika koji počinju s primarnom terapijom denosumabom.

Imunogenost

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

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena u postmenopauzi s osteoporozom

U žena u postmenopauzi ispitivana je djelotvornost i sigurnost denosumaba primjenjivanog jednom svakih šest mjeseci tijekom razdoblja od tri godine (7808 žena u dobi 60-91 godine, od kojih je 23,6% imalo pretežno frakture kralježaka) s početnom mineralnom gustoćom kosti (engl. *bone mineral density*, BMD) lumbalne kralježnice ili cijelog kuka u T-vrijednostima između -2,5 i -4,0 te srednjom apsolutnom vjerojatnošću za frakturu unutar 10 godina od 18,60% (decili: 7,9% – 32,4%) za veću osteoporotičnu frakturu te 7,22% (decili: 1,4% – 14,9%) za frakturu kuka. Iz ovog ispitivanja su isključene žene s drugim bolestima ili terapijama koje mogu utjecati na kosti. Žene su dnevno primale dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 400 IU).

Učinci na frakture kralježaka
Denosumab je značajno smanjio rizik od novih fraktura kralježnice tijekom prve, druge i treće godine ($p < 0,0001$) (vidjeti tablicu 2).

Tablica 2. Učinak denosumaba na rizik od novih fraktura kralježaka

	Udio žena s frakturama (%)		**Apsolutno smanjenje rizika (%) (95% CI)**	**Relativno smanjenje rizika (%) (95% CI)**
	Placebo n = 3906	**Denosumab n = 3902**		
0 – 1 godina	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0 – 2 godine	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0 – 3 godine	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

*$p < 0,0001$, **$p < 0,0001$ – eksplorativna analiza

Učinak na frakture kuka
Denosumab je pokazao 40%-tno relativno smanjenje (0,5%-tno smanjenje apsolutnog rizika) rizika frakture kuka tijekom 3 godine ($p < 0,05$). Tijekom 3 godine incidencija frakture kuka bila je 1,2% u skupini koja je primala placebo u usporedbi s 0,7% u skupini koja je primala denosumab.

U *post-hoc* analizi u žena > 75 godina zabilježeno je smanjenje relativnog rizika od 62% s denosumabom (1,4%-tno smanjenje apsolutnog rizika, $p < 0,01$).

Učinak na sve kliničke frakture
Denosumab je značajno smanjio frakture za sve tipove/skupine fraktura (vidjeti tablicu 3).

Tablica 3. Učinak denosumaba na rizik kliničkih fraktura kroz 3 godine

	Udio žena s frakturom (%)[+]		**Apsolutno smanjenje rizika (%) (95% CI)**	**Relativno smanjenje rizika (%) (95% CI)**
	Placebo n = 3906	**Denosumab n = 3902**		
Bilo koja klinička fraktura[1]	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klinička fraktura kralježaka	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Nevertebralna fraktura[2]	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Značajna nevertebralna fraktura[3]	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Značajna osteoporotička fraktura[4]	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

*$p \leq 0,05$, **$p = 0,0106$ *(sekundarna završna točka uključena u prilagodbu za multiciplitet)*, ***$p \leq 0,0001$
[+] Učestalost događaja temeljem Kaplan-Meierove procjene tijekom tri godine.
[1] Uključuje kliničke frakture kralježaka i nevertebralne frakture.
[2] Isključuje frakture kralježaka, lubanje, lica, mandibule, metakarpusa te falangi prstiju ruku i nogu.

[3] Uključuje zdjelicu, distalni femur, proksimalnu tibiju, rebra, proksimalni humerus, podlakticu i kuk.
[4] Uključuje kliničke frakture kralježaka, kuka, podlaktice i humerusa, prema definiciji SZO.

Denosumab je smanjio rizik od nevertebralnih fraktura u žena s inicijalnim BMD-om vrata femura ≤ -2,5; (35% smanjenje relativnog rizika: 4,1% smanjenje apsolutnog rizika; p < 0,001; eksplorativna analiza).

Smanjenje incidencije novih fraktura kralježaka i kuka te nevertebralnih fraktura uzimanjem denosumaba tijekom 3 godine je bilo konzistentno, neovisno o inicijalnom desetogodišnjem riziku za frakturu.

Učinak na mineralnu gustoću kostiju
Na svim mjerenim mjestima denosumab je u usporedbi s placebom značajno povisio BMD tijekom jedne, dvije i tri godine. Denosumab je tijekom 3 godine povisio BMD za 9,2% u lumbalnoj kralježnici, 6,0% za cijeli kuk, 4,8% na vratu femura, 7,9% na trohanteru kuka, 3,5% u distalnoj trećini radijusa i 4,1% za cijelo tijelo (za sve p < 0,0001).

U kliničkim ispitivanjima u kojima se ispitivao učinak prestanka uzimanja denosumaba BMD se vratio na približne razine prije terapije i ostao iznad placeba tijekom 18 mjeseci od zadnje doze. Ti podaci pokazuju da je za održavanje učinka lijeka potrebna stalna terapija denosumabom. Ponovno uvođenje denosumaba rezultiralo je porastom BMD-a koji je bio sličan onome kada je denosumab uveden po prvi puta.

Otvoreni produžetak ispitivanja liječenja postmenopauzalne osteoporoze
Ukupno 4550 žena (2343 denosumab i 2207 placebo) koje nisu propustile više od jedne doze ispitivanog lijeka u pivotalnom ispitivanju koje je opisano u prethodnom tekstu i koje su završile posjet u 36. mjesecu ispitivanja pristalo je uključiti se u 7-godišnje, multinacionalno, multicentrično, otvoreno, produljeno ispitivanje na jednoj skupini kako bi se procijenila dugotrajna sigurnost primjene i djelotvornost denosumaba. Sve žene u produžetku ispitivanja trebale su primati denosumab 60 mg svakih 6 mjeseci, kao i svakodnevno kalcij (barem 1 g) i vitamin D (barem 400 IU). Ukupno 2626 ispitanika (58% žena uključenih u produžetak ispitivanja, tj. 34% žena uključenih u pivotalno ispitivanje) je završilo produžetak ispitivanja.

U bolesnika liječenih denosumabom do 10 godina, BMD je porastao u odnosu na početnu vrijednost u pivotalnom ispitivanju za 21,7% u lumbalnoj kralježnici, 9,2% u cijelom kuku, 9,0% u vratu bedrene kosti, 13,0% u trohanteru i 2,8% u distalnoj trećini radijusa. Srednja T-vrijednost BMD-a lumbalne kralježnice na kraju ispitivanja bila je -1,3 u bolesnika liječenih 10 godina.

Kao mjera ishoda za sigurnost primjene procjenjivala se incidencija fraktura, no djelotvornost u sprječavanju fraktura se ne može procijeniti zbog velikog broja prekida terapije i ispitivanja otvorenog tipa. Kumulativna incidencija novih vertebralnih i nevertebralnih fraktura bila je približno 6,8%, odnosno 13,1% u bolesnika koji su ostali na terapiji denosumabom 10 godina (n = 1278). Bolesnici koji nisu završili ispitivanje, iz bilo kojeg razloga, imali su više stope prijeloma na terapiji.

Trinaest dokazanih slučajeva osteonekroze čeljusti (ONČ) i dva dokazana slučaja atipične frakture femura su se pojavila tijekom produžetka ispitivanja.

<u>Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca s osteoporozom</u>

Ispitivana je djelotvornost i sigurnost denosumaba primjenjivanog jednom svakih šest mjeseci tijekom razdoblja od jedne godine kod 242 muškarca u dobi od 31 – 84 godine. Iz ovog ispitivanja isključeni su ispitanici s eGFR < 30 ml/min/1,73m^2. Svi muškarci su svakodnevno primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 800 IU).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je postotak promjene BMD-a lumbalne kralježnice, djelotvornost kod frakture nije procijenjena. Denosumab je nakon 12 mjeseci značajno povećao BMD u odnosu na placebo na svim kliničkim mjestima mjerenja: 4,8% kod lumbalne kralježnice, 2,0% kod

cijelog kuka, 2,2% kod vrata bedrene kosti, 2,3% kod trohantera kuka, te 0,9% kod distalne trećine radijusa (kod svih $p < 0,05$). Denosumab je povećao BMD lumbalne kralježnice od početnih vrijednosti kod 94,7% muškaraca unutar godine dana. Značajna povećanja BMD-a lumbalne kralježnice, cijelog kuka, vrata bedrene kosti i trohantera kuka zabilježena su nakon 6 mjeseci ($p < 0,0001$).

