PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj lijek podliježe dodatnom praćenju. To će omogućiti brzu identifikaciju novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu. Pogledajte odjeljak 4.8 kako prijaviti nuspojave.

1. NAZIV LIJEKA

Evfraxy 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola u jednom ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra do blago zamućena, bezbojna do blijedo žuta otopina.

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 Evfraxy 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, Evfraxy 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 primijenjeno kao u obliku jednae supkutanae injekcijae u bedro, trbuh ili nadlakticu jedanputjednom u svakih 6 mjeseci.

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

Bolesnicima koji su liječeni lijekom Evfraxy 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 uNe postoje podaci o bolesnikaicima s dugotrajnom sistemskomsustavnom 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
Evfraxy 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.

Injekcije bi trebala davati osoba primjereno obučena za davanje injekcija.

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

Odgovarajući 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.

U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teške simptomatske hipokalcijemije (uključujući smrtne slučajeve) (vidjeti dio 4.8), s tim da je do većine slučajeva došlo u prvim tjednima liječenja, ali može nastupiti 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 prijavljen u rijetkim slučajevima u bolesnika koji su primali lijek 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 kod 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 dentalnebolesti, invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba).

Sve bolesnike za vrijeme terapije denosumabom 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 invazivne stomatološke zahvate treba provesti tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavatiih 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 prijavljene 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 kod bolesnika s određenim komorbiditetnim stanjima (npr. nedostatak vitamina D, reumatoidni artritis, hipofosfatazija) i uz upotrebu određenih lijekova (npr. bisfosfonati, glukokortikoidi, inhibitori protonske pumpe). Ti su se događaji također pojavili bez terapije za liječenje poremećaja koštane resorpcije. Slične frakture zabilježene u kombinaciji s bisfosfonatima često su bile obostrane. Stoga se u bolesnika liječenih denosumabom koji su zadobili frakturu tijela femoralne kosti treba pregledati i nasuprotni femur. Prekid liječenja lijekom Evfraxy kod bolesnika za koje se sumnja da imaju atipičnu femoralnu frakturu treba razmotriti na temelju individualne procjene koristi i rizika za svakog bolesnika. Tijekom liječenja lijekom Evfraxy 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 Evfraxy 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
Evfraxy 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 0,1 mg polisorbata 20 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 60 mg/ml, što odgovara 0,1 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

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 koji se metaboliziraju putem CYP3A4.

Ne postoje klinički podaci o istodobnoj 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 Evfraxy u trudnica niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene je potrebno savjetovati da ne zatrudne za vrijeme liječenja i barem 5 mjeseci po završetku liječenja lijekom Evfraxy. Bilo koji učinak lijeka Evfraxy 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 u ljudi. Ispitivanja na genetički izmijenjenom soju miševa kojima je RANKL (engl. *receptor activator of nuclear factor ligand*, RANKL) isključen uklanjanjem gena („*knockout*" soj 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). Odluku o suzdržavanju od dojenja ili suzdržavanju od terapije lijekom Evfraxy treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za novorođenče/dojenče te korist terapije lijekom Evfraxy za ženu.

Plodnost

Ne postoje podaci o učinku denosumaba na plodnost kod ljudi. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Evfraxy 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 bolesnika od deset) 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 i < 1/10), manje česte (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetke (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetke (< 1/10 000) i nepoznate (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog grupiranja po učestalosti i klasifikaciji organskog 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 organskog sustava	Kategorija učestalosti	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Često	Infekcija mokraćnog sustava
	Često	Infekcija gornjeg dišnog sustava
	Manje često	Divertikulitis[1]
	Manje često	Celulitis[1]
	Manje često	Infekcija uha
Poremećaji imunološkogsustava	Rijetko	Preosjetljivost na lijek[1]
	Rijetko	Anafilaktička reakcija[1]
Poremećaji metabolizma i prehrane	Rijetko	Hipokalcijemija[1]
Poremećaji živčanog sustava	Često	Išijas
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Konstipacija
	Često	Nelagoda u abdomenu
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Osip
	Često	Ekcem
	Često	Alopecija
	Manje često	Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom[1]
	Vrlo rijetko	Hipersenzitivni vaskulitis
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Vrlo često	Bol u ekstremitetima
	Vrlo često	Mišićno-koštana bol[1]
	Rijetko	Osteonekroza čeljusti[1]
	Rijetko	Atipične frakture femura[1]
	Nepoznato	Osteonekroza vanjskog slušnog kanala[2]

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

U objedinjenoj 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 objedinjenu 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 prijavljeno 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 prijavljene 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 prijavljene kao teške nuspojave u sličnoj mjeri i za skupine koje su primale placebo (0,6%, 5 od 845) i za skupine koje su primale lijek denosumab (0,6%, 5 od 860).

