

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bomyntra 120 mg oplossing voor injectie in injectieflacon

Bomyntra 120 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bomyntra 120 mg oplossing voor injectie in injectieflacon

Elke injectieflacon bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (70 mg/ml).

Bomyntra 120 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (70 mg/ml).

Denosumab is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam geproduceerd in een zoogdiercellijn (ovariumcellen van de Chinese hamster) door middel van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof met bekende effecten

Elke 1,7 ml oplossing bevat 79,9 mg sorbitol (E420).

Elke 1,7 ml oplossing bevat 0,17 mg polysorbaat 20 (E432).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in injectieflacon (injectievloeistof)

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit (injectievloeistof).

Heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing met pH 5,2 vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Preventie van botcomplicaties (pathologische fractuur, bestraling van bot, ruggenmergcompressie of chirurgie van het bot) bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken (zie rubriek 5.1).

Behandeling van volwassenen en adolescenten met een volgroeid skelet met reusceltumor van het bot ('giant cell tumour of bone') die niet-reseceerbaar is of waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Bomyntra moet worden toegediend onder de verantwoordelijkheid van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dosering

Dagelijkse suppletie met ten minste 500 mg calcium en 400 IE vitamine D is bij alle patiënten noodzakelijk, tenzij er sprake is van hypercalciëmie (zie rubriek 4.4).

De bijsluiter en de herinneringskaart voor patiënten moeten worden meegegeven aan patiënten die worden behandeld met denosumab.

Preventie van botcomplicaties bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij bot is betrokken
De aanbevolen dosering is 120 mg toegediend als een enkelvoudige subcutane injectie eenmaal per 4 weken in dij, buik of bovenarm.

Reusceltumor van het bot

De aanbevolen dosering van denosumab is 120 mg toegediend als een enkelvoudige subcutane injectie eenmaal per 4 weken in de dij, buik of bovenarm met extra doses van 120 mg op dag 8 en 15 van de behandeling in de eerste maand van de therapie. Patiënten in de fase II studie die een volledige resectie van een reusceltumor van het bot hebben ondergaan, zijn na de chirurgische ingreep nog eens 6 maanden behandeld, overeenkomstig het studieprotocol.

Patiënten met een reusceltumor van het bot dienen met regelmatige intervallen te worden onderzocht om na te gaan of ze nog steeds baat hebben bij de behandeling. Bij patiënten bij wie de ziekte met denosumab onder controle is gebracht, is het effect van het onderbreken of stopzetten van de behandeling niet beoordeeld. Beperkte gegevens bij deze patiënten duiden echter niet op een terugval na stopzetting van de behandeling.

Nierfunctiestoornis

Voor patiënten met een nierfunctiestoornis is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 4.4 voor aanbevelingen voor de monitoring van calcium, en rubriek 4.8 en 5.2).

Leverfunctiestoornis

De veiligheid en werkzaamheid van denosumab zijn niet onderzocht bij patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Ouderen (leeftijd ≥ 65)

Voor ouderen is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van denosumab zijn niet vastgesteld bij pediatrische deelnemers (leeftijd < 18 jaar) behalve bij adolescenten met een volgroeid skelet (leeftijd 12-17 jaar) met een reusceltumor van het bot.

Denosumab wordt niet aanbevolen bij pediatrische patiënten (leeftijd < 18 jaar) behalve bij adolescenten met een volgroeid skelet (leeftijd 12-17 jaar) met een reusceltumor van het bot (zie rubriek 4.4).

Behandeling van adolescenten met een volgroeid skelet met een reusceltumor van het bot die niet-reseceerbaar is of waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk leidt tot ernstige morbiditeit: de dosering is gelijk aan die bij volwassenen.

Remming van RANK/RANK-ligand (RANKL) werd in experimenteel onderzoek bij dieren geassocieerd met remming van botgroei en afwezigheid van tanddoorbraak. Deze veranderingen waren gedeeltelijk reversibel bij stopzetting van RANKL-remming (zie rubriek 5.3).

Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

De Bomynta 120 mg oplossing voor injectie in een injectieflacon:
De inhoud van de 120 mg injectieflacon mag uitsluitend worden toegediend door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De Bomynta 120 mg oplossing in een voorgevulde spuit:
De inhoud van de 120 mg voorgevulde spuit kan worden toegediend door een patiënt of verzorger die door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg is getraind in injectietechnieken. De eerste zelftoediening met de Bomynta voorgevulde spuit dient plaats te vinden onder toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Voor instructies over het gebruik, de hantering en de verwijdering, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ernstige, onbehandelde hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).

Niet-genezen laesies als gevolg van kaak- of mondchirurgie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Suppletie van calcium en vitamine D

Suppletie van calcium en vitamine D is bij alle patiënten noodzakelijk, tenzij er sprake is van hypercalciëmie (zie rubriek 4.2).

Hypocalciëmie

Reeds bestaande hypocalciëmie dient voorafgaand aan behandeling met denosumab te worden gecorrigeerd. Hypocalciëmie kan op elk moment tijdens de behandeling met denosumab optreden. De calciumspiegel dient te worden gecontroleerd (i) vóór de toediening van de eerste dosis denosumab, (ii) binnen twee weken na de eerste dosis, (iii) als symptomen optreden die kunnen duiden op hypocalciëmie (zie rubriek 4.8 voor de symptomen). Tijdens de behandeling van patiënten met risicofactoren voor hypocalciëmie, of indien dit aangewezen is op basis van de klinische toestand van de patiënt, dient aanvullende controle van de calciumspiegel te worden overwogen.

Patiënten dienen te worden gestimuleerd om symptomen te melden die kunnen duiden op hypocalciëmie. Als er tijdens de behandeling met denosumab hypocalciëmie optreedt, kunnen aanvullende calciumsuppletie en aanvullende controle noodzakelijk zijn.

