

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bildyos 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Bildyos 60 mg oldatos injekció

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Bildyos 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben és Bildyos 60 mg oldatos injekció (injekciós üveg)

60 mg denoszumabot tartalmaz 1 ml oldatban (60 mg/ml) előretöltött fecskendőnként/injekciós üvegenként.

A denoszumab emlős- (kínaihőrcsőg-ovarium) sejtvonalban rekombináns DNS-technológiával előállított, teljes mértékben humán monoklonális IgG2-antitest.

Ismert hatású segédanyagok

Az oldat 47 mg szorbitot (E420) és 0,1 mg poliszorbát 20-at (E432) tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén sárga oldat, amely nyomokban átlátszó vagy fehér, fehérjetartalmú részecskéket tartalmazhat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Osteoporosis kezelése – csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett – postmenopausában lévő nők, valamint férfiak esetében. A denoszumab szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések, a non-vertebrális és a csípőtáji törések kockázatát postmenopausában lévő nőknél.

A hormonablációval összefüggő csontvesztés kezelése csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett prostatacarcinomás férfiak esetében (lásd 5.1 pont). Hormonablációban részesülő prostatacarcinomás férfiakban a denoszumab szignifikánsan csökkenti a csigolyatörések kockázatát.

A hosszú távú szisztémás glükokortikoid-terápiával összefüggő csontvesztés kezelése csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett felnőtt betegek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az ajánlott adag 60 mg denosumab, amelyet 6 havonta egyszer, subcutan injekcióban a combba, a hasfalba vagy a felkarba kell beadni.

A betegek számára biztosítani kell a megfelelő kalcium- és D-vitamin-pótlást (lásd 4.4 pont).

A Bıldıys-szal kezelt betegek részére át kell adni a betegtájékoztatót és a betegkártyát.

Az osteoporosis antireszorptív kezelésének (beleértve a denosumabot és a biszfoszfonátokat is) optimális teljes időtartama nincs meghatározva. A folyamatos denosumab-kezelés szükségességét az előnyök és a lehetséges kockázatok alapján időszakosan egyénileg felül kell vizsgálni, különösen 5 éven át tartó vagy annál hosszabb alkalmazás esetén (lásd 4.4 pont).

Idősek (65 évesek vagy idősebbek)

Idős betegek esetében nem szükséges az adagolás módosítása.

Vesekárosodás

Károsodott veseműködésű betegek esetében nem szükséges az adagolás módosítása (lásd a kalciumszint monitorozására vonatkozó ajánlásokat a 4.4 pontban).

Nincsenek adatok a hosszú távú szisztémás glükokortikoid-terápiában részesülő és súlyosan károsodott veseműködésű (glomerulusfiltrációs ráta [GFR] < 30 ml/perc) betegekkel kapcsolatban.

Májkárosodás

A denosumab biztonságosságát és hatásosságát májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A denosumab súlyos hypercalcaemia kialakulásával, valamint a csontok növekedésének potenciális gátlásával és a fogak áttörésének hiányával kapcsolatos biztonságossági aggályokra tekintettel (18 évesnél fiatalabb) gyermekeknél és serdülőknél nem alkalmazható (lásd még 4.4 és 5.3 pont). A 2-17 éves gyermekekre és serdülőkre vonatkozóan jelenleg rendelkezésre álló adatokat az 5.1 és 5.2 pont tartalmazza.

Az alkalmazás módja

Bőr alá történő beadásra.

Bıldıys 60 mg/ml oldat előretöltött fecskendőben:

A 60 mg/ml-es előretöltött fecskendővel történő beadást olyan beteg vagy gondozó végezheti, akit egészségügyi szakember megtanított az injekciózási technikákra. A Bıldıys előretöltött fecskendővel történő első önadagolást egészségügyi szakembernek kell felügyelnie.

Bıldıys 60 mg/ml oldat egyszer használatos injekciós üvegben:

A 60 mg/ml-es injekciós üveg tartalmát kizárólag egészségügyi szakember adhatja be.

Az alkalmazásra, kezelésre és megsemmisítésre vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Hypocalcaemia (lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Kalcium- és D-vitamin-pótlás

Minden beteg esetében fontos a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel.

Az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Hypocalcaemia

Fontos azonosítani azokat a betegeket, akiknél a hypocalcaemia kockázatot jelent. A kezelés elkezdése előtt a hypocalcaemiát megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitellel korrigálni kell. Hypocalcaemiára hajlamos betegek esetében ajánlott a kalciumszint klinikai monitorozása minden adag előtt, az első adag beadását követő két héten belül. Amennyiben a kezelés alatt bármilyen, hypocalcaemiára utaló tünet jelentkezik (a tüneteket lásd a 4.8 pontban), a kalciumszintet meg kell határozni. A betegek figyelmét fel kell hívni, hogy jelentsék a hypocalcaemiára utaló tüneteket.

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos tünetekkel járó hypocalcaemiát (kórházi ellátást igénylő, életveszélyes és halálos eseteket) jelentettek. Bár a legtöbb eset a kezelés megkezdésének első heteiben fordult elő, azok később is előfordultak.

Az egyidejű glükokortikoid-kezelés a hypocalcaemia kockázatát növelő additív rizikótényező.

Veseelégtelenség

A súlyos veseelégtelenségben (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő vagy dialíziskezelésben részesülő betegeknél nagyobb a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A hypocalcaemia és az azt kísérő parathormonszint-emelkedés kialakulásának kockázata a veseelégtelenség súlyosságának növekedésével fokozódik. Súlyos és halálos eseteket jelentettek. Ezeknél a betegeknél különösen fontos a megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel, valamint a kalciumszint rendszeres ellenőrzése, lásd fent.

Bőrfertőzések

A denoszumabot kapó betegeknél kórházi kezelést igénylő bőrfertőzések (mindenekelőtt cellulitis) alakulhatnak ki (lásd 4.8 pont). A betegeket tájékoztatni kell, hogy a cellulitis okozta panaszok vagy tünetek fellépése esetén azonnal forduljanak orvoshoz.

Az állcsont osteonecrosis (Osteonecrosis of the jaw, ONJ)

Ritkán ONJ-ről számoltak be olyan betegeknél, akik az osteoporosis kezelésére denoszumabot kapnak (lásd 4.8 pont).

El kell halasztani a kezelés indítását/az új kezelést azoknál a betegeknél, akiknek szájjüregében még nem gyógyult, nyílt lágyrész-elváltozás található. Azoknál a betegeknél, akiknél egyidejű kockázati tényezők állnak fenn, a denoszumab-kezelés előtt ajánlott a megelőző fogászati kezeléssel egybekötött fogászati kivizsgálás és a haszon-kockázat egyéni értékelése.

Az ONJ kockázatának egyéni meghatározásakor a következő kockázati tényezőket kell figyelembe venni:

- a csontfelszívódást gátló gyógyszer hatékonysága (a hatékonyabb készítményeknél magasabb a kockázat), az alkalmazás módja (parenterális alkalmazáskor magasabb a kockázat), és a csontfelszívódást gátló készítmény kumulatív adagja.
- daganatos betegség, kísérőbetegségek (például vérszegénység, coagulopathiák, fertőzés), dohányzás.

- egyidejű kezelések: kortikoszteroidok, kemoterápia, angiogenezis gátlók, a fej-nyaki régió sugárkezelése.
- nem megfelelő szájaápolás, fogágybetegség, nem megfelelően illeszkedő műfogsor, fogászati betegség a kórtörténetben, invazív fogászati beavatkozások (például foghúzás).

Minden beteg figyelmét fel kell hívni a helyes szájaápolás és a rendszeres fogorvosi ellenőrzések fontosságára és arra, hogy a denoszumab-kezelés ideje alatt azonnal jelentsenek bármilyen szájúregi tünetet, pl. mozgó fogat, fájdalmat vagy duzzanatot, illetve a nem gyógyuló sebeket és a váladékozást. A kezelés ideje alatt invazív fogászati beavatkozásra csak gondos mérlegelést követően kerülhet sor, és közvetlenül a denoszumab alkalmazása előtt vagy után kerülendő az ilyen beavatkozás.

Azoknak a betegeknek a kezelési tervét, akiknél ONJ alakul ki, a kezelőorvos és az ONJ kezelésében jártas fogorvos vagy szájszész szoros együttműködésével kell kialakítani. Mérlegelni kell a kezelés átmeneti felfüggesztését mindaddig, amíg az állapot elmúlik, és az elősegítő kockázati tényezők mérséklődnek, ahol ez lehetséges.

A külső hallójárat osteonecrosis

A denoszumab alkalmazásakor külső hallójárat osteonecrosist jelentettek. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetséges kockázati tényezői közé a szteroidhasználat és a kemoterápia és/vagy a helyi kockázati tényezők tartoznak, mint például a fertőzés vagy a trauma. A külső hallójárat osteonecrosisának lehetőségét mérlegelni kell azoknál a denoszumabbal kezelt betegeknél, akiknél fültünetek jelentkeznek, beleértve a krónikus fülgyulladást is.

A combcsont atípusos törései

Denoszumabbal kezelt betegeknél atípusos femur-töréseket jelentettek (lásd 4.8 pont). Az atípusos femur-törés előfordulhat csekély trauma hatására vagy trauma nélkül is a combcsont subtrochantericus és diaphysealis régiójában. Ezeket az eseményeket specifikus radiológiai leletek jellemzik. Bizonyos komorbid állapotokban (pl. D-vitamin hiányban, rheumatoid arthritisben, hypophosphatasiában) szenvedő és bizonyos gyógyszereket (pl. biszfoszfonátokat, glükokortikoidokat, proton-pumpa gátlókat) alkalmazó betegeknél szintén atípusos femur-töréseket jelentettek. Ezek az események is antireszorptív kezelés nélkül fordultak elő. A biszfoszfonátokhoz kapcsolódóan jelentett hasonló törések gyakran bilaterálisak, ezért azoknál a denoszumabbal kezelt betegeknél, akiknek femur diaphysis törése van, az ellenoldali combcsontot is meg kell vizsgálni. Azoknak a betegeknél, akiknél fennáll az atípusos femur-törés gyanúja, a beteg előny/kockázat arányának egyedi értékelése alapján fontolóra kell venni a denoszumab-kezelés abbahagyását. A denoszumab-kezelés alatt a betegeket tájékoztatni kell, hogy az új vagy szokatlan comb-, csípő- vagy lágyékfájdalomról számoljanak be. Az ilyen tünetekkel jelentkező betegeknél vizsgálni kell az inkomplett femur-törést.

Hosszú távú antireszorptív kezelés

A hosszú távú antireszorptív kezelés (beleértve a denoszumabot és a biszfoszfonátokat is) a csontátépítés jelentős gátlása miatt hozzájárulhat a nemkívánatos hatások, mint például az állcsont osteonecrosis és a combcsont atípusos törései, megnövekedett kockázatához (lásd 4.2 pont).

Egyidejű kezelés más, denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel

A Bıldıyos-szal kezelt betegeket nem szabad egyidejűleg más, denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelni (a csontrendszeret érintő események megelőzésére, szolid tumorok csontáttéteiben szenvedő felnőtteknél).

Hypercalcaemia gyermekeknél és serdülőknél

A denoszumabot nem szabad gyermek és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél alkalmazni. Súlyos hypercalcaemiáról számoltak be. Egyes klinikai vizsgálati esetekben heveny vesekárosodás alakult ki.

Segédanyagokra vonatkozó figyelmeztetések

Ez a gyógyszer 47 mg szorbitot és 0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz egy ml oldatban. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit- (vagy fruktóz-), illetve poliszorbát 20-tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz), illetve poliszorbát 20 táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 60 mg-onként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Egy interakciós vizsgálatban a denoszumab nem befolyásolta a midazolám farmakokinetikáját, mely a cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) által metabolizálódik. Ez azt jelzi, hogy a denoszumab nem változtatja meg azoknak a gyógyszereknek a farmakokinetikáját, melyek a CYP3A4 által metabolizálódnak.

Nincs klinikai adat a denoszumab és a hormonpótló (ösztrogén) terápia egyidejű alkalmazásáról, de a farmakodinámiás interakció lehetősége alacsonynak tekinthető.