Osteonekroza čeljusti
ONČ je rijetko prijavljivana, 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 također je procijenjen u retrospektivnom kohortnom ispitivanju na 76 192 žena u postmenopauzi koje su netom počele s liječenjem lijekom Prolia. 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 do 3 godine te 0,51% (CI od 95%: 0,39, 0,65) među bolesnicima koji su koristili denosumab tijekom praćenja do 5 godina.

Atipične frakture femura
U programu kliničkih ispitivanja osteoporoze atipične frakture femura rijetko su prijavljene 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 (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) (1,2% denosumab, 0% placebo). Incidencija divertikulitisa je bila usporediva uterapijskim 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 prijavljeni su rijetki slučajevi preosjetljivosti povezani s lijekom, uključujući osip, urtikariju, oticanje lica, eritem i anafilaktičke reakcije.

Mišićno-koštana bol
Mišićno-koštana bol, uključujući i teške slučajeve, prijavljena 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.

<u>Ostale posebne populacije</u>
Pedijatrijska populacija

Evfraxy 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. Odgovarajući 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

Evfraxy je biosličan lijek. Detaljne informacije dostupne su na mrežnoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Denosumab je 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 lijeka denosumaba na preoblikovanje kostiju jednom nakon smanjenja vrijednosti razina u serumu. Ti su učinci bili zadržani s kontinuiranom terapijom. Markeri pregradnjekosti 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

Antitijela protiv denosumaba mogu se razviti tijekom liječenja denosumabom. Nije uočena očita povezanost razvoja protutijela s farmakokinetikom, kliničkim odgovorom ili nuspojavama.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena u postmenopauzi s osteoporozom

Djelotvornost i sigurnost denosumaba primjenjivanog jedanput svakih šest mjeseci tijekom razdoblja od tri godine ispitane su u žena u postmenopauzi (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 svakodnevno primale dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 400 IU).

Učinci na frakture kralježaka
Denosumab je značajno smanjila 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 smanjenjerizika (%) (95% CI)	Relativnosmanjenje 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 godina	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 godina	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 frakturama (%)[+]		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 nevertebralnafraktura[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 kliničkim mjestima mjerenja 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 primijenjen 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 u dozi od 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 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>

Djelotvornost i sigurnost denosumaba primjenjivanog jedanput svakih šest mjeseci tijekomrazdoblja od jedne godine ispitane su u 242 muškarca u dobi od 31-84 godine. Iz ovog ispitivanja isključeni su ispitanici s procijenjenom brzinom glomerularne filtracije (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 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 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 podispitivanju 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 denosumaba primjenjivanog jedanput svakih 6 mjeseci tijekom 3 godine ispitane su u muškaraca s histološki potvrđenim nemetastazirajućim rakom prostate koji su primali ADT (1468 muškaraca u dobi 48 – 97 godina) i koji su imali povećan rizik od fraktura (definirano kao > 70 godina, ili < 70 godina s T-vrijednostima BMD 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 jedanput svakih 6 mjeseci tijekom 2 godine ispitane 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 djelotvornosti bila je promjena BMD-a lumbalne kralježnice u postotcima, djelotvornost s obzirom na frakture nije procjenjivana. Na svim kliničkim mjestima mjerenja, 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 primjene denosumaba ispitane su u 795 bolesnika (70% žena i 30% muškaraca) u dobi od 20 do 94 godine koji su liječeni s ≥ 7,5 mg peroralnog 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 jedanput svakih 6 mjeseci ili 5 mg peroralnog risedronata jedanput dnevno (aktivna kontrola) tijekom 2 godine. Bolesnici su svakodnevno 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 je više 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 je više 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 je imao značajno veću srednju vrijednost povećanja 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 u dozi od 1 mg/kg, sve 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 dobivene metodom najmanjih kvadrata (engl. *least squares*, LS) (standardna pogreška, SE) od početne vrijednosti za Z-vrijednost BMD 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 svaka3 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 Evfraxy ne smije koristiti u navedenoj indikaciji.
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitavanja 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 (engl. *area under the curve*, AUC) bila je 78%, u usporedbi s intravenskom primjenom iste razine 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 je sastavljen isključivo od aminokiselina i ugljikohidrata kao prirodni imunoglobulin tenije 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). Šest mjeseci nakon primjene doze, 53% bolesnika nije imalo mjerljive količine denosumaba.