Histologija kosti u žena u postmenopauzi i muškaraca s osteoporozom

Histologija kosti je procijenjena nakon 1 do 3 godine liječenja denosumabom u 62 žene u postmenopauzi s osteoporozom ili smanjenom koštanom masom koje ili prethodno nisu imale terapiju za osteoporozu ili su nakon ranije terapije alendronatom prešle na terapiju denosumabom. Pedeset devet žena je sudjelovalo u podstudiji biopsije kosti u 24. (n = 41) i/ili 84. (n = 22) mjesecu produžetka ispitivanja u postmenopauzalnih žena s osteoporozom. Histologija kosti je procijenjena i kod 17 muškaraca s osteoporozom nakon 1 godine liječenja denosumabom. Rezultati biopsije kostiju pokazali su normalnu arhitekturu i kvalitetu kosti bez znakova defekata mineralizacije, vlaknaste kosti ili fibroze koštane srži. Nalazi histomorfometrije u produžetku ispitivanja u postmenopauzalnih žena s osteoporozom su pokazali da su antiresorptivni učinci denosumaba, mjereni pomoću učestalosti aktivacije i stopa formacije kosti, održani tijekom vremena.

Klinička djelotvornost i sigurnost u bolesnika s gubitkom koštane mase povezanog s deprivacijom androgena

Djelotvornost i sigurnost primjene denosumaba jednom svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine ispitivana je u muškaraca s histološki potvrđenim nemetastazirajućim rakom prostate koji su primali ADT (1468 muškaraca u dobi 48 – 97 godina) koji su imali povećan rizik od fraktura (definirano kao > 70 godina, ili < 70 godina s T-vrijednostima BMD-a lumbalne kralješnice, cijelog kuka ili vrata femura < -1,0 ili osteoporotična fraktura u anamnezi). Svi muškarci svakodnevno su primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 400 IU).

Na svim kliničkim mjestima mjerenja denosumab je, u usporedbi s placebom, značajno povisio BMD tijekom tri godine: 7,9% na lumbalnoj kralježnici, 5,7% na cijelom kuku, 4,9% na vratu femura, 6,9% na trohanteru kuka, 6,9% distalne trećine radijusa i 4,7% cijelog tijela (za sve $p < 0,0001$). U prospektivnoj planiranoj eksploratornoj analizi jedan mjesec nakon inicijalne doze zabilježen je značajan porast BMD-a na lumbalnoj kralježnici, cijelom kuku, vratu femura i trohanteru kuka.

Denosumab je značajno smanjio relativan rizik novih fraktura kralježaka: 85% (1,6% smanjenje apsolutnog rizika) tijekom 1 godine, 69% (2,2% smanjenje apsolutnog rizika) tijekom 2 godine i 62% (2,4% smanjenje apsolutnog rizika) tijekom 3 godine (za sve $p < 0,01$).

Klinička djelotvornost i sigurnost u bolesnika s gubitkom koštane mase povezana s adjuvantnom terapijom inhibitorom aromataze

Djelotvornost i sigurnost denosumaba primjenjivanog jednom svakih 6 mjeseci tijekom 2 godine ispitivane su u žena s nemetastazirajućim rakom dojke (252 žene u dobi 35 – 84 godine) s početnim BMD T-vrijednostima između -1,0 i -2,5 na lumbalnoj kralježnici, cijelom kuku ili vratu femura. Sve žene su svakodnevno primale dodatke kalcija (barem 1 000 mg) i vitamina D (barem 400 IU).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena BMD-a lumbalne kralježnice u postotcima, djelotvornost s obzirom na frakture nije procjenjivana. Na svim mjerenim mjestima denosumab je u usporedbi s placebom značajno povisio BMD tijekom dvije godine: 7,6% na lumbalnoj kralježnici, 4,7% na cijelom kuku, 3,6% na vratu femura, 5,9% na trohanteru kuka, 6,1% distalne trećine radijusa i 4,2% cijelog tijela (za sve $p < 0,0001$).

Liječenje gubitka koštane mase povezano sa sistemskom terapijom glukokortikoidima

Djelotvornost i sigurnost denosumaba ispitivane su u 795 bolesnika (70% žena i 30% muškaraca) u dobi od 20 do 94 godine koji su liječeni s ≥ 7,5 mg oralnog prednizona (ili ekvivalenta) dnevno.

Ispitane su dvije subpopulacije: bolesnici koji nastavljaju liječenje glukokortikoidima (≥ 7,5 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno ≥ 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje; n = 505) i bolesnici koji počinju liječenje glukokortikoidima (≥ 7,5 mg prednizona ili ekvivalenta dnevno < 3 mjeseca prije uključivanja u ispitivanje; n = 290). Bolesnici su bili randomizirani (1:1) za primanje 60 mg denosumaba supkutano jednom svakih 6 mjeseci ili 5 mg oralnog risedronata jednom dnevno (aktivna kontrola) tijekom 2 godine. Bolesnici su dnevno primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 800 IU).

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)
U subpopulaciji bolesnika koji nastavljaju liječenje glukokortikoidima denosumab više je povećao BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s risedronatom tijekom 1 godine (denosumab 3,6%, risedronat 2,0%; $p < 0,001$) i 2 godine (denosumab 4,5%, risedronat 2,2%; $p < 0,001$). U subpopulaciji bolesnika koji počinju liječenje glukokortikoidima denosumab više je povećao BMD lumbalne kralježnice u usporedbi s risedronatom tijekom 1 godine (denosumab 3,1%, risedronat 0,8%; $p < 0,001$) i 2 godine (denosumab 4,6%, risedronat 1,5%; $p < 0,001$).

Uz to, denosumab imao je značajno veće prosječno povećanje postotka BMD-a od početne vrijednosti u usporedbi s risedronatom na cijelom kuku, vratu femura i trohanteru kuka.

Cilj ispitivanja nije bio prikazati razlike u frakturama. Tijekom 1 godine incidencija novih radioloških vertebralnih fraktura u ispitanika bila je 2,7% (denosumab) u usporedbi s 3,2% (risedronat). Incidencija novih radioloških nevertebralnih fraktura u ispitanika bila je 4,3% (denosumab) u usporedbi s 2,5% (risedronat). Tijekom 2 godine odgovarajuće brojke bile su 4,1% u usporedbi s 5,8% za nove radiološke vertebralne frakture i 5,3% u usporedbi s 3,8% za nevertebralne frakture. Većina fraktura pojavila se u subpopulaciji bolesnika koji nastavljaju liječenje glukokortikoidima.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanje faze III s jednom skupinom u kojemu su procijenjene djelotvornost, sigurnost i farmakokinetika provedeno je u djece koja imaju osteogenesis imperfecta, u dobi od 2 do 17 godina, od kojih je 52,3% muške djece, a 88,2% bijelaca. Ukupno je 153 ispitanika na početku supkutano (s.c.) primilo denosumab 1 mg/kg, do maksimalne doze od 60 mg svakih 6 mjeseci tijekom 36 mjeseci. Šezdeset ispitanika prešlo je na primjenu doze svaka 3 mjeseca.

Nakon 12 mjeseci primjene doze svaka 3 mjeseca, promjena srednje vrijednosti metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) (standardna pogreška, SE) od početne vrijednosti za Z-vrijednost BMD-a lumbalne kralježnice iznosila je 1,01 (0,12).

Najčešći štetni događaji prijavljeni tijekom primjene doze svakih 6 mjeseci bili su artralgija (45,8%), bol u ekstremitetima (37,9%), bol u leđima (32,7%) i hiperkalciurija (32,0%). Hiperkalcijemija je prijavljena tijekom primjene doze svakih 6 mjeseci (19%) i tijekom primjene doze svaka 3 mjeseca (36,7%). Ozbiljni štetni događaji hiperkalcijemije (13,3%) prijavljeni su tijekom primjene doze svaka 3 mjeseca.

U produžetku ispitivanja (N = 75) ozbiljni štetni događaji hiperkalcijemije (18,5%) zabilježeni su tijekom primjene doze svaka 3 mjeseca.

Ispitivanja su prekinuta ranije zbog pojave događaja opasnih po život i hospitalizacija zbog hiperkalcijemije (vidjeti dio 4.2).

U jednom multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama provedenom u 24 pedijatrijska bolesnika s osteoporozom uzrokovanom glukokortikoidima, u dobi od 5 do 17 godina, u kojem se procjenjivala promjena od početne Z-vrijednosti BMD-a lumbalne kralježnice, sigurnost i djelotvornost nisu ustanovljene te se stoga lijek denosumab ne smije koristiti u navedenoj indikaciji.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja denosumaba u svim podskupinama pedijatrijske populacije u terapiji gubitka koštane mase povezanog s terapijom smanjivanja spolnih hormona, te u podskupinama pedijatrijske populacije u dobi mlađoj od 2 godine kod terapije osteoporoze. Vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon supkutane primjene doze od 1,0 mg/kg, što približno odgovara odobrenoj dozi od 60 mg, izloženost temeljem površine ispod krivulje (AUC) bila je 78%, u usporedbi s intravenskom primjenom iste doze. Za supkutanu dozu od 60 mg maksimalna koncentracija denosumaba u serumu (C_{max}) od 6 µg/ml (raspon 1 – 17 µg/ml) zabilježena je za 10 dana (raspon 2 – 28 dana).