Egy (alendronátról denoszumabra történő) gyógyszerváltásos vizsgálat adatai alapján, postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél a korábbi alendronát-kezelés nem változtatta meg a denoszumab farmakokinetikáját és farmakodinámiáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A denoszumab terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok, vagy korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Bildyos alkalmazása nem javallt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást. A betegeket figyelmeztetni kell, hogy a denoszumab-kezelés alatt és az azt követő legalább 5 hónap során ne essenek teherbe. A Bildyos magzatra gyakorolt hatása a terhesség második és harmadik harmadában nagyobb lehet, mivel a monoklonális antitestek placentán történő átjutása a terhesség előrehaladtával fokozódik, a legnagyobb mértékét az utolsó trimeszterben éri el.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a denoszumab kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Géntechnológiával módosított egerekben, amelyekben a RANKL-t génablációval kikapcsolták („knockout - génkiütött” egér), a vizsgálatok arra utalnak, hogy a RANKL (amely a denoszumab célpontja, lásd 5.1 pont) hiánya a vemhesség során akadályozhatja az emlőmirigy érését, és az ellést követően a tejelválasztás károsodásához vezethet (lásd 5.3 pont). A Bildyos alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét az újszülött gyermekre/csecsemőre nézve, valamint a Bildyos-kezelés előnyét a nőre nézve.

Termékenység

Nincsenek adatok a denoszumabnak az emberi termékenységre kifejtett hatásáról. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a termékenység tekintetében (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bildyos nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összegzése

A denoszumab leggyakoribb mellékhatásai (tíz betegből több mint egynél előfordul) a csont- és izomrendszeri fájdalom, valamint a végtagfájdalom. Cellulitis nem gyakori eseteit, hypocalcaemia, túlérzékenység, állcsont-osteonecrosis és atípusos femur-törés ritka eseteit figyelték meg a denoszumab-kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 és 4.8 pont – egyes mellékhatások leírása).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az 1. táblázat osteoporosisban szenvedő vagy hormonablációban részesülő emlő- vagy prosztatacarcinomás betegeknél, a II. és III. fázisú klinikai vizsgálatok során jelentett és/vagy a spontán jelentésekből származó mellékhatásokat írja le.

A mellékhatások osztályozására az alábbi konvenciót alkalmazták (lásd 1. táblázat): nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon, illetve szervrendszereken belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat – Osteoporosisban szenvedő betegeknél és hormonablációban részesülő emlő- vagy prosztatacarcinomás betegeknél jelentett mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Gyakorisági kategória	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori Gyakori Nem gyakori Nem gyakori Nem gyakori	Húgyúti fertőzés Felső légúti fertőzés Diverticulitis ¹ Cellulitis ¹ Fülfertőzés
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Ritka Ritka	Gyógyszer-túlérzékenység ¹ Anaphylaxiás reakció ¹
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Ritka	Hypocalcaemia ¹
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Ischialgia
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori Gyakori	Székrekedés Hasi diszkomfort
A bőr és a bőralatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori Gyakori Gyakori Nem gyakori Nagyon ritka	Bőrkíütés Eczema Alopecia Lichenoid gyógyszerkiütések ¹ Túlérzékenységi vasculitis
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori Nagyon gyakori Ritka Ritka Nem ismert	Végtagfájdalom Csont- és izomrendszeri fájdalom ¹ Állcsont osteonecrosis ¹ Atípusos femur-törés ¹ A külső hallójárat osteonecrosis ²

¹ Lásd Egyes mellékhatások leírása szakasz.

² Lásd 4.4 pont.

Az összes placebokontrollos II. és III. fázisú vizsgálat összesített analízise alapján az influenzaszerű betegség nyers incidenciáránya a denoszumab esetében 1,2%, a placebo esetében pedig 0,7% volt. Bár ez az eltérés egy összesített analízisben megfigyelhető volt, egy rétegezett analízisben nem jelent meg.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hypocalcaemia

Postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél elvégzett két III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatban a betegek kb. 0,05%-ának (a 4050 beteg közül 2-nek) csökkent a szérum-kalciumszintje ($< 1,88$ mmol/l) a denoszumab alkalmazása után. Sem a hormonablációban részesülő betegeken elvégzett két III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatban, sem az osteoporosisban szenvedő férfiak bevonásával végzett III. fázisú, placebokontrollos vizsgálatban nem számoltak be alacsony szérum kalciumszintről ($< 1,88$ mmol/l).

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a súlyos tünetekkel járó hypocalcaemia ritka eseteit, köztük kórházi ellátást igénylő, életveszélyes és a halálos eseteket jelentettek, túlnyomórészt a denoszumabot kapó, a hypocalcaemia által fokozottan veszélyeztetett betegeknél, ezen esetek többsége a kezelés megkezdését követő első hetekben alakult ki. A súlyos, tünetekkel járó hypocalcaemia klinikai megjelenései között előfordult például a QT-szakasz megnyúlása, tetania, epilepsziás roham és a mentális státusz megváltozása (lásd 4.4 pont). A denoszumabbal végzett klinikai vizsgálatokban jelentett hypocalcaemiás tünetek között előfordultak paraesthesiák vagy izommerevség, izomrángások, izomspasmusok, izomgörcsök.

Bőrfertőzések

A III. fázisú, placebokontrollos klinikai vizsgálatokban a bőrfertőzések teljes gyakorisága hasonló volt a placebóval, illetve denoszumabbal kezelt csoportokban: postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél (placebo [1,2%, 4041 beteg közül 50] versus denoszumab [1,5%, 4050 beteg közül 59]); osteoporosisban szenvedő férfiaknál (placebo [0,8%, 120 beteg közül 1] versus denoszumab [0%, 120 beteg közül 0]); a hormonablációban részesülő emlő- vagy prosztatacarcinomás betegeknél (placebo [1,7%, 845 beteg közül 14] versus denoszumab [1,4%, 860 beteg közül 12]). Kórházi kezeléshez vezető bőrfertőzéseket a postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nők közül a placebót kapók 0,1%-ánál (4041 beteg közül 3), míg a denoszumabot kapók 0,4%-ánál (4050 beteg közül 16) jelentettek. Ezeknek az eseteknek a többsége cellulitis volt. A súlyos mellékhatásként jelentett bőrfertőzések gyakorisága hasonló volt az emlő-, illetve prosztatacarcinomás betegeken elvégzett vizsgálatok placebo- és denoszumab-csoportjaiban (0,6%, 845 beteg közül 5, versus 0,6%, 860 beteg közül 5).

Az állcsont osteonecrosis

ONJ-t ritkán, 16 betegnél jelentettek klinikai vizsgálatok során, melyekben összesen 23 148, csonttritkulásos, illetve emlő- vagy prosztatacarcinomás, hormonablációs kezelésben részesülő beteg vett részt (lásd 4.4 pont). Ezek közül az ONJ-esetek közül tizenhárom, postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél következett be a III. fázisú klinikai vizsgálat kiterjesztése alatt, a denoszumabbal legfeljebb 10 évig történő kezelést követően. Az ONJ előfordulása 0,04% volt a 3. év végén, 0,06% az 5. év végén és 0,44% volt a 10. év végén a denoszumab-kezelés során. A denoszumab-kezelés időtartamának növekedésével az ONJ kockázata emelkedett.

Az ONJ kockázatát egy 76 192, postmenopausában lévő, denoszumab-kezelést újonnan megkezdett nőbeteg körében végzett, retrospektív kohorszvizsgálatban is értékelték. Az ONJ előfordulása 0,32% volt (95%-os konfidenciaintervallum [CI]: 0,26; 0,39) a denoszumabot legfeljebb 3 éve alkalmazó betegeknél és 0,51% volt (95%-os CI: 0,39; 0,65) a denoszumabot legfeljebb 5 éve alkalmazó utánkövetéses betegeknél.

A combcsont atípusos törései

Az osteoporosis klinikai vizsgálati programban denoszumabbal kezelt betegeknél ritkán atípusos femur-töréseket jelentettek (lásd 4.4 pont).

Diverticulitis

Egy III. fázisú, placebokontrollos, androgéndeprivációs terápiában (ADT) részesülő prosztatacarcinomás betegeken végzett klinikai vizsgálatban a diverticulitis nemkívánatos esemény előfordulása nem volt egyforma (1,2% denoszumab, 0% placebo). A diverticulitis gyakorisága

összehasonlítható volt a kezelést kapó csoportok között postmenopausalis osteoporosisban szenvedő nőknél vagy osteoporosisban szenvedő férfiaknál és nem-metasztázáló emlő-carcinoma kezelésére aromatáz-gátló kezelést kapó nőknél.

Gyógyszerrel kapcsolatos túlérzékenységi reakciók

A posztmarketing alkalmazás során gyógyszerrel kapcsolatos túlérzékenység ritka eseteit, azon belül bőrkiütést, urticariát, arcduzzanatot, erythemát és anaphylaxiás reakciókat jelentettek a denoszumabot kapó betegeknél.

Csont- és izomrendszeri fájdalom

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során a denoszumabbal kezelt betegeknél csont- és izomrendszeri fájdalomról számoltak be, köztük súlyos esetekről is. A klinikai vizsgálatokban a musculoskeletalis fájdalom igen gyakori volt mind a denoszumab-, mind a placebocsoportokban. A vizsgálati kezelés megszakításához vezető musculoskeletalis fájdalom azonban nem gyakran fordult elő.

Lichenoid gyógyszerkiütések

Lichenoid gyógyszerkiütéseket (pl. lichen planus-szerű bőrreakciókat) jelentettek betegeknél a forgalomba hozatalt követő alkalmazás során.

Egyéb különleges betegcsoportok

Gyermekek és serdülők

A denoszumabot nem szabad gyermek és serdülőkorú (18 évesnél fiatalabb) betegeknél alkalmazni. Súlyos hypercalcaemiáról számoltak be (lásd 5.1 pont). Egyes klinikai vizsgálati esetekben heveny vesekárosodás alakult ki.

Vesekárosodás

A klinikai vizsgálatokban a súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő, illetve dialíziskezelésben részesülő betegeknél kalciumpótlás hiányában nagyobb volt a hypocalcaemia kialakulásának kockázata. A megfelelő kalcium- és D-vitamin-bevitel fontos a súlyosan károsodott veseműködésű vagy dialíziskezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolásra vonatkozóan a klinikai vizsgálatokból nincs tapasztalat. A denoszumabot a klinikai vizsgálatok során legfeljebb 180 mg-ig terjedő dózisokban, 4 hetente alkalmazták (6 hónap alatt a kumulatív dózis legfeljebb 1080 mg volt) és nem figyeltek meg további mellékhatásokat.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Csontbetegségek kezelésének gyógyszerei – Csont szerkezetére és mineralizációjára ható egyéb gyógyszerek, ATC-kód: M05BX04

A Bildyos egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

A denoszumab teljes mértékben humán monoklonális antitest (IgG2), ami nagy affinitással és szelektivitással kötődik a RANKL-hoz, és megakadályozza az osteoclast prekursorok és kifejtett osteoclastok felszínén található receptorának (RANK) aktiválódását. A RANKL/RANK kölcsönhatás megakadályozása gátolja az osteoclastok képződését, működését és túlélését, ezáltal csökkenti a csontreszorpciót a csont corticalisában és trabecularis állományában.

Farmakodinámiai hatások

A denoszumab-kezelés gyorsan csökkentette a csontanyagcsere ütemét, az 1-es típusú C-telopeptid (CTX) csontreszorpciós marker szérumszintje 3 nap alatt érte el mélypontját (85%-os csökkenés), a CTX csökkenése fennmaradt az adagolások közötti szünetben. Az egyes adagolások közötti szünetek végén a CTX csökkenése részben, a $\geq 87\%$ -os maximumhoz képest kb. $\geq 45\%$ -ig (45–80%-ig) mérséklődött, ami azt tükrözi, hogy a denoszumab csontátépülésre kifejtett hatása reverzibilis, amint a szérumszintje lecsökken. Ezek a hatások a kezelés folytatása során fennmaradtak. A csontanyagcsere markerei általában az utolsó dózist követő 9 hónapon belül visszatértek a kezelés előtti szintre. A kezelés újrakezdésekor a CTX denoszumab által okozott csökkenésének mértéke hasonló volt a primer denoszumab-kezelést elkezdő betegeknel megfigyelthez.

Immunogenitás

A denoszumab-kezelés során denoszumab-ellenes antitestek alakulhatnak ki. Nyilvánvaló összefüggést nem figyeltek meg az antitestek kialakulása és a farmakokinetika, a klinikai válasz vagy a nemkívánatos események között.