In de postmarketingsetting is ernstige symptomatische hypocalciëmie (inclusief gevallen met fatale afloop) gemeld (zie rubriek 4.8), waarbij de meeste gevallen zich voordeden tijdens de eerste weken van de behandeling, al kunnen deze zich ook later voordoen.

Nierfunctiestoornis

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of patiënten die worden gedialyseerd, hebben een verhoogd risico om hypocalciëmie te ontwikkelen. Het risico op het ontwikkelen van hypocalciëmie en de hierbij optredende verhoging van het parathyroïdhormoon stijgt

met een toenemende graad van nierinsufficiëntie. Regelmatige controle van de calciumspiegel is vooral bij deze patiënten belangrijk.

Osteonecrose van de kaak (ONJ)

ONJ is vaak gemeld bij patiënten die denosumab toegediend kregen (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet worden uitgesteld bij patiënten met niet-genezen open beschadigingen van zachte weefsels in de mond. Voorafgaand aan de behandeling met denosumab wordt een tandheelkundig onderzoek met een preventieve tandheelkundige behandeling en een individuele risico-baten beoordeling aanbevolen.

De volgende risicofactoren moeten worden overwogen bij de beoordeling van het risico op het ontwikkelen van ONJ bij een patiënt:

- potentie van het geneesmiddel dat de botresorptie remt (hoger risico bij zeer krachtige middelen), toedieningsweg (hoger risico bij parenterale toediening) en de cumulatieve dosis van botresorptie therapie.
- kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornis, infectie), roken.
- gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek.
- slechte mondhygiëne, parodontitis, slecht passend kunstgebit, reeds bestaande tandheelkundige ziekte, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. het trekken van een tand of kies).

Alle patiënten dienen te worden gestimuleerd te zorgen voor een goede mondhygiëne, regelmatig voor controle naar de tandarts te gaan en onmiddellijk eventuele problemen in de mond te melden zoals mobiliteit van gebitselementen, pijn of zwelling, of niet-genezende zweren of pusafscheiding tijdens de behandeling met denosumab. Gedurende de behandeling moeten invasieve tandheelkundige ingrepen alleen na zorgvuldige overweging worden uitgevoerd en moet de ingreep niet kort voor of na het toedienen van denosumab plaatsvinden.

Het behandelplan van de patiënten bij wie ONJ optreedt, moet worden opgesteld in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of kaakchirurg die deskundig is op het gebied van ONJ. Een tijdelijke onderbreking van de behandeling met denosumab dient te worden overwogen tot de aandoening verdwijnt en, waar mogelijk, risicofactoren die hiertoe bijdragen zijn verminderd.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van denosumab. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij deelnemers die denosumab toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen optreden, waaronder chronische oorinfecties.

Atypische femurfracturen

Atypische femurfracturen zijn gerapporteerd bij patiënten die worden behandeld met denosumab (zie rubriek 4.8). Atypische femurfracturen, gelokaliseerd in de subtrochantaire en de diafyseregio, kunnen na een minimaal trauma of zonder trauma optreden. Deze fracturen worden gekarakteriseerd door specifieke radiografische beelden. Atypische femurfracturen zijn tevens gerapporteerd bij patiënten met bepaalde comorbiditeiten (bijv. vitamine D-deficiëntie, reumatoïde arthritis, hypofosfasemie) en bij patiënten die behandeld zijn met bepaalde geneesmiddelen (bijv. bisfosfonaten, glucocorticoïden, protonpompremmers). Deze fracturen zijn ook opgetreden zonder antiresorptieve therapie. Soortgelijke gerapporteerde fracturen die geassocieerd worden met bisfosfonaten zijn vaak bilateraal; daarom dient het contralaterale femur te worden onderzocht bij patiënten die worden behandeld met denosumab en een femurschachtfractuur hebben gehad. Indien een atypische femurfractuur bij een

patiënt vermoed wordt, dient het staken van de therapie met denosumab te worden overwogen in afwachting van de op de individuele risico-batenbalans gebaseerde evaluatie van de patiënt. Tijdens de behandeling met denosumab dienen patiënten te worden geadviseerd om nieuwe of ongebruikelijke pijn in de dij, de heup of de lies te melden. Patiënten met deze symptomen moeten worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Hypercalciëmie na het stopzetten van de behandeling bij patiënten met reusceltumor van het bot en bij patiënten met een groeiend skelet

Klinisch significante hypercalciëmie waarvoor ziekenhuisopname vereist is en acuut nierletsel als complicatie is gemeld bij met denosumab behandelde patiënten met reusceltumor van het bot, weken of maanden na het stopzetten van de behandeling.

Controleer patiënten na het stopzetten van de behandeling op tekenen en symptomen van hypercalciëmie, overweeg een periodieke beoordeling van de serumcalciumspiegel en beoordeel opnieuw de suppletiebehoefte van calcium en vitamine D van de patiënt (zie rubriek 4.8).

Denosumab wordt niet aanbevolen bij patiënten met een groeiend skelet (zie rubriek 4.2). Klinisch significante hypercalciëmie werd ook gerapporteerd bij deze patiëntgroep, weken tot maanden na het stopzetten van de behandeling.

Overige

Patiënten die worden behandeld met denosumab dienen niet tegelijkertijd te worden behandeld met andere denosumab-bevattende geneesmiddelen (voor de indicatie osteoporose).

Patiënten die worden behandeld met denosumab dienen niet tegelijkertijd te worden behandeld met bisfosfonaten.

Maligniteit in een reusceltumor van het bot of progressie naar gemetastaseerde ziekte komt niet vaak voor en is een bekend risico bij patiënten met een reusceltumor van het bot. Patiënten moeten worden gecontroleerd op radiologische tekenen van maligniteit, nieuwe radiolucentie of osteolyse. De beschikbare klinische gegevens duiden niet op een verhoogd risico van maligniteit bij patiënten met een reusceltumor van het bot die behandeld werden met denosumab.