Biotransformacija

Denosumab ja sastavljen isključivo od aminokiselina i ugljikohidrata kao prirodni imunoglobulin te nije vjerojatno da će biti eliminiran putem jetrenih metaboličkih mehanizama. Očekuje se da njegov metabolizam i eliminacija slijede putove klirensa imunoglobulina rezultirajući razgradnjom na male peptide i pojedinačne aminokiseline.

Eliminacija

Nakon vrijednosti $C_{max,}$ razine u serumu su se smanjivale s poluvijekom od 26 dana (raspon 6 – 52 dana) tijekom razdoblja od 3 mjeseca (raspon 1,5 – 4,5 mjeseci). 6 mjeseci nakon doze 53% bolesnika nije imalo mjerljive količine denosumaba.

Nakon višekratnog supkutanog doziranja od 60 mg jednom svakih 6 mjeseci tijekom vremena nije zabilježeno nakupljanje ili promjena farmakokinetike denosumaba. Stvaranje protutijela koja se vežu za denosumab nije utjecalo na farmakokinetiku denosumaba i bilo je slično u muškaraca i žena. Čini se da dob (28 – 87 godina), rasa i stanje bolesti (niska koštana masa ili osteoporoza, rak prostate ili dojke) ne utječu značajno na farmakoinetiku denosumaba.

Zabilježen je trend između više tjelesne mase i niže izloženosti temeljem područja ispod krivulje (AUC) i C_{max}. Međutim, taj trend se ne smatra klinički važnim s obzirom da su učinci temeljeni na markerima koštane pregradnje i povećanja BMD-a bili konzistentni unutar širokog raspona tjelesnih težina.

Linearnost/nelinearnost

U ispitivanjima raspona doza denosumab je pokazao nelinearnu farmakokinetiku ovisnu o dozi, s nižim klirensom pri većim dozama ili koncentracijama, ali s povećanjima približno proporcionalnima dozi pri dozama 60 mg i većim.

Oštećenje funkcije bubrega

U ispitivanju u 55 bolesnika koji su imali različite stupnjeve bubrežne funkcije, uključujući bolesnike na dijalizi, stupanj oštećenja bubrega nije utjecao na farmakokinetiku denosumaba.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provođena pojedinačna ispitivanja na bolesnicima s oštećenjem funkcije jetre. Općenito, monoklonalna protutijela se ne eliminiraju putem jetrenih metaboličkih mehanizama. Ne očekuje se da oštećenje jetre utječe na farmakokinetiku denosumaba.

Pedijatrijska populacija

Bildyos se ne smije primjenjivati u pedijatrijskoj populaciji (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

U ispitivanju faze III u pedijatrijskih bolesnika koji imaju osteogenesis imperfecta (N = 153), maksimalna koncentracija denosumaba u serumu zabilježena je 10. dan za sve dobne skupine. Pri primjeni doze svaka 3 mjeseca i svakih 6 mjeseci srednje vrijednosti zabilježene koncentracije denosumaba u serumu neposredno prije sljedeće doze (engl. *trough*) bile su više za djecu u dobi od 11 do 17 godina, dok su u djece u dobi od 2 do 6 godina zabilježene najniže srednje vrijednosti koncentracije neposredno prije sljedeće doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima toksičnosti za jednu i ponavljane doze denosumaba u makaki majmuna doze denosumaba koje su imale 100 do 150 puta veću sistemsku izloženost od preporučene doze za ljude nisu utjecale na kardiovaskularnu fiziologiju, mušku ili žensku reprodukciju ili proizvele toksičnost za određeni ciljni organ.

Nisu se procjenjivale standardne pretrage za ispitivanje genotoksičnog potencijala denosumaba jer te pretrage nisu relevantne za ovu molekulu. Međutim, zbog svojih svojstava nije vjerojatno da denosumab ima ikakav genotoksični potencijal.

Kancerogeni potencijal denosumaba nije ispitivan u dugoročnim ispitivanjima u životinja.

U pretkliničkim ispitivanjima na *knockout* soju miševa kojima nedostaje RANK ili RANKL u fetusa su zabilježene smetnje u formiranju limfnih čvorova. U *knockout* soja miševa kojima nedostaje RANK ili RANKL primijećena je također i odsutnost laktacije zbog inhibicije sazrijevanja mliječne žlijezde (lobulo-alveolarni žljezdani razvoj tijekom trudnoće).

U ispitivanju u makaki majmuna izloženim denosumabu tijekom perioda ekvivalentnog prvom tromjesečju pri AUC izloženosti do 99 puta većoj od doze u ljudi (60 mg svakih 6 mjeseci) nije pokazana štetnost za majku ili fetus. U ovom ispitivanju fetalni limfni čvorovi nisu pregledani.

U drugom ispitivanju u makaki majmuna koji su primili denosumab tijekom trudnoće s AUC izloženosti 119 puta većom od doze u ljudi (60 mg svakih 6 mjeseca), zabilježeno je povećanje mrtvorođenosti i postnatalnog mortaliteta; poremećaj rasta kosti koji rezultira smanjenom snagom kosti, smanjena hematopoeza, poremećaj poretka zubi; nedostatak perifernih limfnih čvorova; smanjen neonatalni rast. Nije ustanovljena razina pri kojoj nema štetnih učinaka za reprodukciju. Tijekom 6 mjeseci nakon poroda promjene povezane uz kost pokazale su oporavak i nije bilo učinka na izbijanje zubi. Međutim, učinak na limfne čvorove i poremećen poredak zubi je ostao te je u jedne životinje zabilježena minimalna do umjerena mineralizacija u više tkiva (povezanost s liječenjem nije sigurna). Nije bilo dokaza za štetnost po majku prije poroda. Nuspojave u majke pojavile su se rijetko tijekom poroda. Razvoj majčinih mliječnih žlijezda bio je normalan.

U pretkliničkim ispitivanjima kvalitete kosti u majmuna pri dugoročnoj terapiji denosumabom smanjenje pregradnje kosti povezano je s poboljšanjem koštane čvrstoće i normalnom histologijom kosti. U majmuna s ovariektomijom koji su tretirani denosumabom zabilježeno je prolazno smanjenje razina kalcija i prolazno povišenje razina paratiroidnog hormona.

U muških miševa koji su genetski modificirani da eksprimiraju huRANKL (*knock-in* miševi), podvrgnutih transkortikalnim frakturama, denosumab je u usporedbi s kontrolom odgodio uklanjanje hrskavice i preoblikovanje frakturnog kalusa, ali nije bilo neželjenih učinaka na biomehaničku snagu.

U *knockout* miševa (vidjeti dio 4.6) kojima nedostaje RANK ili RANKL primijećena je smanjena tjelesna težina, smanjen rast kosti i nedostatak izbijanja zuba. U neonatalnih štakora je inhibicija RANKL (ciljno mjesto denosumab terapije) s visokim dozama spoja osteoprotegerina vezanog za Fc (OPG-Fc) povezana s inhibicijom koštanog rasta i nicanja zuba. U ovom modelu navedene promjene

bile su djelomično reverzibilne nakon prekida doziranja s RANKL inhibitorima. Adolescenti primata kojima je primijenjena doza denosumaba 27 i 150 puta veća (10 i 50 mg/kg doza) od kliničke izloženosti su imali abnormalne ploče rasta. Stoga, terapija denosumabom može poremetiti koštani rast u djece s otvorenim pločama rasta te može inhibirati nicanje zubi.

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 se stvara miješanjem acetatne kiseline i natrijevog hidroksida

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseci

Nakon vađenja iz hladnjaka, Bildyos se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 30 dana u originalnom pakiranju. Bildyos 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.

Čuvati spremnik u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bildyos 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedan ml otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu od stakla tipa I, s iglom promjera 29 G od nehrđajućeg čelika i sigurnosnim štitnikom za iglu.

Pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku u blister pakiranju (napunjena štrcaljka sa sigurnosnim štitnikom za iglu).

Bildyos 60 mg otopina za injekciju

Jedan ml otopine u bočici za jednokratnu uporabu (staklo tipa I) s čepom od brombutilne gume i aluminijskim prstenom s plastičnom *flip-off* kapicom, koja sadrži 60 mg denosumaba.

Pakiranje sadrži jednu bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bildyos 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

- Otopinu lijeka Bildyos treba vizualno pregledati prije primjene. Otopina može sadržavati prozirne do bijele proteinske čestice u tragovima. Nemojte injicirati otopinu ako je zamućena ili je promijenila boju.
- Ne tresite.
- Kako biste izbjegli nelagodu na mjestu injekcije, prije injiciranja dozvolite da napunjena štrcaljka postigne sobnu temperaturu (do 25 °C) te injicirajte polagano.
- Injicirajte cijeli sadržaj napunjene štrcaljke.

