

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bildyos 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Bildyos 60 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Bildyos 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze und Bildyos 60 mg Injektionslösung (Durchstechflasche)

Jede Fertigspritze/Durchstechflasche enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml).

Denosumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in einer Säugetierzelllinie (Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters) hergestellt wird.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol (E 420) und 0,1 mg Polysorbat 20 (E 432) in jedem ml der Lösung.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion).

Klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung, die Spuren von durchsichtigen bis weißen Proteinpartikeln enthalten kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit erhöhtem Frakturrisiko. Bei postmenopausalen Frauen vermindert Denosumab signifikant das Risiko für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen.

Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit Hormonablation bei Männern mit Prostatakarzinom mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1). Denosumab vermindert bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie signifikant das Risiko für vertebrale Frakturen.

Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glucocorticoid-Langzeittherapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg Denosumab. Diese wird einmal alle 6 Monate als einzelne subkutane Injektion in den Oberschenkel, die Bauchregion oder den Oberarm angewendet.

Zusätzlich müssen die Patienten angemessen mit Calcium und Vitamin D versorgt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die mit Bildyos behandelt werden, sollten die Packungsbeilage und die Patientenerinnerungskarte ausgehändigt bekommen.

Die optimale Gesamtdauer einer antiresorptiven Behandlung der Osteoporose (einschließlich Denosumab und Bisphosphonate) wurde nicht ermittelt. Die Notwendigkeit einer kontinuierlichen Behandlung sollte, basierend auf dem patientenindividuellen Nutzen und den möglichen Risiken von Denosumab, insbesondere nach 5 oder mehr Jahren der Anwendung, regelmäßig neu bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 4.4 für Empfehlungen bezüglich der Überwachung von Calcium).

Es liegen keine Daten für Patienten mit systemischer Glucocorticoid-Langzeittherapie und schwerer Nierenfunktionsstörung (glomeruläre Filtrationsrate, GFR < 30 ml/min) vor.

Leberfunktionsstörung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Denosumab wurden bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Denosumab darf bei Kindern und Jugendlichen im Alter von < 18 Jahren nicht angewendet werden, aufgrund von Sicherheitsbedenken hinsichtlich schwerer Hyperkalzämie und aufgrund einer möglichen Inhibition des Knochenwachstums und des Zahndurchbruches (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Zurzeit vorliegende Daten für Kinder im Alter von 2 bis 17 Jahren werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben.

Art der Anwendung

Zur subkutanen Anwendung.

Die Bildyos 60 mg/ml Lösung in einer Fertigspritze:

Die Verabreichung mittels der 60-mg/ml-Fertigspritze kann durch einen Patienten oder eine Betreuungsperson erfolgen, der oder die von medizinischem Fachpersonal in Injektionstechniken geschult wurde. Die erste Selbstverabreichung mit der Bildyos Fertigspritze sollte von medizinischem Fachpersonal überwacht werden.

Die Bildyos 60-mg/ml-Lösung in einer Durchstechflasche zum Einmalgebrauch:

Die Verabreichung mittels der 60-mg/ml-Durchstechflasche sollte ausschließlich durch medizinisches Fachpersonalerfolgen.

Die Anleitung für die Anwendung, Handhabung und Entsorgung ist in Abschnitt 6.6 zu finden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Ergänzung mit Calcium und Vitamin D

Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist bei allen Patienten wichtig.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypokalzämie

Es ist wichtig, Patienten mit Hypokalzämie-Risiko zu erkennen. Bevor mit der Therapie begonnen wird, muss eine Hypokalzämie durch eine ausreichende Zufuhr an Calcium und Vitamin D korrigiert werden. Vor jeder Anwendung wird eine klinische Kontrolle der Calciumspiegel empfohlen sowie bei Patienten mit einer Prädisposition für eine Hypokalzämie innerhalb von zwei Wochen nach der Anfangsdosis. Wenn ein Patient während der Therapie verdächtige Symptome einer Hypokalzämie zeigt, müssen die Calciumspiegel gemessen werden (siehe Abschnitt 4.8 bezüglich Symptome). Patienten sollten dazu aufgefordert werden, Symptome, die auf eine Hypokalzämie hinweisen, zu berichten.

Nach Markteinführung wurde über schwere symptomatische Hypokalzämie (die mit Hospitalisierung, lebensbedrohlichen Ereignissen und Fällen mit tödlichem Ausgang einherging) berichtet. Zwar traten die meisten Fälle in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auf, aber diese sind auch später aufgetreten.

Eine gleichzeitige Glucocorticoid-Therapie stellt ein zusätzliches Risiko für Hypokalzämie dar.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder bei dialysepflichtigen Patienten besteht ein höheres Risiko, dass sie eine Hypokalzämie entwickeln. Das Risiko, eine Hypokalzämie und einen begleitenden Parathormon-Anstieg zu entwickeln, erhöht sich mit steigendem Grad der Nierenfunktionsstörung. Über schwere und tödlich verlaufende Fälle wurde berichtet. Bei diesen Patienten sind eine adäquate Einnahme von Calcium und Vitamin D sowie eine regelmäßige Überwachung von Calcium besonders wichtig, siehe oben.

Hautinfektionen

Patienten, die Denosumab erhalten, können Hautinfektionen entwickeln (hauptsächlich bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes), die zu einer Hospitalisierung führen können (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten angewiesen werden, sofort einen Arzt aufzusuchen, falls sie Anzeichen oder Symptome einer bakteriellen Entzündung des Unterhautgewebes entwickeln.

Kieferosteonekrose (osteonecrosis of the jaw, ONJ)

ONJ wurde selten bei Patienten berichtet, die mit Denosumab gegen Osteoporose behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8).

Der Beginn der Behandlung/eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten offenen Weichteilläsionen im Mundraum verschoben werden. Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung wird vor der Behandlung mit Denosumab bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Die folgenden Risikofaktoren sollten bei der Einschätzung des Risikos des Patienten für die Entwicklung von ONJ berücksichtigt werden:

- Wirksamkeit des Arzneimittels, welches die Knochenresorption inhibiert (höheres Risiko bei hochwirksamen Präparaten), Art der Anwendung (höheres Risiko für parenterale Anwendung) und kumulative Dosis einer Therapie zur Behandlung der Knochenresorption.
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektionen), Rauchen.
- Begleittherapien: Kortikosteroide, Chemotherapie, Angiogeneseinhibitoren, Radiotherapie im Kopf-Hals-Bereich.
- Schlechte Mundhygiene, Erkrankung des Zahnfleisches, schlecht passende Zahnprothesen, vorbestehende Zahnerkrankung, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen).

Alle Patienten sollten dazu angehalten werden, eine gute Mundhygiene einzuhalten, zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen zu lassen und unverzüglich jegliche Symptome im Mundraum wie bewegliche Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht heilende Wunde Stellen oder Ausfluss während der Behandlung mit Denosumab zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung und nicht zeitnah zur Denosumab-Anwendung durchgeführt werden.

Der Behandlungsplan der Patienten, die ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem ONJ-erfahrenen Zahnarzt oder Kieferchirurgen erstellt werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung sollte erwogen werden, bis sich der Zustand zurückentwickelt hat und sich die Risikofaktoren nach Möglichkeit abgeschwächt haben.

Osteonekrose des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Denosumab wurde über Osteonekrose des äußeren Gehörgangs berichtet. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Osteonekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und Chemotherapie und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Osteonekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Denosumab erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohrinfektionen, vorstellig werden.

Atypische Femurfrakturen

Über atypische Femurfrakturen wurde bei Patienten berichtet, die Denosumab erhielten (siehe Abschnitt 4.8). Atypische Femurfrakturen können in subtrochantären und diaphysären Bereichen des Femurs nach geringem oder ohne Trauma auftreten. Bestimmte radiologische Befunde kennzeichnen diese Ereignisse. Über atypische Femurfrakturen wurde ebenfalls bei Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen (z. B. Vitamin D-Mangel, Rheumatoide Arthritis, Hypophosphatasie) und bei der Anwendung bestimmter Arzneimittel (z. B. Bisphosphonate, Glucocorticoide, Protonenpumpen-Inhibitoren) berichtet. Diese Ereignisse traten auch ohne antiresorptive Therapie auf. Vergleichbare Frakturen, über die im Zusammenhang mit Bisphosphonaten berichtet wurde, waren häufig bilateral; daher sollte bei Patienten, die unter Behandlung mit Denosumab eine Femurschaftfraktur erlitten haben, auch das kontralaterale Femur untersucht werden. Auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Einschätzung sollte bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur ein Abbruch der Denosumab-Therapie erwogen werden. Während der Behandlung mit Denosumab sollten die Patienten angewiesen werden, neu auftretende oder ungewöhnliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistschmerzen zu berichten. Patienten mit solchen Symptomen sollten auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Langzeitbehandlung mit Antiresorptiva

Die Langzeitbehandlung mit Antiresorptiva (einschließlich Denosumab und Bisphosphonate) kann aufgrund von signifikanter Suppression des Knochenumbaus zu einem erhöhten Risiko von

unerwünschten Folgen wie beispielsweise Kieferosteonekrosen und atypischen Femurfrakturen beitragen (siehe Abschnitt 4.2).

Behandlungsabbruch

Nach dem Absetzen von Denosumab ist mit einer Abnahme der Knochendichte (BMD) zu rechnen (siehe Abschnitt 5.1), was zu einem erhöhten Frakturrisiko führen kann. Daher wird eine Überwachung der Knochendichte empfohlen, und eine alternative Behandlung sollte gemäß den klinischen Leitlinien in Betracht gezogen werden.

Gleichzeitige Behandlung mit anderen Denosumab-enthaltenden Arzneimitteln

Patienten, die mit Bildyos behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig mit anderen Denosumab-enthaltenden Arzneimitteln (zur Prävention von skelettbezogenen Komplikationen bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen aufgrund solider Tumoren) behandelt werden.

Hyperkalzämie bei Kindern und Jugendlichen

Denosumab darf nicht bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) angewendet werden. Es wurde über schwere Hyperkalzämie berichtet. Einige Fälle in klinischen Studien hatten akutes Nierenversagen als Komplikation.

Warnhinweise für sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol und 0,1 mg Polysorbat 20 in jedem ml der Lösung. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol- (oder Fructose-) und Polysorbat 20-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) und Polysorbat 20 über die Nahrung ist zu berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 60 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde die Pharmakokinetik von Midazolam, das durch Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird, durch Denosumab nicht beeinflusst. Dies weist darauf hin, dass Denosumab die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die durch CYP3A4 metabolisiert werden, nicht beeinflussen sollte.

Es existieren keine klinischen Daten zur gleichzeitigen Anwendung von Denosumab und einer Hormonersatztherapie (Östrogene). Das Potenzial für eine pharmakodynamische Wechselwirkung wird jedoch als gering eingeschätzt.

Basierend auf den Daten einer Therapiewechselstudie (von Alendronsäure zu Denosumab) wurden die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Denosumab bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose durch eine vorherige Alendronsäure-Therapie nicht verändert.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegt keine oder nur eine begrenzte Datenmenge zur Anwendung von Denosumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien zeigten eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Bildyos während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmethode anwenden, wird nicht empfohlen. Frauen sollten darauf hingewiesen werden, während und für mindestens 5 Monate nach der Denosumab-Behandlung nicht schwanger zu werden. Jegliche Wirkung von Bildyos ist während des zweiten und dritten Trimesters der Schwangerschaft wahrscheinlich größer, da monoklonale Antikörper auf lineare Weise durch die

Plazenta transportiert werden, während die Schwangerschaft fortschreitet. Die höchste Menge wird während des dritten Trimesters transferiert.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Denosumab in die Muttermilch übergeht. Bei genetisch manipulierten Mäusen, bei denen RANKL durch Gendeletion ausgeschaltet wurde („Knockout-Maus“), weisen Studien darauf hin, dass das Fehlen von RANKL (das Zielmolekül von Denosumab, siehe Abschnitt 5.1) während der Schwangerschaft die Reifung der Brustdrüsen und damit die Milchproduktion nach der Geburt beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Bildyos verzichtet werden soll. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Neugeborene/Kind als auch der Nutzen der Bildyos-Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Denosumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit des Menschen vor. Tierexperimentelle Studien weisen nicht auf eine direkte oder indirekte schädigende Wirkung in Bezug auf die Fortpflanzungsfähigkeit hin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bidyos hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen von Denosumab (bei mehr als einem von zehn Patienten beobachtet) sind muskuloskelettale Schmerzen und Schmerzen in den Extremitäten. Gelegentliche Fälle von bakterieller Entzündung des Unterhautgewebes, seltene Fälle von Hypokalzämie, Überempfindlichkeit, Kieferosteonekrosen und atypischen Femurfrakturen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 – Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen) wurden bei mit Denosumab behandelten Patienten beobachtet.