Nakon višekratne supkutane primjene lijeka u dozi od 60 mg jedanput svakih 6 mjeseci nije zabilježeno nakupljanje ili promjena farmakokinetike denosumaba tijekom vremena. 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, monoklonska protutijela se ne eliminiraju putem jetrenih metaboličkih mehanizama. Ne očekuje se da oštećenje funkcije jetre utječe na farmakokinetiku denosumaba.

Pedijatrijska populacija

Evfraxy 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 primijećeno je da su srednje vrijednosti najniže koncentracije (engl. *trough*) denosumaba u serumu bile više za djecu u dobi od 11 do 17 godina, dok su djeca u dobi od 2 do 6 godina imala najniže srednje vrijednosti najniže koncentracije.

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 nekliničkim ispitivanjima na *knockout* soju miševa kojima nedostaje RANK ili RANKL u fetusa su zabilježene smetnje u formiranju limfnih čvorova. U *knockout* soju 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) nijepokazana 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 nijesigurna). Nije bilo dokaza za štetnost po majku prije poroda. Nuspojave u majke pojavile su se rijetkotijekom poroda. Razvoj majčinih mliječnih žlijezda bio je normalan.

U nekliničkim 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 liječeni 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 terapije denosumabom) 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 acetat trihidrat
natrijev hidroksid
sorbitol
polisorbat 20
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Nakon vađenja iz hladnjaka, lijek Evfraxy može se čuvati u originalnom spremniku na sobnoj temperaturi (do najviše 25 °C) najduže 30 dana. Evfraxy 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.
Spremnik čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedan ml otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu upotrebu od stakla tipa I s iglom od nehrđajućeg čelika (29 G × ½ inča), sa štitnikom za iglu i gumenim čepom klipa (brombutil guma obložena slojem fluoropolimera).

Veličina pakiranja s jednom napunjenom štrcaljkom, u blister pakiranju (napunjena štrcaljka sa štitnikom za iglu)

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

- Otopinu treba pregledati prije primjene. Nemojte injicirati otopinu ako sadrži čestice ili 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.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, Dublin,
Ireland, D13 R20R

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

EU/1/25/1946/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. lipnja 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU IPRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZASTAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU IUČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) BIOLOŠKE(IH) DJELATNE(IH) TVARI I PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača biološke(ih) djelatne(ih) tvari

Biocon Biologics Limited
Block No, B1, B2, B3, B5, Q13 of Q1 and W20 & Unit S18, 1st Floor, Block B4,
Special Economic Zone, Plot No. 2, 3, 4 & 5, Phase IV
Bommasandra - Jigani Link Road, Bommasandra, Bengaluru - 560099
India (IND)

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, Dublin,
Ireland, D13 R20R

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 koristi i rizika, 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 S NAPUNJENOM ŠTRCALJKOM

1. NAZIV LIJEKA

Evfraxy 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

Ledena acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, natrijev hidroksid, sorbitol, polisorbat 20, 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

Za supkutanu primjenu.
Važno: pročitajte uputu o lijeku prije rukovanja napunjenom štrcaljkom.
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.
Spremnik 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

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, Dublin,
Ireland, D13 R20R

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

EU/1/25/1946/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Evfraxy

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 BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

Evfraxy 60 mg otopina za injekciju
denosumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

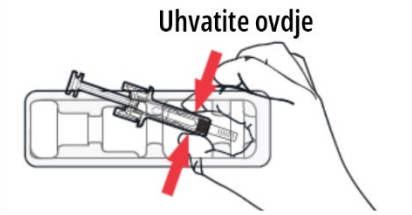
3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



Za supkutanu primjenu

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NA NAPUNJENOJ ŠTRCALJKI SA ŠTITNIKA ZA IGLU (U BLISTERU)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Evfraxy 60 mg otopina za injekciju
denosumab
Za supkutanu primjenu.

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)

Evfraxy 60 mg injekcija
denosumab

s.c.

Sljedeća injekcija za 6 mjeseci:

Koristite lijek Evfraxy onoliko dugo koliko Vam je liječnik propisao

Biosimilar Collaborations Ireland Limited

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Evfraxy 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Denosumab

▼Ovaj lijek podliježe daljnjem praćenju. To će omogućiti brzo dobivanje novih sigurnosnih informacija. Možete pomoći prijavom svih nuspojava koje dobijete. Informacije o tome kako prijaviti nuspojave nalaze se na kraju odjeljka 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vamavažne 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 Evfraxy.