Bildyos 60 mg otopina za injekciju

- Otopinu lijeka Bildyos treba vizualno pregledati prije primjene. Otopina može sadržavati prozirne do bijele proteinske čestice u tragovima. Nemojte injicirati otopinu ako je zamućena ili je promijenila boju.
- Ne tresite.
- Kako biste izbjegli nelagodu na mjestu injekcije, prije injiciranja dozvolite da bočica postigne sobnu temperaturu (do 25 °C) te injicirajte polagano.
- Injicirajte cijeli sadržaj bočice.
- Za primjenu denosumaba preporučuje se igla promjera 27 G.
- U bočicu se ne smije ponovno uvoditi igla.

Neiskorišten 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/1/25/1978/001
EU/1/25/1978/002

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 adresa proizvođača odgovornog 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 recept.

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 ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

Bildyos 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
denosumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 60 mg denosumaba (60 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
Jedna napunjena štrcaljka s automatskim štitnikom za iglu.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Samo za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Ne tresite.

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.
Čuvati spremnik 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/1/25/1978/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bildyos

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA

Bildyos 60 mg otopina za injekciju
denosumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 60 mg denosumaba u 1 ml otopine (60 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 uporabu

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

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

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

EXP

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/1/25/1978/002

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Bildyos

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 BLISTER ILI STRIP

NAPUNJENA ŠTRCALJKA U BLISTER PAKIRANJU

1. NAZIV LIJEKA

Bildyos 60 mg injekcija
denosumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

SciencePharma Sp. z o.o.

3. ROK VALJANOSTI

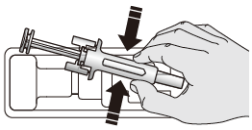
EXP

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

s.c.



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU SA ŠTITNIKOM ZA IGLU (BLISTER PAKIRANJE)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bildyos 60 mg
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 ml

6. DRUGO

TEKST NA KARTICI – PODSJETNIKU (uključena u pakiranju)

Bildyos 60 mg
denosumab
Samo za supkutanu primjenu.
Jedanput svakih 6 mjeseci
Koristite lijek Bildyos onoliko dugo koliko Vam je liječnik propisao.
Datum sljedeće injekcije:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Bildyos 60 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 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bildyos 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
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 ili ljekarniku.
- 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 ili ljekarnika. 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 Bildyos.

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Bildyos i za što se koristi

Što je Bildyos i kako djeluje

Bildyos sadrži denosumab, bjelančevinu (monoklonsko protutijelo) koja sprječava djelovanje jedne druge bjelančevine kako bi se liječio gubitak koštane mase i osteoporoza. Liječenje lijekom Bildyos čini kosti jačima i manje lomljivima.

Kost je živo tkivo i stalno se obnavlja. Estrogen pomaže da kosti ostanu zdrave. Nakon menopauze razina estrogena pada što može uzrokovati da kosti postanu tanke i krhke. Ovo može na kraju voditi do stanja zvanog osteoporoza. Osteoporoza se može javiti i kod muškaraca zbog niza uzroka koji uključuju starenje i/ili nisku razinu muškog hormona, testosterona. Može se javiti i kod bolesnika koji primaju glukokortikoide. Mnogi bolesnici s osteoporozom nemaju simptoma, ali su također pod rizikom od prijeloma kostiju, posebice kralježnice, kukova i ručnog zgloba.

Operacija ili lijekovi koji sprečavaju proizvodnju estrogena ili testosterona, a koriste se u terapiji bolesnika s rakom dojke ili prostate, mogu također uzrokovati gubitak koštane mase. Kosti postanu slabije i lakše pucaju.

Za što se Bildyos koristi

Bildyos se koristi u liječenju:
- Osteoporoze u žena nakon menopauze (postmenopauza) i muškaraca koji imaju povećani rizik od prijeloma kosti, smanjujući rizik od prijeloma kralježaka, kuka te nevertebralnih prijeloma.
- Gubitka koštane mase koji je rezultat smanjenja količine hormona (testosteron) koje je uzrokovano operacijom ili terapijom lijekovima u bolesnika s rakom prostate.

- Gubitka koštane mase koji je rezultat dugotrajnog liječenja glukokortikoidima u bolesnika koji imaju povećani rizik od fraktura.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Bildyos

Nemojte primjenjivati lijek Bildyos

- ako imate niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija).
- ako ste alergični na denosumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Bildyos.

Tijekom liječenja lijekom Bildyos može Vam se pojaviti kožna infekcija sa simptomima kao što su natečeno područje s crvenom kožom, najčešće u području donjeg dijela noge, koje se čini vruće i osjetljivo (celulitis) i možda sa simptomima vrućice. Odmah se javite Vašem liječniku ako se pojavi bilo koji od ovih simptoma.

Tijekom liječenja lijekom Bildyos biste također trebali uzimati dodatke kalcija i vitamina D. Vaš liječnik će o tome razgovarati s Vama.

Tijekom liječenja lijekom Bildyos možete imati niske razine kalcija u krvi. Molimo, odmah recite liječniku ukoliko primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: spazme, trzanje ili grčeve u mišićima i/ili obamrlost ili trnce u prstima, nožnim prstima ili oko usta, i/ili napadaje, smetenost ili gubitak svijesti.

Prijavljeni su rijetki slučajevi izrazito niskih razina kalcija u krvi koji su doveli do hospitalizacije, pa čak i do reakcija opasnih po život. Razine kalcija u Vašoj krvi provjeravat će se (krvnim pretragama) prije svake doze, a u bolesnika predisponiranih za hipokalcijemiju još dodatno unutar dva tjedna nakon početne doze.

Recite liječniku ako imate ili ste ikada imali ozbiljnih problema s bubrezima, zatajenje bubrega ili ste trebali dijalizu ili da uzimate lijekove zvane glukokortikoidi (poput prednizolona ili deksametazona), što može povećati Vaš rizik od niske razine kalcija u krvi ako ne uzimate dodatke kalcija.

<u>Problemi s usnom šupljinom, zubima ili čeljusti</u>

Nuspojava zvana osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti čeljusti) je rijetko prijavljivana (može se pojaviti u do 1 na 1000 osoba) u bolesnika koji primaju denosumab za osteoporozu. Rizik od osteonekroze čeljusti povećava se u bolesnika koji se liječe dugoročno (može se pojaviti u do 1 na 200 osoba ako se liječe 10 godina). Osteonekroza čeljusti se također može javiti 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, poduzmite sljedeće mjere opreza:

Prije početka liječenja, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru (zdravstvenog radnika) ako:

- imate probleme sa usnom šupljinom ili zubima poput lošeg zdravlja zubi, bolesti desni ili planirano vađenje zuba.
- nemate redovite stomatološke preglede ili niste dugo vremena obavili stomatološki pregled.
- ste pušač (jer to može povećati rizik od problema sa zubima).
- ste ranije liječeni bisfosfonatima (koriste se za liječenje ili sprječavanje bolesti kostiju).
- uzimate lijekove zvane kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona).
- imate rak.

Vaš liječnik može zatražiti da obavite stomatološki pregled prije nego započnete liječenje s lijekom Bildyos.

Tijekom liječenja trebate održavati dobru oralnu higijenu i odlaziti na redovite stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu trebate biti sigurni da pravilno prianja. Ako ste u tijeku stomatološkog liječenja ili ćete biti podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenje zuba), obavijestite Vašeg liječnika o stomatološkom liječenju i recite Vašem stomatologu da se liječite lijekom Bildyos.

Obratite se odmah Vašem liječniku ili stomatologu ukoliko imate bilo kakvih problema s vašim ustima ili zubima kao što su klimanje zubi, bol ili otekline, ili nezarastanje rana ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Neuobičajeni prijelomi bedrene kosti

U nekih osoba pojavili su se neuobičajeni prijelomi bedrene kosti tijekom liječenja denosumabom. Javite se svojem liječniku ako osjetite novu ili neobičnu bol u kuku, preponi ili bedru.

Djeca i adolescenti

Bildyos se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Bildyos

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebno je važno da obavijestite liječnika ako se liječite s drugim lijekom koji sadrži denosumab.

Ne smijete uzimati lijek Bildyos zajedno s drugim lijekom koji sadrži denosumab.

Trudnoća i dojenje

Denosumab nije ispitivan na trudnicama. Važno je da obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Ne preporuča se korištenje lijeka Bildyos u trudnoći. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Bildyos i još najmanje 5 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Bildyos.

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

Nije poznato izlučuje li se denosumab u majčino mlijeko. Važno je da kažete Vašem liječniku ako dojite ili planirate dojiti. Tada će Vam liječnik pomoći odlučiti trebate li prestati dojiti ili prestati uzimati lijek Bildyos, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi lijeka Bildyos za majku.

Ako dojite tijekom liječenja lijekom Bildyos, molimo Vas obavijestite Vašeg liječnika o tome.