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die Daten in untenstehender Tabelle 1 beschreiben Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien der Phase II und III bei Patienten mit Osteoporose und Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom, die Hormonablation erhielten, und/oder aus dem Spontanberichtswesen stammen.

Die folgende Konvention wurde für die Klassifikation von Nebenwirkungen verwendet (siehe Tabelle 1): sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die bei Patienten mit Osteoporose und bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie berichtet wurden

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich	Harnwegsinfektion Infektion der oberen Atemwege Divertikulitis ¹ Bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes ¹ Infektion der Ohren
Erkrankungen des Immunsystems	Selten Selten	Arzneimittelüberempfindlichkeit ¹ Anaphylaktische Reaktion ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Selten	Hypokalzämie ¹
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Ischiassyndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Häufig	Obstipation Bauchbeschwerden
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Sehr selten	Hautausschlag Ekzeme Alopezie Lichenoide Arzneimittelexantheme ¹ Hypersensitivitätsvaskulitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig Sehr häufig Selten Selten Nicht bekannt	Gliederschmerzen Muskuloskelettale Schmerzen ¹ Kieferosteonekrose ¹ Atypische Femurfrakturen ¹ Osteonekrose des äußeren Gehörgangs ²

¹ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.

² Siehe Abschnitt 4.4.

In einer gepoolten Analyse der Daten aus allen Placebo-kontrollierten Studien der Phase II und Phase III wurde über Influenza-ähnliche Erkrankungen mit einer rohen Inzidenzrate von 1,2 % für Denosumab und 0,7 % für Placebo berichtet. Obwohl dieses Ungleichgewicht in einer gepoolten Analyse beobachtet wurde, wurde es nicht in einer stratifizierten Analyse identifiziert.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokalzämie

In zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose trat nach der Anwendung von Denosumab bei etwa 0,05 % (2 von 4 050) der Patienten ein Absinken der Serumcalciumspiegel (weniger als 1,88 mmol/l) auf. Weder in den zwei Placebo-kontrollierten klinischen Studien der Phase III bei Patienten unter Hormonablationstherapie noch in der Placebo-kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Männern mit Osteoporose wurde ein Absinken der Serumcalciumspiegel (weniger als 1,88 mmol/l) berichtet.

Nach Markteinführung wurde über seltene Fälle von schwerer symptomatischer Hypokalzämie, die mit Hospitalisierung, lebensbedrohlichen Ereignissen und Fällen mit tödlichem Ausgang einherging, berichtet, überwiegend bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Hypokalzämie, die Denosumab erhielten, wobei die Mehrzahl der Fälle in den ersten Wochen nach Therapiebeginn auftrat. Beispiele klinischer Manifestationen schwerer symptomatischer Hypokalzämie schlossen QT-Intervallverlängerungen, Tetanie, Krampfanfälle und veränderte mentale Zustände ein (siehe

Abschnitt 4.4). Symptome von Hypokalzämie in klinischen Studien mit Denosumab schlossen Parästhesien oder Muskelsteifheit, Zuckungen, Spasmen und Muskelkrämpfe ein.

Hautinfektionen

In Placebo-kontrollierten Studien der Phase III war die Gesamtinzidenz an Hautinfektionen zwischen der Placebo- und der Denosumab-Gruppe vergleichbar: bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (Placebo [1,2 %, 50 von 4 041] im Vergleich zu Denosumab [1,5 %, 59 von 4 050]); bei Männern mit Osteoporose (Placebo [0,8 %, 1 von 120] im Vergleich zu Denosumab [0 %, 0 von 120]); bei hormonablatierten Mamma- oder Prostatakarzinom-Patienten (Placebo [1,7 %, 14 von 845] im Vergleich zu Denosumab [1,4 %, 12 von 860]). Hautinfektionen, die zur Hospitalisierung führten, wurden bei 0,1 % (3 von 4 041) der postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, die Placebo erhielten, berichtet, verglichen mit 0,4 % (16 von 4 050) der Frauen, die Denosumab erhielten. Bei diesen Fällen handelte es sich überwiegend um bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes. In den Mamma- und Prostatakarzinom-Studien waren Hautinfektionen, die als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet wurden, in der Placebo- (0,6 %, 5 von 845) und in der Denosumab-Gruppe (0,6 %, 5 von 860) vergleichbar.

Kieferosteonekrose

In klinischen Studien bei Patienten mit Osteoporose und bei Patienten mit Mamma- oder Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie mit insgesamt 23 148 Patienten wurde selten (bei 16 Patienten) über ONJ berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Dreizehn dieser ONJ-Fälle traten bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose während der Verlängerung der klinischen Phase-III-Studie nach Denosumab-Behandlung von bis zu 10 Jahren auf. Die Inzidenz von ONJ lag bei 0,04 % nach 3 Jahren, bei 0,06 % nach 5 Jahren und bei 0,44 % nach 10 Jahren Behandlung mit Denosumab. Das Risiko von ONJ stieg mit der Dauer der Exposition gegenüber Denosumab.

Das Risiko von ONJ wurde auch in einer retrospektiven Kohortenstudie mit 76 192 postmenopausalen Frauen, die eine Behandlung mit Denosumab neu begonnen hatten, untersucht. Die Inzidenz von ONJ betrug 0,32 % (95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,26; 0,39) bei Patienten, die Denosumab bis zu 3 Jahren anwendeten, und 0,51 % (95 % KI: 0,39; 0,65) bei Patienten, die Denosumab bis zu einem Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren anwendeten.

Atypische Femurfrakturen

Im klinischen Osteoporose-Studienprogramm wurden atypische Femurfrakturen selten bei Patienten berichtet, die mit Denosumab behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4).

Divertikulitis

In einer einzelnen Placebo-kontrollierten klinischen Studie der Phase III bei Patienten mit Prostatakarzinom, die eine Androgendeprivationstherapie (*androgen deprivation therapy*, ADT) erhielten, wurde ein Ungleichgewicht bei dem unerwünschten Ereignis Divertikulitis beobachtet (1,2 % Denosumab, 0 % Placebo). Bei postmenopausalen Frauen oder bei Männern mit Osteoporose sowie bei Frauen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom, die eine Therapie mit Aromatasehemmern erhielten, war die Inzidenz von Divertikulitis zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar.

Arzneimittelbedingte Überempfindlichkeitsreaktionen

Nach Markteinführung wurden bei Patienten, die Denosumab erhielten, seltene Ereignisse von arzneimittelbedingter Überempfindlichkeit, einschließlich Hautausschlag, Urtikaria, Schwellung des Gesichts, Erythem und anaphylaktischer Reaktionen, berichtet.

Muskuloskelettale Schmerzen

Muskuloskelettale Schmerzen, einschließlich schwerer Fälle, wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die Denosumab erhielten. In klinischen Studien traten muskuloskelettale Schmerzen sehr häufig sowohl in den Placebo- als auch in den Denosumab-Gruppen auf. Muskuloskelettale Schmerzen, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, traten selten auf.

Lichenoides Arzneimittelexanthem

Lichenoides Arzneimittelexanthem (z. B. Lichen planus-artige Reaktionen) wurden nach Markteinführung bei Patienten berichtet.

Andere spezielle Populationen

Kinder und Jugendliche

Denosumab darf nicht bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) angewendet werden. Es wurde über schwere Hyperkalzämie berichtet (siehe Abschnitt 5.1). Einige Fälle in klinischen Studien hatten akutes Nierenversagen als Komplikation.

Nierenfunktionsstörung

In klinischen Studien hatten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder Dialysepatienten ein höheres Risiko, eine Hypokalzämie zu entwickeln, wenn sie keine begleitende Calciumergänzung erhielten. Eine angemessene Calcium- und Vitamin D-Aufnahme ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder bei Dialysepatienten wichtig (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Aus klinischen Studien gibt es keine Erfahrungen mit Überdosierungen. Denosumab wurde in klinischen Studien in Dosierungen von bis zu 180 mg alle 4 Wochen angewendet (kumulative Dosis von bis zu 1 080 mg über 6 Monate), wobei keine zusätzlichen Nebenwirkungen beobachtet wurden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen – Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX04

Bildyos ist ein biologisch / biotechnologisch hergestelltes Arzneimittel, das im Wesentlichen einem bereits zugelassenen Arzneimittel gleicht. Ausführliche Informationen sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Wirkmechanismus

Denosumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper (IgG2), der mit hoher Affinität und Spezifität an RANKL bindet. Dadurch wird RANKL daran gehindert, seinen Rezeptor RANK auf der Oberfläche von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen zu aktivieren. Durch die Unterbrechung der RANKL/RANK-Interaktion werden die Bildung, die Funktion und das Überleben der Osteoklasten inhibiert und dadurch die Knochenresorption sowohl im kortikalen als auch im trabekulären Knochen vermindert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die Behandlung mit Denosumab führte zu einer schnellen Reduktion des Knochenumsatzes und erreichte einen Nadir für den Knochenresorptionsmarker Serumtyp 1 C-Telopeptid (CTX) (Reduktion um 85 %) innerhalb von 3 Tagen mit einer anhaltenden Reduktion über das gesamte

Dosierungsintervall. Am Ende jedes Dosierungsintervalls waren die CTX-Reduktionen teilweise von einer maximalen Senkung von $\geq 87\%$ auf ca. $\geq 45\%$ (Bereich 45 bis 80 %) abgeschwächt. Dies spiegelt die Reversibilität der Wirkung von Denosumab auf den Knochenumbau bei abfallenden Serumspiegeln wider. Diese Effekte blieben bei kontinuierlicher Behandlung bestehen. In der Regel erreichten die Knochenumsatzmarker innerhalb von 9 Monaten nach der letzten Dosis wieder die Werte vor Behandlung. Nach Wiederaufnahme der Behandlung waren die CTX-Reduktionen durch Denosumab vergleichbar mit denjenigen bei Patienten, die erstmalig mit Denosumab behandelt wurden.

Immunogenität

Während der Behandlung mit Denosumab können sich Antikörper gegen Denosumab entwickeln. Es wurde kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern und der Pharmakokinetik, dem klinischen Ansprechen oder einem unerwünschten Ereignis beobachtet.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung von Denosumab einmal alle 6 Monate wurden für 3 Jahre bei postmenopausalen Frauen untersucht (7 808 Frauen im Alter von 60 bis 91 Jahren, von denen 23,6 % prävalente vertebrale Frakturen hatten). Diese wiesen einen Ausgangswert der Knochenmineraldichte- (*bone mineral density*, BMD-) T-Scores zwischen -2,5 und -4,0 im Bereich der Lendenwirbelsäule oder der Gesamthüfte und eine mittlere absolute 10-Jahre-Frakturwahrscheinlichkeit von 18,60 % (Dezile: 7,9 – 32,4 %) für die typischen osteoporotischen Frakturen und 7,22 % (Dezile: 1,4 – 14,9 %) für Hüftfrakturen auf. Frauen mit anderen Erkrankungen oder unter Behandlung mit Therapeutika, die einen Einfluss auf die Knochen haben könnten, wurden von dieser Studie ausgeschlossen. Die Frauen erhielten täglich als Ergänzung Calcium (mindestens 1 000 mg) und Vitamin D (mindestens 400 I.E.).

Auswirkungen auf vertebrale Frakturen

Nach 1, 2 und 3 Jahren reduzierte Denosumab signifikant das Risiko für neue vertebrale Frakturen ($p < 0,0001$) (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Die Auswirkungen von Denosumab auf das Risiko für neue vertebrale Frakturen

	Anteil der Frauen mit Frakturen (%)		Absolute Risikoreduktion (%) (95 % KI)	Relative Risikoreduktion (%) (95 % KI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
0–1 Jahr	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0–2 Jahre	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0–3 Jahre	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,0001$ – exploratorische Analyse

Auswirkungen auf Hüftfrakturen

Denosumab zeigte eine relative Risikoreduktion von 40 % (0,5 % absolute Risikoreduktion) für eine Hüftfraktur über 3 Jahre ($p < 0,05$). Die Inzidenz von Hüftfrakturen nach 3 Jahren war 1,2 % in der Placebo-Gruppe verglichen mit 0,7 % in der Denosumab-Gruppe.