Što se nalazi u ovoj uputi

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

1. Što je Evfraxy i za što se koristi

Što je Evfraxy i kako djeluje
Evfraxy sadrži denosumab, bjelančevinu (monoklonsko protutijelo) koja sprječava djelovanje jedne druge bjelančevine kako bi se liječio gubitak koštane mase i osteoporoza. Liječenje lijekom Evfraxy činikosti 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 Evfraxy koristi

Evfraxy se koristi u liječenju:
- osteoporoze u žena nakon menopauze (postmenopauza) i muškaraca koji imaju povećani rizikod 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 Evfraxy

Nemojte primjenjivati lijek Evfraxy
- 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

Razgovarajte s svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego počnete primjenjivati lijek Evfraxy.

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

Tijekom liječenja lijekom Evfraxy 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.

Obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikada imali ozbiljnih problema s bubrezima, zatajenje bubrega ili stetrebali 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 (ONČ) (oštećenje kosti čeljusti) je rijetko prijavljivana (može se pojaviti u do 1 na 1000 osoba) u bolesnika koji primaju lijek denosumab za osteoporozu. Rizik od ONČ-a povećava se u bolesnika koji se liječe dugoročno (može se pojaviti u do 1 na 200 osoba ako se liječe 10 godina). ONČ se također može javiti nakon prestanka liječenja. Važno je pokušati spriječiti razvoj ONČ-a jer to može biti bolno stanje koje je teško liječiti. Kako bi se smanjio rizik od razvoja ONČ-a, 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 Evfraxy.

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 Evfraxy.

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 ONČ-a.

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

Djeca i adolescenti

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

Drugi lijekovi i Evfraxy

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 Evfraxy zajedno s drugim lijekom koji sadrži denosumab.

Trudnoća i dojenje

Evfraxy nije ispitivana 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 Evfraxy u trudnoći. Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom Evfraxy i najmanje 5 mjeseci nakon prestanka liječenja lijekom Evfraxy.

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

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

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

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

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Evfraxy sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 47 mg sorbitola u jednom ml otopine.

Evfraxy sadrži natrij

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

Evfraxy sadrži polisorbat 20

Ovaj lijek sadrži 0,1 mg polisorbata 20 u jednoj napunjenoj štrcaljki od 60 mg/mL, što odgovara 0,1 mg/mL. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate

3. Kako primjenjivati lijek Evfraxy

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

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

Vaš liječnik može odlučiti da je bolje da Vi ili Vaš njegovatelj dajete injekcije lijeka Evfraxy. Vaš će liječnik ili pružatelj zdravstvene skrbi pokazati Vama ili Vašem njegovatelju kako primjenjivati lijek Evfraxy. Za upute kako injicirati lijek Evfraxy, molimo pročitajte dio na kraju ove upute.

Ne tresite.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Evfraxy

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

Ako prestanete primjenjivati lijek Evfraxy

Kako biste dobili najviše koristi od svoje terapije za smanjenje rizika od prijeloma, važno je da koristite lijek Evfraxy toliko dugo koliko Vam je liječnik propisao. Nemojte prekinuti terapiju prije negošto 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 Evfraxy mogu razviti kožne infekcije (najčešće celulitis). **Molimo da odmah obavijestite Vašeg liječnika** ako se pojave bilo koji od ovih simptoma dok ste na terapiji lijekom Evfraxy: natečeno, crveno područje kože, najčešće u donjem dijelu noge, koje je vruće iosjetljivo, uz moguće simptome vrućice.

Rijetko, bolesnici koji primaju lijek Evfraxy 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 Evfraxy ili nakon prestanka liječenja, **odmah obavijestite svog liječnika ili stomatologa.**

Rijetko, bolesnici koji primaju lijek Evfraxy mogu imati niske razine kalcija u krvi (hipokalcijemija); jako niske razine kalcija u krvi mogu dovesti do hospitalizacije i mogu 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 Evfraxy mogu se pojaviti neuobičajeni prijelomi bedrene kosti. **Obavijestite svog liječnika** 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 Evfraxy 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 stena terapiji lijekom Evfraxy.

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 dlaka (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, koprivnjača ili rane na koži) (hipersenzitivni vaskulitis).