Klinikai hatásosság és biztonságosság osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőknél

A 3 éven át, 6 havonta egyszer adagolt denoszumab hatásosságát és biztonságosságát postmenopausában lévő nőknél (7808, 60–91 éves nő, akik közül 23,6%-nak volt korábbi csigolyatörése) vizsgálták, akiknek a kezelés előtti, T-pontszámban kifejezett csontsűrűsége (BMD) a gerinc lumbális szakasza, illetve a teljes csípő esetén $-2,5$ és $-4,0$ között volt, és a jelentős osteoporoticus csonttörés abszolút, 10 évre vetített valószínűsége átlagosan 18,60% (decilisek: 7,9–32,4%), a csípőtáji törése 7,22% (decilisek: 1,4–14,9%) volt. Ebből a vizsgálatból kizárták a csontozatot potenciálisan befolyásoló, egyéb betegségben szenvedő, vagy a csontirányuló kezelésben részesülő nőket. A nők naponta (legalább 1000 mg) kalciumot és (legalább 400 NE) D-vitamint kaptak.

A csigolyatörésekre kifejtett hatás

A denoszumab 1, 2 és 3 éves kezelés után szignifikánsan ($p < 0,0001$) csökkentette az újabb csigolyatörés kockázatát (lásd 2. táblázat).

2. táblázat – A denoszumab új csigolyatörések kockázatára gyakorolt hatása

	A csonttörést elszenvedett nők aránya (%)		Abszolút kockázatcsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatcsökkenés (%) (95%-os CI)
	Placebo n = 3906	Denoszumab n = 3902		
0–1 év	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0–2 év	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0–3 év	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – feltáró elemzés

A csípőtáji törésekre kifejtett hatás

A denoszumab 3 év alatt 40%-kal csökkentette a csípőtáji törés relatív kockázatát (0,5%-os abszolút kockázatcsökkenés) ($p < 0,05$). A csípőtáji törés gyakorisága a harmadik év végén a placebo csoportban 1,2%, míg a denoszumab-csoportban 0,7% volt.

Egy 75 évesnél idősebb nőknél elvégzett post hoc elemzés során 62%-os relatív kockázatsökkenést észleltek a denoszumab alkalmazása során (az abszolút kockázatsökkenés 1,4% volt, $p < 0,01$).

Az összes, klinikai tüneteket okozó csonttörésre kifejtett hatás

A denoszumab szignifikánsan csökkentette a csonttöréseket a csonttörések minden típusában/csoportjában (lásd 3. táblázat).

3. táblázat – A denoszumab klinikai tünetekkel járó csonttörésekre 3 év alatt kifejtett hatása

	Csonttörést elszenvedett nők aránya (%) ⁺		Abszolút kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)	Relatív kockázatsökkenés (%) (95%-os CI)
	Placebo n = 3906	Denoszumab n = 3902		
Klinikai tünetekkel járó bármilyen csonttörés ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Klinikai tünetekkel járó csigolyatörés	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Non-vertebrális törés ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Jelentős non-vertebrális törés ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Jelentős osteoporosisos törés ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (a multiplicitás-korrekciónak során a másodlagos végpont is figyelembe lett véve),

*** $p \leq 0,0001$

⁺ Az eseménygyakoriságok a 3. év végén végzett Kaplan–Meier-féle becsléseken alapulnak.

¹ Tartalmazza a klinikai tünetekkel járó vertebális és non-vertebrális töréseket.

² A csigolyák, a koponya, az arckoponya, az állkapocs, a kézközépcsontok, továbbá a kéz- és a lábujjpercek töréseinek kivételével.

³ Tartalmazza a medence-, a distalis femur-, a proximális tibia-, a borda-, a proximális humerus-, az alkar- és a csípőtáji töréseket.

⁴ Tartalmazza a WHO meghatározása szerinti klinikai csigolya-, csípőtáji, alkar- és felkartöréseket.

Azoknál a nőknél, akiknél a combnyak kezelés előtti BMD-je $\leq -2,5$ volt, a denoszumab csökkentette a non-vertebrális törés kockázatát (relatív kockázatsökkenés 35%, abszolút kockázatsökkenés 4,1%, $p < 0,001$, feltáró elemzés).

Az új csigolya-, csípőtáji és non-vertebrális törések gyakoriságában a denoszumab alkalmazásával 3 év alatt elért csökkenés a 10 évre vetített, a vizsgálat megkezdésekor számított töréskockázattól függetlenül következetes volt.

A csont ásványianyag-sűrűségére kifejtett hatás

A placebóval összehasonlítva a denoszumab az első, a második és a harmadik év végén az összes klinikai mérési helyen szignifikánsan növelte a BMD-értéket. A denoszumab hatására a gerinc lumbális szakaszának csontsűrűsége 9,2%-kal, a teljes csípőé 6,0%-kal, a combnyaké 4,8%-kal, a trochanter majoré 7,9%-kal, a radius distalis harmadáé 3,5%-kal, a teljes testé 4,1%-kal növekedett 3 év alatt (mindegyik esetben $p < 0,0001$).

A denoszumab abbahagyásának hatásait tanulmányozó klinikai vizsgálatokban a BMD az utolsó dózist követő 18 hónapon belül hozzávetőleg a kezelés előtti szintre tért vissza, azonban a placebokezeléssel elért szint felett maradt. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a gyógyszerhatás fenntartásához folyamatos denoszumab-kezelés szükséges. A denoszumab-kezelés újrakezdése a BMD hasonló mértékű növekedését eredményezte, mint amikor első ízben adták a denoszumabot.

Nyílt, kiterjesztett vizsgálat postmenopausalis osteoporosis kezelésében

Összesen 4550 olyan nőt (2343 denoszumabot, 2207 pedig placebót kapott), akik a fent leírt kulcsfontosságú vizsgálatban nem hagyták ki a vizsgálati készítmény egynél több adagját, a vizsgálat 36. hónapjában tartott viziten megjelentek, és abba beleegyezésüket adták, választottak be egy, a

denoszumab hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát értékelő, 7 évig tartó, nemzetközi, többcentrumos, nyílt, egy karú kiterjesztett vizsgálatba. A kiterjesztett vizsgálatban részt vevő minden nő 6 havonta egyszer 60 mg denoszumabot, és naponta (legalább 1 g) kalciumot és (legalább 400 NE) D-vitamint kapott. Összesen 2626 beteg (a kiterjesztett vizsgálatban részt vevő nők 58%-a, azaz a kulcsfontosságú vizsgálatban részt vevő nők 34%-a) fejezte be a kiterjesztett vizsgálatot.

A denoszumabbal legfeljebb 10 évig kezelt betegeknek, a kulcsfontosságú vizsgálat kiindulási értékeihez képest a BMD 21,7%-kal nőtt a gerinc lumbális szakaszánál, 9,2%-kal a teljes csípőnél, 9,0%-kal a combnyaknál, 13,0%-kal a trochanternél és 2,8%-kal a radius distalis harmadánál. A 10 évig kezelt betegeknek az átlagos BMD T-érték a gerinc lumbális szakaszánál -1,3 volt a vizsgálat befejezésekor.

A törés előfordulási gyakoriságát biztonságossági végpontként értékelték, de a törések megelőzésében a hatásosságot a kezelés magas számú megszakítása és a nyílt vizsgálati elrendezés miatt nem lehet megbecsülni. Az új csigolyatörések és nem vertebrális törések kumulatív előfordulása sorrendben körülbelül 6,8% és 13,1% volt azoknál a betegeknek, akik 10 éven át denoszumab-kezelésen maradtak (n = 1278). Azoknál a betegeknek, akik bármilyen okból nem fejezték be a vizsgálatot, magasabb volt a kezelés alatt fellépő törések aránya.

A kiterjesztett vizsgálat során tizenhárom állcsont osteonecrosis (ONJ) és két atípusos combcsonttöréses eset fordult elő.

Klinikai hatásosság és biztonságosság osteoporosisban szenvedő férfiaknál

Az 1 éven keresztül, 6 havonta egyszer alkalmazott denoszumab hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták 242, 31–84 éves férfinél. A vizsgálatból kizárták az olyan betegeket, akiknél az eGFR < 30 ml/perc/1,73 m² volt. Minden férfi naponta (legalább 1000 mg) kalcium- és (legalább 800 NE) D-vitamin-pótlásban részesült.

Az elsődleges hatásossági mutató a gerinc lumbális szakaszának csontsűrűségében bekövetkezett százalékos változás volt; a törésekre vonatkozó hatásosságot nem értékelték. A denoszumab a 12. hónapra a placebohoz képest szignifikánsan növelte az összes klinikai mérési helyen a BMD-értéket: a gerinc lumbális szakaszán 4,8%-kal, a teljes csípőtáji régióban 2,0%-kal, a combnyakon 2,2%-kal, a trochanter majoron 2,3%-kal, valamint a radius distalis harmadánál 0,9%-kal (mindegyik esetben p < 0,05). A denoszumab 1 év után a férfiak 94,7%-ánál növelte a lumbális gerincszakaszon mért BMD-t a kiinduláshoz viszonyítva. A BMD jelentős növekedését figyelték meg 6 hónap után a lumbális gerincszakaszon, a teljes csípőn, a combnyakon, valamint a trochanter majoron (p < 0,0001).

A csont szövettana osteoporosisban szenvedő, postmenopausában lévő nőknél és férfiaknál

A csont szövettani jellemzőit 62 olyan, osteoporoticus, vagy alacsony csonttömegű postmenopausában lévő nőnél értékelték 1–3 év kezelés után, akik még nem kaptak osteoporosis-terápiát, vagy akiket a korábbi alendronát-terápiáról denoszumab-kezelésre állítottak át. Ötvenkilenc nő vett részt a csontbiopsziás alvizsgálatban, a postmenopausális osteoporosisban lévő nőknél végzett kiterjesztett vizsgálat 24. (n = 41) és/vagy 84. (n = 22) hónapjában. 17 férfinél is értékelték a csont szövettani jellemzőit 1 év denoszumab-kezelés után. A csontbiopsziás leletek élettani csontszerkezetet és -minőséget igazoltak, mineralizációs defektusok, fonatos csontképződés, vagy csontvelő-fibrózis jelei nélkül. A postmenopausális osteoporosisban lévő nőknél végzett kiterjesztett vizsgálatban a histomorphometriai leletek azt mutatták, hogy a denoszumab antireszorptív hatása, az aktiválás gyakoriságával és a csontképződési rátával mérve, az idő múlásával megmaradt.

Klinikai hatásosság és biztonságosság androgén-depriváció (ADT) következtében fellépő csontvesztés kezelésében

A 3 éven át 6 havonta egyszer alkalmazott denoszumab hatásosságát és biztonságosságát (1468, 48–97 éves) szövettanilag igazolt, nem metasztatizáló prostatacarcinómában szenvedő,

androgén-deprivációs kezelést kapó, a csonttörések szempontjából fokozott veszélynek kitett férfi betegnél vizsgálták (ahol a fokozott veszély definíciója: 70 év feletti életkor, vagy 70 év alatti életkor és az ágyéki gerincen, a teljes csípőn vagy a combnyakon mért $-1,0$ -nél alacsonyabb BMD T-érték, vagy osteoporosis miatti csonttörés a körelőzményben). Minden férfi naponta (legalább 1000 mg) kalcium- és (legalább 400 NE) D-vitamin-pótlásban részesült.

A denoszumab a 3. év végére a placebokezeléshez képest szignifikánsan növelte az összes klinikai mérési helyen a BMD-értéket: a gerinc lumbális szakaszánál 7,9%-kal, a teljes csípőtáji régióban 5,7%-kal, a combnyakon 4,9%-kal, a trochanter majoron 6,9%-kal, a radius distalis harmadánál 6,9%-kal, a teljes testen 4,7%-kal (mindegyik esetében $p < 0,0001$). Egy prospektíven tervezett feltáró elemzés során egy hónappal az első dózis után a gerinc lumbális szakasza, a teljes csípő, a combnyak és a trochanter major csontsűrűségének szignifikáns növekedését figyelték meg.

A denoszumab szignifikánsan csökkentette az új csigolyatörések relatív kockázatát: 85%-kal (1,6% abszolút kockázatsökkenés) az első év végén; 69%-kal (2,2% abszolút kockázatsökkenés) a második év végén, és 62%-kal (2,4% abszolút kockázatsökkenés) a harmadik év végén (mindegyik esetben $p < 0,01$).

Klinikai hatásosság és biztonságosság adjuváns aromatázgátló kezeléssel járó csontvesztés kezelésben részesülő betegeknél

A 2 éven át 6 havonta egyszer alkalmazott denoszumab hatásosságát és biztonságosságát nem metasztatizáló emlő-carcinomás nőbetegeknél vizsgálták (252, 35–84 éves nőbeteg), akiknél a kiindulási BMD T-érték a gerinc lumbális szakaszán, a teljes csípőn vagy a combnyakon mérve $-1,0$ és $-2,5$ között volt. Mindegyik nőbeteg (legalább 1000 mg) kalcium- és (legalább 400 NE) D-vitamin-pótlást is kapott naponta.