In einer Post-hoc-Analyse bei Frauen > 75 Jahre wurde eine relative Risikoreduktion von 62 % mit Denosumab beobachtet (1,4 % absolute Risikoreduktion, $p < 0,01$).

Auswirkung auf alle klinischen Frakturen

Denosumab verringerte Frakturen signifikant über alle Frakturtypen/-gruppen hinweg (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Die Auswirkungen von Denosumab auf das Risiko klinischer Frakturen über 3 Jahre

	Anteil der Frauen mit Frakturen (%) ⁺		Absolute Risikoreduktion (%) (95 % KI)	Relative Risikoreduktion (%) (95 % KI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
Alle klinischen Frakturen ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinische vertebrale Frakturen	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Nicht-vertebrale Frakturen ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Typische nicht-vertebrale Frakturen ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Typische Osteoporose-bedingte Frakturen ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

*p ≤ 0,05; **p = 0,0106 (sekundärer Endpunkt war in die Korrektur für Multiplizität eingeschlossen);

***p ≤ 0,0001

⁺ Ereignisraten basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen nach 3 Jahren.

¹ Einschließlich klinischer vertebraler Frakturen und nicht-vertebraler Frakturen.

² Frakturen der Wirbelkörper, des Schädels, des Gesichts, der Mandibula, der Mittelhand und der Finger- und Zehenglieder ausgeschlossen.

³ Einschließlich Frakturen des Beckens, des distalen Femurs, der proximalen Tibia, der Rippen, des proximalen Humerus, des Unterarms und der Hüfte.

⁴ Einschließlich klinischer vertebraler Frakturen, Frakturen der Hüfte, des Unterarms und des Humerus gemäß WHO-Definition.

Bei Frauen mit einer Ausgangs-BMD am Schenkelhals von ≤ -2,5 reduzierte Denosumab das Risiko nicht-vertebraler Frakturen (35 % relative Risikoreduktion, 4,1 % absolute Risikoreduktion, p < 0,001, exploratorische Analyse).

Unabhängig von dem Ausgangswert der 10-Jahre-Wahrscheinlichkeit einer Fraktur wurde eine konsistente Reduktion der Inzidenz neuer vertebraler Frakturen, nicht-vertebraler Frakturen und Hüftfrakturen mit Denosumab über 3 Jahre beobachtet.

Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte

Im Vergleich zu Placebo erhöhte Denosumab die BMD nach 1, 2 und 3 Jahren signifikant an allen Skelettlokalisationen. Nach 3 Jahren erhöhte Denosumab die BMD um 9,2 % an der Lendenwirbelsäule, 6,0 % an der Gesamthüfte, 4,8 % am Schenkelhals, 7,9 % am Hüft-Trochanter, 3,5 % am distalen Drittel des Radius und 4,1 % im gesamten Körper (alle p < 0,0001).

In klinischen Studien, die die Auswirkungen einer Unterbrechung der Behandlung mit Denosumab untersuchten, kehrte die BMD ungefähr auf Werte vor der Behandlung zurück und blieb innerhalb von 18 Monaten nach der letzten Dosis oberhalb der Werte der Placebo-Gruppe. Diese Daten deuten darauf hin, dass eine kontinuierliche Behandlung mit Denosumab erforderlich ist, um den Behandlungseffekt des Arzneimittels aufrechtzuerhalten. Die Wiederaufnahme der Behandlung mit Denosumab führte zu Erhöhungen der BMD vergleichbar mit der ersten Denosumab-Anwendung.

Offene Verlängerungsstudie zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose

Insgesamt 4 550 Frauen (2 343 Denosumab und 2 207 Placebo), die in der oben beschriebenen Zulassungsstudie nicht mehr als eine Dosis des Prüfpräparates ausgelassen und die Studienvisite zum Monat 36 abgeschlossen hatten, stimmten der Aufnahme in eine auf 7 Jahre angelegte multinationale, multizentrische, offene, einarmige Verlängerungsstudie zur Evaluierung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Denosumab zu. Alle Frauen in der Verlängerungsstudie sollten alle 6 Monate 60 mg Denosumab sowie täglich Calcium (mindestens 1 g) und Vitamin D (mindestens 400 I.E.) erhalten. Es schlossen insgesamt 2 626 Patientinnen die Verlängerungsstudie ab (d. h. 58 % der Frauen, die in die Verlängerungsstudie, bzw. 34 % der Frauen, die in die pivotale Zulassungsstudie aufgenommen wurden).

Bei Patienten, die bis zu 10 Jahre mit Denosumab behandelt wurden, erhöhte sich die BMD gegenüber dem Ausgangswert der pivotalen Studie um 21,7 % an der Lendenwirbelsäule, 9,2 % an der Gesamthüfte, 9,0 % am Schenkelhals, 13,0 % am Trochanter und 2,8 % am distalen Drittel des Radius. Der mittlere BMD-T-Score an der Lendenwirbelsäule lag am Ende der Studie bei -1,3 bei Patienten, die 10 Jahre behandelt wurden.

Die Inzidenz von Frakturen wurde als Sicherheitsendpunkt analysiert, aber die Wirksamkeit bei der Frakturprävention kann wegen einer hohen Abbruchrate und dem offenen Studiendesign nicht abgeschätzt werden. Die kumulative Inzidenz neuer vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen lag bei Patienten, die 10 Jahre mit Denosumab behandelt wurden ($n = 1\,278$) bei etwa 6,8 % bzw. 13,1 %. Patienten, die aus jeglichen Gründen die Studie nicht abgeschlossen haben, zeigten während der Behandlung höhere Frakturnraten.

13 gesicherte Fälle von Kieferosteonekrosen (ONJ) und 2 gesicherte Fälle von atypischen Femurfrakturen traten während der Verlängerungsstudie auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Männern mit Osteoporose

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Denosumab einmal alle 6 Monate für 1 Jahr wurden bei 242 Männern im Alter von 31 bis 84 Jahren untersucht. Patienten mit einer eGFR < 30 ml/min/1,73 m² wurden von der Studie ausgeschlossen. Alle Männer erhielten eine tägliche Ergänzung mit Calcium (mindestens 1 000 mg) und Vitamin D (mindestens 800 I.E.).

Die primäre Wirksamkeitsvariable war die prozentuale Änderung der BMD an der Lendenwirbelsäule. Die Wirksamkeit bezüglich Frakturen wurde nicht evaluiert. Denosumab erhöhte die BMD signifikant an allen gemessenen Skelettlokalisationen nach 12 Monaten im Vergleich zu Placebo: um 4,8 % an der Lendenwirbelsäule, 2,0 % an der Gesamthüfte, 2,2 % am Schenkelhals, 2,3 % am Hüft-Trochanter und 0,9 % am distalen Drittel des Radius (alle $p < 0,05$). Denosumab erhöhte die BMD an der Lendenwirbelsäule bei 94,7 % der Männer nach 1 Jahr gegenüber dem Ausgangswert. Nach 6 Monaten wurden signifikante BMD-Anstiege an Lendenwirbelsäule, Gesamthüfte, Schenkelhals und Hüft-Trochanter beobachtet ($p < 0,0001$).

Knochenhistologie bei postmenopausalen Frauen und Männern mit Osteoporose

Bei 62 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose oder niedriger Knochenmasse, die entweder Osteoporosetherapie-naiv waren oder von einer vorherigen Alendronsäure-Therapie zu einer nachfolgenden 1- bis 3-jährigen Behandlung mit Denosumab wechselten, wurde die Knochenhistologie untersucht. 59 Frauen nahmen an der Knochenbiopsie-Substudie zum Monat 24 ($n = 41$) und/oder zum Monat 84 ($n = 22$) der Verlängerungsstudie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose teil. Bei 17 Männern mit Osteoporose wurde die Knochenhistologie ebenfalls nach 1 Jahr der Behandlung mit Denosumab untersucht. Ergebnisse von Knochenbiopsien zeigten sowohl eine normale Architektur als auch eine normale Qualität des Knochens. Es fanden sich keine Hinweise auf Mineralisationsdefekte, Geflechtknochen oder Knochenmarkfibrosen. Histomorphometrische Befunde aus der Verlängerungsstudie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zeigten, dass die antiresorptiven Wirkungen von Denosumab, gemessen mittels Aktivierungsfrequenz und Knochenbildungsraten, über diesen Zeitraum aufrechterhalten wurden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Knochenschwund im Zusammenhang mit Androgenentzug

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Denosumab einmal alle 6 Monate für 3 Jahre wurden bei Männern mit histologisch bestätigtem, nicht-metastasiertem Prostatakarzinom, die eine ADT erhielten (1 468 Männer im Alter von 48 bis 97 Jahren) und die ein erhöhtes Frakturrisiko aufwiesen (definiert als > 70 Jahre oder < 70 Jahre mit einem BMD-T-Score $< -1,0$ an der Lendenwirbelsäule, der Gesamthüfte oder am Schenkelhals oder eine vorbestehende osteoporotische

Fraktur), untersucht. Alle Männer erhielten als tägliche Ergänzung Calcium (mindestens 1 000 mg) und Vitamin D (mindestens 400 I.E.).

Denosumab erhöhte im Vergleich zur Behandlung mit Placebo nach 3 Jahren signifikant die BMD an allen gemessenen Skelettlokalisationen: um 7,9 % an der Lendenwirbelsäule, 5,7 % an der Gesamthüfte, 4,9 % am Schenkelhals, 6,9 % am Hüft-Trochanter, 6,9 % am distalen Drittel des Radius und 4,7 % am gesamten Körper (alle $p < 0,0001$). In einer prospektiv geplanten exploratorischen Analyse wurde 1 Monat nach der initialen Dosis eine signifikante Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule, der Gesamthüfte, am Schenkelhals und am Hüft-Trochanter beobachtet.

Denosumab zeigte eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für neue vertebrale Frakturen: 85 % (1,6 % absolute Risikoreduktion) nach 1 Jahr, 69 % (2,2 % absolute Risikoreduktion) nach 2 Jahren und 62 % (2,4 % absolute Risikoreduktion) nach 3 Jahren (alle $p < 0,01$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Knochenschwund im Zusammenhang mit einer adjuvanten Therapie mit Aromataseinhibitoren

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Denosumab einmal alle 6 Monate für 2 Jahre wurden bei Frauen mit nicht-metastasiertem Mammakarzinom (252 Frauen im Alter zwischen 35 und 84 Jahren) untersucht. Diese wiesen einen Ausgangs-BMD-T-Score zwischen -1,0 und -2,5 an der Lendenwirbelsäule, an der Gesamthüfte oder am Schenkelhals auf. Alle Frauen erhielten als tägliche Ergänzung Calcium (mindestens 1 000 mg) und Vitamin D (mindestens 400 I.E.).

Die primäre Wirksamkeitsvariable war die prozentuale Änderung der BMD an der Lendenwirbelsäule. Die Wirksamkeit bezüglich Frakturen wurde nicht evaluiert. Im Vergleich zur Behandlung mit Placebo erhöhte Denosumab nach 2 Jahren signifikant die BMD an allen gemessenen Skelettlokalisationen: um 7,6 % an der Lendenwirbelsäule, 4,7 % an der Gesamthüfte, 3,6 % am Schenkelhals, 5,9 % am Hüft-Trochanter, 6,1 % am distalen Drittel des Radius und 4,2 % am gesamten Körper (alle $p < 0,0001$).

Behandlung von Knochenschwund im Zusammenhang mit systemischer Glucocorticoid-Therapie

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung von Denosumab wurden bei 795 Patienten (70 % Frauen und 30 % Männern) im Alter zwischen 20 und 94 Jahren untersucht, die mit einer täglichen oralen Gabe von $\geq 7,5$ mg Prednison (oder einem vergleichbaren Arzneimittel) behandelt wurden.