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

- obratite se Vašem liječniku ako imate bol u uhu, iscjedak iz uha i/ili infekciju uha. To mogu biti znakovi oštećenja kosti u uhu.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika 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 Evfraxy

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.
Spremnik čuvati 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. Jednom kada je napunjena štrcaljka ostavljena kako bi dostigla 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 Evfraxy sadrži
- Djelatna tvar je denosumab. Jedna napunjena štrcaljka od 1 ml sadrži 60 mg denosumaba(60 mg/ml).
- Pomoćne tvari su ledena acetatna kiselina, natrijev acetat trihidrat, natrijev hidroksid, sorbitol, polisorbat 20 ivoda za injekcije.

Kako Evfraxy izgleda i sadržaj pakiranja

Evfraxy je bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta otopina za injekciju koja se isporučuje u napunjenoj štrcaljki spremnoj za upotrebu.

Jedno pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku sa štitnikom za iglu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Unit 35/36, Grange Parade,
Baldoyle Industrial Estate,
Dublin 13, Dublin,
Ireland, D13 R20R

Proizvođač

Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Block B, The Crescent Building,
Santry, Demesne,
Dublin, D09 C6X, Ireland

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

België/Belgique/Belgien
Biocon Biologics Belgium BV
Tél/Tel: 0080008250910

Lietuva
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

България
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Тел: 0080008250910

Luxembourg/Luxemburg
Biocon Biologics France S.A.S
Tél/Tel: 0080008250910
(Belgique/Belgien)

Česká republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Magyarország
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Danmark
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: 0080008250910

Malta
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel.: 0080008250910

Deutschland
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Eesti
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Ελλάδα
Biocon Biologics Greece ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ I.K.E
Τηλ.: 0080008250910

España
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

France
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Hrvatska
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Ireland
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 1800 777 794

Ísland
Biocon Biologics Finland OY
Sími: +345 800 4316

Italia
Biocon Biologics Spain S.L**.**
Tel: 0080008250910

Κύπρος
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Τηλ: 0080008250910

Latvija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Nederland
Biocon Biologics France S.A.S
Tel: 0080008250910

Norge
Biocon Biologics Finland OY
Tlf: +47 800 62 671

Österreich
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Polska
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Portugal
Biocon Biologics Spain S.L.
Tel: 0080008250910

România
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenija
Biosimilar Collaborations Ireland Limited
Tel: 0080008250910

Slovenská republika
Biocon Biologics Germany GmbH
Tel: 0080008250910

Suomi/Finland
Biocon Biologics Finland OY
Puh/Tel: 99980008250910

Sverige
Biocon Biologics Finland OY
Tel: 0080008250910

Ova uputa je zadnji puta revidirana u.

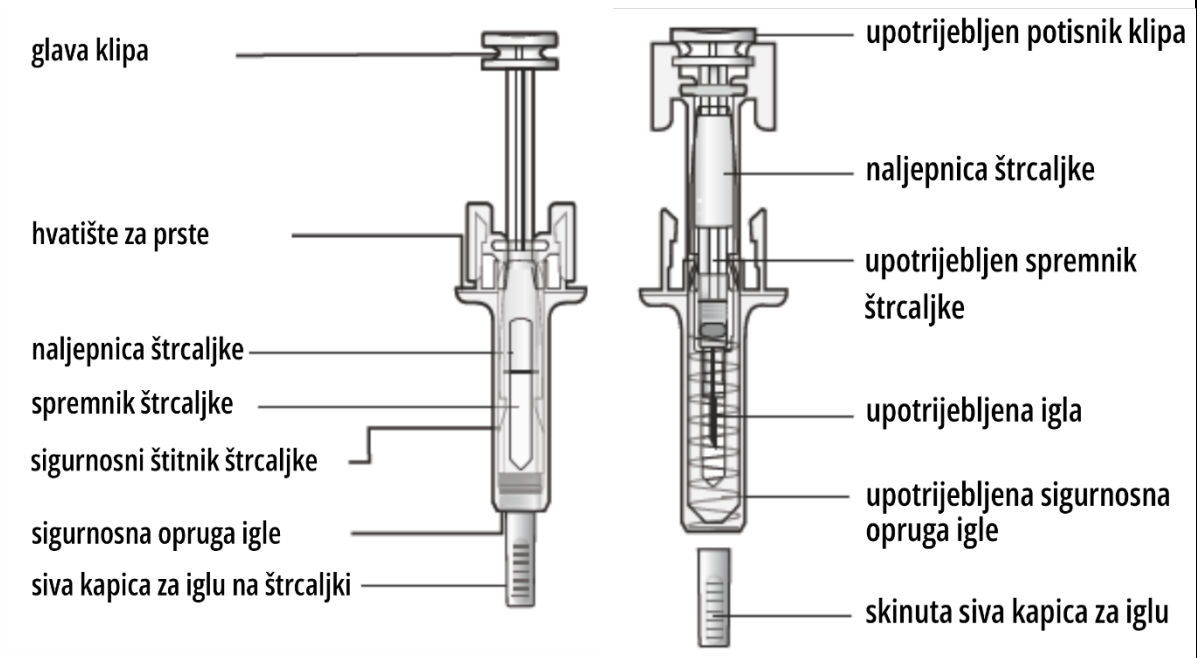
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije zalijekove: http://www.ema.europa.eu/