Prije uzimanja bilo kojeg lijeka, pitajte liječnika ili ljekarnika za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Bildyos sadrži sorbitol i polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola i 0,1 mg polisorbata 20 u jednom ml otopine. Polisorbat može uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

Bildyos sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 60 mg, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Bildyos

Preporučena doza je jedna napunjena štrcaljka od 60 mg, a primjenjuje se kao jedna injekcija pod kožu (supkutano) jedanput svakih 6 mjeseci. Najbolje mjesto za injekcije je gornji dio bedara i trbuh. Vaš njegovatelj također može koristiti vanjski dio nadlaktice. Upitajte svog liječnika za datum sljedeće moguće injekcije. Svako pakiranje lijeka Bildyos sadrži karticu s podsjetnikom, koja se može izvaditi iz kutije i koja koristi da sebi zabilježite datum sljedeće injekcije.

Dok ste na terapiji lijekom Bildyos također biste trebali uzimati dodatke kalcija i vitamina D. Vaš liječnik će razgovarati o tome s Vama.

Vaš liječnik može odlučiti da je bolje da Vi ili Vaš njegovatelj dajete injekcije lijeka Bildyos. Liječnik ili zdravstveni radnik će Vama ili Vašem njegovatelju pokazati kako primjenjivati lijek Bildyos. Za upute kako injicirati lijek Bildyos, molimo pročitajte odjeljak na kraju ove upute.

Ne tresite.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Bildyos

Ako ste propustili dozu lijeka Bildyos, injekciju treba primiti što je prije moguće. Nakon toga, injekcije treba planirati svakih šest mjeseci od datuma zadnje injekcije.

Ako prestanete primjenjivati lijek Bildyos

Kako biste dobili najviše koristi od svoje terapije za smanjenje rizika od prijeloma, važno je da koristite lijek Bildyos toliko dugo koliko Vam je liječnik propisao. Nemojte prekinuti terapiju prije nego što razgovarate s Vašim liječnikom.

4. Moguće nuspojave

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

Manje često, bolesnici koji primaju lijek Bildyos mogu razviti kožne infekcije (najčešće celulitis). **Molimo da odmah obavijestite svog liječnika** ako se pojave bilo koji od ovih simptoma dok ste na terapiji lijekom Bildyos: natečeno, crveno područje kože, najčešće u donjem dijelu noge, koje je vruće i osjetljivo, uz moguće simptome vrućice.

Rijetko, bolesnici koji primaju lijek Bildyos mogu razviti bol u ustima i/ili čeljusti, oticanje ili rane koje ne cijele u ustima ili čeljusti, iscjedak, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, ili gubitak zuba. Ovo može biti znak oštećenja kosti u čeljusti (osteonekroza). Ukoliko osjetite takve simptome tijekom liječenja lijekom Bildyos ili nakon prestanka liječenja, **odmah recite svom liječniku ili stomatologu.**

Rijetko, bolesnici koji primaju lijek Bildyos mogu imati niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija); izrazito niske razine kalcija u krvi mogu dovesti do hospitalizacije i čak biti opasne po život. Simptomi uključuju spazme, trzaje ili grčeve u mišićima i/ili utrnulost ili trnce u prstima, nožnim prstima ili oko usta, i/ili napadaje, smetenost ili gubitak svijesti. Ukoliko se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **recite odmah svom liječniku.** Niska razina kalcija u krvi može također dovesti do promjene u srčanom ritmu koja se zove produženje QT intervala i može se uočiti na elektrokardiogramu (EKG).

Rijetko, u bolesnika koji primaju lijek Bildyos mogu se pojaviti neuobičajeni prijelomi bedrene kosti. **Javite se svom liječniku** ako osjetite novu ili neobičnu bol u kuku, preponi ili bedru jer to može biti rani znak mogućeg prijeloma bedrene kosti.

Rijetko, u bolesnika koji primaju lijek Bildyos mogu se pojaviti alergijske reakcije. Simptomi uključuju oticanje lica, usana, jezika, grla ili drugih dijelova tijela; osip, svrbež ili urtike na koži, piskanje ili otežano disanje. **Molimo obavijestite svog liječnika** ako se pojave bilo koji od ovih simptoma dok ste na terapiji lijekom Bildyos.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u kostima, zglobovima i/ili mišićima koja je ponekad teška,
- bol u ruci ili nozi (bol u udovima).

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- bolno mokrenje, često mokrenje, krv u urinu, nemogućnost zadržavanja urina,
- infekcije gornjeg dišnog sustava,
- bol, trnci ili utrnulost koja se širi niz nogu (išijas),
- zatvor,
- nelagoda u trbuhu,
- osip,
- promjene na koži sa svrbežom, crvenilom i/ili suhoćom (ekcem),
- gubitak kose (alopecija).

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- vrućica, povraćanje i bol u trbuhu te nelagoda u trbuhu (divertikulitis),
- infekcija uha,
- osip koji se može pojaviti na koži ili rane u ustima (izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba):

- alergijska reakcija koja može oštetiti krvne žile uglavnom u koži (npr. ljubičaste ili smećkasto-crvene mrlje, urtike ili rane na koži) (hipersenzitivni vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- obratite se svom 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 ili ljekarnika. 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 Bildyos

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.
Čuvati spremnik u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Napunjenu štrcaljku možete ostaviti izvan hladnjaka kako bi prije injiciranja dostigla sobnu temperaturu (do 25 °C). Ovo će injekciju učiniti ugodnijom. Nakon što je napunjena štrcaljka ostavljena da dostigne sobnu temperaturu (do 25 °C), 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 Bildyos sadrži

- Djelatna tvar je denosumab. Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 60 mg denosumaba (60 mg/ml).
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432) i voda za injekcije.

Kako Bildyos izgleda i sadržaj pakiranja

Bildyos je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina za injekcije dostupna u napunjenim štrcaljkama spremnima za upotrebu. Može sadržavati prozirne do bijele čestice u tragovima.

Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku sa sigurnosnim štitnikom za iglu.

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

Česká republika
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

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

Eesti
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

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

Luxembourg/Luxemburg
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

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

Nederland
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

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

Polska
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

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

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

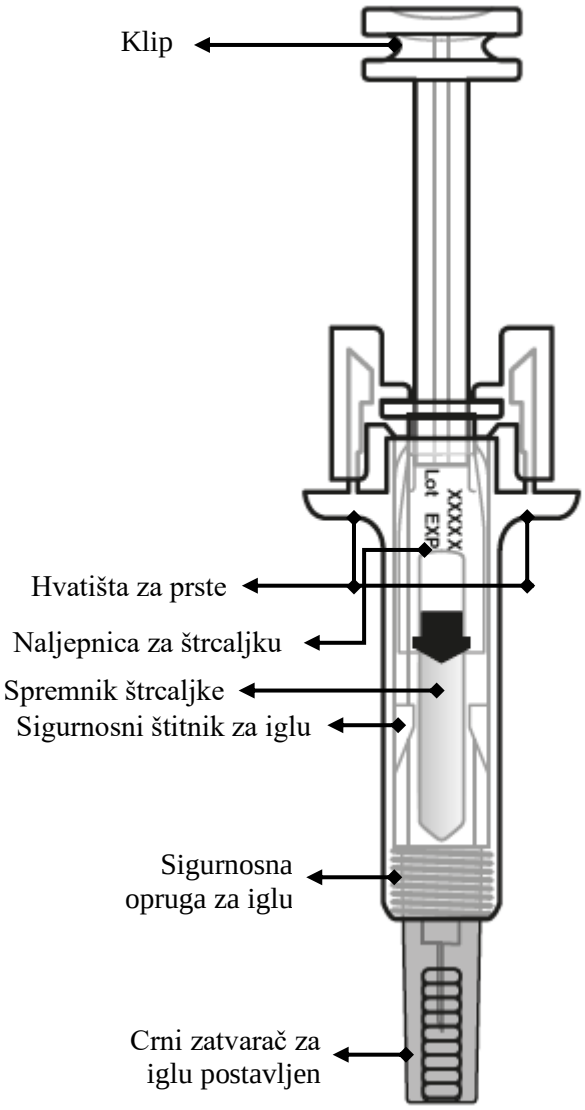
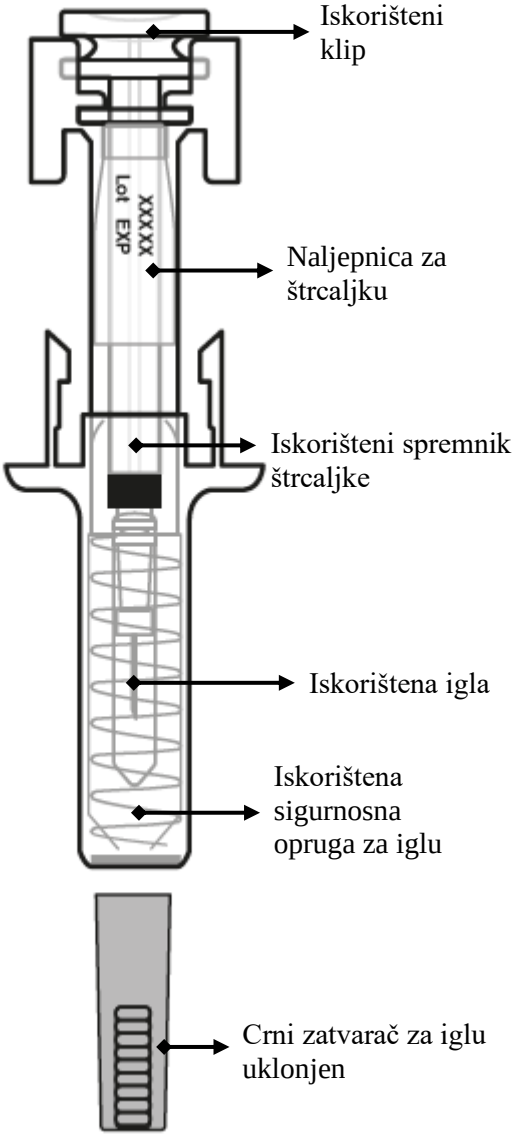
Sverige
SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw
Poland
denosumabh@qbdgroup.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