A kezelés hatásosságának elsődleges mutatója a gerinc lumbális szakaszán mért csontsűrűség százalékos változása volt, a törésekre vonatkozó hatásosságot nem értékelték. A denoszumab a placebohoz képest 2 év alatt az összes értékelt klinikai régióban szignifikánsan növelte a BMD-t: a gerinc lumbális szakaszán 7,6%-kal, a teljes csípőn 4,7%-kal, a combnyakon 3,6%-kal, a trochanter majoron 5,9%-kal, a radius distalis harmadán 6,1%-kal, a teljes csontvázon 4,2%-kal (mindegyik esetben $p < 0,0001$).

Glükokortikoid-terápiával összefüggő csontvesztés kezelése

A denoszumab hatásosságát és biztonságosságát 795 betegnél vizsgálták (70% nő és 30% férfi), akik 20 és 94 év közöttiek és napi $\geq 7,5$ mg prednizont (vagy ekvivalensét) kaptak szájon át.

Két alcsoportot vizsgáltak: glükokortikoid-kezelést folytató (napi $\geq 7,5$ mg prednizon vagy ekvivalense, ≥ 3 hónapig a vizsgálatba történő bevonás előtt; $n = 505$) és glükokortikoid-kezelést kezdő (napi $\geq 7,5$ mg prednizon vagy ekvivalense, < 3 hónapig a vizsgálatba történő bevonás előtt; $n = 290$). A betegek random besorolás (1:1) alapján kaptak vagy 6 havonta egyszer 60 mg denoszumabot szubkután, vagy naponta egyszer 5 mg rizedronátot szájon át (aktív kontroll) 2 évig. A betegek naponta (legalább 1000 mg) kalciumot és (legalább 800 NE) D-vitamint kaptak.

A csont ásványianyag-sűrűségére kifejtett hatás

A glükokortikoid-kezelést folytató alcsoportban denoszumab esetében a gerinc lumbális szakaszán a csont ásványianyag-sűrűsége nagyobb növekedést mutatott, mint rizedronát esetében 1 év (denoszumab 3,6%, rizedronát 2,0%; $p < 0,001$) és 2 év (denoszumab 4,5%, rizedronát 2,2%; $p < 0,001$) után. A glükokortikoid-kezelést kezdő alcsoportban denoszumab esetében a gerinc lumbális szakaszán a csont ásványianyag-sűrűsége nagyobb növekedést mutatott, mint a rizedronát esetében 1 év (denoszumab 3,1%, rizedronát 0,8%; $p < 0,001$) és 2 év (denoszumab 4,6%, rizedronát 1,5%; $p < 0,001$) után.

Ezenkívül, denoszumab esetében a csont ásványianyag-sűrűségének százalékban kifejezett átlagos növekedése jelentősen nagyobb volt a kiindulási értékhez képest a rizedronáttal összehasonlítva a teljes csípőn, a combnyakon és a trochanter majoron.

A vizsgálat statisztikai ereje nem volt elegendő a törések különbségeinek bemutatására. 1 évnél az alanyoknál az új radiológiai csigolyatörések előfordulása 2,7% (denoszumab) és 3,2% (rizedronát) volt. Az alanyoknál a non-vertebrális törések előfordulása 4,3% (denoszumab) és 2,5% (rizedronát) volt. 2 évnél ezek a számok 4,1% és 5,8% az új, radiológia módszerrel kimutatott csigolyatörések esetében, és 5,3% és 3,8% a non-vertebrális törések esetében. A legtöbb csonttörés a GC-C alcsoportban fordult elő.

Gyermekek és serdülők

Egy egykarú, III. fázisú vizsgálatban értékelték a hatásosságot, a biztonságosságot és a farmakokinetikát, osteogenesis imperfectában szenvedő, 2–17 éves gyermekek esetében, akiknek 52,3%-a fiú, 88,2%-a fehér bőrű volt. Összesen 153 alany kapott kezdetben 1 mg/ttkg, de legfeljebb 60 mg denoszumabot szubkután (sc.) módon, 6 havonta 36 hónapon keresztül. Hatvan beteg állították át 3 havonta történő adagolásra.

A 3 havonta egyszeri adagolás 12. hónapjában a legkisebb négyzetek átlagának (standard hiba) változása a kiindulási értékhez képest a gerinc lumbális szakaszának BMD Z-pontszámában 1,01 (0,12) volt.

A 6 havonta egyszeri adagolás során jelentett leggyakoribb nemkívánatos események az arthralgia (45,8%), a végtagfájdalom (37,9%), a hátfájás (32,7%) és a hypercalciuria (32,0%) voltak. Hypercalcaemiát jelentettek a 6 havonta egyszeri (19%) és a 3 havonta egyszeri (36,7%) adagolás során. A 3 havonta egyszeri adagolás során nemkívánatos eseményként súlyos hypercalcaemiáról (13,3%) számoltak be.

Egy kiterjesztett vizsgálatban (N = 75) a 3 havonta egyszeri adagolás során nemkívánatos eseményként súlyos hypercalcaemiát (18,5%) figyeltek meg.

A vizsgálatokat idő előtt leállították a hypercalcaemia kapcsán előforduló életveszélyes események és kórházi kezelések miatt (lásd 4.2 pont).

Egy multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, párhuzamos csoportos vizsgálatban, amelyet 24, glükokortikoid okozta osteoporosisban szenvedő, 5 és 17 év közötti gyermek- és serdülőkorú beteggel végeztek, és amely a gerinc lumbális szakaszának BMD Z-pontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett változást értékelte, a biztonságosság és a hatásosság nem volt egyértelműen megállapítható, ezért a denoszumab ebben a javallatban nem alkalmazható.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a denoszumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a nemihormon-ablatív terápiával összefüggő csontvesztés kezelése és a 2 évesnél fiatalabb gyermekek osteoporosisának kezelése esetén. Lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Az engedélyezett 60 mg-os adaghoz közelítő, 1,0 mg/ttkg-os dózis subcutan alkalmazása után a szisztémás expozíció az AUC alapján 78%-os volt az azonos dózisé, intravénás alkalmazás utánihoz képest. A 60 mg-os subcutan dózis beadása után a denoszumab 6 mikrogramm/ml-es (tartomány: 1-17 mikrogramm/ml) maximális szérumkoncentrációja (C_{max}) 10 napon belül (tartomány: 2–28 nap) alakult ki.

Biotranszformáció

A denoszumab mint natív immunglobulin kizárólag aminosavakból és szénhidrátokból áll, és a májban zajló metabolizmus mechanizmusain keresztül eliminációja nem valószínű. Metabolizmusa és eliminációja várhatóan az immunglobulinok kiürülési útvonalait követi, ami kisméretű peptidekre, majd különálló aminosavakra történő lebomlást eredményez.

Elimináció

A C_{max} elérése után 3 hónap alatt (tartomány: 1,5–4,5 hónap) 26 napos (tartomány: 6–52 nap) felezési idővel csökkent a szérumszint. A betegek 53%-ában 6 hónappal a gyógyszer adása után nem mutattak ki mérhető mennyiségű denoszumabot.

A 60 mg-os dózis ismételt, 6 havonta egyszeri, subcutan alkalmazását követően nem észleltek akkumulációt vagy a denoszumab farmakokinetikájának időfüggő változását. A denoszumab farmakokinetikáját nem befolyásolta a denoszumabhoz kötődő antitestek képződése, és a farmakokinetika férfiaknál és nőknél hasonló volt. Úgy tűnik, az életkor (28–87 év), a rassz és a betegség státusza (alacsony csonttömeg, illetve osteoporosis, prostata- vagy emlőcarcinoma) nem befolyásolja számottevően a denoszumab farmakokinetikáját.

A nagyobb testsúly és az alacsonyabb expozíció között tendenciát figyeltek meg az AUC és a C_{max} alapján. Ez a tendencia nem tekinthető klinikai szempontból fontosnak, hiszen a csontanyagcsere-markerek és a BMD-növekedés alapján kimutatott farmakodinamikai hatások széles testsúly-tartományban egyformán érvényesültek.

Linearitás/nem-linearitás

A dózis-meghatározó vizsgálatok során a denoszumab farmakokinetikája nem-lineárisnak és dózisfüggőnek bizonyult, nagyobb dózis, illetve koncentráció esetén alacsonyabb clearance-szel, azonban 60 mg-os vagy nagyobb dózisok esetén az expozíció növekedése hozzávetőlegesen arányos volt az adaggal.

Vesekárosodás

Egy különböző mértékben megtartott veseműködésű, dialíziskezelésben részesülő betegeket is magában foglaló, 55 betegen elvégzett vizsgálatban a vesekárosodás foka nem befolyásolta a denoszumab farmakokinetikáját.

Májkárosodás

Májkárosodásban szenvedő betegeknél nem végeztek specifikus vizsgálatot. Általánosságban véve a monoklonális antitestek nem a májban zajló metabolizmus mechanizmusain keresztül eliminálódnak. A denoszumab farmakokinetikáját várhatóan nem befolyásolja a májkárosodás.

Gyermekek és serdülők

A Bildyos-t nem szabad gyermekek és serdülők esetében alkalmazni (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Osteogenesis imperfectában szenvedő gyermekeken és serdülőkön végzett III. fázisú vizsgálatban (N = 153) minden korcsoportban a denoszumab maximális szérumkoncentrációját figyelték meg a 10. napon. A 3 és 6 havonta egyszeri adagolás esetében a denoszumab mélyponti szérumkoncentrációjának átlaga a 11–17 éves gyermekeknél és serdülőknél volt magasabb, míg a 2–6 éves gyermekek esetében volt a legalacsonyabb a mélyponti szérumkoncentráció átlaga.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az egyszeri és az ismételt adagok toxicitását Cynomolgus majmokon értékelő vizsgálatok során az ajánlott humán dózishoz képest 100–150-szer nagyobb szisztémás expozíciót eredményező denoszumab-adagok nem befolyásolták a szív és érrendszer élettani működését, a hímek vagy nőstények termékenységet, és célszervspecifikus toxicitást sem idéztek elő.

A denoszumab esetleges genotoxicitását vizsgáló standard teszteket nem végeztek, mivel ezek a tesztek nem relevánsak erre a molekulára vonatkozóan. A denoszumab azonban jellegénél fogva valószínűleg nem rendelkezik genotoxikus potenciállal.

A denoszumab esetleges rákkeltő hatását nem értékelték hosszú távú állatkísérletekben.

RANK- vagy RANKL-hiányos, „génkiütött” egereken elvégzett preklinikai vizsgálatokban a nyirokcsomó-képződés zavarát figyelték meg a magzatban. Az emlőmirigy érésének (a lobulo-alveolaris mirigyek vemhesség ideje alatt végbemenő fejlődésének) gátlása következtében a tejelválasztás hiányát is észlelték RANK- vagy RANKL-hiányos, „génkiütött” egereken.

Egy, a vemhesség első trimeszterének megfelelő időszakban denoszumabot kapó Cynomolgus majmokkal végzett vizsgálatban a humán dózis (60 mg 6 havonta) mellett észlelthez képest maximum 99-szer nagyobb AUC expozíciónál nem bizonyítottak anyai toxicitást vagy magzati károsodást. Ebben a vizsgálatban a magzati nyirokcsomókat nem vizsgálták.

Egy másik, a vemhesség teljes időtartama alatt denoszumabot kapó Cynomolgus majmokkal végzett vizsgálatban a humán dózis (60 mg 6 havonta) mellett észlelnél 119-szer nagyobb AUC expozíciónál megnövekedett a halvaszületés és a születést követő halálozás; rendellenes csontfejlődés volt tapasztalható, amely a csontok erősségének csökkenésében, csökkent vérképzésben és a fogak rendellenes sorbarendeződésében nyilvánult meg; hiányoztak a perifériás nyirokcsomók; és csökkent az újszülöttkori fejlődés. Az a dózisszint, aminél a reprodukzív mellékhatások nem figyelhetők meg, nem került megállapításra. A születés utáni 6 hónapos időszakot követően a csontot érintő elváltozások megszűntek, és a fogak áttörésére nem volt hatással. Ugyanakkor a nyirokcsomókra gyakorolt hatások és a fogak rendellenes sorbarendeződése továbbra is fennállt, és egy állatnál több szövetben minimális vagy közepes fokú mineralizáció volt megfigyelhető (a kezeléssel való összefüggése bizonytalan). Az ellést megelőzően nem volt megfigyelhető anyai károsodás, az ellés alatt az anyát érintő mellékhatások nem gyakran fordultak elő. Az anyai emlőmirigyek fejlődése normális volt.