Waarschuwingen voor hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat sorbitol. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding.

Dit geneesmiddel bevat 0,17 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon en in elke voorgevulde spuit, wat overeenkomt met 0,10 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 120 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

In klinische onderzoeken werd denosumab toegediend in combinatie met standaardbehandeling tegen kanker en bij deelnemers die eerder bisfosfonaten hadden gekregen. Er waren geen klinisch relevante veranderingen in dalserumconcentraties en de farmacodynamiek van denosumab (voor creatinine

gecorrigeerde urinaire N-telopeptide; uNTX/Cr) door gelijktijdige chemotherapie en/of hormoontherapie of door eerdere blootstelling aan intraveneus toegediend bisfosfonaat.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van denosumab bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Denosumab wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Vrouwen moeten worden geadviseerd niet zwanger te worden tijdens en ten minste 5 maanden na een behandeling met denosumab. De effecten van denosumab zijn waarschijnlijk uitgesprokener tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap aangezien de passage van monoklonale antilichamen door de placenta lineair verloopt met het vorderen van de zwangerschap, waarbij de grootste hoeveelheid passeert tijdens het derde trimester.

Borstvoeding

Het is niet bekend of denosumab in de moedermelk wordt uitgescheiden. Risico voor de pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Onderzoeken bij knock-out muizen suggereren dat de afwezigheid van RANKL gedurende de zwangerschap de ontwikkeling van de borstklieren kan belemmeren, wat postpartum leidt tot een verstoorde lactatie (zie rubriek 5.3). Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met denosumab moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van denosumab op de vruchtbaarheid bij de mens. Resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Denosumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het algehele veiligheidsprofiel komt overeen voor alle goedgekeurde indicaties van denosumab.

Hypocalciëmie is zeer vaak gemeld na toediening van denosumab, vooral in de eerste twee weken. Hypocalciëmie kan ernstig en symptomatisch zijn (zie rubriek 4.8 – beschrijving van geselecteerde bijwerkingen). De afname van de serumcalciumspiegel werd over het algemeen adequaat opgevangen door calcium- en vitamine D-suppletie. De meest voorkomende bijwerking met denosumab is skeletspierstelselpijn. Gevallen van osteonecrose van de kaak (zie rubriek 4.4 en 4.8 – beschrijving van geselecteerde bijwerkingen) zijn vaak gezien bij deelnemers die behandeld worden met denosumab.

Tabel met bijwerkingen

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen op basis van incidentiecijfers in vier klinische fase III-onderzoeken, twee klinische fase II-onderzoeken en

postmarketingervaring (zie Tabel 1): zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep en systeem/orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1. Bijwerkingen die zijn gemeld bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, multipel myeloom, of met reusceltumor van het bot

MedDRA systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Neoplasma's, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Vaak	Nieuwe primaire maligniteit ¹
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheid voor het geneesmiddel ¹
	Zelden	Anafylactische reactie ¹
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Hypocalciëmie ^{1,2}
	Vaak	Hypofosfatemie
	Soms	Hypercalciëmie na het stopzetten van de behandeling bij patiënten met reusceltumor van het bot ³
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zeer vaak	Dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Zeer vaak	Diarree
	Vaak	Tandextractie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Hyperhidrosis
	Soms	Lichenoid reacties door medicijngebruik ¹
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Skeletspierstelselpijn ¹
	Vaak	Osteonecrose van de kaak ¹
	Soms	Atypische femurfractuur ¹
	Niet bekend	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang ^{3,4}

¹ Zie rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

² Zie rubriek Andere speciale patiëntengroepen

³ Zie rubriek 4.4

⁴ Klasse effect

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypocalciëmie

Een hogere incidentie van hypocalciëmie bij deelnemers behandeld met denosumab in vergelijking met zoledroninezuur is waargenomen in klinische onderzoeken naar SRE-preventie.

De hoogste incidentie van hypocalciëmie werd waargenomen in een fase III-onderzoek bij patiënten met multipel myeloom. Hypocalciëmie werd gemeld bij 16,9% van de patiënten behandeld met denosumab en bij 12,4% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur. Een graad 3-afname in serumcalciumspiegels werd waargenomen bij 1,4% van de patiënten die werden behandeld met denosumab en bij 0,6% van de patiënten die werden behandeld met zoledroninezuur. Een graad 4-afname in serumcalciumspiegels werd waargenomen bij 0,4% van de patiënten behandeld met denosumab en bij 0,1% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur.

In drie actief gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, werd bij 9,6% van de met denosumab behandelde patiënten en bij 5,0% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten hypocalciëmie gemeld.

Er deed zich een graad 3-afname van de serumcalciumspiegel voor bij 2,5% van de met denosumab behandelde patiënten en bij 1,2% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur. Er was sprake van een graad 4-afname van de serumcalciumspiegel bij 0,6% van de met denosumab behandelde patiënten en bij 0,2% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur (zie rubriek 4.4).

In twee klinische fase II-onderzoeken met één onderzoeksarm bij patiënten met reusceltumor van het bot, werd bij 5,7% van de patiënten hypocalciëmie gemeld. Geen van de ongewenste voorvallen werden als ernstig beoordeeld.

In de postmarketingsetting is ernstige symptomatische hypocalciëmie (inclusief gevallen met fatale afloop) gemeld, waarbij de meeste gevallen optraden tijdens de eerste weken na het starten van de behandeling. Voorbeelden van klinische manifestaties van ernstige symptomatische hypocalciëmie omvatten onder meer verlenging van het QT-interval, tetanie, epileptische aanvallen en veranderde mentale toestand (waaronder coma) (zie rubriek 4.4). Symptomen van hypocalciëmie in klinische onderzoeken omvatten paresthesiën of spierstijfheid, spiertrekkingen, spasmen en spierkrampen.