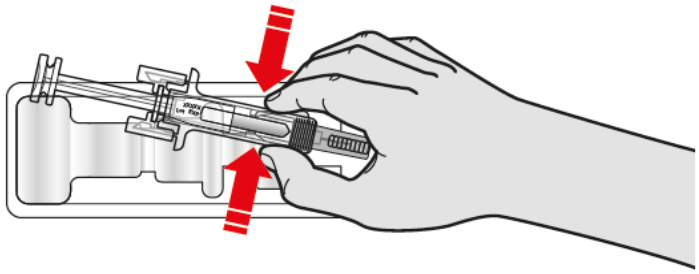
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Upute za uporabu:

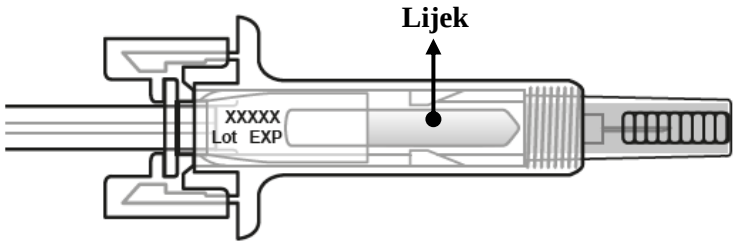
Priručnik o dijelovima	
Prije primjene	Nakon primjene
	

Važno
Prije primjene Bildyos napunjene štrcaljke s automatskim štitnikom za iglu pročitajte ove važne informacije: ● Važno je da si ne pokušavate sami dati injekciju osim ako Vas je tome poučio Vaš liječnik ili zdravstveni radnik. ● Bildyos se daje kao injekcija u tkivo odmah ispod kože (supkutana injekcija). × **Nemojte** uklanjati crni zatvarač s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni injicirati. × **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu. Upotrijebite novu napunjenu štrcaljku i nazovite liječnika ili zdravstvenog radnika. × **Nemojte** pokušavati aktivirati napunjenu štrcaljku prije primjene injekcije. × **Nemojte** pokušavati skinuti prozirni sigurnosni štitnik s napunjene štrcaljke. Ako imate pitanja, obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku.

Korak 1: **Priprema**	
A	Izvadite podlogu s napunjenom štrcaljkom iz pakiranja i prikupite sav potreban pribor za primjenu injekcije: alkoholne maramice, komadić vate ili gaze, flaster i spremnik za odlaganje oštrih predmeta (nije uključeno u pakiranje).
Za ugodniju primjenu, ostavite napunjenu štrcaljku na sobnoj temperaturi oko 30 minuta prije injiciranja. Temeljito operite ruke sapunom i vodom. Na čistu i dobro osvijetljenu radnu površinu, položite novu napunjenu štrcaljku i drugi pribor. × **Ne** pokušavajte ugrijati štrcaljku korištenjem izvora topline kao što su vruća voda ili mikrovalna pećnica. × **Nemojte** ostaviti napunjenu štrcaljku na izravnoj sunčevoj svjetlosti. × **Nemojte** tresti napunjenu štrcaljku. ● **Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.**	

B	Otvorite podlogu tako da odlijepite pokrov. Uhvatite sigurnosni štitnik napunjene štrcaljke kako biste izvadili napunjenu štrcaljku iz podloge.
 **Uhvatite ovdje** Zbog sigurnosti: × **Nemojte** uhvatiti klip. × **Nemojte** uhvatiti crni zatvarač za iglu.	

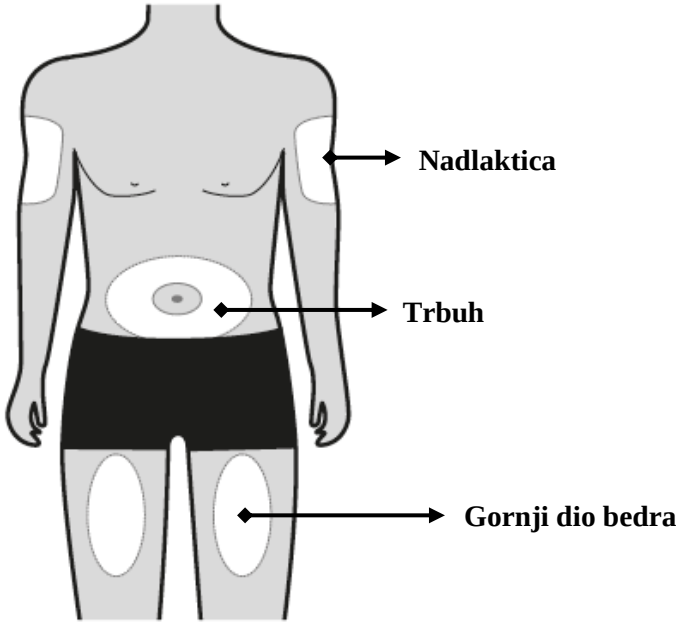
C	Pregledajte lijek i napunjenu štrcaljku.



× **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako:
- je lijek zamućen ili je promijenio boju. Lijek treba biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blago žuta otopina.
- bilo koji dio napunjene štrcaljke izgleda napuknuto ili oštećeno.
- nedostaje crni zatvarač za iglu ili nije dobro pričvršćen.
- je prošao zadnji dan mjeseca prikazanog roka valjanosti na naljepnici.

U svim slučajevima obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku.

Korak 2: **Pripremite se**	
A	Dobro operite ruke. Pripremite i očistite područje za primjenu injekcije.



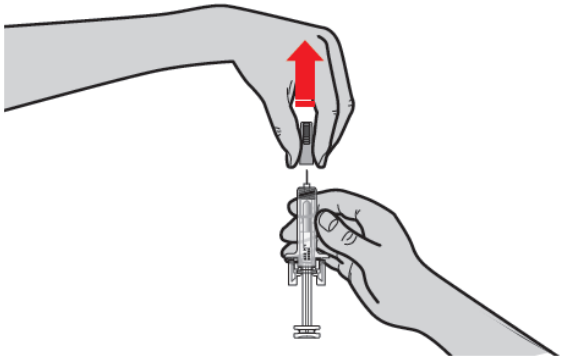
Možete odabrati:
- Gornji dio bedra.
- Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka.
- Vanjsko područje nadlaktice (samo ako Vam netko drugi primjenjuje injekciju).

Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom. Pustite da se koža osuši.

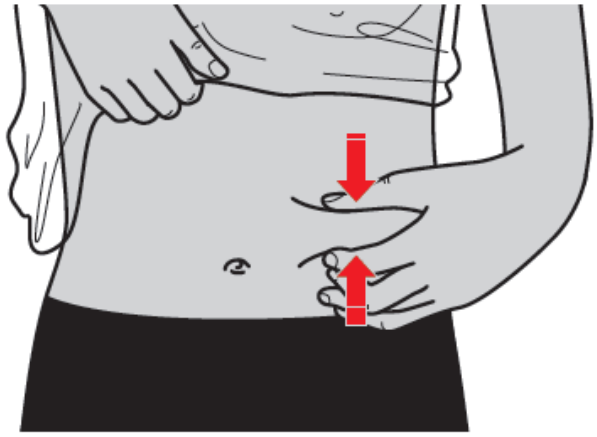
× **Nemojte** dirati mjesto injiciranja prije primjene injekcije.

Nemojte injicirati u područje gdje je koža osjetljiva, prekrivena modricama, crvena ili tvrda. Izbjegavajte injiciranje u područja s ožiljcima ili strijama.

B	Pažljivo povucite crni zatvarač za iglu ravno van i dalje od svog tijela.