Es wurden zwei Subpopulationen untersucht: Glucocorticoid-Weiterbehandlung (tägliche Dosis von $\geq 7,5$ mg Prednison oder einem Äquivalent im Zeitraum von ≥ 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie; $n = 505$) und Glucocorticoid-Neubehandlung (tägliche Dosis von $\geq 7,5$ mg Prednison oder einem Äquivalent im Zeitraum von < 3 Monaten vor Aufnahme in die Studie; $n = 290$). Die Patienten wurden randomisiert (1:1), um über einen Zeitraum von 2 Jahren entweder alle 6 Monate 60 mg Denosumab subkutan oder einmal täglich 5 mg Risedronat oral (aktive Kontrolle) zu erhalten. Die Patienten erhielten täglich als Ergänzung Calcium (mindestens 1 000 mg) und Vitamin D (mindestens 800 I.E.).

Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte (BMD)

In der Subpopulation mit Glucocorticoid-Weiterbehandlung zeigte Denosumab eine größere Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu Risedronat nach 1 Jahr (Denosumab 3,6 %, Risedronat 2,0 %; $p < 0,001$) und nach 2 Jahren (Denosumab 4,5 %, Risedronat 2,2 %; $p < 0,001$). In der Subpopulation mit Glucocorticoid-Neubehandlung zeigte Denosumab eine größere Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu Risedronat nach 1 Jahr (Denosumab 3,1 %, Risedronat 0,8 %; $p < 0,001$) und nach 2 Jahren (Denosumab 4,6 %, Risedronat 1,5 %; $p < 0,001$).

Außerdem zeigte Denosumab eine signifikant größere mittlere prozentuale BMD-Erhöhung ab Studienbeginn im Vergleich zu Risedronat an der Gesamthüfte, am Schenkelhals und am Hüft-Trochanter.

Die Studie war nicht dafür ausgelegt, einen Unterschied bei Frakturen aufzuzeigen. Nach 1 Jahr lag die Häufigkeit neuer radiologischer vertebraler Frakturen bei 2,7 % (Denosumab) versus 3,2 % (Risedronat). Die Häufigkeit von nicht-vertebralen Frakturen lag bei 4,3 % (Denosumab) versus 2,5 % (Risedronat). Nach 2 Jahren lagen die entsprechenden Zahlen bei 4,1 % versus 5,8 % für neue radiologische vertebrale Frakturen und bei 5,3 % versus 3,8 % für nicht-vertebrale Frakturen. Die meisten Frakturen traten in der Subpopulation mit Glucocorticoid-Weiterbehandlung auf.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern mit Osteogenesis imperfecta im Alter von 2 bis 17 Jahren, 52,3 % männlich, 88,2 % kaukasische Abstammung, wurde eine einarmige Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit, Sicherheit und Pharmakokinetik durchgeführt. Insgesamt erhielten 153 Patienten anfänglich 1 mg/kg Denosumab subkutan (s.c.) bis maximal 60 mg alle 6 Monate über einen Zeitraum von 36 Monaten. Sechzig Patienten wechselten zur Anwendung alle 3 Monate.

Bei der Anwendung alle 3 Monate betrug in Monat 12 die Veränderung des Z-Scores der Knochenmineraldichte (KMD) der Lendenwirbelsäule gegenüber Baseline 1,01 (0,12) (kleinste Quadrate (LS)-Mittelwerte; *standard error*, SE).

Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse während der Anwendung alle 6 Monate waren Arthralgie (45,8 %), Schmerzen in den Gliedmaßen (37,9 %), Rückenschmerzen (32,7 %) und Hyperkalzurie (32,0 %). Hyperkalzämie wurde während der Anwendung alle 6 Monate (19 %) und während der Anwendung alle 3 Monate (36,7 %) berichtet. Schwere unerwünschte Ereignisse einer Hyperkalzämie (13,3 %) wurden während der Anwendung alle 3 Monate berichtet.

In einer Verlängerungsstudie (n = 75) wurden schwere unerwünschte Ereignisse einer Hyperkalzämie (18,5 %) während der Anwendung alle 3 Monate beobachtet.

Die Studien wurden aufgrund des Auftretens lebensbedrohlicher Ereignisse und von Krankenhausaufenthalten, bedingt durch eine Hyperkalzämie, vorzeitig beendet (siehe Abschnitt 4.2).

In einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Parallelgruppenstudie, die bei 24 Kindern und Jugendlichen mit Glucocorticoid-induzierter Osteoporose im Alter von 5 bis 17 Jahren zur Beurteilung der Veränderung des Z-Scores der KMD der Lendenwirbelsäule gegenüber Baseline durchgeführt wurde, wurden die Sicherheit und Wirksamkeit nicht ermittelt. Daher darf Denosumab für diese Anwendungsgebiete nicht angewendet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Denosumab eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung von Knochenschwund, der mit der ablativen Therapie der Sexualhormone verbunden ist, und in pädiatrischen Altersklassen unter 2 Jahren bei der Behandlung von Osteoporose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach subkutaner Anwendung einer Dosis von 1,0 mg/kg, die annähernd der zugelassenen Dosis von 60 mg entspricht, betrug die auf AUC basierende Exposition 78 % im Vergleich zu einer intravenösen Anwendung bei gleicher Dosierung. Bei einer subkutanen Dosis von 60 mg trat die maximale Denosumab-Serumkonzentration ($C_{\max}$) von 6 µg/ml (Bereich 1 bis 17 µg/ml) nach 10 Tagen (Bereich 2 bis 28 Tage) auf.

Biotransformation

Denosumab ist als natives Immunglobulin ausschließlich aus Aminosäuren und Kohlenhydraten aufgebaut. Es ist unwahrscheinlich, dass es über Mechanismen der hepatischen Metabolisierung

ausgeschieden wird. Es ist zu erwarten, dass die Metabolisierung und Elimination dem Weg des Abbaus von Immunglobulinen folgen, resultierend in der Degradierung zu kleinen Peptiden und einzelnen Aminosäuren.

Elimination

Nach dem Erreichen von C_{max} nahmen die Serumspiegel mit einer Halbwertszeit von 26 Tagen (Bereich 6 bis 52 Tage) über einen Zeitraum von 3 Monaten (Bereich 1,5 bis 4,5 Monate) ab. Sechs Monate nach Anwendung konnten bei 53 % der Patienten keine messbaren Mengen von Denosumab nachgewiesen werden.

Bei wiederholter subkutaner Dosierung von 60 mg einmal alle 6 Monate wurde keine Akkumulation oder Veränderung der Denosumab-Pharmakokinetik beobachtet. Die Pharmakokinetik von Denosumab war bei Frauen und Männern vergleichbar und wurde nicht durch die Bildung von Denosumab-bindenden Antikörpern beeinflusst. Alter (28 bis 87 Jahre), ethnische Zugehörigkeit und Krankheitsstatus (geringe Knochenmasse oder Osteoporose, Prostata- oder Mammakarzinom) scheinen keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Denosumab zu haben.

Basierend auf der AUC und der C_{max} wurde ein Trend zwischen höherem Körpergewicht und geringerer Exposition beobachtet. Da die pharmakodynamischen Effekte, basierend auf Knochenumsatzmarkern und Anstieg der BMD, konsistent über einen breiten Bereich des Körpergewichtes waren, wird dieser Trend jedoch nicht als klinisch bedeutsam eingestuft.

Linearität/Nicht-Linearität

In Studien zum Dosierungsbereich wies Denosumab eine nicht-lineare, dosisabhängige Pharmakokinetik auf. Dabei war die Clearance bei höheren Dosierungen oder Konzentrationen geringer, aber der Expositionsanstieg für Dosierungen ab 60 mg und höher war ungefähr proportional zur Dosis.

Nierenfunktionsstörung

In einer Studie bei 55 Patienten mit unterschiedlichem Grad der Nierenfunktion, einschließlich dialysepflichtiger Patienten, hatte der Grad der Nierenfunktionsstörung keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Denosumab.

Leberfunktionsstörung

Es wurde keine spezifische Studie bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Im Allgemeinen werden monoklonale Antikörper nicht über Mechanismen der hepatischen Metabolisierung eliminiert. Es wird nicht davon ausgegangen, dass eine Leberfunktionsstörung die Pharmakokinetik von Denosumab beeinflusst.

Kinder und Jugendliche

Bildyo darf nicht bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

In einer Phase-III-Studie mit pädiatrischen Patienten mit Osteogenesis imperfecta ($n = 153$) wurden maximale Konzentrationen von Denosumab im Serum an Tag 10 in allen Altersgruppen beobachtet. Bei der Anwendung alle 3 Monate und alle 6 Monate wurde beobachtet, dass die mittleren Talkonzentrationen von Denosumab im Serum bei Kindern im Alter von 11 bis 17 Jahren höher waren; Kinder im Alter von 2 bis 6 Jahren wiesen die niedrigsten mittleren Talkonzentrationen auf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität bei Einmalgabe oder wiederholter Anwendung bei Javaneraffen wurden Denosumab-Dosierungen verwendet, die – verglichen mit der empfohlenen humantherapeutischen

Dosis – in einer 100- bis 150-fach höheren systemischen Exposition resultierten. Diese Dosierungen hatten keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Physiologie, die männliche oder weibliche Fertilität und verursachten keine spezifischen Toxizitäten an Zielorganen.

Standardtests zur Untersuchung des genotoxischen Potenzials von Denosumab wurden nicht durchgeführt, da solche Tests für dieses Molekül nicht relevant sind. Bedingt durch seine Eigenschaften ist es jedoch unwahrscheinlich, dass Denosumab genotoxisches Potenzial besitzt.

Das karzinogene Potenzial von Denosumab wurde nicht in Langzeitstudien mit Tieren untersucht.

In präklinischen Studien mit Knockout-Mäusen ohne RANK oder RANKL wurde beim Fötus eine Beeinträchtigung der Lymphknotenbildung beobachtet. Ebenso wurde bei Knockout-Mäusen ohne RANK oder RANKL eine fehlende Milchproduktion aufgrund einer Hemmung der Brustdrüsenreifung (lobulo-alveoläre Drüsenentwicklung während der Trächtigkeit) beobachtet.

In einer Studie mit Javaneraffen, bei denen Denosumab während eines dem ersten Trimester entsprechenden Zeitraums mit AUC-Expositionen angewendet wurde, die bis zu 99-fach höher waren als die humantherapeutische Dosis (60 mg alle 6 Monate), gab es keinen Nachweis mütterlicher oder fetaler Schädigung. Fetale Lymphknoten wurden in dieser Studie nicht untersucht.

In einer weiteren Studie bei Javaneraffen, bei denen Denosumab während der gesamten Trächtigkeit mit AUC-Expositionen angewendet wurde, die 119-fach höher waren als die humantherapeutische Dosis (60 mg alle 6 Monate), gab es einen Anstieg von Fehlgeburten und postnataler Mortalität; abnormes Knochenwachstum mit dem Ergebnis reduzierter Knochenstärke, reduzierte Hämatopoese und Zahnfehlstellungen; Fehlen von peripheren Lymphknoten; vermindertes neonatales Wachstum. Es wurde kein NOAEL (*no observed adverse effect level* – Dosis ohne beobachtete schädigende Wirkung) für den Einfluss auf die Reproduktion ermittelt. Nach einem Zeitraum von 6 Monaten nach der Geburt zeigte sich eine Wiederherstellung der knochenbezogenen Veränderungen, und es gab keine Auswirkungen auf den Zahndurchbruch. Die Auswirkungen auf Lymphknoten und Zahnfehlstellungen persistierten jedoch, und bei einem Tier wurde geringe bis mäßige Mineralisierung in mehreren Geweben beobachtet (Zusammenhang mit der Behandlung ungewiss). Es gab keinen Nachweis für eine maternale Schädigung vor der Entbindung; gelegentlich traten unerwünschte maternale Effekte während der Entbindung auf. Die Entwicklung der maternalen Brustdrüse war normal.

In präklinischen Studien zur Knochenqualität bei Affen unter Langzeitbehandlung mit Denosumab ging eine Reduktion des Knochenumsatzes mit einer Verbesserung der Knochenfestigkeit und mit normaler Knochenhistologie einher. Bei ovariectomierten Affen, die mit Denosumab behandelt wurden, waren die Calciumspiegel vorübergehend verringert und die Parathormonspiegel vorübergehend erhöht.

In transgenen männlichen Mäusen, die humane RANK-Liganden (huRANKL) exprimieren („Knockin-Mäuse“) und bei denen eine transkortikale Fraktur ausgelöst worden war, verzögerte Denosumab im Vergleich zur Kontrolle den Abbau des Knorpels und den Umbau des Fraktur-Kallus. Die biomechanische Festigkeit war jedoch nicht nachteilig beeinflusst.