Osteonecrose van de kaak (ONJ)

In klinische studies was de incidentie van ONJ hoger naarmate men langer aan de therapie werd blootgesteld; ONJ werd ook vastgesteld na het stoppen van de behandeling met denosumab, waarvan de meeste gevallen zich binnen 5 maanden na de laatste dosis voordeden. Patiënten met een voorgeschiedenis van ONJ of osteomyelitis van de kaak, een actieve aandoening van het gebit of de kaak waarbij een chirurgische ingreep noodzakelijk is, geen genezing na tandheelkundige behandeling/mondchirurgie of een geplande invasieve tandheelkundige ingreep werden uitgesloten van deelname aan de klinische onderzoeken.

Een hogere incidentie van ONJ bij deelnemers die werden behandeld met denosumab vergeleken met zoledroninezuur werd waargenomen in klinische onderzoeken naar SRE-preventie. De hoogste incidentie van ONJ werd waargenomen in een fase III-onderzoek bij patiënten met multipel myeloom. In de dubbelblinde behandelphase van dit onderzoek werd ONJ bevestigd bij 5,9% van de met denosumab behandelde patiënten (mediane blootstelling van 19,4 maanden, spreiding: 152) en bij 3,2% van de patiënten behandeld met zoledroninezuur. Na voltooiing van de dubbelblinde behandelphase van dit onderzoek, was de incidentie van ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren van bevestigde ONJ in de denosumab groep (mediane blootstelling van 19,4 maanden, spreiding: 152), 2,0 per 100 patiëntjaren tijdens het eerste jaar van de behandeling, 5,0 in het tweede jaar en daarna 4,5. De mediane tijd tot ONJ was 18,7 maanden (spreiding: 144).

In de primaire behandelphases van drie actief gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, werd ONJ bevestigd bij 1,8% van de met denosumab behandelde patiënten (mediane blootstelling van 12,0 maanden; spreiding: 0,1-67,2) en bij 1,3% van de met zoledroninezuur behandelde deelnemers. De klinische kenmerken van deze gevallen waren in de behandelgroepen vergelijkbaar. Van de deelnemers met bevestigde ONJ hadden de meesten (81% in beide behandelgroepen) een voorgeschiedenis van tandextractie, slechte mondhygiëne en/of gebruik van een tandheelkundig hulpmiddel. De meeste deelnemers werden behandeld met chemotherapie.

De onderzoeken bij patiënten met borst- of prostaatkanker waren inclusief een verlengingsfase van de behandeling met denosumab (mediane totale blootstelling van 14,9 maanden; spreiding: 0,1-67,2). Tijdens de verlengingsfase van de behandeling werd ONJ bevestigd bij 6,9% van de patiënten met borstkanker en met prostaatkanker.

De totale incidentie van ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren was 1,1 per 100 patiëntjaren gedurende het eerste jaar van de behandeling, 3,7 in het tweede jaar en vervolgens 4,6. De mediane tijd tot ONJ was 20,6 maanden (spreiding: 4–53).

Een niet-gerandomiseerd, retrospectief, observationeel onderzoek bij 2.877 patiënten met kanker die werden behandeld met denosumab of zoledroninezuur in Zweden, Denemarken en Noorwegen toont aan dat het incidentiepercentage van medisch bevestigd ONJ na 5 jaar 5,7% was (95% BI: 4,4; 7,3;

mediane follow-up tijd van 20 maanden [bereik 0,260]) in een cohort van patiënten die werden behandeld met denosumab en 1,4% (95% BI: 0,8; 2,3; mediane follow-up tijd van 13 maanden [bereik 0,160]) in een apart cohort van patiënten die werden behandeld met zoledroninezuur. Het incidentiepercentage van ONJ na 5 jaar bij patiënten die van zoledroninezuur overstapten op denosumab was 6,6% (95% BI: 4,2; 10,0; mediane follow-up tijd van 13 maanden [bereik 0,260]).

In een fase III onderzoek bij patiënten met niet uitgezaaide prostaatkanker (een patiëntenpopulatie waarvoor denosumab niet is geïndiceerd), die langer, tot 7 jaar, zijn blootgesteld aan behandeling, was de incidentie van bevestigde ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren 1,1 per 100 patiëntjaren gedurende het eerste jaar van de behandeling, 3,0 in het tweede jaar, en vervolgens 7,1.

In een langdurig, open-label klinisch fase II-onderzoek bij patiënten met reusceltumor van het bot (Studie 6, zie rubriek 5.1) werd ONJ bevestigd bij 6,8% van de patiënten, waaronder één adolescent (mediaan aantal doseringen was 34; spreiding 4-116). Bij de voltooiing van de studie was de mediane deelname duur aan de studie inclusief safety follow-up fase 60,9 maanden (spreiding: 0-112,6). De totale incidentie van bevestigde ONJ gecorrigeerd voor patiëntjaren was 1,5 per 100 patiëntjaren (0,2 per 100 patiëntjaren tijdens het eerste jaar van de behandeling, 1,5 in het tweede jaar, 1,8 in het derde jaar, 2,1 in het vierde jaar, 1,4 in het vijfde jaar en daarna 2,2). De mediane tijd tot ONJ was 41 maanden (spreiding: 11-96).

Geneesmiddelgerelateerde overgevoelighedsreacties

In de postmarketingsetting zijn gevallen van overgevoelighedsreacties, inclusief uitzonderlijke gevallen van anafylactische reacties, gerapporteerd bij patiënten die denosumab toegediend kregen.

Atypische femurfracturen

In het klinisch onderzoeksprogramma zijn atypische femurfracturen soms gemeld bij patiënten die behandeld werden met denosumab en het risico nam toe naarmate de behandeling langer duurde. Deze fracturen traden op tijdens de behandeling en tot 9 maanden nadat de behandeling was stopgezet (zie rubriek 4.4).