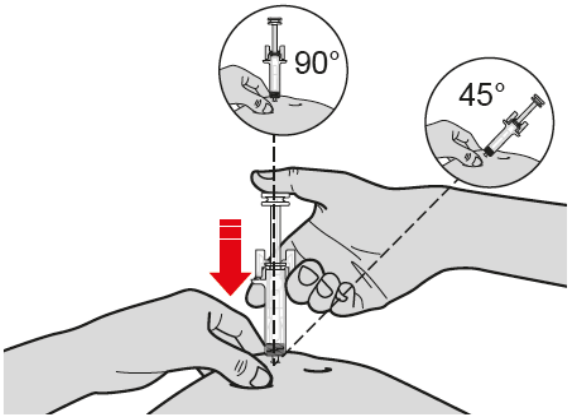


C	Uhvatite područje injiciranja kako biste stvorili čvrstu površinu.



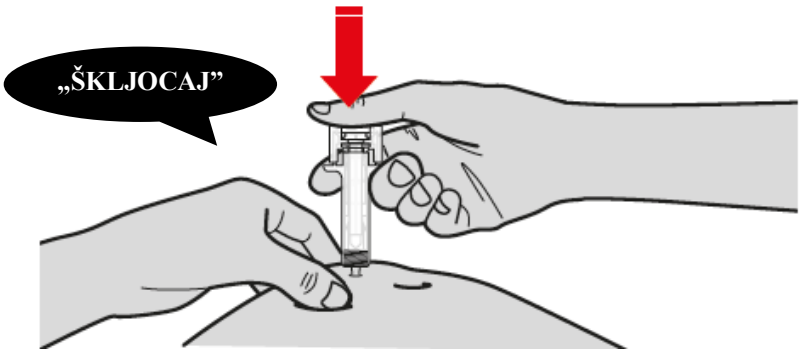
Važno je da držite nabor kože tijekom injiciranja.

Korak 3: **Injiciranje**	
A	Držite nabor kože. UMETNITE iglu u kožu pod **45 do 90** stupnjeva.



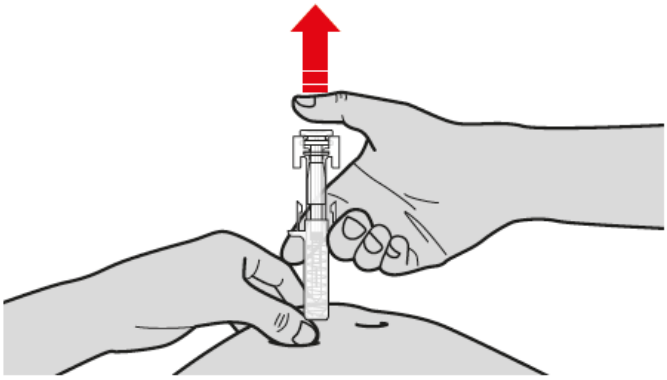
× **Nemojte** dirati očišćeni dio kože.

B	GURNITE klip laganim i postojanim pritiskom dok ne osjetite ili čujete „škljocaj”. Gurajte sve do kraja uz škljocanje.



Važno je gurati do kraja uz škljocanje kako biste primijenili cijelu dozu.

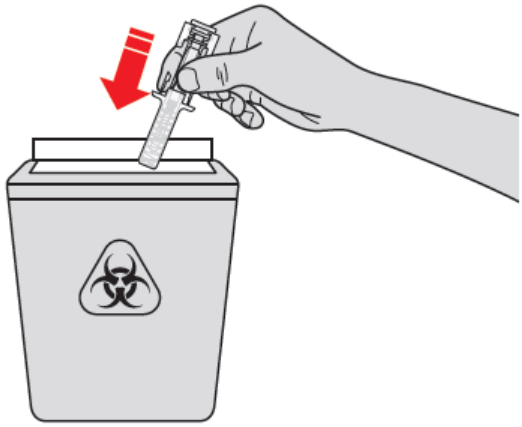
C	OTPUSTITE palac. Zatim PODIGNITE štrcaljku s kože.



Nakon što otpustite klip, sigurnosni štitnik napunjene štrcaljke pokrit će iglu za injekciju.

× **Nemojte** vraćati crni zatvarač za iglu natrag na upotrijebljene napunjene štrcaljke.

Korak 4: **Završni korak**	
A	Bacite iskorištenu napunjenu štrcaljku i drugi pribor u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.



Lijekove treba baciti u skladu s lokalnim zahtjevima. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne trebate. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Čuvajte štrcaljku i spremnik za odlaganje oštrih predmeta izvan pogleda i dohvata djece.

- × **Nemojte** ponovno upotrijebiti iskorištenu štrcaljku.
- × **Nemojte** reciklirati iskorištene štrcaljke ili ih baciti u kućni otpad.

B	Pregledajte mjesto injiciranja.

Ako ima krvi, pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze na mjesto injiciranja. **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.
Upotrijebite flaster ako je potrebno.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Bildyos 60 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 primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- 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 ili ljekarnika. 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 Bildyos.

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Bildyos i za što se koristi

Što je Bildyos i kako djeluje

Bildyos sadrži denosumab, bjelančevinu (monoklonsko protutijelo) koja sprječava djelovanje jedne druge bjelančevine kako bi se liječio gubitak koštane mase i osteoporoza. Liječenje lijekom Bildyos čini kosti jačima i manje lomljivima.

Kost je živo tkivo i stalno se obnavlja. Estrogen pomaže da kosti ostanu zdrave. Nakon menopauze razina estrogena pada što može uzrokovati da kosti postanu tanke i krhke. Ovo može na kraju voditi do stanja zvanog osteoporoza. Osteoporoza se može javiti i kod muškaraca zbog niza uzroka koji uključuju starenje i/ili nisku razinu muškog hormona, testosterona. Može se javiti i kod bolesnika koji primaju glukokortikoide. Mnogi bolesnici s osteoporozom nemaju simptoma, ali su također pod rizikom od prijeloma kostiju, posebice kralježnice, kukova i ručnog zgloba.

Operacija ili lijekovi koji sprečavaju proizvodnju estrogena ili testosterona, a koriste se u terapiji bolesnika s rakom dojke ili prostate, mogu također uzrokovati gubitak koštane mase. Kosti postanu slabije i lakše pucaju.

Za što se Bildyos koristi

Bildyos se koristi u liječenju:
- Osteoporoze u žena nakon menopauze (postmenopauza) i muškaraca koji imaju povećani rizik od prijeloma kosti, smanjujući rizik od prijeloma kralježaka, kuka te nevertebralnih prijeloma.
- Gubitka koštane mase koji je rezultat smanjenja količine hormona (testosteron) koje je uzrokovano operacijom ili terapijom lijekovima u bolesnika s rakom prostate.

- Gubitka koštane mase koji je rezultat dugotrajnog liječenja glukokortikoidima u bolesnika koji imaju povećani rizik od fraktura.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Bildyos

Nemojte primjenjivati lijek Bildyos
- ako imate niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija).
- ako ste alergični na denosumab ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Bildyos.

Tijekom liječenja lijekom Bildyos može Vam se pojaviti kožna infekcija sa simptomima kao što su natečeno područje s crvenom kožom, najčešće u području donjeg dijela noge, koje se čini vruće i osjetljivo (celulitis) i možda sa simptomima vrućice. Odmah se javite Vašem liječniku ako se pojavi bilo koji od ovih simptoma.

Tijekom liječenja lijekom Bildyos biste također trebali uzimati dodatke kalcija i vitamina D. Vaš liječnik će razgovarati o tome s Vama.

Tijekom liječenja lijekom Bildyos možete imati niske razine kalcija u krvi. Molimo, odmah recite liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: spazme, trzanje ili grčeve u mišićima i/ili obamrlost ili trnce u prstima, nožnim prstima ili oko usta, i/ili napadaje, smetenost ili gubitak svijesti.

Prijavljeni su rijetki slučajevi izrazito niskih razina kalcija u krvi koji su doveli do hospitalizacije, pa čak i do reakcija opasnih po život. Razine kalcija u Vašoj krvi provjeravat će se (krvnim pretragama) prije svake doze, a u bolesnika predisponiranih za hipokalcijemiju još dodatno unutar dva tjedna nakon početne doze.

Recite liječniku ako imate ili ste ikada imali ozbiljnih problema s bubrezima, zatajenje bubrega ili ste trebali dijalizu ili da uzimate lijekove zvane glukokortikoidi (poput prednizolona ili deksametazona), što može povećati Vaš rizik od niske razine kalcija u krvi ako ne uzimate dodatke kalcija.