Knockout-Mäuse (siehe Abschnitt 4.6) ohne RANK oder RANKL zeigten reduziertes Körpergewicht, reduziertes Knochenwachstum und Fehlen des Zahndurchbruchs. Bei neonatalen Ratten ging die RANKL-Inhibition (Ziel der Denosumab-Therapie) mit hohen Dosierungen eines Konstrukts aus Osteoprotegerin, das an Fc gebunden war (OPG-Fc), mit einer Inhibition des Knochenwachstums und des Zahndurchbruchs einher. Diese Änderungen waren in diesem Modell teilweise reversibel, wenn die Anwendung von RANKL-Inhibitoren abgesetzt wurde. Adoleszente Primaten, die mit den 27- und 150-fachen (10 und 50 mg/kg Dosis) Dosierungen der klinischen Exposition von Denosumab behandelt wurden, zeigten abnormale Wachstumsfugen. Daher könnte die Behandlung mit Denosumab bei Kindern mit offenen Wachstumsfugen zu einem beeinträchtigten Knochenwachstum und zu einer Hemmung des Zahndurchbruchs führen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Eisessig*

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)*

Sorbitol (E 420)

Polysorbat 20 (E 432)

Wasser für Injektionszwecke

* Der Acetapuffer wird durch Mischen von Essigsäure mit Natriumhydroxid gebildet.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

Bildyos kann nach der Entnahme aus dem Kühlschrank in der Originalverpackung bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) bis zu 30 Tage aufbewahrt werden. Es muss innerhalb dieser 30-Tage-Frist verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bildyos 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

1 ml Lösung in einer Fertigspritze zum Einmalgebrauch aus Glas Typ I mit 29 Gauge-Injektionsnadel aus rostfreiem Stahl, mit Nadelschutz.

Packungsgröße mit einer Fertigspritze in einer Blisterpackung (Fertigspritze mit Nadelschutz).

Bildyos 60 mg Injektionslösung

1-ml-Lösung mit 60 mg Denosumab in einer Durchstechflasche zum Einmalgebrauch (Glas Typ I), mit Bromobutyl-Gummistopfen und Aluminium-Kunststoff-Kappe.

Packungsgröße mit einer Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bildyos 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

- Vor der Anwendung sollte die Bildyos-Lösung mittels Sichtprüfung untersucht werden. Die Lösung kann Spuren von durchsichtigen bis weißen Proteinpartikeln enthalten. Injizieren Sie die Lösung nicht, falls sie trübe oder verfärbt ist.

- Nicht schütteln.
- Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte die Fertigspritze vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreichen und die Injektion langsam erfolgen.
- Den gesamten Inhalt der Fertigspritze injizieren.

Bildyos 60 mg Injektionslösung

- Vor der Anwendung sollte die Bildyos-Lösung mittels Sichtprüfung untersucht werden. Die Lösung kann Spuren von durchsichtigen bis weißen Proteinpartikeln enthalten. Injizieren Sie die Lösung nicht, falls sie trübe oder verfärbt ist.
- Nicht schütteln.
- Um Beschwerden an der Injektionsstelle zu vermeiden, sollte die Durchstechflasche vor der Injektion Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreichen und die Injektion langsam erfolgen.
- Den gesamten Inhalt der Durchstechflasche injizieren.
- Für die Verabreichung von Denosumab wird eine 27-Gauge-Nadel empfohlen.
- Die Durchstechflasche sollte nicht erneut eingestochen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

8. ZULASSUNGNUMMERN

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 2025

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND
HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND
WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass eine Patientenerinnerungskarte zu Kieferosteonekrose implementiert wird.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR DIE FERTIGSPRITZE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bildyos 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze
Denosumab

2. WIRKSTOFF

1 ml Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab (60 mg/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Eisessig, Natriumhydroxid, Sorbitol (E 420), Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Eine Fertigspritze mit automatischem Nadelschutz

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nur für die subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1978/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bildyos

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bildyos 60 mg Injektionslösung
Denosumab

2. WIRKSTOFF

Jede Durchstechflasche enthält 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung (60 mg/ml)

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Eisessig, Natriumhydroxid, Sorbitol (E 420), Polysorbat 20 (E 432), Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung
1 Durchstechflasche zum Einmalgebrauch

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Für die subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1978/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Bildyos

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
FERTIGSPRITZE IN BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bildyos 60 mg Injektionslösung
Denosumab

2. NAME DES INHABERS DER MARKTZULASSUNG

SciencePharma Sp. z o.o.

3. VERFALLDATUM

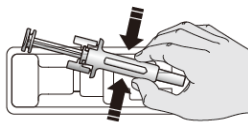
EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT

5. WEITERE ANGABEN

s.c.



MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR FERTIGSPRITZE MIT NADELSCHUTZ (BLISTERPACKUNG)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Bildyos 60 mg Injektionslösung
Denosumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

TEXT ERINNERUNGSKARTE (in der Packung enthalten)

Bildyos 60 mg

Denosumab

Nur zur subkutanen Anwendung.

Einmal alle 6 Monate.

Wenden Sie Bildyos so lange an, wie von Ihrem Arzt verordnet.

Nächstes Injektionsdatum:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Bildyos 60 mg Injektion
Denosumab
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

LOT

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

1 ml

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Bildyos 60 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze Denosumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Ihr Arzt wird Ihnen eine Patientenerinnerungskarte mit wichtigen Sicherheitsinformationen aushändigen, die Sie vor und während der Behandlung mit Bildyos kennen müssen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bildyos und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bildyos beachten?
3. Wie ist Bildyos anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bildyos aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Bildyos und wofür wird es angewendet?

Was Bildyos ist und wie es funktioniert

Bildyos enthält Denosumab, einen Eiweißstoff (monoklonaler Antikörper), der die Wirkung eines anderen Eiweißstoffes beeinflusst, um Osteoporose und Knochenschwund zu behandeln. Die Behandlung mit Bildyos stärkt den Knochen und verringert die Wahrscheinlichkeit, dass er bricht.

Der Knochen ist ein lebendes Gewebe und wird ständig erneuert. Östrogene helfen den Knochen gesund zu halten. Nach der Menopause sinken die Östrogenspiegel, hierdurch können die Knochen dünn und zerbrechlich werden. Dies kann möglicherweise zu einer Krankheit führen, die Osteoporose genannt wird. Osteoporose kann auch bei Männern aufgrund mehrerer Ursachen auftreten, einschließlich Alterns und/oder eines niedrigen Spiegels des männlichen Hormons Testosteron. Sie kann auch bei Patienten auftreten, die Glucocorticoide erhalten. Viele Patienten mit Osteoporose zeigen keine Symptome, haben aber trotzdem ein Risiko, Knochenbrüche zu erleiden, insbesondere an der Wirbelsäule, der Hüfte und am Handgelenk.

Operationen oder Arzneimittel, die die Bildung von Östrogenen oder Testosteron bei Patienten mit Brust- oder Prostatakrebs unterbrechen, können ebenfalls zu Knochenschwund führen. Die Knochen werden schwächer und können leichter brechen.

Wofür wird Bıldıys angewendet?

Bıldıys wird angewendet zur Behandlung von:

- Osteoporose bei Frauen nach der Menopause (postmenopausal) und Männern mit erhöhtem Risiko für Frakturen (Knochenbrüche) zur Verminderung des Risikos von Knochenbrüchen der Wirbelsäule, Knochenbrüchen außerhalb der Wirbelsäule sowie Hüftfrakturen.
- Knochenschwund aufgrund einer Verringerung der Hormonspiegel (Testosteron), die durch eine Operation oder medikamentöse Behandlung bei Patienten mit Prostatakrebs verursacht wurde.
- Knochenschwund aufgrund einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden bei Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bıldıys beachten?

Bıldıys darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie einen niedrigen Calciumspiegel im Blut haben (Hypokalzämie).
- wenn Sie allergisch gegen Denosumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Bıldıys anwenden.

Während Sie mit Bıldıys behandelt werden, könnten Sie eine Hautinfektion mit Symptomen wie einer geschwollenen, geröteten Stelle an Ihrer Haut entwickeln, am häufigsten im unteren Bereich der Beine, die sich heiß und schmerzhaft anfühlt (bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes) und mit Fiebersymptomen einhergehen kann. Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines dieser Symptome entwickeln.

Sie sollten ergänzend Calcium und Vitamin D zu sich nehmen, während Sie mit Bıldıys behandelt werden. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Während Sie mit Bıldıys behandelt werden, haben Sie möglicherweise niedrige Calciumspiegel in Ihrem Blut. Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken: Spasmen, Zuckungen oder Muskelkrämpfe und/oder Taubheit oder Kribbeln in Ihren Fingern, Zehen oder um Ihren Mund und/oder Krampfanfälle, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit.

In seltenen Fällen wurde über schwergradig niedrige Calciumspiegel im Blut berichtet, die zu Hospitalisierung und sogar lebensbedrohlichen Reaktionen führten. Daher werden die Calciumspiegel im Blut vor jeder Anwendung und bei Patienten mit einer Veranlagung für eine Hypokalzämie innerhalb von zwei Wochen nach der Anfangsdosis kontrolliert (mit einem Bluttest).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie unter schweren Nierenproblemen oder Nierenversagen leiden oder jemals litten, falls bei Ihnen eine Dialyse notwendig war oder falls Sie Arzneimittel einnehmen, die Glucocorticoide genannt werden (wie zum Beispiel Prednisolon oder Dexamethason). Dies könnte Ihr Risiko erhöhen, einen niedrigen Blutcalciumspiegel zu entwickeln, wenn Sie nicht ergänzend Calcium zu sich nehmen.

Probleme in Ihrem Mundraum, mit Ihren Zähnen oder Ihrem Kiefer

Eine als Kieferosteonekrose (Schädigung des Kieferknochens) bezeichnete Nebenwirkung wurde selten (kann bis zu 1 von 1 000 Personen betreffen) bei Patienten berichtet, die Denosumab aufgrund von Osteoporose erhielten. Das Risiko einer Kieferosteonekrose steigt bei Patienten, welche für eine längere Zeit behandelt wurden (kann bis zu 1 von 200 Patienten betreffen, wenn diese 10 Jahre behandelt wurden). Eine Kieferosteonekrose kann auch nach Beendigung der Therapie auftreten. Es ist wichtig zu versuchen, die Entstehung einer Kieferosteonekrose zu verhindern, da es sich um einen

schmerzhaften Zustand handelt, der schwierig zu behandeln sein kann. Um das Risiko der Entstehung einer Kieferosteonekrose zu vermindern, befolgen Sie die folgenden Vorsichtsmaßnahmen:

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal (Angehörige eines Gesundheitsberufes) vor Beginn der Behandlung mit, wenn Sie:

- Probleme jeglicher Art mit Ihrem Mundraum oder mit Ihren Zähnen haben wie schlechte Zahngesundheit, Zahnfleischerkrankung oder eine geplante Zahnentfernung.
- keine routinemäßige zahnärztliche Versorgung erhalten oder seit längerer Zeit keine zahnärztliche Untersuchung haben durchführen lassen.
- Raucher sind (da dies das Risiko für Zahnprobleme erhöhen kann).
- zuvor mit Bisphosphonaten behandelt worden sind (werden eingesetzt zur Behandlung oder Vermeidung von Knochenerkrankungen).
- Medikamente einnehmen, die als Kortikosteroide bezeichnet werden (wie Prednisolon oder Dexamethason).
- an Krebs leiden.

Ihr Arzt fordert Sie möglicherweise auf, eine zahnärztliche Untersuchung durchführen zu lassen, bevor Sie mit einer Bildyos-Behandlung beginnen.

Während der Behandlung sollten Sie eine gute Mundhygiene einhalten und zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie Zahnprothesen tragen, sollten Sie sicherstellen, dass diese richtig passen. Sollten Sie unter zahnärztlicher Behandlung stehen oder sich einem zahnärztlichen Eingriff unterziehen (z. B. Zahnentfernungen), informieren Sie Ihren Arzt über Ihre zahnärztliche Behandlung und teilen Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Bildyos behandelt werden.

Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt und Zahnarzt unverzüglich, wenn Sie Probleme jeglicher Art mit Ihrem Mundraum oder mit Ihren Zähnen wahrnehmen, wie lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht heilende Wunde Stellen oder Ausfluss, da dies Anzeichen einer Kieferosteonekrose sein könnten.