Skeletspierstelselpijn

In de postmarketingsetting werd skeletspierstelselpijn, waaronder ernstige gevallen, gemeld bij patiënten die denosumab kregen. In klinische onderzoeken kwam skeletspierstelselpijn zeer vaak voor in zowel de groep met denosumab als die met zoledroninezuur. Skeletspierstelselpijn die leidde tot stopzetting van de onderzoeksbehandeling kwam soms voor.

Nieuwe primaire maligniteit

In de primaire dubbelblinde behandelingsfasen van vier actief gecontroleerde klinische fase III-onderzoeken bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, werd een nieuwe primaire maligniteit gerapporteerd bij 54 (1,5%) van de 3.691 met denosumab behandelde patiënten (mediane blootstelling van 13,8 maanden; spreiding: 1,0-51,7) en bij 33 (0,9%) van de 3.688 met zoledroninezuur behandelde patiënten (mediane blootstelling van 12,9 maanden; spreiding: 1,0-50,8).

De cumulatieve incidentie na één jaar was respectievelijk 1,1% voor denosumab en 0,6% voor zoledroninezuur.

Er bestond geen duidelijk behandelingsgerelateerd patroon voor afzonderlijke vormen van kanker of kankergroepen.

Lichenoïde reacties door medicijngebruik

Lichenoïde reacties door medicijngebruik (bijvoorbeeld reacties die lijken op lichen planus) zijn gemeld bij patiënten in de postmarketingsetting.

Pediatrische patiënten

Denosumab werd beoordeeld in een open-label onderzoek waarin 28 adolescenten met een volgroeid skelet en met reusceltumor van het bot waren opgenomen. Op basis van deze beperkte gegevens leek het bijwerkingenprofiel overeen te komen met dat van volwassenen.

Klinisch significante hypercalciëmie na het stopzetten van de behandeling is gemeld in de postmarketingsetting bij pediatrische patiënten (zie rubriek 4.4).

Andere speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

In een klinisch onderzoek hadden patiënten zonder een gevorderde maligniteit met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) of patiënten met nierdialyse een verhoogd risico op het ontwikkelen van hypocalciëmie wanneer zij geen calciumsuppletie kregen. Het risico op de ontwikkeling van hypocalciëmie tijdens de behandeling met denosumab stijgt naarmate de ernst van de nierinsufficiëntie toeneemt. In een klinisch onderzoek bij patiënten zonder gevorderde kanker trad, ondanks calciumsuppletie, hypocalciëmie op bij 19% van de patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min) en bij 63% van de patiënten die met nierdialyse werden behandeld. De totale incidentie van klinisch significante hypocalciëmie was 9%.

Hierbij optredende verhogingen van de waarden voor parathyroïdhormoon werden eveneens waargenomen bij met denosumab behandelde patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of patiënten die met nierdialyse werden behandeld. De controle van calciumspiegels en voldoende inname van calcium en vitamine D is vooral belangrijk bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering in klinische studies. denosumab is toegediend in klinische studies met doses tot 180 mg elke 4 weken en 120 mg wekelijks gedurende 3 weken.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor behandeling van botziekten – andere geneesmiddelen die de botstructuur en mineralisatie beïnvloeden, ATC-code: M05BX04

Bomynta is een biosimilar. Gedetailleerde informatie is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<https://www.ema.europa.eu>).

Werkingsmechanisme

RANKL komt voor als een transmembraaneiwit of een oplosbaar eiwit. RANKL is essentieel voor de vorming, functie en overleving van osteoclasten, het celtype dat als enige verantwoordelijk is voor botresorptie. Door RANKL gestimuleerde verhoogde osteoclastactiviteit is een belangrijke mediator voor botdestructie bij gemetastaseerde botziekte en multipel myeloom. Denosumab is een humaan monoklonaal antilichaam (IgG2) dat zich richt op, en met hoge affiniteit en specificiteit bindt aan RANKL, waardoor wordt voorkomen dat er interactie tussen RANKL en RANK optreedt. Dit leidt tot

minder osteoclasten en een verminderde functie van de osteoclasten, en dus tot minder botresorptie en door kanker geïnduceerde vernietiging van botweefsel.

Reusceltumoren van het bot worden gekenmerkt door neoplastische stromacellen met expressie van RANK-ligand en osteoclastachtige reuscellen met RANK-expressie. Bij patiënten met reusceltumor van het bot bindt denosumab aan RANK-ligand, wat het aantal osteoclastachtige reuscellen significant verlaagt of deze elimineert. Hierdoor vermindert osteolyse en wordt proliferatief tumorstroma vervangen door niet-proliferatief, gedifferentieerd, dicht nieuw botweefsel.

Farmacodynamische effecten

In klinische fase II-onderzoeken met patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, resulteerde subcutane (s.c.) toediening van denosumab elke 4 weken (Q4W) of elke 12 weken in een snelle afname van markers voor botresorptie (uNTx/Cr, serum-CTx), met binnen 1 week mediane afnamen met ongeveer 80% voor uNTx/Cr ongeacht eerdere behandeling met een bisfosfonaat of de uNTx/Cr-spiegel bij baseline. In klinische fase III-onderzoeken met patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken, bleven mediane uNTx/Cr-afnamen van ongeveer 80% gehandhaafd tot en met 49 weken behandeling met denosumab (120 mg Q4W).

Immunogeniciteit

Tijdens de behandeling met denosumab kunnen zich anti-denosumab antilichamen ontwikkelen. Er is geen duidelijke correlatie waargenomen tussen de ontwikkeling van antilichamen en farmacokinetiek, klinische respons of bijwerking.