<u>Problemi s usnom šupljinom, zubima ili čeljusti</u>

Nuspojava zvana osteonekroza čeljusti (oštećenje kosti čeljusti) je rijetko prijavljivana (može se pojaviti u do 1 na 1000 osoba) u bolesnika koji primaju denosumab za osteoporozu. Rizik od osteonekroze čeljusti povećava se u bolesnika koji se liječe dugoročno (može se pojaviti u do 1 na 200 osoba ako se liječe 10 godina). Osteonekroza čeljusti može se javiti i 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, poduzmite sljedeće mjere opreza:

Prije početka liječenja, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru (zdravstvenog radnika) ako:

- imate probleme sa usnom šupljinom ili zubima poput lošeg zdravlja zubi, bolesti desni ili planirano vađenje zuba.
- nemate redovite stomatološke preglede ili niste dugo vremena obavili stomatološki pregled.
- ste pušač (jer to može povećati rizik od problema sa zubima).
- ste ranije liječeni bisfosfonatima (koriste se za liječenje ili sprječavanje bolesti kostiju).
- uzimate lijekove zvane kortikosteroidi (poput prednizolona ili deksametazona).
- imate rak.

Vaš liječnik može zatražiti da obavite stomatološki pregled prije nego započnete liječenje s lijekom Bildyos. Tijekom liječenja trebate održavati dobru oralnu higijenu i odlaziti na redovite stomatološke preglede. Ako nosite zubnu protezu trebate biti sigurni da pravilno prianja. Ako ste u tijeku

stomatološkog liječenja ili ćete biti podvrgnuti stomatološkom kirurškom zahvatu (npr. vađenje zuba), obavijestite Vašeg liječnika o stomatološkom liječenju i recite Vašem stomatologu da se liječite lijekom Bildyos.

Obratite se odmah Vašem liječniku ili stomatologu ako imate bilo kakvih problema s Vašim ustima ili zubima kao što su klimanje zubi, bol ili otekline, ili nezarastanje rana ili iscjedak, jer to mogu biti znakovi osteonekroze čeljusti.

Neuobičajeni prijelomi bedrene kosti

U nekih osoba pojavili su se neuobičajeni prijelomi bedrene kosti tijekom liječenja denosumabom. Javite se svojem liječniku ako osjetite novu ili neobičnu bol u kuku, preponi ili bedru.

Djeca i adolescenti

Bildyos se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Bildyos

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. Posebno je važno da obavijestite liječnika ako se liječite s drugim lijekom koji sadrži denosumab.

Ne smijete uzimati lijek Bildyos zajedno s drugim lijekom koji sadrži denosumab.

Trudnoća i dojenje

Denosumab nije ispitivan na trudnicama. Važno je da obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete. Ne preporučuje se korištenje lijeka Bildyos u trudnoći. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Bildyos i još najmanje 5 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Bildyos.

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

Nije poznato izlučuje li se denosumab u majčino mlijeko. Važno je da kažete Vašem liječniku ako dojite ili planirate dojiti. Tada će Vam liječnik pomoći odlučiti trebate li prestati dojiti ili prestati uzimati lijek Bildyos, uzimajući u obzir koristi dojenja za dijete i koristi lijeka Bildyos za majku.

Ako dojite tijekom liječenja lijekom Bildyos, molimo Vas obavijestite Vašeg liječnika o tome.

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Bildyos sadrži sorbitol i polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola i 0,1 mg polisorbata 20 u jednom ml otopine. Polisorbati mogu izazvati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako ste alergični.

Bildyos sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 60 mg, tj. sadrži zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati lijek Bildyos

Preporučena doza je jedna bočica od 60 mg, a primjenjuje se kao jedna injekcija pod kožu (supkutano) jedanput svakih 6 mjeseci. Bildyos će se injicirati u Vaše bedro, trbuh ili nadlakticu. Upitajte svog liječnika za datum sljedeće moguće injekcije.

Tijekom liječenja lijekom Bildyos biste također trebali uzimati dodatke kalcija i vitamina D. Vaš liječnik će razgovarati o tome s Vama.

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

Ne tresite.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Bildyos

Ako ste propustili dozu lijeka Bildyos, injekciju treba primiti što je prije moguće. Nakon toga, injekcije treba planirati svakih šest mjeseci od datuma zadnje injekcije.

Ako prestanete primjenjivati lijek Bildyos

Kako biste dobili najviše koristi od svoje terapije za smanjenje rizika od prijeloma, važno je da koristite lijek Bildyos toliko dugo koliko Vam je liječnik propisao. Nemojte prekinuti terapiju prije nego što razgovarate s Vašim liječnikom.

4. Moguće nuspojave

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

Manje često, bolesnici koji primaju lijek Bildyos mogu razviti kožne infekcije (najčešće celulitis). **Molimo da odmah obavijestite svog liječnika** ako se pojave bilo koji od ovih simptoma dok ste na terapiji lijekom Bildyos: natečeno, crveno područje kože, najčešće u donjem dijelu noge, koje je vruće i osjetljivo, uz moguće simptome vrućice.

Rijetko, bolesnici koji primaju lijek Bildyos mogu razviti bol u ustima i/ili čeljusti, oticanje ili rane koje ne cijele u ustima ili čeljusti, iscjedak, utrnulost ili osjećaj težine u čeljusti, ili gubitak zuba. Ovo može biti znak oštećenja kosti u čeljusti (osteonekroza). Ako osjetite takve simptome tijekom liječenja lijekom Bildyos ili nakon prestanka liječenja, **odmah recite svom liječniku ili stomatologu.**

Rijetko, bolesnici koji primaju lijek Bildyos mogu imati niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija); izrazito niske razine kalcija u krvi mogu dovesti do hospitalizacije i čak biti opasne po život. Simptomi uključuju spazme, trzaje ili grčeve u mišićima i/ili utrnulost ili trnce u prstima, nožnim prstima ili oko usta, i/ili napadaje, smetenost ili gubitak svijesti. Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **recite odmah svom liječniku.** Niska razina kalcija u krvi može također dovesti do promjene u srčanom ritmu koja se zove produženje QT intervala i može se uočiti na elektrokardiogramu (EKG).

Rijetko, u bolesnika koji primaju lijek Bildyos mogu se pojaviti neuobičajeni prijelomi bedrene kosti. **Javite se svom liječniku** ako osjetite novu ili neobičnu bol u kuku, preponi ili bedru jer to može biti rani znak mogućeg prijeloma bedrene kosti.

Rijetko, u bolesnika koji primaju lijek Bildyos mogu se pojaviti alergijske reakcije. Simptomi uključuju oticanje lica, usana, jezika, grla ili drugih dijelova tijela; osip, svrbež ili urtike na koži, piskanje ili otežano disanje. **Molimo obavijestite svog liječnika** ako se pojave bilo koji od ovih simptoma dok ste na terapiji lijekom Bildyos.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba):

- bol u kostima, zglobovima i/ili mišićima koja je ponekad teška,
- bol u ruci ili nozi (bol u udovima).

Česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba):

- bolno mokrenje, često mokrenje, krv u urinu, nemogućnost zadržavanja urina,
- infekcije gornjeg dišnog sustava,
- bol, trnci ili utrnulost koja se širi niz nogu (išijas),
- zatvor,
- nelagoda u trbuhu,
- osip,
- promjene na koži sa svrbežom, crvenilom i/ili suhoćom (ekcem),
- gubitak kose (alopecija)

Manje česte nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba):

- vrućica, povraćanje i bol u trbuhu te nelagoda u trbuhu (divertikulitis),
- infekcija uha,
- osip koji se može pojaviti na koži ili rane u ustima (izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom).

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se pojaviti u do 1 na 10 000 osoba):

- alergijska reakcija koja može oštetiti krvne žile uglavnom u koži (npr. ljubičaste ili smećkasto-crvene mrlje, urtike ili rane na koži) (hipersenzitivni vaskulitis).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- obratite se svom 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 ili ljekarnika. 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 Bildyos

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 dostigla sobnu temperaturu (do 25 °C). Ovo će injekciju učiniti ugodnijom. Nakon što je bočica ostavljena da dostigne sobnu temperaturu (do 25 °C), 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 Bildyos sadrži

- Djelatna tvar je denosumab. Jedna bočica od 1 ml sadrži 60 mg denosumaba (60 mg/ml).
- Drugi sastojci su ledena acetatna kiselina, natrijev hidroksid, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432) i voda za injekcije.

Kako Bildyos izgleda i sadržaj pakiranja

Bildyos je otopina za injekciju (injekcija).

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

Jedno pakiranje sadrži jednu bočicu za jednokratnu uporabu.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog 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

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

Eesti
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

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

Irska
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

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

Nederland
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

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

Polska
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

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

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 web stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

- Otopinu lijeka Bildyos treba vizualno pregledati prije primjene. Otopina može sadržavati prozirne do bijele proteinske čestice u tragovima. Nemojte injicirati otopinu ako je zamućena ili je promijenila boju.
- Ne tresite.
- Kako biste izbjegli nelagodu na mjestu injekcije, prije injiciranja dozvolite da bočica postigne sobnu temperaturu (do 25 °C) te injicirajte polagano.
- Injicirajte cijeli sadržaj bočice.
- Za primjenu denosumaba preporučuje se igla promjera 27 G.
- U bočicu se ne smije ponovno uvoditi igla.

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