Ungewöhnliche Frakturen des Oberschenkelknochens

Bei einigen Patienten traten während der Behandlung mit Denosumab ungewöhnliche Frakturen des Oberschenkelknochens auf. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie neu auftretende oder ungewöhnliche Hüft-, Leisten- oder Oberschenkelschmerzen wahrnehmen.

Kinder und Jugendliche

Bidyos darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Bildyos zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, falls Sie mit einem anderen Denosumab-enthaltenden Arzneimittel behandelt werden.

Sie dürfen Bildyos nicht zusammen mit einem anderen Denosumab-enthaltenden Arzneimittel anwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Denosumab wurde bei Schwangeren nicht untersucht. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Bildyos wird für die Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Bildyos und mindestens für 5 Monate nach Beendigung der Bildyos-Behandlung wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Bildyos oder weniger als 5 Monate nach Beendigung der Bildyos-Behandlung schwanger werden.

Es ist nicht bekannt, ob Denosumab in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Bildyos verzichtet werden soll. Dabei werden sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen von Bildyos für die Mutter berücksichtigt werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Bildyos stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bidyos hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bidyos enthält Sorbitol und Polysorbat 20

Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol und 0,1 mg Polysorbat 20 in jedem ml der Lösung. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

Bidyos enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 60 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Bidyos anzuwenden?

Die empfohlene Dosis ist eine 60 mg-Fertigspritze einmal alle 6 Monate als einzelne Injektion unter die Haut (subkutan) angewendet. Die besten Stellen für die Injektion sind die Vorderseiten der Oberschenkel und die Bauchregion. Ihre Pflegeperson kann auch die Rückseite der Oberarme verwenden. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, um einen Termin für eine mögliche nächste Injektion zu vereinbaren. Jeder Packung Bidyos liegt eine Erinnerungskarte bei, die aus dem Umkarton entnommen und verwendet werden kann, um das Datum der nächsten Injektion einzutragen.

Sie sollten ergänzend Calcium und Vitamin D zu sich nehmen, während Sie mit Bidyos behandelt werden. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Ihr Arzt kann entscheiden, ob Bidyos entweder von Ihnen selbst oder von einer Pflegeperson injiziert werden soll. Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal wird Ihnen oder Ihrer Pflegeperson zeigen, wie Bidyos anzuwenden ist. Für Hinweise, wie Bidyos gespritzt wird, lesen Sie bitte den Abschnitt am Ende dieser Packungsbeilage.

Nicht schütteln.

Wenn Sie die Anwendung von Bidyos vergessen haben

Wenn eine Dosis von Bidyos verpasst wird, sollte die Injektion so rasch wie möglich nachgeholt werden. Die darauffolgenden Injektionen sollten alle 6 Monate nach der tatsächlich stattgefundenen Injektion geplant werden.

Wenn Sie die Anwendung von Bıldıyos abbrechen

Um aus der Behandlung den größten Nutzen zur Verminderung des Risikos von Knochenbrüchen zu ziehen, ist es wichtig, Bıldıyos so lange anzuwenden, wie von Ihrem Arzt verordnet. Brechen Sie Ihre Behandlung nicht ab, ohne Ihren Arzt zu kontaktieren.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Gelegentlich können Patienten, die Bıldıyos erhalten, Hautinfektionen entwickeln (hauptsächlich bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes). **Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich**, wenn Sie während der Behandlung mit Bıldıyos irgendeines dieser Symptome entwickeln: geschwollene, gerötete Stelle der Haut, am häufigsten im unteren Bereich der Beine, die sich heiß und schmerzhaft anfühlt und mit Fiebersymptomen einhergehen kann.

Selten können sich bei Patienten, die Bıldıyos erhalten, Schmerzen im Mundraum und/oder Kiefer, Schwellungen oder nicht heilende Wunde Stellen im Mundraum oder Kiefer, Ausfluss, Taubheit oder ein Schweregefühl im Kiefer entwickeln, oder es kann sich ein Zahn lockern. Dies können Anzeichen einer Knochenschädigung im Kiefer sein (Osteonekrose). **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt und Zahnarzt**, wenn Sie solche Symptome während der Behandlung mit Bıldıyos oder nach Beendigung der Behandlung haben.

Selten können Patienten, die Bıldıyos erhalten, niedrige Calciumspiegel im Blut haben (Hypokalzämie); schwergradig niedrige Calciumspiegel im Blut können zu Hospitalisierung führen und sogar lebensbedrohlich sein. Die Symptome schließen Spasmen, Zuckungen oder Muskelkrämpfe und/oder Taubheit oder Kribbeln in Fingern, Zehen oder um den Mund und/oder Krampfanfälle, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit ein. Wenn eines davon bei Ihnen auftritt, **teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit**. Ein niedriger Calciumspiegel im Blut könnte auch zu einer Änderung des Herzrhythmus führen, die als QT-Verlängerung bezeichnet wird und im Elektrokardiogramm (EKG) zu sehen ist.

Selten können bei Patienten, die Bıldıyos erhalten, ungewöhnliche Frakturen des Oberschenkelknochens auftreten. **Kontaktieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie neu auftretende oder ungewöhnliche Hüft-, Leisten- oder Oberschenkel Schmerzen wahrnehmen, da dies ein früher Hinweis auf einen möglichen Bruch des Oberschenkelknochens sein könnte.

Selten können allergische Reaktionen bei Patienten, die Bıldıyos erhalten, auftreten. Die Symptome schließen Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge, des Rachens oder anderer Körperteile; Hautausschlag, Jucken oder Nesselsucht, Atemgeräusche oder Atembeschwerden ein. **Bitte informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie solche Symptome während der Behandlung mit Bıldıyos entwickeln.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, die manchmal schwer sind,
- Schmerzen in den Armen oder Beinen (Schmerzen in den Extremitäten).

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schmerzen beim Wasserlassen, häufiges Wasserlassen, Blut im Harn, nicht unterdrückbarer Harndrang,
- Infektion der oberen Atemwege,
- Schmerzen, Kribbeln oder Taubheit entlang Ihres Beines (Ischiassyndrom),
- Verstopfung,

- Bauchbeschwerden,
- Hautausschlag,
- Hautreaktionen mit Juckreiz, Rötung und/oder Trockenheit (Ekzem),
- Haarausfall (Alopezie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Fieber, Erbrechen und Bauchschmerzen oder Unwohlsein (Divertikulitis),
- Infektion der Ohren,
- Hautausschlag oder wund Stellen im Mundraum (lichenoide Arzneimittelexantheme).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- allergische Reaktion, welche vorwiegend die Blutgefäße der Haut schädigen kann (z. B. violette oder rotbraune Flecken, Nesselsucht oder wund Haut) (Hypersensitivitätsvaskulitis).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohrinfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bildyos aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Das Behältnis im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Fertigspritze darf vor der Injektion außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, damit sie Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreicht. Dies macht die Injektion angenehmer. Wenn Ihre Spritze einmal Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreicht hat, muss sie innerhalb von 30 Tagen verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bildyos enthält

- Der Wirkstoff ist Denosumab. Jede 1 ml-Fertigspritze enthält 60 mg Denosumab (60 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind Eisessig, Natriumhydroxid, Sorbitol (E 420), Polysorbat 20 (E 432) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Bildyos aussieht und Inhalt der Packung

Bidyos ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe Injektionslösung in einer gebrauchsfertigen Fertigspritze. Sie kann Spuren von durchsichtigen bis weißen Partikeln enthalten.

Jede Packung enthält eine Fertigspritze mit einem Nadel-Sicherheitsschutz.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

SciencePharma Sp. z o.o.
Chełmska 30/34
00-725 Warszawa
Polen

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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
organon_info@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

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

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

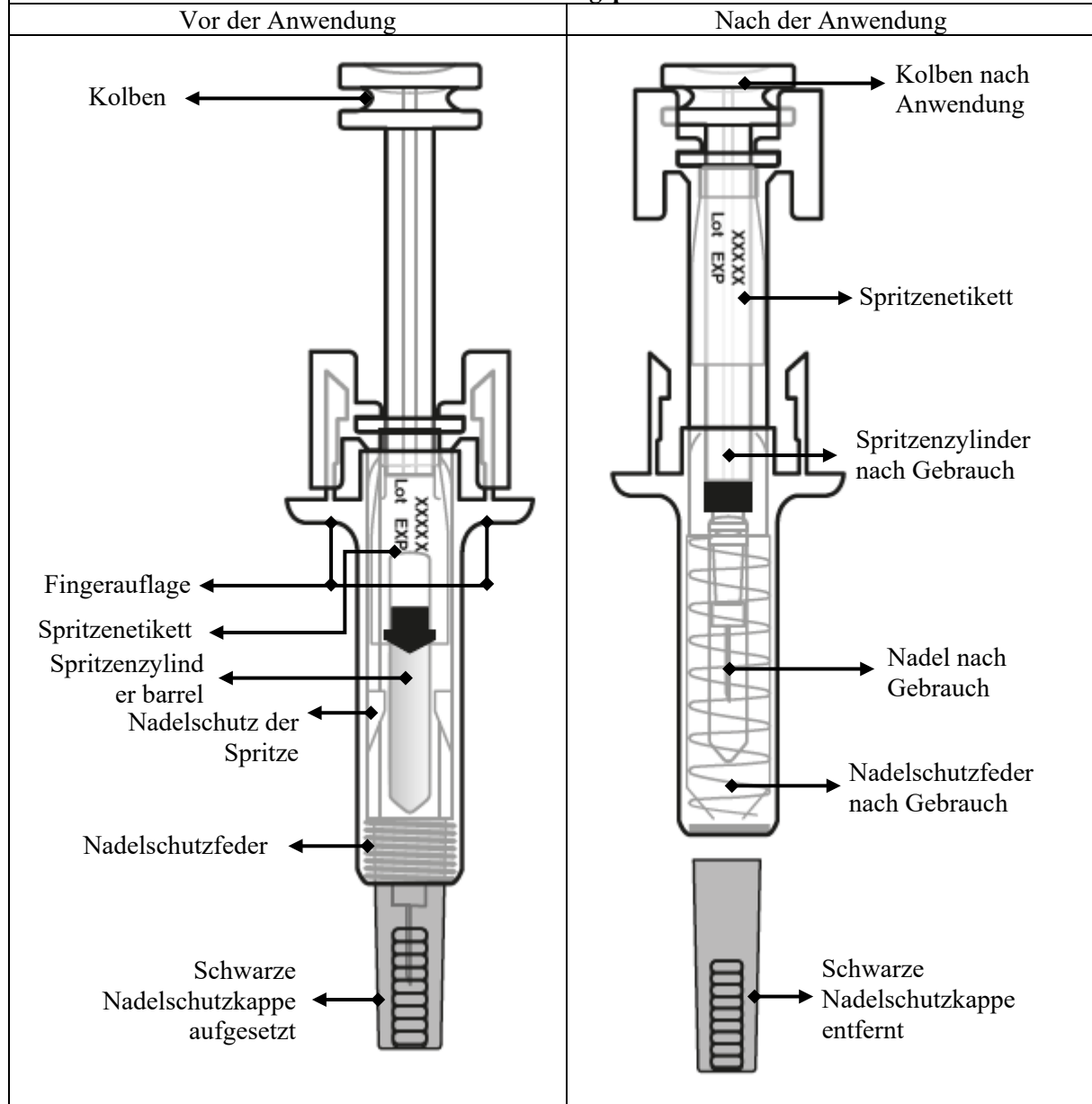
Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

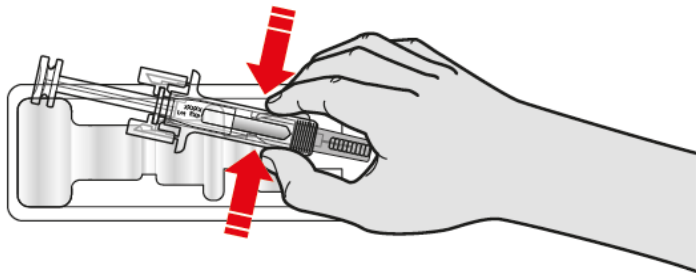
Gebrauchsanleitung:

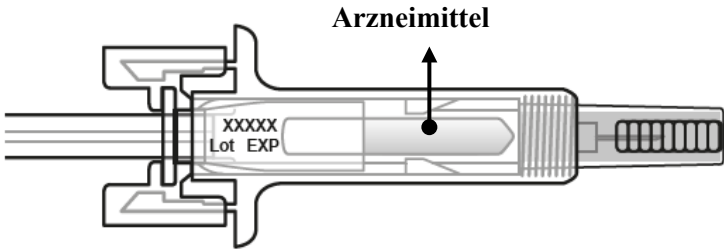
Teile der Fertigspritze

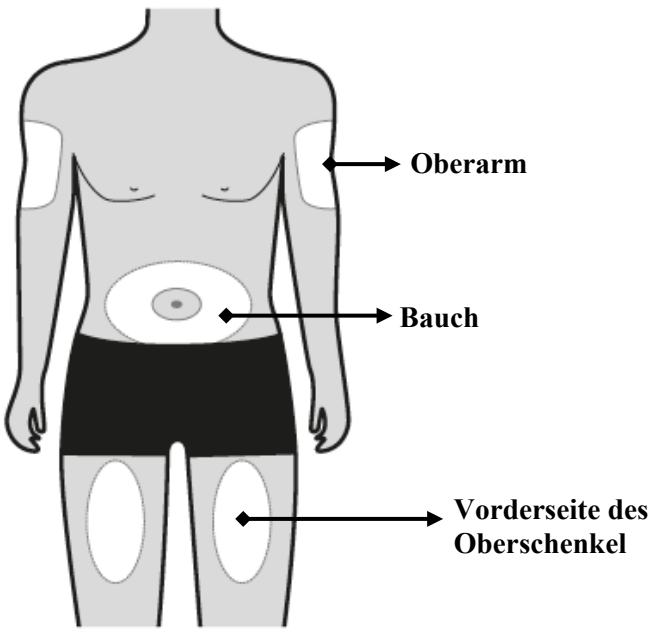


Wichtig	
Bevor Sie eine Bildyos Fertigspritze mit automatischem Nadelschutz verwenden, lesen Sie bitte diese wichtigen Informationen: • Es ist wichtig, dass Sie nicht versuchen, sich selbst eine Injektion zu verabreichen, bevor Sie von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal geschult wurden. • Bildyos wird als Injektion in das Gewebe direkt unter der Haut angewendet (subkutane Injektion). ✗ Entfernen Sie die schwarze Nadelschutzkappe erst unmittelbar vor Verabreichung der Injektion von der Fertigspritze. ✗ Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn sie auf eine harte Oberfläche gefallen ist. Verwenden Sie eine neue Fertigspritze und rufen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal an. ✗ Versuchen Sie nicht, die Fertigspritze vor der Injektion zu aktivieren. ✗ Versuchen Sie nicht, den durchsichtigen Nadelschutz von der Fertigspritze zu entfernen. Rufen Sie bei Fragen Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal an.	

Schritt 1: Vorbereitung	
A	Nehmen Sie den Einsatz mit der Fertigspritze aus dem Umkarton und legen Sie die für Ihre Injektion benötigten Materialien bereit: Alkoholtupfer, Wattebausch oder Verbandmull, ein Pflaster und ein durchstichsicheren Behälter (nicht im Lieferumfang enthalten). Für eine angenehmere Injektion lassen Sie die Fertigspritze etwa 30 Minuten bei Raumtemperatur ruhen, bevor Sie die Injektion vornehmen. Waschen Sie Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife. Legen Sie die neue Fertigspritze und die anderen Materialien auf eine saubere, gut beleuchtete Arbeitsfläche. ✗ Versuchen Sie nicht, die Spritze mithilfe einer Wärmequelle wie heißem Wasser oder in der Mikrowelle zu erwärmen. ✗ Setzen Sie die Fertigspritze nicht direktem Sonnenlicht aus. ✗ Schütteln Sie die Fertigspritze nicht. • Bewahren Sie die Fertigspritze für Kinder unzugänglich auf.

B	Öffnen Sie den Einsatz, indem Sie die Abdeckung abziehen. Greifen Sie die Fertigspritze am Spritzenzylinder und nehmen Sie sie aus dem Einsatz heraus.
 Hier greifen Aus Sicherheitsgründen: ✗ Greifen Sie nicht den Kolben. ✗ Greifen Sie nicht die schwarze Nadelschutzkappe.	

C	Überprüfen Sie das Arzneimittel und die Fertigspritze.
	
✖	Verwenden Sie die Fertigspritze nicht, wenn: - das Arzneimittel trübe oder verfärbt ist. Es muss eine klare bis leicht opaleszierende, farblose bis blassgelbe Lösung sein. - Teile gerissen oder zerbrochen zu sein scheinen. - die schwarze Nadelschutzkappe fehlt oder nicht sicher angebracht ist. - der letzte Tag des angegebenen Monats des Verfalldatums, das auf dem Etikett aufgedruckt ist, überschritten ist. In allen diesen Fällen rufen Sie bitte Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal an.

Schritt 2: Machen Sie sich bereit	
A	Waschen Sie Ihre Hände gründlich. Bereiten Sie Ihre Injektionsstelle vor und reinigen Sie sie.
	
Sie können in folgende Stellen injizieren: - Die Vorderseite Ihres Oberschenkels - Die Bauchregion, mit Ausnahme eines Bereichs von 5 cm (2-Zoll) um den Bauchnabel herum - Die Außenseite des Oberarms (nur wenn Ihnen jemand anderes die Injektion verabreicht). Reinigen Sie die Injektionsstelle mit einem Alkoholtupfer. Lassen Sie Ihre Haut trocknen. ✖ Berühren Sie die Injektionsstelle nicht vor der Injektion.  Injizieren Sie nicht in Bereiche, an denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Vermeiden Sie das Injizieren in Bereiche mit Narben oder Schwangerschaftsstreifen.	

B	Ziehen Sie die schwarze Nadelschutzkappe vorsichtig und gerade ab, weg von Ihrem Körper.
---	--

C	Drücken Sie die Injektionsstelle zusammen, um eine feste Oberfläche zu erzeugen.
---	--

Es ist wichtig, die Haut während der Injektion zusammengedrückt zu halten.

Schritt 3: Injektion	
A	Halten Sie die Haut zusammengedrückt. FÜHREN Sie die Nadel in einem Winkel von 45 bis 90 Grad in die Haut ein.

✖ Berühren Sie den gereinigten Bereich der Haut **nicht**.

B	DRÜCKEN Sie den Kolben langsam und mit gleichmäßigem Druck herunter, bis Sie ein „Klick“ spüren oder hören. Drücken Sie nach dem Klick vollständig durch.
---	---

Es ist wichtig, nach dem „Klick“ vollständig durchzudrücken, um Ihre gesamte Dosis abzugeben..

C	NEHMEN Sie Ihren Daumen vom Kolbenkopf. HEBEN Sie dann die Spritze von der Haut AB.
---	---

Nachdem der Kolben losgelassen wird, deckt der Nadelschutz der Fertigspritze die Injektionsnadel sicher ab.

✘ Setzen Sie die schwarze Nadelschutzkappe **nicht** wieder auf gebrauchte Fertigspritzen auf.

Schritt 4: Abschluss	
A	Entsorgen Sie die gebrauchte Fertigspritze und die anderen Materialien in einem durchstichsicheren Behälter.
 Arzneimittel sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie Arzneimittel zu entsorgen sind, wenn Sie sie nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Bewahren Sie die Fertigspritze und den durchstichsicheren Behälter für Kinder unzugänglich auf. ✗ Verwenden Sie die Fertigspritze nicht noch einmal. ✗ Recyceln Sie Fertigspritzen nicht und werfen Sie sie nicht in den Haushaltsabfall.	
B	Kontrollieren Sie die Injektionsstelle.
Falls es zu einer Blutung kommt, drücken Sie einen Wattebausch oder etwas Verbandmull sanft auf die Injektionsstelle. Reiben Sie nicht an der Injektionsstelle. Falls erforderlich, verwenden Sie ein Pflaster.	

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Bildyos 60 mg Injektionslösung Denosumab

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Ihr Arzt wird Ihnen eine Patientenerinnerungskarte mit wichtigen Sicherheitsinformationen aushändigen, die Sie vor und während der Behandlung mit Bildyos kennen müssen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Bildyos und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bildyos beachten?
3. Wie ist Bildyos anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Bildyos aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Bildyos und wofür wird es angewendet?

Was Bildyos ist und wie es funktioniert

Bildyos enthält Denosumab, einen Eiweißstoff (monoklonaler Antikörper), der die Wirkung eines anderen Eiweißstoffes beeinflusst, um Osteoporose und Knochenschwund zu behandeln. Die Behandlung mit Bildyos stärkt den Knochen und verringert die Wahrscheinlichkeit, dass er bricht.

Der Knochen ist ein lebendes Gewebe und wird ständig erneuert. Östrogene helfen den Knochen gesund zu halten. Nach der Menopause sinken die Östrogenspiegel, hierdurch können die Knochen dünn und zerbrechlich werden. Dies kann möglicherweise zu einer Krankheit führen, die Osteoporose genannt wird. Osteoporose kann auch bei Männern aufgrund mehrerer Ursachen auftreten, einschließlich Alterns und/oder eines niedrigen Spiegels des männlichen Hormons Testosteron. Sie kann auch bei Patienten auftreten, die Glucocorticoide erhalten. Viele Patienten mit Osteoporose zeigen keine Symptome, haben aber trotzdem ein Risiko, Knochenbrüche zu erleiden, insbesondere an der Wirbelsäule, der Hüfte und am Handgelenk.

Operationen oder Arzneimittel, die die Bildung von Östrogenen oder Testosteron bei Patienten mit Brust- oder Prostatakrebs unterbrechen, können ebenfalls zu Knochenschwund führen. Die Knochen werden schwächer und können leichter brechen.

Wofür wird Bıldıys angewendet?

Bıldıys wird angewendet zur Behandlung von:

- Osteoporose bei Frauen nach der Menopause (postmenopausal) und Männern mit erhöhtem Risiko für Frakturen (Knochenbrüche) zur Verminderung des Risikos von Knochenbrüchen der Wirbelsäule, Knochenbrüchen außerhalb der Wirbelsäule sowie Hüftfrakturen.
- Knochenschwund aufgrund einer Verringerung der Hormonspiegel (Testosteron), die durch eine Operation oder medikamentöse Behandlung bei Patienten mit Prostatakrebs verursacht wurde.
- Knochenschwund aufgrund einer Langzeitbehandlung mit Glucocorticoiden bei Patienten mit erhöhtem Frakturrisiko.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Bıldıys beachten?

Bıldıys darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie einen niedrigen Calciumspiegel im Blut haben (Hypokalzämie).
- wenn Sie allergisch gegen Denosumab oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Bıldıys anwenden.

Während Sie mit Bıldıys behandelt werden, könnten Sie eine Hautinfektion mit Symptomen wie einer geschwollenen, geröteten Stelle an Ihrer Haut entwickeln, am häufigsten im unteren Bereich der Beine, die sich heiß und schmerzhaft anfühlt (bakterielle Entzündung des Unterhautgewebes) und mit Fiebersymptomen einhergehen kann. Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines dieser Symptome entwickeln.

Sie sollten ergänzend Calcium und Vitamin D zu sich nehmen, während Sie mit Bıldıys behandelt werden. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Während Sie mit Bıldıys behandelt werden, haben Sie möglicherweise niedrige Calciumspiegel in Ihrem Blut. Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken: Spasmen, Zuckungen oder Muskelkrämpfe und/oder Taubheit oder Kribbeln in Ihren Fingern, Zehen oder um Ihren Mund und/oder Krampfanfälle, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit.

In seltenen Fällen wurde über schwergradig niedrige Calciumspiegel im Blut berichtet, die zu Hospitalisierung und sogar lebensbedrohlichen Reaktionen führten. Daher werden die Calciumspiegel im Blut vor jeder Anwendung und bei Patienten mit einer Veranlagung für eine Hypokalzämie innerhalb von zwei Wochen nach der Anfangsdosis kontrolliert (mit einem Bluttest).

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, falls Sie unter schweren Nierenproblemen oder Nierenversagen leiden oder jemals litten, falls bei Ihnen eine Dialyse notwendig war oder falls Sie Arzneimittel einnehmen, die Glucocorticoide genannt werden (wie zum Beispiel Prednisolon oder Dexamethason). Dies könnte Ihr Risiko erhöhen, einen niedrigen Blutcalciumspiegel zu entwickeln, wenn Sie nicht ergänzend Calcium zu sich nehmen.