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met botmetastasen van solide tumoren

De werkzaamheid en veiligheid van 120 mg denosumab subcutaan elke 4 weken of 4 mg zoledroninezuur (dosis aangepast aan verminderde nierfunctie) intraveneus elke 4 weken werden vergeleken in drie gerandomiseerde, dubbelblinde actief gecontroleerde onderzoeken bij voor intraveneus-bisfosfonaat naïeve patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken: volwassenen met borstkanker (onderzoek 1), andere solide tumoren of multipel myeloom (onderzoek 2) en castratieresistente prostaatkanker (onderzoek 3). Binnen deze actief gecontroleerde klinische onderzoeken is de veiligheid van 5.931 patiënten geëvalueerd. Patiënten met een voorgeschiedenis van ONJ of osteomyelitis van de kaak, een actieve gebits- of kaakaandoening met noodzaak van mondchirurgie, geen genezing na tandheelkundige behandeling/mondchirurgie of een geplande invasieve tandheelkundige ingreep kwamen niet in aanmerking voor inclusie in deze onderzoeken. De primaire en secundaire eindpunten beoordeelden het optreden van een of meer botcomplicaties (SRE's). In onderzoeken die de superioriteit van denosumab ten opzichte van zoledroninezuur aantoonde, kregen patiënten een vooraf gespecificeerde tweejarige verlengingsfase van de behandeling met open label denosumab aangeboden. Een SRE werd gedefinieerd als een van de volgende: pathologische fractuur (wervel of niet-wervel), bestraling van bot (inclusief het gebruik van radio-isotopen), chirurgie van bot of ruggenmergcompressie.

Denosumab verminderde het risico van het optreden van een SRE en de ontwikkeling van meerdere SRE's (eerste en daaropvolgende) bij patiënten met botmetastasen van solide tumoren (zie tabel 2).

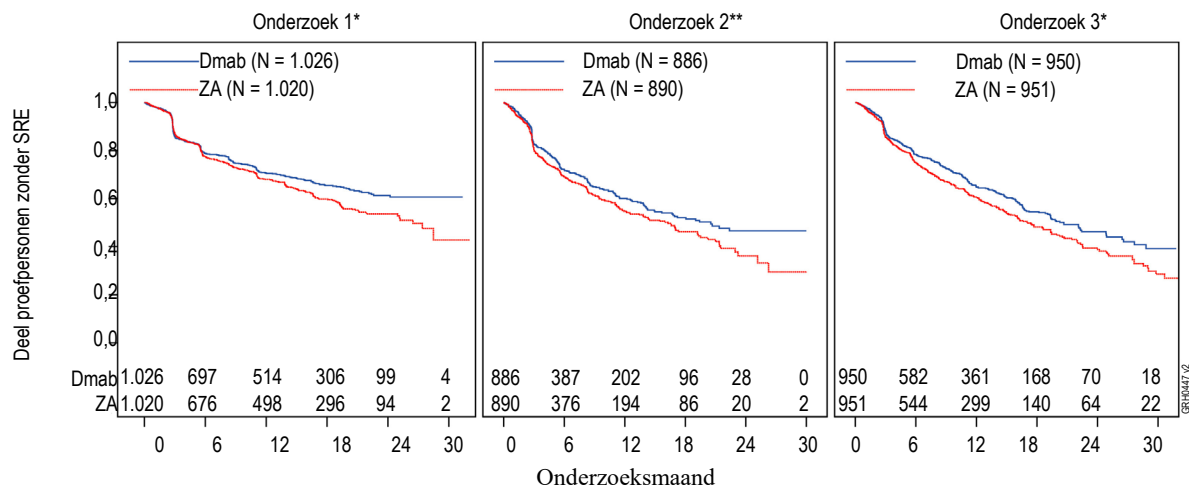
Tabel 2. Werkzaamheidresultaten bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken

	Onderzoek 1 borstkanker		Onderzoek 2 andere solide tumoren** of multipel myeloom		Onderzoek 3 prostaatkanker		Gecombineerde gevorderde kanker	
	Denosu- mab	Zoledro- ninezuur	Denosu- mab	Zoledro- ninezuur	Denosu- mab	Zoledro- ninezuur	Denosu- mab	Zoledro- ninezuur
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Eerste SRE								
Mediane tijd (maanden)	NB	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Vershil in mediane tijd (maanden)	NV		4,2		3,5		8,2	
HR (95% BI) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Non-inferioriteit / Superioriteit p-waarden	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Percentage deelnemers(%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Eerste en daaropvolgende SRE*								
Gemiddeld aantal/patiënt	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Rate Ratio (95% BI) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
Superioriteit p-waarde	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR per jaar	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
N	1,026	1,020	886	890	950	951	2,862	2,861
Eerste SRE of HCM								
Mediane tijd (maanden)	NB	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95% BI) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Superioriteit p-waarde	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Eerste bestraling van bot								
Mediane tijd (maanden)	NB	NB	NB	NB	NB	28,6	NB	33,2
HR (95% BI) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	
Superioriteit p-waarde	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NB = niet bereikt; NV = niet voorhanden; HCM = hypercalciëmie door maligniteit; SMR = skeletal morbidity rate (skeletale morbiditeitsfrequentie); HR = Hazard ratio; RRR = relatieve risicoreductie [†]Gecorrigeerde p-waarden worden weergegeven voor de onderzoeken 1, 2 en 3 (de eindpunten eerste SRE en eerste en daaropvolgende SRE's); * Geven alle skeletgebeurtenissen in de loop van de tijd weer; alleen gebeurtenissen ≥ 21 dagen na de voorgaande gebeurtenis worden geteld.

** Inclusief niet-kleincellig longcarcinoom, niercelcarcinoom, colorectale kanker, kleincellig longcarcinoom, blaaskanker, hoofd- en halskanker, gastro-intestinale/urogenitale kanker en overige, met uitzondering van borst- en prostaatkanker.