A csontminőséget hosszú távú denoszumab kezelésben részesülő majmokon értékelő, preklinikai vizsgálatok során a csontanyagcsere ütemének csökkenése a csontszilárdság javulásával és ép csontszöveti képpel párosult. Ovariectomizált, denoszumabbal kezelt majmokban átmenetileg csökkent a kalciumszint, illetve emelkedett a mellékpajzsmirigyhormon-szint.

Géntechnológiai beavatkozás eredményeként huRANKL-t expresszáló („knock in”) hím egerekben a kortikális rétegen áthatoló csonttörés előidézése után a denoszumab a kontrollhoz képest késleltette a porc lebontását és a callus átépülését, a biomechanikai szilárdságot azonban nem befolyásolta hátrányosan.

A RANK- vagy RANKL-hiányos, „génkiütött” egerek (lásd 4.6 pont) testsúlya alacsonyabb volt, csökkent a csontnövekedésük, és nem következett be a fogak áttörése. Újszülött patkányokban a RANKL-nak (a denoszumab-kezelés célpontjának) nagy dózisu, az immunglobulin Fc-részéhez kötött oszteoprotegerin struktúra (OPG-Fc) adásával történő gátlása a csontnövekedés és a fogak áttörésének gátlásával járt együtt. Ezek a változások ebben a modellben, a RANKL-gátló adagolásának abbahagyása után részben reverzibilisek voltak. A klinikai expozíció 27-szeresének, illetve 150-szeresének megfelelő (10, illetve 50 mg/ttkg) dózisu denoszumabbal kezelt, serdülő főemlősökben rendellenes volt a csontok növekedési zónája. Ennél fogva, gyermekekben a csontok növekedési zónáinak záródása előtt végzett denoszumab-kezelés károsíthatja a csontok fejlődését, és meggátolhatja a fogak áttörését.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tömény ecetsav*

Nátrium-hidroxid (pH beállításához)*

Szorbit (E420)

Poliszorbát 20 (E432)

Injekcióhoz való víz

* Ecetsav és nátrium-hidroxid elegyítésekor acetát puffer keletkezik

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

Ha kivették a hűtőszekrényből, a Bildyos szobahőmérsékleten (legfeljebb 25 °C-on) legfeljebb 30 napig tárolható az eredeti dobozban. 30 napon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Bildyos 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Egy milliliter oldat egyszer használatos, I-es típusú üvegből készült, 29 G-s, rozsdamentes acél injekciós tűvel ellátott, előretöltött fecskendőben, biztonsági tűvédővel.

Kiszerelés: 1 darab előretöltött fecskendő buborékcsomagolásban (előretöltött fecskendő biztonsági tűvédővel).

Bildyos 60 mg oldatos injekció

Egy milliliter oldat brómbutil gumidugóval és alumínium-műanyag kombinált kupakkal ellátott, egyszer használatos (I-es típusú) injekciós üvegben, amely 60 mg denoszumabot tartalmaz.

Kiszerelés: 1 darab injekciós üveg.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bildyos 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

- Alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell a Bildyos oldatot. Nyomokban átlátszó vagy fehér, fehérjetartalmú részecskéket tartalmazhat. Nem szabad beadni az oldatot, ha az zavaros vagy elszíneződött.
- Nem szabad felrázni.

- Az injekció beadásának helyén jelentkező diszkomfort elkerülése érdekében meg kell várni, amíg az előretöltött fecskendő injekciózás előtt eléri a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C), és az injekciót lassan kell beadni.
- Az előretöltött fecskendő teljes tartalmát be kell adni.

Bildyos 60 mg oldatos injekció

- Alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell a Bildyos oldatot. Nyomokban átlátszó vagy fehér, fehérjetartalmú részecskéket tartalmazhat. Nem szabad beadni az oldatot, ha az zavaros vagy elszíneződött.
- Nem szabad felrázni.
- Az injekció beadásának helyén jelentkező diszkomfort elkerülése érdekében meg kell várni, amíg az injekciós üveg injekciózás előtt eléri a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C), és az injekciót lassan kell beadni.
- Az injekciós üveg teljes tartalmát be kell adni.
- A denoszumab beadásához 27 G-s tű használata ajánlott.
- Az injekciós üvegbe nem szabad ismételten bevezetni a tűt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67
40479 Düsseldorf,
Németország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja köteles gondoskodni az állcsont-osteonecrosisról szóló betegkártya bevezetéséről.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bildyos 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
denosumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg denosumabot tartalmazó 1 milliliteres előretöltött fecskendő (60 mg/ml).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20 (E432), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

Egy db előretöltött fecskendő automata tűvédővel.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Kizárólag bőr alá történő beadásra.

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Nem szabad felrázni!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67
40479 Düsseldorf,
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1978/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Bildyos

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bildyos 60 mg oldatos injekció
denoszumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

60 mg denoszumabot tartalmaz 1 ml oldatban (60 mg/ml) injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20 (E432), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
1 db egyszer használatos injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Nem szabad felrázni!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67
40479 Düsseldorf,
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1978/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Bildyos

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ BUBORÉKCSOMAGOLÁSA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Bildyos 60 mg injekció
denoszumab

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Henlius Europe GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

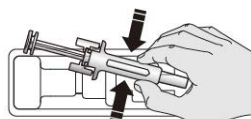
EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

sc.



A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

**TŰVÉDŐVEL ELLÁTOTT ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CÍMKÉJE
(BUBORÉKCSOMAGOLÁS)**

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bildyos 60 mg
denoszumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE
VONATKOZTATVA**

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

EMLÉKEZTETŐ KÁRTYA SZÖVEGE (a csomagban mellékelve)
--

Bildyos 60 mg

denoszumab

Kizárólag bőr alá történő beadásra.

6 havonta egyszer.

Addig alkalmazza a Bildyos-t, amíg ezt kezelőorvosa előírja Önnek.

A következő injekció dátuma:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bildyos 60 mg
denoszumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bildyos 60 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben denosumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kezelőorvosa átad Önnek egy betegkártyát. Ez fontos biztonságossági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie a Bildyos-kezelés előtt és alatt.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bildyos és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bildyos alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Bildyos-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bildyos-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bildyos és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Bildyos és hogyan fejti ki hatását?

A Bildyos denosumabot, egy másik fehérje hatását befolyásoló fehérjét (monoklonális antitestet) tartalmaz, csontvesztés és csonttritkulás (oszteoporózis) kezelése céljából. A Bildyos-kezelés növeli a csontok szilárdságát, és csökkenti a csonttörés valószínűségét.

A csont élő szövet, amely állandóan megújul. A csontok egészségét az ösztrogén segít fenntartani. A menopauza után lecsökken az ösztrogénszint, emiatt a csontok elvékonyodhatnak, és törékennyé válhatnak. Ez végül az oszteoporózis néven ismert betegség kialakulásához vezethet. Oszteoporózis számos okból kifolyólag férfiaknál is kialakulhat, többek között az öregedés és/vagy a tesztoszteron, a férfi nemi hormon alacsony szintje miatt. Oszteoporózis glükokortikoidokkal kezelt betegeknél is előfordulhat. Számos csonttritkulásos beteg panaszmentes, ám ennek ellenére fenyegeti őket a csonttörés, legfőképpen a csigolya-, a csípőtáji és a csuklótörés veszélye.

Az emlőrákos vagy prosztatarákos betegeknél az ösztrogéntermelést vagy a tesztoszterontermelést leállító műtét vagy gyógyszeres kezelés úgyszintén csontvesztéshez vezethet. A csontok meggyengülnek, és könnyebben eltörnek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Bilyos?

A Bilyos az alábbi megbetegedések kezelésére alkalmazható:

- a menopauza után lévő (posztmenopauzában lévő) nők osteoporózisában és férfiaknál, akiknél fokozott a csonttörés kockázata, a csigolyatörések, a nem csigolyát érintő, valamint a csípőtáji törések veszélyének csökkentésére.
- csontvesztés, amely prosztatatarákos betegeknél a hormon- (tesztoszteron-) szintek műtéti vagy gyógyszeres kezelés okozta csökkenése miatt alakul ki.
- hosszú távú glükokortikoid-kezelés miatt kialakult csontvesztés, olyan betegeknél, akiknél fokozott a csonttörés kockázata.

2. Tudnivalók a Bilyos alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Bilyos-t

- ha alacsony a vérben a kalciumszint (úgynevezett hipokalcémia),
- ha allergiás a denosumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bilyos alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Bilyos alkalmazása során tünetekkel járó bőrfertőzés alakulhat ki, például duzzadt, vörös bőrtünet, leggyakrabban a lábszáron, amely forró és érzékeny (kötőszövet-gyulladás), és amely esetleg lázas tüneteket is okozhat. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik kialakul Önnél.

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket is szednie kell, amíg Bilyos-kezelésben részesül. Kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel.

A Bilyos-kezelés időszakában alacsony lehet a vér kalciumszintje. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a következő tünetek bármelyikét észleli: izomfeszülések, -rángások vagy -görcsök, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjában, a lábujjaiban vagy az ajkai körül, és/vagy görcsroham, zavartság vagy eszméletvesztéses állapot.

Ritka esetekben – súlyosan alacsony vérkalciumszint következtében – kórházi ellátást igénylő, valamint életveszélyes reakciókat is jelentettek. A vér kalciumszintjét minden beadott adag előtt, illetve hipokalcémiára hajlamos betegeknél a kezdeti adagot követő két héten belül ellenőrizni fogják (vérvizsgálattal).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos veseproblémái vagy veseelégtelensége van vagy valaha volt, vagy ha művesekezelésre (dialízisre) szorul/szorult, illetve ha glükokortikoid gyógyszereket szed (például prednizolon vagy dexametazon), melyek fokozhatják annak a veszélyét, hogy vérében alacsony kalciumszint alakuljon ki, ha nem szedi a kiegészítő kalcium-pótló készítményeket.

Száj-, fog- vagy állkapocsproblémák

Egy ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) állcsontelhalásnak nevezett mellékhatásról (az állcsont károsodásáról) számoltak be a csontritkulás kezelésére denosumabot kapó betegeknél. Az állcsontelhalás kockázata a hosszú távon kezelt betegeknél növekszik (10 éven át tartó kezelés esetén 200 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet). Az állcsontelhalás a kezelés befejezése után is előfordulhat. Fontos, hogy megpróbálja megelőzni az állcsontelhalás kialakulását, mivel ez az állapot fájdalmas és nehezen kezelhető lehet. Azért, hogy csökkentse az állcsontelhalás kialakulásának kockázatát, tegye meg a következő óvintézkedéseket:

A kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha:

- bármilyen száj- vagy fogproblémája van, például rossz fog, ínybetegség vagy tervezett foghúzás,
- nem kap rendszeres fogászati ellátást, vagy hosszú ideje nem vett részt fogászati ellenőrzésen,
- dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát),
- korábban kapott biszfoszfonátkezelést (a csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére),
- a kortikoszteroidok csoportjába tartozó gyógyszert szed (például prednizolont vagy dexametazont),
- daganatos betegsége van.

A Bildyos-kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa megkérheti, hogy menjen el fogászati vizsgálatra.

A kezelés ideje alatt megfelelő szájápolást kell végeznie és rendszeresen részt kell vennie fogászati ellenőrzésen. Ha műfogsort visel, győződjön meg annak megfelelő illeszkedéséről. Ha fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra készül (például foghúzásra), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről, a fogorvosát pedig arról, hogy Bildyos-kezelésben részesül.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának és fogorvosának, ha bármilyen problémát tapasztal a szájában vagy a fogaival, pl. meglazult fogak, fájdalom vagy duzzanat, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás, mert ezek az állkapocscsont elhalásának a jelei lehetnek.

Nem típusos combcsonttörések

Voltak olyan denoszumabbal kezelt betegek, akiknél a combcsont nem típusos törései fordultak elő. Keresse fel kezelőorvosát, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában.

Gyermekek és serdülők

A Bildyos-t nem szabad gyermekeknél és serdülőknél (18 éves kor alatt) alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a Bildyos

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha egy másik denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelik.

Nem szabad a Bildyos-t más denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmaznia.

Terhesség és szoptatás

A denoszumabot nem vizsgálták terhes nőknél. Fontos beszámolnia kezelőorvosának arról, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez. A Bildyos alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Bildyos-kezelés alatt, és a Bildyos-kezelés leállítását követő legalább 5 hónapon keresztül.