Probleme in Ihrem Mundraum, mit Ihren Zähnen oder Ihrem Kiefer

Eine als Kieferosteonekrose (Schädigung des Kieferknochens) bezeichnete Nebenwirkung wurde selten (kann bis zu 1 von 1 000 Personen betreffen) bei Patienten berichtet, die Denosumab aufgrund von Osteoporose erhielten. Das Risiko einer Kieferosteonekrose steigt bei Patienten, welche für eine längere Zeit behandelt wurden (kann bis zu 1 von 200 Patienten betreffen, wenn diese 10 Jahre behandelt wurden). Eine Kieferosteonekrose kann auch nach Beendigung der Therapie auftreten. Es ist wichtig zu versuchen, die Entstehung einer Kieferosteonekrose zu verhindern, da es sich um einen

schmerzhaften Zustand handelt, der schwierig zu behandeln sein kann. Um das Risiko der Entstehung einer Kieferosteonekrose zu vermindern, befolgen Sie die folgenden Vorsichtsmaßnahmen:

Teilen Sie Ihrem Arzt oder Ihrem medizinischen Fachpersonal (Angehörige eines Gesundheitsberufes) vor Beginn der Behandlung mit, wenn Sie:

- Probleme jeglicher Art mit Ihrem Mundraum oder mit Ihren Zähnen haben wie schlechte Zahngesundheit, Zahnfleischerkrankung oder eine geplante Zahnentfernung.
- keine routinemäßige zahnärztliche Versorgung erhalten oder seit längerer Zeit keine zahnärztliche Untersuchung haben durchführen lassen.
- Raucher sind (da dies das Risiko für Zahnprobleme erhöhen kann).
- zuvor mit Bisphosphonaten behandelt worden sind (werden eingesetzt zur Behandlung oder Vermeidung von Knochenerkrankungen).
- Medikamente einnehmen, die als Kortikosteroide bezeichnet werden (wie Prednisolon oder Dexamethason).
- an Krebs leiden.

Ihr Arzt fordert Sie möglicherweise auf, eine zahnärztliche Untersuchung durchführen zu lassen, bevor Sie mit einer Bildyos-Behandlung beginnen. Während der Behandlung sollten Sie eine gute Mundhygiene einhalten und zahnärztliche Routineuntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie Zahnprothesen tragen, sollten Sie sicherstellen, dass diese richtig passen. Sollten Sie unter zahnärztlicher Behandlung stehen oder sich einem zahnärztlichen Eingriff unterziehen (z. B. Zahnentfernungen), informieren Sie Ihren Arzt über Ihre zahnärztliche Behandlung und teilen Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Bildyos behandelt werden.

Bitte kontaktieren Sie Ihren Arzt und Zahnarzt unverzüglich, wenn Sie Probleme jeglicher Art mit Ihrem Mundraum oder mit Ihren Zähnen wahrnehmen, wie lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht heilende Wunde Stellen oder Ausfluss, da dies Anzeichen einer Kieferosteonekrose sein könnten.

Ungewöhnliche Frakturen des Oberschenkelknochens

Bei einigen Patienten traten während der Behandlung mit Denosumab ungewöhnliche Frakturen des Oberschenkelknochens auf. Kontaktieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie neu auftretende oder ungewöhnliche Hüft-, Leisten- oder Oberschenkelschmerzen wahrnehmen.

Kinder und Jugendliche

Bildyos darf nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.

Anwendung von Bildyos zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, falls Sie mit einem anderen Denosumab-enthaltenden Arzneimittel behandelt werden.

Sie dürfen Bildyos nicht zusammen mit einem anderen Denosumab-enthaltenden Arzneimittel anwenden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Denosumab wurde bei Schwangeren nicht untersucht. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, schwanger zu werden. Bildyos wird für die Anwendung in der Schwangerschaft nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Bildyos und mindestens für 5 Monate nach Beendigung der Bildyos-Behandlung wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Bildyos oder weniger als 5 Monate nach Beendigung der Bildyos-Behandlung schwanger werden.

Es ist nicht bekannt, ob Denosumab in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie stillen oder planen, dies zu tun. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Bildyos verzichtet werden soll. Dabei werden sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen von Bildyos für die Mutter berücksichtigt werden.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit Bildyos stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bidyos hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Bidyos enthält Sorbitol und Polysorbat 20

Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Sorbitol und 0,1 mg Polysorbat 20 in jedem ml der Lösung. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, ob bei Ihnen in der Vergangenheit schon einmal eine allergische Reaktion beobachtet wurde.

Bidyos enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 60 mg, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Bidyos anzuwenden?

Die empfohlene Dosis ist eine 60 mg-Durchstechflasche einmal alle 6 Monate als einzelne Injektion unter die Haut (subkutan) verabreicht. Bidyos wird in Ihren Oberschenkel, Ihre Bauchregion oder in den Oberarm injiziert. Bitte wenden Sie sich an Ihren Arzt, um einen Termin für eine mögliche nächste Injektion zu vereinbaren.

Sie sollten ergänzend Calcium und Vitamin D zu sich nehmen, während Sie mit Bidyos behandelt werden. Ihr Arzt wird dies mit Ihnen besprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Nicht schütteln.

Wenn Sie die Anwendung von Bidyos vergessen haben

Wenn eine Dosis von Bidyos verpasst wird, sollte die Injektion so rasch wie möglich nachgeholt werden. Die darauffolgenden Injektionen sollten alle 6 Monate nach der tatsächlich stattgefundenen Injektion geplant werden.

Wenn Sie die Anwendung von Bidyos abbrechen

Um aus der Behandlung den größten Nutzen zur Verminderung des Risikos von Knochenbrüchen zu ziehen, ist es wichtig, Bidyos so lange anzuwenden, wie von Ihrem Arzt verordnet. Brechen Sie Ihre Behandlung nicht ab, ohne Ihren Arzt zu kontaktieren.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Gelegentlich können Patienten, die Bilydos erhalten, Hautinfektionen entwickeln (hauptsächlich bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes). **Bitte informieren Sie Ihren Arzt unverzüglich**, wenn Sie während der Behandlung mit Bilydos irgendeines dieser Symptome entwickeln: geschwollene, gerötete Stelle der Haut, am häufigsten im unteren Bereich der Beine, die sich heiß und schmerzhaft anfühlt und mit Fiebersymptomen einhergehen kann.

Selten können sich bei Patienten, die Bilydos erhalten, Schmerzen im Mundraum und/oder Kiefer, Schwellungen oder nicht heilende Wunde Stellen im Mundraum oder Kiefer, Ausfluss, Taubheit oder ein Schweregefühl im Kiefer entwickeln, oder es kann sich ein Zahn lockern. Dies können Anzeichen einer Knochenschädigung im Kiefer sein (Osteonekrose). **Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt und Zahnarzt**, wenn Sie solche Symptome während der Behandlung mit Bilydos oder nach Beendigung der Behandlung haben.

Selten können Patienten, die Bilydos erhalten, niedrige Calciumspiegel im Blut haben (Hypokalzämie); schwergradig niedrige Calciumspiegel im Blut können zu Hospitalisierung führen und sogar lebensbedrohlich sein. Die Symptome schließen Spasmen, Zuckungen oder Muskelkrämpfe und/oder Taubheit oder Kribbeln in Fingern, Zehen oder um den Mund und/oder Krampfanfälle, Verwirrtheit oder Bewusstlosigkeit ein. Wenn eines davon bei Ihnen auftritt, **teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit**. Ein niedriger Calciumspiegel im Blut könnte auch zu einer Änderung des Herzrhythmus führen, die als QT-Verlängerung bezeichnet wird und im Elektrokardiogramm (EKG) zu sehen ist.

Selten können bei Patienten, die Bilydos erhalten, ungewöhnliche Frakturen des Oberschenkelknochens auftreten. **Kontaktieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie neu auftretende oder ungewöhnliche Hüft-, Leisten- oder Oberschenkel Schmerzen wahrnehmen, da dies ein früher Hinweis auf einen möglichen Bruch des Oberschenkelknochens sein könnte.

Selten können allergische Reaktionen bei Patienten, die Bilydos erhalten, auftreten. Die Symptome schließen Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge, des Rachens oder anderer Körperteile; Hautausschlag, Jucken oder Nesselsucht, Atemgeräusche oder Atembeschwerden ein. **Bitte informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie solche Symptome während der Behandlung mit Bilydos entwickeln.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, die manchmal schwer sind,
- Schmerzen in den Armen oder Beinen (Schmerzen in den Extremitäten).

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schmerzen beim Wasserlassen, häufiges Wasserlassen, Blut im Harn, nicht unterdrückbarer Harndrang,
- Infektion der oberen Atemwege,
- Schmerzen, Kribbeln oder Taubheit entlang Ihres Beines (Ischiassyndrom),
- Verstopfung,
- Bauchbeschwerden,
- Hautausschlag,
- Hautreaktionen mit Juckreiz, Rötung und/oder Trockenheit (Ekzem),
- Haarausfall (Alopezie).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Fieber, Erbrechen und Bauchschmerzen oder Unwohlsein (Divertikulitis),
- Infektion der Ohren,
- Hautausschlag oder wund Stellen im Mundraum (lichenoide Arzneimittelexantheme).

Sehr seltene Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- allergische Reaktion, welche vorwiegend die Blutgefäße der Haut schädigen kann (z. B. violette oder rotbraune Flecken, Nesselsucht oder wund Haut) (Hypersensitivitätsvaskulitis).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohrinfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Bildyos aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton nach „EXP“ bzw. „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Durchstechflasche darf vor der Injektion außerhalb des Kühlschranks gelagert werden, damit sie Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreicht. Dies macht die Injektion angenehmer. Wenn Ihre Durchstechflasche einmal Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erreicht hat, muss sie innerhalb von 30 Tagen verwendet werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Bildyos enthält

- Der Wirkstoff ist Denosumab. Jede 1 ml-Durchstechflasche enthält 60 mg Denosumab (60 mg/ml).
- Die sonstigen Bestandteile sind Eisessig, Natriumhydroxid, Sorbitol (E 420), Polysorbat 20 (E 432) und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Bilyos aussieht und Inhalt der Packung

Bilyos ist eine Injektionslösung (Injektion).

Bilyos ist eine klare bis leicht opaleszente, farblose bis blassgelbe Injektionslösung. Sie kann Spuren von durchsichtigen bis weißen Proteinpartikeln enthalten.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche zum Einmalgebrauch.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34

00-725 Warszawa

Polen

Hersteller

Cilatus Manufacturing Services Limited

Pembroke House, 28-32 Pembroke Street Upper

Dublin 2,

D02 EK84,

Ireland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

Poland

denosumabh@qbdgroup.com

Lietuva

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

Poland

denosumabh@qbdgroup.com

България

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

Poland

denosumabh@qbdgroup.com

Luxembourg/Luxemburg

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

Poland

denosumabh@qbdgroup.com

Česká republika

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

Poland

denosumabh@qbdgroup.com

Magyarország

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

Poland

denosumabh@qbdgroup.com

Danmark

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

Poland

denosumabh@qbdgroup.com

Malta

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

Poland

denosumabh@qbdgroup.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH

Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)

dpoc.germany@organon.com

Nederland

SciencePharma Sp. z o.o.

Chełmska 30/34, 00-725 Warsaw

Poland

denosumabh@qbdgroup.com

Eesti

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

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
organon_info@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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

- Vor der Verabreichung muss die Bıldıys-Lösung mittels Sichtprüfung untersucht werden. Die Lösung kann Spuren von durchsichtigen bis weißen Proteinpartikeln enthalten. Injizieren Sie die Lösung nicht, wenn sie trübe oder verfärbt ist.
- Nicht schütteln.
- Zur Vermeidung von Beschwerden an der Injektionsstelle die Durchstechflasche vor der Injektion auf Raumtemperatur (bis zu 25 °C) erwärmen lassen und langsam injizieren.
- Es sollte der gesamte Inhalt der Durchstechflasche injiziert werden.
- Eine 27-Gauge-Nadel wird für die Verabreichung von Denosumab empfohlen.
- Die Durchstechflasche sollte nicht erneut eingestochen werden.

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterialien sind entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.