Afbeelding 1. Kaplan-Meier diagrammen van tijd tot de eerste SRE tijdens het onderzoek



Dmab = Denosumab 120 mg Q4W

ZA = Zoledroninezuur 4 mg Q4W

N = Aantal gerandomiseerde proefpersonen

* = Statistisch significant voor superioriteit; ** = Statistisch significant voor niet-inferioriteit

Ziekteprogressie en totale overleving met botmetastasen van solide tumoren

In alle drie de onderzoeken en de vooraf gespecificeerde analyse van de drie onderzoeken tezamen was de ziekteprogressie in de denosumab - en zoledroninezuurgroepen vergelijkbaar.

In onderzoek 1, 2 en 3 was de totale overleving in de denosumab- en zoledroninezuurgroepen in balans bij patiënten met gevorderde maligniteiten waarbij bot was betrokken: patiënten met borstkanker (Hazard ratio en 95% BI: 0,95 [0,81; 1,11]), patiënten met prostaatkanker (Hazard ratio en 95% BI: 1,03 [0,91; 1,17] en patiënten met andere solide tumoren of multipel myeloom (Hazard ratio en 95% BI: 0,95 [0,83;1,08]). Een post-hocanalyse in onderzoek 2 (patiënten met andere solide tumoren of multipel myeloom) onderzocht de totale overleving voor de 3 tumortypen gebruikt voor stratificatie (niet-kleincellig longcarcinoom, multipel myeloom en overige). De totale overleving was langer met denosumab bij niet-kleincellig longcarcinoom (Hazard ratio [95% BI] van 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) en langer met zoledroninezuur bij multipel myeloom (Hazard ratio [95% BI] van 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) en vergelijkbaar voor denosumab en zoledroninezuur bij overige tumortypen (Hazard ratio [95% BI] van 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894). Dit onderzoek controleerde niet voor prognostische factoren en antineoplastische behandelingen. In een gecombineerde, vooraf gespecificeerde analyse van de onderzoeken 1, 2 en 3 was de totale overleving voor denosumab en zoledroninezuur vergelijkbaar (Hazard ratio en 95% BI: 0,99 [0,91; 1,07]).

Effect op pijn

De tijd tot verbetering van pijn (d.w.z. ≥ 2 punten lagere BPISF-score voor ergste pijn dan bij baseline) was in alle onderzoeken en de geïntegreerde analyses voor denosumab en zoledroninezuur vergelijkbaar. In een post-hocanalyse van de gecombineerde dataset werd de mediane tijd tot verergering van de pijn (> 4 punten hogere score voor ergste pijn) bij patiënten met lichte tot geen pijn bij baseline met denosumab langer dan met zoledroninezuur (198 versus 143 dagen) ($p = 0,0002$).

Klinische werkzaamheid bij patiënten met multipel myeloom

Denosumab werd geëvalueerd in een internationale, gerandomiseerde (1:1), dubbelblinde, actief gecontroleerde studie waarin denosumab werd vergeleken met zoledroninezuur bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom, studie 4.

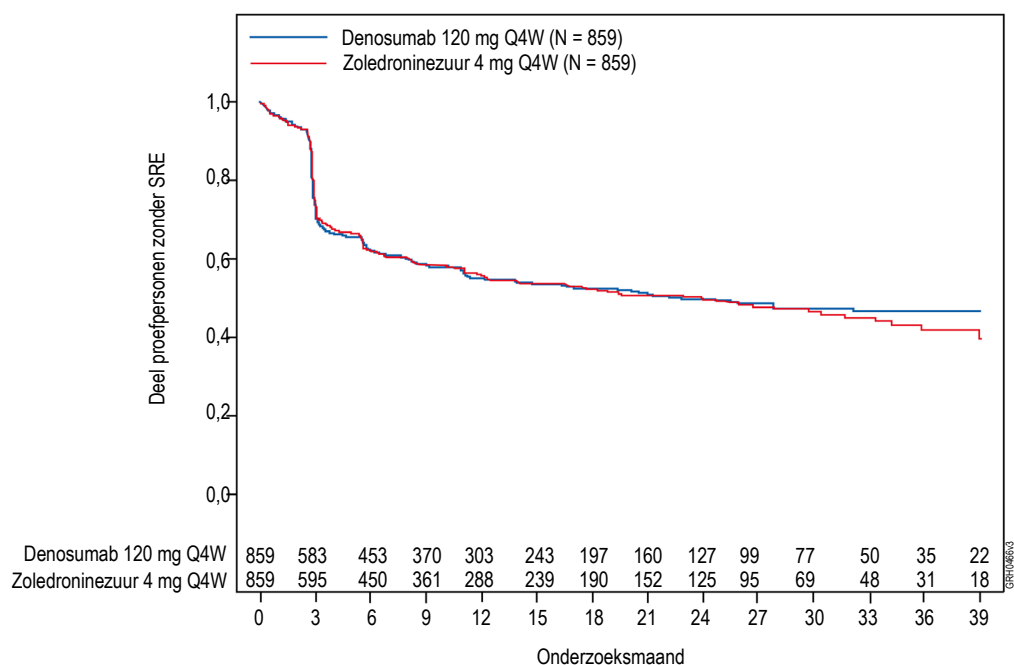
In deze studie werden 1.718 patiënten met multipel myeloom met ten minste één botlaesie gerandomiseerd om 120 mg denosumab subcutaan elke 4 weken (Q4W) te krijgen of 4 mg

zoledroninezuur intraveneus (i.v.) elke 4 weken (dosis aangepast aan de nierfunctie). De primaire uitkomstmaat was het aantonen van niet-inferioriteit van tijd tot eerste botcomplicatie (SRE) tijdens het onderzoek in vergelijking met zoledroninezuur. Secundaire uitkomstmaten omvatten superioriteit van tijd tot eerste SRE, superioriteit van tijd tot eerste en volgende SRE en totale overleving. Een SRE werd gedefinieerd als een van de volgende: pathologische fractuur (wervel of niet-wervel), bestraling van bot (inclusief het gebruik van radio-isotopen), chirurgie van bot of ruggenmergcompressie.