Upute za uporabu:

Priručnik o dijelovima

Prije uporabe	**Nakon uporabe**



Slika A

Važne informacije

Da biste saznali važne informacije o lijeku Evfraxy prije postupanja po ovim Uputama za uporabu pročitajte Informacije za bolesnika.

Prije uporabe Evfraxy napunjene štrcaljke s automatskim sigurnosnim štitnikom za iglu pročitajte sljedeće važne informacije:

- Važno je da si ne pokušavate sami dati injekciju ako Vas liječnik ili zdravstveni radnik nisu naučili kako se to radi.
- Napunjena štrcaljka ima sigurnosni štitnik za iglu koja će se aktivirati nakon davanja injekcije i pokriti iglu. Štitnik igle sprječava da se bilo tko tko rukuje napunjenom štrcaljkom nakon davanja injekcije ubode iglom.
- Uvjerite se da je i na kutiji i na naljepnici napunjene štrcaljke naveden naziv lijeka Evfraxy.
- Lijek Evfraxy daje se kao injekcija u tkivo ispod kože (potkožna injekcija).

X **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je kutija otvorena ili oštećena.

X **Nemojte** skidati sivu kapicu za iglu s napunjene štrcaljke dok si niste spremni dati injekciju.

X **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako Vam je ispala na tvrdu površinu. Uzmite novu napunjenu štrcaljku i obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku.

X **Nemojte** pokušavati aktivirati napunjenu štrcaljku prije davanja injekcije.

X **Nemojte** pokušavati skinuti prozirni sigurnosni štitnik štrcaljke s napunjene štrcaljke.

X **Nemojte** koristiti napunjenu štrcaljku ako je oštećena, prethodno aktivirana ili je skinut štitnik igle.

Ako imate bilo kakvih pitanja, obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku.

Čuvanje napunjene štrcaljke Evfraxy

- Lijek Evfraxy čuvajte u originalnoj kutiji u hladnjaku na 2 °C do 8 °C.
- **Nemojte** zamrzavati. Lijek Evfraxy prije primjene se može ostaviti u originalnom spremniku da postigne sobnu temperaturu (do najviše 25 °C).
- Nakon što se izvadi iz hladnjaka, lijek Evfraxy ne smije se izlagati temperaturi iznad 25 °C i mora se iskoristiti unutar 30 dana. Ako se ne iskoristi unutar 30 dana, lijek Evfraxy mora se baciti. Pogledajte **4. korak: Odlaganje iskorištenih napunjenih štrcaljki.**

1. korak: **Pripremite pribor**

- Odaberite čistu, dobro osvijetljenu i ravnu radnu površinu.
- Izvadite kutiju s napunjenom štrcaljkom iz hladnjaka i položite je na čistu radnu površinu.

Ostavite je na sobnoj temperaturi 30 minuta prije davanja injekcije.

- Izvadite podložak s napunjenom štrcaljkom iz kutije.
- Temeljito operite ruke sapunom i vodom.
- Pripremite pribor koji Vam je potreban za injekciju (nije isporučeno) **Slika B:**
  - alkoholni tupferi
  - pamučna vata ili jastučić gaze
  - flaster
  - spremnik za oštre predmete

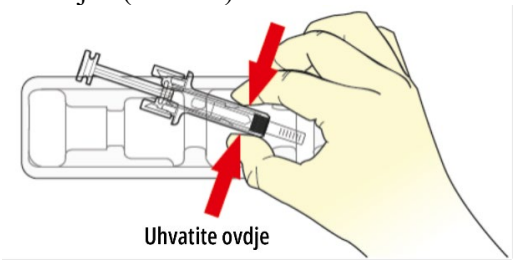
x **Nemojte** pokušavati ugrijati štrcaljku primjenom vanjskih izvora toplineo što je topla voda ili mikrovalna pećnica.
x **Nemojte** ostavljati napunjenu štrcaljku izloženu izravnoj sunčevoj svjetlosti.
x **Nemojte** tresti napunjenu štrcaljku.
• **Čuvajte napunjenu štrcaljku izvan pogleda i dohvata djece.**