Ha a Bildyos-kezelés ideje alatt, vagy a Bildyos-kezelés leállítását követő 5 hónapon belül teherbe esik, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Nem ismert, hogy a denoszumab kiválasztódik-e az anyatejbe. Fontos megmondania kezelőorvosának, ha Ön szoptat, vagy ezt tervezi. Kezelőorvosa ezután segít majd Önnek annak eldöntésében, hogy a szoptatást vagy a Bildyos alkalmazását kell-e abbahagynia, figyelembe véve a szoptatás gyermekre, valamint a Bildyos-kezelés anyára gyakorolt kedvező hatását.

Ha a Bildyos-kezelés ideje alatt szoptat, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bildyos nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Bildyos szorbitot és poliszorbát 20-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 47 mg szorbitot és 0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz egy ml oldatban. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Mondja el orvosának, ha bármilyen ismert allergiája van.

A Bildyos nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 60 milligrammonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Bildyos-t?

A készítmény ajánlott adagja egy 60 mg-os előretöltött fecskendő, 6 havonta egyszer, a bőr alá beadva (szubkután injekcióban). Az injekció beadására legalkalmasabb helyek a comb felső-elülső része és a hasfal. Az Önt gondozó személy a felkarja külső részébe is beadhatja az injekciót. Egyeztessen kezelőorvosával a következő lehetséges injekció időpontjáról. Minden egyes Bildyos csomagolásában emlékeztető kártya található, amely kivehető a dobozból és a következő injekció időpontjának megjelölésére használható.

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket is szednie kell, amíg a Bildyos-t kapja. Erről kezelőorvosa tájékoztatja Önt.

Előfordulhat, hogy kezelőorvosa úgy dönt, az a leghelyesebb, ha Ön vagy az Önt gondozó személy adja be Önnek a Bildyos-t. Kezelőorvosa vagy egészségügyi szakember megmutatja Önnek vagy az Önt gondozó személynek, hogyan kell a Bildyos-t alkalmazni. A Bildyos beadására vonatkozó útmutatásért olvassa el a betegájékoztató végén található részt.

Nem szabad felrázni.

Ha elfelejtette alkalmazni a Bildyos-t

Ha kimarad a Bildyos egy adagja, a lehető leghamarabb be kell adni az injekciót. Ezt követően a legutóbbi injekció dátumától számított 6 havonként kell ütemezni az injekciókat.

Ha idő előtt abbahagyja a Bildyos alkalmazását

Azért, hogy a kezelés a lehető legelőnyösebb legyen az Ön számára a törések kockázatának csökkentésében, fontos mindaddig alkalmaznia a Bildyos-t, amíg ezt kezelőorvosa előírja Önnek. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nem gyakran a Bildyos-t kapó betegeknél bőrfertőzés (elsősorban kötőszövet-gyulladás) alakulhat ki. **Kérjük, haladéktalanul számoljon be kezelőorvosának arról, ha a Bildyos-kezelés során az alábbi**

tünetek bármelyikét tapasztalja: duzzadt, vörös, forró és érzékeny bőrterület, leggyakrabban a lábszáron, esetleg láz tüneteivel.

Ritkán a Bilydos-t kapó betegeknek kialakulhat fájdalom a szájban és/vagy az állkapocsban, duzzanat vagy nem gyógyuló sebek a szájban vagy az állkapocsban, váladékozás, az állkapocs zsibbadása vagy elnehezülése, vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocscsont károsodásának (a csontelhalásnak) a jelei lehetnek. **Azonnal szóljon kezelőorvosának és fogorvosának**, ha ilyen tüneteket tapasztal a Bilydos-kezelés alatt vagy a kezelés befejezése után.

Ritkán a Bilydos-t kapó betegeknek alacsony lehet a kalciumszintje a vérben (hipokalcémia); a súlyosan alacsony vérkalciumszint kórházi ellátást igényelhet és akár életveszélyes is lehet. Ennek tünetei: izomfeszülés, rángások vagy görcsök az izmaiban, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjaiiban, a lábujjaiban vagy a szája körül és/vagy görcsrohamok, zavartság vagy eszméletvesztés. Ezek bármelyike esetén **haladéktalanul szóljon kezelőorvosának**. A vér alacsony kalciumszintje a szívritmus QT-megnyúlásnak nevezett változásához is vezethet, ami az EKG-görbén látható.

Ritkán a combcsont nem típusos törései fordulhatnak elő a Bilydos-val kezelt betegeknek. **Forduljon kezelőorvosához**, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában, mivel ez egy esetleges combcsonttörés korai jele lehet.

Ritkán allergiás reakciók jelentkezhetnek a Bilydos-val kezelt betegeknek. Ennek tünetei az arc, az ajkak, a nyelv, a torok vagy más testrészek duzzanata; bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön, sípoló légzés vagy nehézlégzés. **Kérjük, mondja el kezelőorvosának**, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél a Bilydos-kezelés alatt.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fájdalom a csontokban, ízületekben és/vagy izmokban, ami olykor súlyos is lehet,
- kar- vagy lábfej (végtagfájdalom).

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalmas vizeletürítés, gyakori vizelés, vér a vizeletben, vizelettartási képtelenség,
- felső légúti fertőzés,
- az alsó végtagba lesugárzó fájdalom, bizsergés vagy zsibbadás (ülőidegzsába, isiász),
- székrekedés,
- kellemetlen hasi érzés,
- bőrkiütés,
- viszketéssel, bőrvörösséggel és/vagy bőrszárazsággal járó bőrbetegség (ekcéma),
- hajhullás (alopécia).

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- láz, hányás és hasi fájdalom vagy panaszok (vastagbélgyulladás, divertikulitisz),
- fülgyulladás,
- bőrkiütés vagy a szájban sebek jelentkezhetnek (lichenoid gyógyszerkiütések).

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció, ami főleg a bőrben lévő ereket károsíthatja (pl. lila vagy barnás-vöröses foltok, csalánkiütés vagy sebek a bőrön) (túlérzékenységi érgyulladás).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülgyulladása van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bildyos-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a tartályt tartsa a dobozában.

Előretöltött fecskendőjét a hűtőszekrényből kivéve hagyhatja szobahőmérsékletre (legfeljebb 25 °C-ra) melegedni a beadás előtt. Így az injekció beadása kevésbé lesz kellemetlen. Ha a fecskendő egyszer szobahőmérsékletre melegedett (legfeljebb 25 °C), akkor azt 30 napon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bildyos?

- A készítmény hatóanyaga a denoszumab. Minden 1 ml-es előretöltött fecskendő 60 mg (60 mg/ml) denoszumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20 (E432) és injekcióhoz való víz.

Milyen a Bildyos külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Bildyos tiszta vagy enyhén opálos, szintelen vagy enyhén sárga oldatos injekció, ami használatra kész előretöltött fecskendőben kerül forgalomba. Nyomokban átlátszó vagy fehér részecskéket tartalmazhat.

A csomagolás egy darab, biztonsági tűvédővel ellátott, előretöltött fecskendőt tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67
40479 Düsseldorf,
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Lietuva

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

България

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Luxembourg/Luxemburg

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Česká republika

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Magyarország

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Danmark

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Malta

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Deutschland

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

Nederland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Eesti

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Norge

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ελλάδα

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Österreich

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

España

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

France

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

Hrvatska

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ireland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ísland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Italia

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

Κύπρος

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Latvija

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Polska

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Portugal

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

România

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Slovenija

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Slovenská republika

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Suomi/Finland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Sverige

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

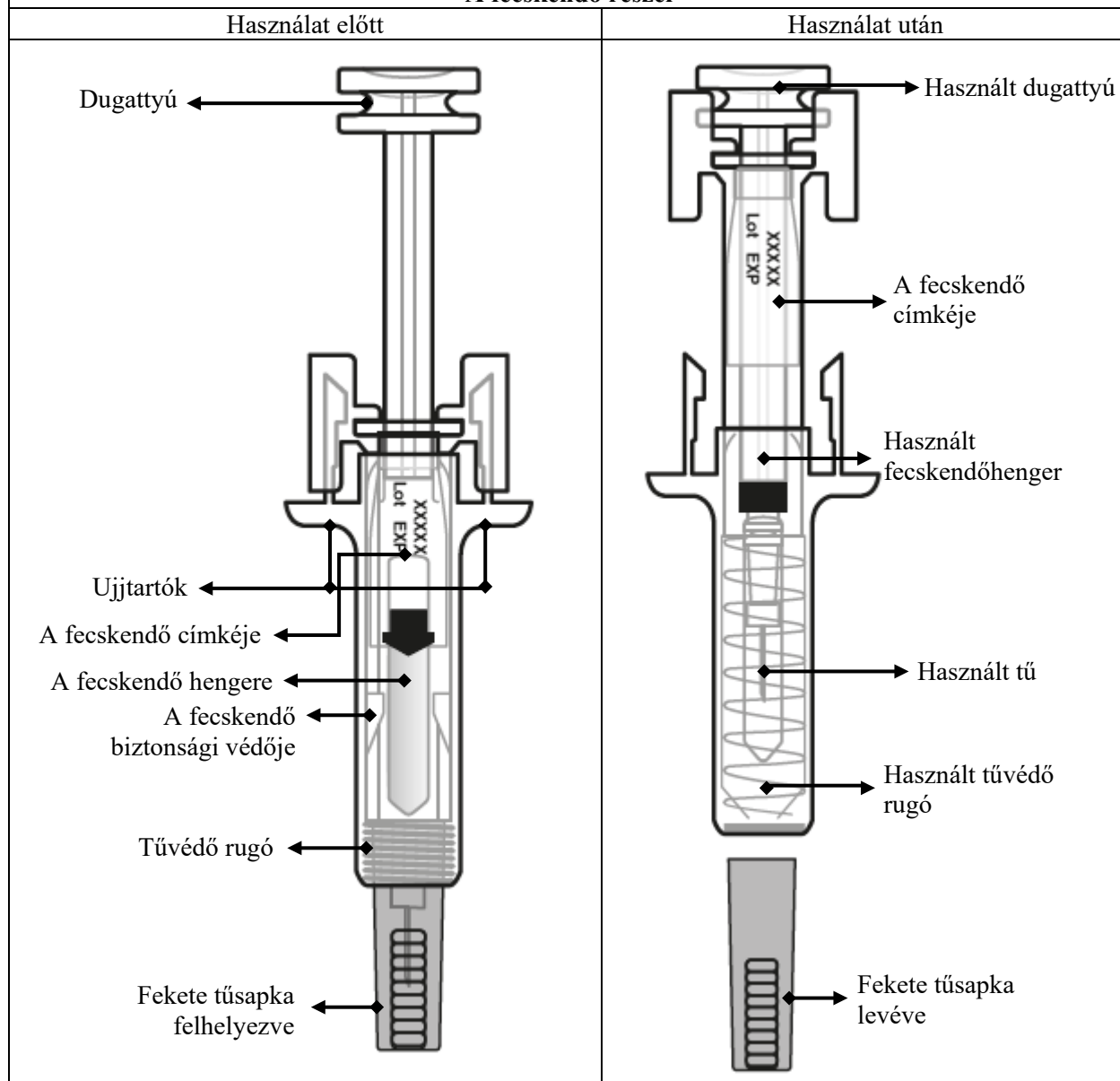
A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

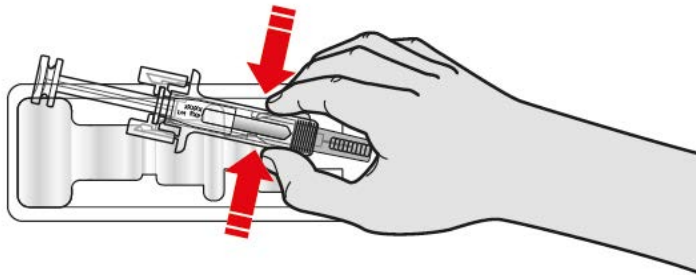
Használati utasítás:

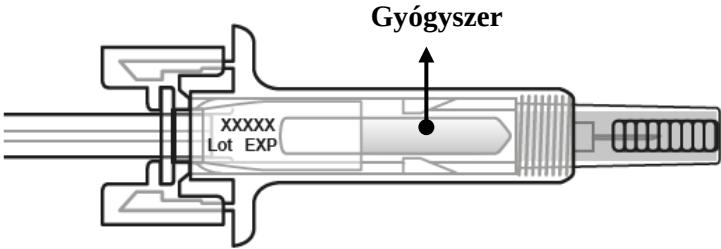
A fecskendő részei

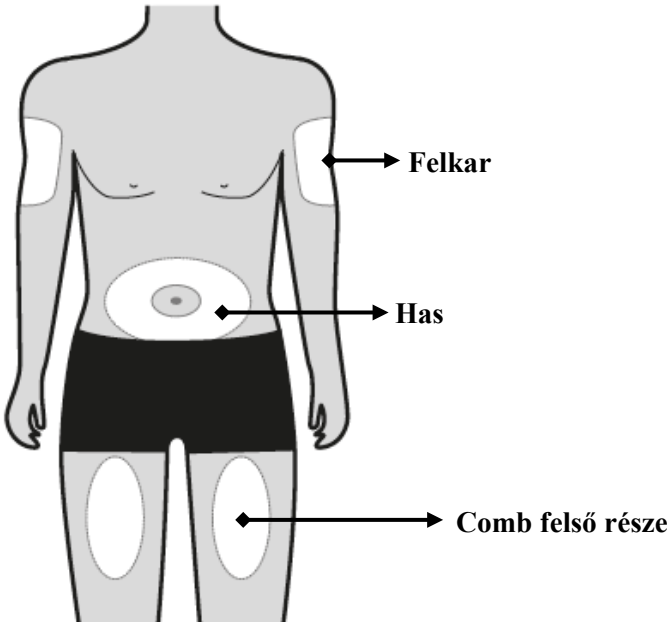


Fontos	
Az automatikus tűvédővel ellátott Bildyos előretöltött fecskendő használata előtt olvassa el ezt a fontos tájékoztatót: • Fontos, hogy csak akkor próbálja meg beadni magának az injekciót, ha megfelelő képzésben részesült kezelőorvosától vagy egészségügyi szolgáltatójától. • A Bildyos-t közvetlenül a bőr alatti szövetbe adott injekció (szubkután injekció) formájában adják be. ✗ Ne vegye le a fekete tűsapkát az előretöltött fecskendőről, amíg készen nem áll az injekció beadására. ✗ Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha az kemény felületre esett. Használjon új előretöltött fecskendőt és hívja fel kezelőorvosát vagy egészségügyi szolgáltatóját. ✗ Ne próbálja meg aktiválni az előretöltött fecskendőt az injekció beadása előtt. ✗ Ne próbálja meg eltávolítani az előretöltött fecskendő átlátszó biztonsági védőburkolatát az előretöltött fecskendőről. Hívja fel kezelőorvosát vagy egészségügyi szolgáltatóját, ha bármilyen kérdése van.	

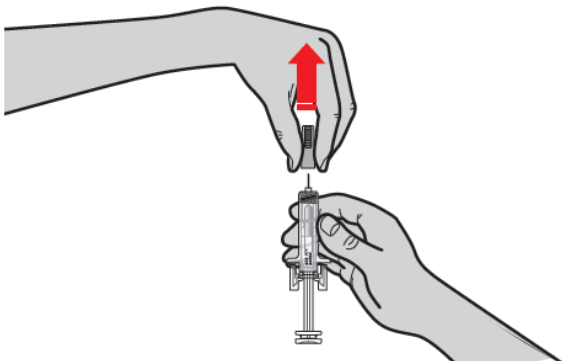
1. lépés: Előkészítés	
A	Vegye ki az előretöltött fecskendő tálcáját a csomagolásból, és készítse össze az injekció beadásához szükséges eszközöket: alkoholos törlőket, vattagolyót vagy gézlapot, ragtapaszt és egy éles tárgyak kidobására szolgáló tartályt (nem tartozék). Azért, hogy az injekció ne legyen kellemetlen, az előretöltött fecskendőt az injekció beadása előtt körülbelül 30 percig hagyja melegedni szobahőmérsékleten. Szappanos vízzel alaposan mosson kezet. Tiszta, jól megvilágított munkafelületen helyezze el az új előretöltött fecskendőt és a többi eszközt. ✗ Ne próbálja meg hőforrással, például forró vízzel vagy mikrohullámú sütővel felmelegíteni a fecskendőt. ✗ Ne hagyja az előretöltött fecskendőt közvetlen napfénynek kitéve. ✗ Ne rázza fel az előretöltött fecskendőt. • Az előretöltött fecskendő gyermekektől elzárva tartandó.

B	Nyissa ki a tálcát, és húzza le a borítást. Az előretöltött fecskendő tálcából történő kivételéhez fogja meg az előretöltött fecskendő biztonsági védőjét.
 Itt fogja meg Biztonsági okokból: ✗ Ne a dugattyút fogja meg. ✗ Ne a fekete tűsapkát fogja meg.	

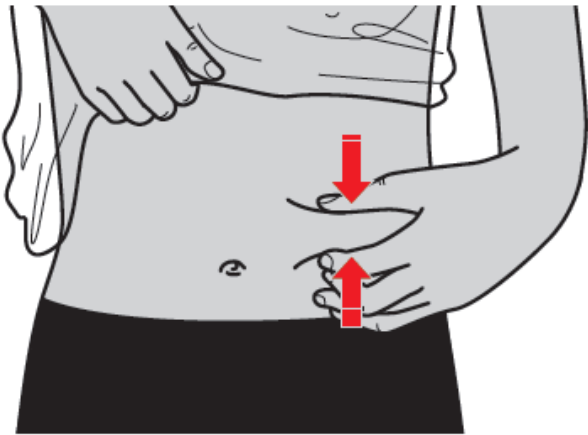
C	Ellenőrizze a gyógyszert és az előretöltött fecskendőt.
	
✱ Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha: • A gyógyszer zavaros vagy elszíneződött. A gyógyszernek tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy halványsárga oldatnak kell lennie. • Bármelyik alkatrészen repedés vagy törés látható. • A fekete tűsapka hiányzik, vagy nem rögzül szorosan. • már elmúlt a címkén lejáratí időként feltüntetett hónap utolsó napja. Minden esetben hívja fel kezelőorvosát vagy egészségügyi szolgáltatóját.	

2. lépés: Felkészülés	
A	Mossa meg alaposan a kezét. Készítse elő és tisztítsa meg az injekció beadásának helyét.
	
Az alábbi területekre adhatja be az injekciót: • A combja felső részébe: • A hasába, kivéve a köldök körüli 5 cm-es területet. • A felkar külső felszínébe (csak akkor, ha valaki más adja be az injekciót). Alkoholos törlővel tisztítsa meg az injekció beadásának helyét. Hagyja a bőrt megszáradni. ✱ Ne érintse meg az injekció beadási helyét az injekció beadása előtt.  Az injekció nem adható be olyan bőrterületre, amely nyomásérzékeny, véraláfutásos, vörös vagy kemény. Kerülje az injekció beadását olyan helyekre, ahol hegek vagy striák vannak.	

B	Egyenesen, a testétől eltartva, óvatosan húzza ki a fekete tűsapkát.
---	--

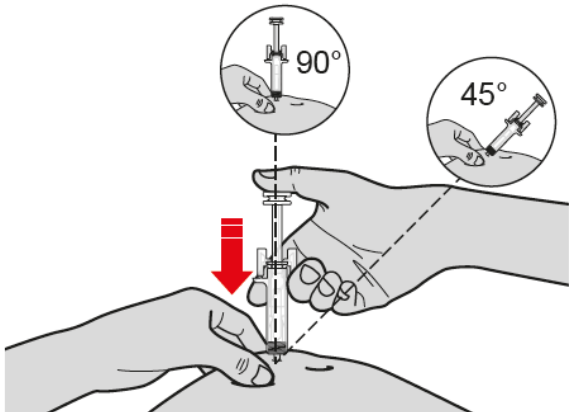


C	Emelje redőbe a bőrt az injekció beadási helyén, hogy kemény felszín hozzon létre.
---	--



! Fontos, hogy az injekció beadása közben a bőrt tartsa összecsapva.

3. lépés: Az injekció beadása	
A	Tartsa meg az összecsapott bőrterületet. VEZESSE be a tűt a bőrbe 45–90 fokos szögben.



✗ Ne érintse meg a megtisztított bőrterületet.

B	Lassú és állandó nyomással NYOMJA a dugattyút, egészen addig, amíg egy kattanást nem érez vagy hall. A dugattyút teljesen, kattanásig nyomja be.
---	--

A teljes adag beadása érdekében fontos, hogy a dugattyút egészen kattanásig nyomja.

C	ENGEDJE fel a hüvelykujját. Ezután EMELJE el a fecskendőt a bőrtől.
---	---

A dugattyú elengedése után az előretöltött fecskendő biztonsági védőburkolata biztonságosan be fogja fedni az injekciós tűt.

✘ Ne tegye vissza a fekete tűsapkát a használt előretöltött fecskendőre.

4. lépés: Befejezés	
A	Az előretöltött fecskendőt és a többi eszközt az éles tárgyak kidobására szolgáló tartályba dobja ki.
A gyógyszerek megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét. A fecskendő és az éles tárgyak kidobására szolgáló tartály gyermekektől elzárva tartandó. ✗ Ne használja újra az előretöltött fecskendőt. ✗ Ne dobja az előretöltött fecskendőket az újrahasznosítható vagy a háztartási hulladékba.	
B	Vizsgálja meg az injekció beadási helyét. Ha vérzés jelentkezik, nyomjon vattagolyót vagy gézlapot az injekció beadási helyére. Ne dörzsölje az injekció beadási helyét. Szükség esetén alkalmazzon ragtapaszt.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Bildyos 60 mg oldatos injekció denoszumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.
- Kezelőorvosa átad Önnek egy betegkártyát. Ez fontos biztonságossági információkat tartalmaz, melyekkel tisztában kell lennie a Bildyos-kezelés előtt és alatt.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Bildyos és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Bildyos alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Bildyos-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Bildyos-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Bildyos és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Bildyos és hogyan fejti ki hatását?

A Bildyos denoszumabot, egy másik fehérje hatását befolyásoló fehérjét (monoklonális antitestet) tartalmaz, csontvesztés és csonttritkulás (osteoporózis) kezelése céljából. A Bildyos-kezelés növeli a csontok szilárdságát, és csökkenti a csonttörés valószínűségét.

A csont élő szövet, amely állandóan megújul. A csontok egészségét az ösztrogén segít fenntartani. A menopauza után lecsökken az ösztrogénszint, emiatt a csontok elvékonyodhatnak, és törékennyé válhatnak. Ez végül az osteoporózis néven ismert betegség kialakulásához vezethet. Osteoporózis számos okból kifolyólag férfiaknál is kialakulhat, többek között az öregedés és/vagy a tesztoszteron, a férfi nemi hormon alacsony szintje miatt. Osteoporózis glükokortikoidokkal kezelt betegeknél is előfordulhat. Számos csonttritkulásos beteg panaszmentes, ám ennek ellenére fenyegeti őket a csonttörés, legfőképpen a csigolya-, a csípőtáji és a csuklótörés veszélye.

Az emlőrákos vagy prosztatatarákos betegeknél az ösztrogéntermelést vagy a tesztoszterontermelést leállító műtét vagy gyógyszeres kezelés úgyszintén csontvesztéshez vezethet. A csontok meggyengülnek, és könnyebben eltörnek.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Bilyos?

A Bilyos az alábbi megbetegedések kezelésére alkalmazható:

- a menopauza után lévő (posztmenopauzában lévő) nők osteoporózisában és férfiaknál, akiknél fokozott a csonttörés kockázata, a csigolyatörések, a nem csigolyát érintő, valamint a csípőtáji törések veszélyének csökkentésére.
- csontvesztés, amely prosztatatarákos betegeknél a hormon- (tesztoszteron-) szintek műtéti vagy gyógyszeres kezelés okozta csökkenése miatt alakul ki.
- hosszú távú glükokortikoid-kezelés miatt kialakult csontvesztés, olyan betegeknél, akiknél fokozott a csonttörés kockázata.

2. Tudnivalók a Bilyos alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Bilyos-t

- ha alacsony a vérben a kalciumszint (úgynevezett hipokalcémia),
- ha allergiás a denosumabra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Bilyos alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A Bilyos alkalmazása során tünetekkel járó bőrfertőzés alakulhat ki, például duzzadt, vörös bőrtünet, leggyakrabban a lábszáron, amely forró és érzékeny (kötőszövet-gyulladás), és amely esetleg lázas tüneteket is okozhat. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik kialakul Önnél.

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket is szednie kell, amíg Bilyos-kezelésben részesül. Kezelőorvosa megbeszéli ezt Önnel.