Slika B

2. korak: **Pripremite se za injekciju**

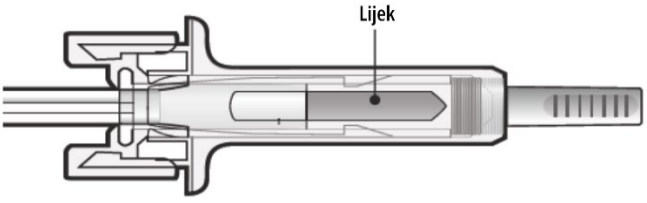
- Odlijepite pokrov s podloška. Da biste izvadili napunjenu štrcaljku iz podloška uhvatite je za sigurnosnu zaštitu napunjene štrcaljke (**Slika C**).



Slika C

Radi sigurnosti:
x **Nemojte** hvatati za klip.
x **Nemojte** hvatati za sivu kapicu za iglu.

- Pregledajte lijek i napunjenu štrcaljku (**Slika D**).



Slika D

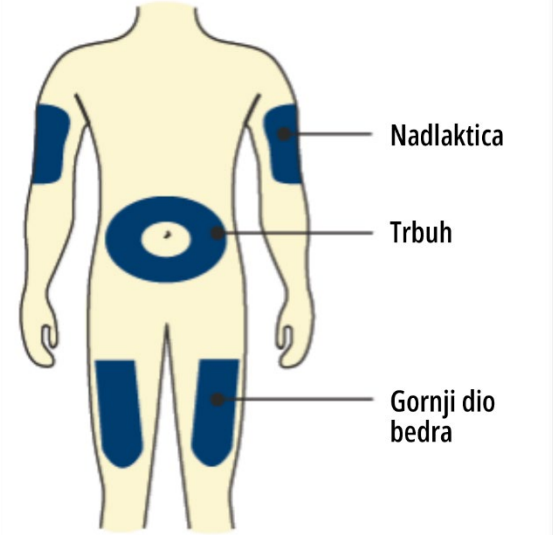
x Nemojte koristiti napunjenu štrcaljku:
• ako je lijek zamućen ili u njemu ima čestica. Otopina mora biti bistra do blago opalescentna, bezbojna do blijedo žuta;
• ako bilo koji dio izgleda napuknuto ili polomljeno;
• ako siva kapica za iglu nedostaje ili nije dobro pričvršćena;
• ako je prošao zadnji dan mjeseca navedenog kao rok valjanosti na naljepnici.

U bilo kojem od navedenih slučajeva, uzmite novu napunjenu štrcaljku i obratite se liječniku ili zdravstvenom radniku.

- Temeljito operite ruke. Pripremite i očistite mjesto primjene.

Mjesto primjene može biti (Slika E):
- Gornji dio bedra;
- Trbuh, osim u području od 5 cm oko pupka;

- Vanjsko područje nadlaktice (samo ako Vam netko drugi daje injekciju).



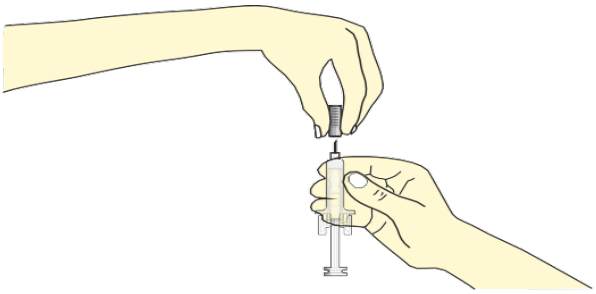
Slika E

Obrišite mjesto primjene alkoholnim tupferom. Pričekajte da se koža osuši.

- x **Nemojte** dirati mjesto primjene prije davanja injekcije.
- x **Nemojte** davati injekciju u područja na kojima je koža osjetljiva ili postoji modrica, crvena ili tvrda.

Izbjegavajte davanje injekcije u područja s ožiljcima i strijama.

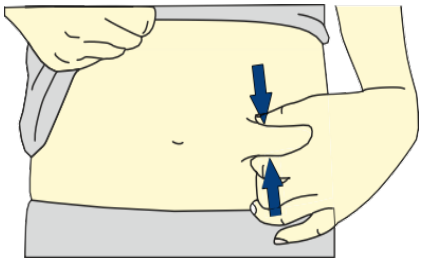
- Napunjenu štrcaljku držite za sigurnosni štitnik igle. Kad budete spremni, pažljivo skinite sivu kapicu za iglu povlačenjem ravno od tijela (**Slika F**).



Slika F

- x **Nemojte** odvijati niti savijati sivu kapicu za iglu.
- x **Nemojte** držati napunjenu štrcaljku za potisnik klipa**.**
- Sivu kapicu za iglu bacite

- Uštipnite mjesto primjene tako da površina bude čvrsta (**Slika G**).

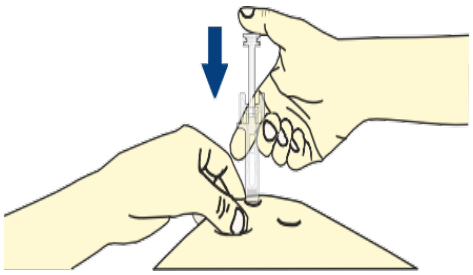


Slika G

Važno je da kožu držite uštipnutu tijekom davanja

3. korak: **ubrizgati**

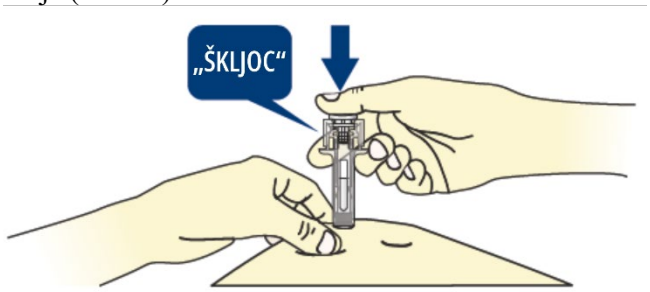
- uštipnutu. UVEDITE iglu kroz kožu (**Slika H**).



Slika H

x **Nemojte** dirati očišćeno područje kože

- Polako i jednolično PRITIŠĆITE klip sve dok ne osjetite ili ne čujete škljocaj. Stisnite do kraja, sve do škljocaja (**Slika I**).



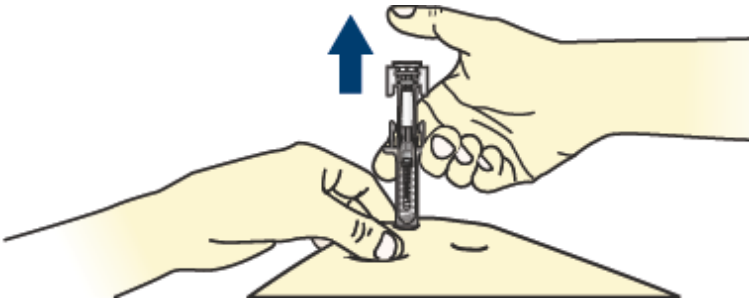
Slika I

! Da biste si dali punu dozu važno je da stisnete klip do kraja, sve do škljocaja.

- Kad se injekcijom da cijela doza, otpusti se sigurnosni štitnik igle. Možete učiniti bilo što od sljedećeg: (pogledajte **Sliku J**)
- Otpuštati klip dok cijela igla ne bude prekrivena i zatim je izvući iz mjesta primjene.

ili

- Nježno izvući iglu iz mjesta primjene te otpuštati klip dok cijelu iglu ne prekrije sigurnosni štitnik igle.



Slika J

Nakon otpuštanja klipa sigurnosni štitnik napunjene štrcaljke pokrit će iglu radi sigurnosti.

- Ako se sigurnosni štitnik igle ne aktivira ili se samo djelomično aktivira, bacite lijek (bez vraćanja kapice za iglu). Pogledajte „**4. korak: Odlaganje iskorištenih štrcaljki”.**

x **Nemojte** vraćati sivu kapicu za iglu natrag na iskorištene štrcaljke.

- Pregledajte mjesto primjene.
- Ako ima krvi, na mjesto primjene pritisnite pamučnu vatu ili jastučić gaze. **Nemojte** trljati mjesto primjene injekcije. Ako je potrebno, stavite flaster.

4. korak: **Odlaganje iskorištenih štrcaljki**

- Odložite iskorištenu štrcaljku i drugi korišten pribor u spremnik za oštre predmete (**Slika K**).



Slika K

Lijekove je potrebno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Iskorištene štrcaljke i spremnik za oštre predmete čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

- x **Nemojte** ponovno koristiti iskorištenu štrcaljku.
- x **Nemojte** odlagati štrcaljke u reciklažu niti ih bacati u kućni otpad.