A Bilyos-kezelés időszakában alacsony lehet a vér kalciumszintje. Kérjük, haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát arról, ha a következő tünetek bármelyikét észleli: izomfeszülések, -rángások vagy -görcsök, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjában, a lábujjaiban vagy az ajkai körül, és/vagy görcsroham, zavartság vagy eszméletvesztéses állapot.

Ritka esetekben – súlyosan alacsony vérkalciumszint következtében – kórházi ellátást igénylő, valamint életveszélyes reakciókat is jelentettek. A vér kalciumszintjét minden beadott adag előtt, illetve hipokalcémiára hajlamos betegeknél a kezdeti adagot követő két héten belül ellenőrizni fogják (vérvizsgálattal).

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha súlyos veseproblémái vagy veseelégtelensége van vagy valaha volt, vagy ha művesekezelésre (dialízisre) szorul/szorult, illetve ha glükokortikoid gyógyszereket szed (például prednizonon vagy dexametazon), melyek fokozhatják annak a veszélyét, hogy vérben alacsony kalciumszint alakuljon ki, ha nem szedi a kiegészítő kalcium-pótló készítményeket.

Száj-, fog- vagy állkapocsproblémák

Egy ritka (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) állcsontelhalásnak nevezett mellékhatásról (az állcsont károsodásáról) számoltak be a csonttritkulás kezelésére denosumabot kapó betegeknél. Az állcsontelhalás kockázata a hosszú távon kezelt betegeknél növekszik (10 éven át tartó kezelés esetén 200 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet). Az állcsontelhalás a kezelés befejezése után is előfordulhat. Fontos, hogy megpróbálja megelőzni az állcsontelhalás kialakulását, mivel ez az állapot fájdalmas és nehezen kezelhető lehet. Azért, hogy csökkentse az állcsontelhalás kialakulásának kockázatát, tegye meg a következő óvintézkedéseket:

A kezelés előtt tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha:

- bármilyen száj- vagy fogproblémája van, például rossz fog, ínybetegség vagy tervezett foghúzás,
- nem kap rendszeres fogászati ellátást, vagy hosszú ideje nem vett részt fogászati ellenőrzésen,
- dohányzik (mivel ez növelheti a fogászati problémák kockázatát),
- korábban kapott biszfoszfonátkezelést (a csontbetegségek kezelésére vagy megelőzésére),
- a kortikoszteroidok csoportjába tartozó gyógyszert szed (például prednizolont vagy dexametazont),
- daganatos betegsége van.

A Bildyos-kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa megkérheti, hogy menjen el fogászati vizsgálatra. A kezelés ideje alatt megfelelő szájápolást kell végeznie és rendszeresen részt kell vennie fogászati ellenőrzésen. Ha műfogsort visel, győződjön meg annak megfelelő illeszkedéséről. Ha fogászati kezelés alatt áll, vagy szájsebészeti beavatkozásra készül (például foghúzásra), tájékoztassa kezelőorvosát a fogászati kezelésről, a fogorvosát pedig arról, hogy Bildyos-kezelésben részesül.

Haladéktalanul szóljon kezelőorvosának és fogorvosának, ha bármilyen problémát tapasztal a szájában vagy a fogaival, pl. meglazult fogak, fájdalom vagy duzzanat, illetve nem gyógyuló sebek vagy váladékozás, mert ezek az állkapocscsont elhalásának a jelei lehetnek.

Nem típusos combcsonttörések

Voltak olyan denoszumabbal kezelt betegek, akiknél a combcsont nem típusos törései fordultak elő. Keresse fel kezelőorvosát, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában.

Gyermekek és serdülők

A Bildyos-t nem szabad gyermekeknél és serdülőknél (18 éves kor alatt) alkalmazni.

Egyéb gyógyszerek és a Bildyos

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Különösen fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát, ha egy másik denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel kezelik.

Nem szabad a Bildyos-t más denoszumabot tartalmazó gyógyszerrel együtt alkalmaznia.

Terhesség és szoptatás

A denoszumabot nem vizsgálták terhes nőknél. Fontos beszámolnia kezelőorvosának arról, ha Ön terhes, ha úgy gondolja, hogy terhes, vagy ha terhességet tervez. A Bildyos alkalmazása nem javasolt terhesség alatt. Fogamzóképes korú nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Bildyos-kezelés alatt, és a Bildyos-kezelés leállítását követő legalább 5 hónapon keresztül.

Ha a Bildyos-kezelés ideje alatt, vagy a Bildyos-kezelés leállítását követő 5 hónapon belül teherbe esik, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Nem ismert, hogy a denoszumab kiválasztódik-e az anyatejbe. Fontos megmondania kezelőorvosának, ha Ön szoptat, vagy ezt tervezi. Kezelőorvosa ezután segít majd Önnek annak eldöntésében, hogy a szoptatást vagy a Bildyos alkalmazását kell-e abbahagynia, figyelembe véve a szoptatás gyermekre, valamint a Bildyos-kezelés anyára gyakorolt kedvező hatását.

Ha a Bildyos-kezelés ideje alatt szoptat, kérjük, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

Mielőtt bármilyen gyógyszert elkezdene szedni, beszélje meg kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Bildyos nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Bildyos szorbitot és poliszorbát 20-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 47 mg szorbitot és 0,1 mg poliszorbát 20-at tartalmaz egy ml oldatban. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Mondja el orvosának, ha bármilyen ismert allergiája van.

A Bildyos nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz 60 milligrammonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Bildyos-t?

A készítmény ajánlott adagja egy 60 mg-os injekciós üveg, 6 havonta egyszer, a bőr alá beadva (szubkután injekcióban). A Bildyos injekciót a combjába, a hasába vagy a felkarjába fogják beadni. Egyeztessen kezelőorvosával a következő lehetséges injekció időpontjáról.

Kalcium- és D-vitamin-pótló készítményeket is szednie kell, amíg a Bildyos-t kapja. Erről kezelőorvosa tájékoztatja Önt.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Nem szabad felrázni.

Ha elfelejtette alkalmazni a Bildyos-t

Ha kimarad a Bildyos egy adagja, a lehető leghamarabb be kell adni az injekciót. Ezt követően a legutóbbi injekció dátumától számított 6 havonként kell ütemezni az injekciókat.

Ha idő előtt abbahagyja a Bildyos alkalmazását

Azért, hogy a kezelés a lehető leghatékonyabb legyen az Ön számára a törések kockázatának csökkentésében, fontos mindaddig alkalmaznia a Bildyos-t, amíg ezt kezelőorvosa előírja Önnek. Ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Nem gyakran a Bildyos-t kapó betegeknél bőrfertőzés (elsősorban kötőszövet-gyulladás) alakulhat ki. **Kérjük, haladéktalanul számoljon be kezelőorvosának arról**, ha a Bildyos-kezelés során az alábbi tünetek bármelyikét tapasztalja: duzzadt, vörös, forró és érzékeny bőrterület, leggyakrabban a lábszáron, esetleg láz tüneteivel.

Ritkán a Bildyos-t kapó betegeknél kialakulhat fájdalom a szájban és/vagy az állkapocsban, duzzanat vagy nem gyógyuló sebek a szájban vagy az állkapocsban, váladékozás, az állkapocs zsibbadása vagy elnehezülése, vagy egy fog meglazulása. Ezek az állkapocscsont károsodásának (a csontelhalásnak) a

jelei lehetnek. **Azonnal szóljon kezelőorvosának és fogorvosának**, ha ilyen tüneteket tapasztal a Bilyos-kezelés alatt vagy a kezelés befejezése után.

Ritkán a Bilyos-t kapó betegeknek alacsony lehet a kalciumszintje a vérben (hipokalcémia); a súlyosan alacsony vérkalciumszint kórházi ellátást igényelhet és akár életveszélyes is lehet. Ennek tünetei: izomfeszülés, rángások vagy görcsök az izmaiban, és/vagy zsibbadás vagy bizsergés az ujjában, a lábujjaiban vagy a szája körül és/vagy görcsrohamok, zavartság vagy eszméletvesztés. Ezek bármelyike esetén **haladéktalanul szóljon kezelőorvosának**. A vér alacsony kalciumszintje a szívritmus QT-megnyúlásnak nevezett változásához is vezethet, ami az EKG-görbén látható.

Ritkán a combcsont nem típusos törései fordulhatnak elő a Bilyos-val kezelt betegeknél. **Forduljon kezelőorvosához**, ha új vagy szokatlan fájdalmat tapasztal csípőjében, lágyékában vagy combjában, mivel ez egy esetleges combcsonttörés korai jele lehet.

Ritkán allergiás reakciók jelentkezhetnek a Bilyos-val kezelt betegeknél. Ennek tünetei az arc, az ajkak, a nyelv, a torok vagy más testrészek duzzanata; bőrkiütés, viszketés vagy csalánkiütés a bőrön, sípóló légzés vagy nehézlégzés. **Kérjük, mondja el kezelőorvosának**, ha ezek közül a tünetek közül bármelyik jelentkezik Önnél a Bilyos-kezelés alatt.

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fájdalom a csontokban, ízületekben és/vagy izmokban, ami olykor súlyos is lehet,
- kar- vagy lábfej (végtagfájdalom).

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fájdalmas vizeletürítés, gyakori vizezés, vér a vizeletben, vizelettartási képtelenség,
- felső légúti fertőzés,
- az alsó végtagba sugárzó fájdalom, bizsergés vagy zsibbadás (ülőidegzsába, isiász),
- székrekedés,
- kellemetlen hasi érzés,
- bőrkiütés,
- viszketéssel, bőrvörösséggel és/vagy bőrszárazsággal járó bőrbetegség (ekcéma),
- hajhullás (alopécia).

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- láz, hányás és hasi fájdalom vagy panaszok (vastagbélgyulladás, divertikulitisz),
- fülfertőzés,
- bőrkiütés vagy a szájon sebek jelentkezhetnek (lichenoid gyógyszerkiütések).

Nagyon ritka mellékhatások (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- allergiás reakció, ami főleg a bőrben lévő ereket károsíthatja (pl. lila vagy barnás-vöröses foltok, csalánkiütés vagy sebek a bőrön) (túlérzékenységi érgyulladás).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- beszéljen kezelőorvosával, ha fáj a füle, váladékozik a füle és/vagy fülfertőzése van. Ezek a fülben kialakuló csontkárosodás tünetei lehetnek.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található

elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Bildyos-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

Az injekciós üveget a hűtőszekrényből kivéve hagyhatja szobahőmérsékletre (legfeljebb 25 °C-ra) melegedni a beadás előtt. Így az injekció beadása kevésbé lesz kellemetlen. Ha az injekciós üveg egyszer szobahőmérsékletre melegedett (legfeljebb 25 °C), akkor azt 30 napon belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Bildyos?

- A készítmény hatóanyaga a denoszumab. Minden 1 ml-es injekciós üveg 60 mg (60 mg/ml) denoszumabot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: tömény ecetsav, nátrium-hidroxid, szorbit (E420), poliszorbát 20 (E432) és injekcióhoz való víz.

Milyen a Bildyos külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Bildyos egy oldatos injekció (injekció).

A Bildyos tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy enyhén sárga oldatos injekció. Nyomokban átlátszó vagy fehér, fehérjeszerű részecskéket tartalmazhat.

A csomagolás egy darab egyszer használatos injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67
40479 Düsseldorf,
Németország

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

България

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Česká republika

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Danmark

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Deutschland

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

Eesti

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ελλάδα

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

España

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

France

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

Lietuva

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Luxembourg/Luxemburg

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Magyarország

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Malta

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Nederland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Norge

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Österreich

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Polska

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Portugal

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Hrvatska

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ireland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Ísland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Italia

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

Κύπρος

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Latvija

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

România

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Slovenija

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Slovenská republika

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Suomi/Finland

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

Sverige

Henlius Europe GmbH
Sternstraße 67, 40479 Düsseldorf
Germany
europe_gmbh@henlius.com

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

- Alkalmazás előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell a Bıldıyos oldatot. Nyomokban átlátszó vagy fehér, fehérjetartalmú részecskéket tartalmazhat. Nem szabad beadni az oldatot, ha az zavaros vagy elszíneződött.
- Nem szabad felrázni.
- Az injekció beadásának helyén jelentkező diszkomfort elkerülése érdekében meg kell várni, amíg az injekciós üveg injekciózás előtt eléri a szobahőmérsékletet (legfeljebb 25 °C), és az injekciót lassan kell beadni.
- Az injekciós üveg teljes tartalmát be kell adni.
- A denoszumab beadásához 27 G-s tű használata ajánlott.
- Az injekciós üvegbe nem szabad ismételten bevezetni a tűt.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.