Over beide studiearmen was 54,5% van de patiënten voornemens om een autologe PBSC-transplantatie te ondergaan, 95,8% gebruikten of waren voornemens een nieuw antimyeloommiddel te gebruiken (nieuwe therapieën omvatten bortezomib, lenalidomide of thalidomide) als eerstelijnsbehandeling en 60,7% van de patiënten had een eerdere SRE. Het aantal patiënten in beide studiearmen met ISS-stadium I, stadium II en stadium III bij diagnose was respectievelijk 32,4%, 38,2% en 29,3%.

Het mediane aantal toegediende doses was 16 voor denosumab en 15 voor zoledroninezuur. Werkzaamheidsresultaten uit onderzoek 4 zijn weergegeven in afbeelding 2 en tabel 3.

Afbeelding 2. Kaplan-Meier diagram van tijd tot eerste SRE tijdens het onderzoek bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom



N = aantal gerandomiseerde proefpersonen

Tabel 3. Werkzaamheidresultaten voor denosumab in vergelijking met zoledroninezuur bij patiënten met nieuw gediagnosticeerd multipel myeloom

	denosumab (N = 859)	zoledroninezuur (N = 859)
Eerste SRE		
Aantal patiënten met SRE's (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediane tijd tot SRE (maanden)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Hazard ratio (95% BI)	0,98 (0,85; 1,14)	
Eerste en volgende SRE		
Gemiddeld aantal gebeurtenissen/patiënt	0,66	0,66
Rate ratio (95% BI)	1,01 (0,89; 1,15)	
Skeletale morbiditeitsfrequentie per jaar	0,61	0,62
Eerste SRE of HCM		
Mediane tijd (maanden)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Hazard ratio (95% BI)	0,98 (0,85; 1,12)	
Eerste bestraling van bot		
Hazard ratio (95% BI)	0,78 (0,53; 1,14)	
Totale overleving		
Hazard ratio (95% BI)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = niet in te schatten

HCM = hypercalciëmie door maligniteit

Klinische werkzaamheid en veiligheid bij volwassenen en adolescenten met een volgroeid skelet met reusceltumor van het bot

De veiligheid en werkzaamheid van denosumab werden onderzocht in twee open-label fase II-onderzoeken met één onderzoeksarm (onderzoeken 5 en 6) waarin 554 patiënten werden opgenomen met reusceltumor van het bot die niet-reseceerbaar was of waarbij chirurgische resectie waarschijnlijk zou leiden tot ernstige morbiditeit. Patiënten ontvingen elke 4 weken 120 mg denosumab subcutaan met een oplaaddosis van 120 mg op dag 8 en 15. Na het stoppen van de behandeling met denosumab, kwamen patiënten vervolgens in de safety follow-upfase gedurende minimaal 60 maanden.

Herhaalde behandeling met denosumab tijdens veiligheidsfollow-up was toegestaan voor proefpersonen die aanvankelijk een respons op denosumab vertoonden (bijv. in het geval van terugkerende ziekte).

In onderzoek 5 werden 37 volwassen patiënten opgenomen met histologisch bevestigde, niet-reseceerbare of recidiverende reusceltumor van het bot. De belangrijkste uitkomstmaat van het onderzoek was responspercentage, gedefinieerd als eliminatie van tenminste 90% van reuscellen in vergelijking met baseline (of volledige eliminatie van reuscellen in gevallen waarin < 5% van de tumorcellen uit reuscellen bestaat), óf een gebrek aan progressie van de doellaesie volgens radiografische metingen in gevallen waarin geen histopathologie beschikbaar was. Van de 35 patiënten die waren opgenomen in de werkzaamheidsanalyse vertoonde 85,7% (95%-BI: 69,7; 95,2) een behandelingsrespons op denosumab. Alle 20 patiënten (100%) met histologische beoordelingen voldeden aan de responscriteria. Bij de overige 15 patiënten lieten 10 (67%) radiologische metingen geen progressie zien van de doellaesie.

In onderzoek 6 werden 535 volwassenen of adolescenten met een volgroeid skelet met reusceltumor van het bot opgenomen. Van deze patiënten hadden er 28 een leeftijd van 12-17 jaar. Patiënten werden aan een van de drie cohorten toegewezen: cohort 1 omvatte patiënten met een niet chirurgisch te behandelen ziekte (bijv. sacrale, spinale of meerdere laesies, waaronder longmetastasen); cohort 2 omvatte patiënten met chirurgisch te behandelen ziekte bij wie de geplande chirurgische ingreep werd geassocieerd met ernstige morbiditeit (bijv. gewrichtsamputatie, amputatie van een ledemaat of hemipelviëctomie); cohort 3 omvatte patiënten die eerder deelnamen aan onderzoek 5 en zijn doorgedaan in dit onderzoek. Het primaire doel was het evalueren van het veiligheidsprofiel van denosumab bij deelnemers met reusceltumor van het bot. De secundaire uitkomstmaat van het onderzoek was onder andere de tijd tot ziekteprogressie (gebaseerd op de beoordeling van de onderzoeker) voor cohort 1 in verhouding tot patiënten zonder chirurgische ingreep bij 6 maanden voor cohort 2.

In cohort 1 hadden 28 van de 260 behandelde patiënten (10,8%) bij de eindanalyse ziekteprogressie. In cohort 2 hadden 219 van de 238 (92,0%; 95% BI: 87,8%; 95,1%) beoordeelbare patiënten die behandeld werden met denosumab in maand 6 geen chirurgische behandeling ondergaan. Van de 239 deelnemers in cohort 2 bij wie de locatie van de doellaesie bij baseline of tijdens het onderzoek zich niet in de longen of weke delen bevond, konden in totaal 82 proefpersonen (34,3%) een chirurgische behandeling tijdens het onderzoek voorkomen. De werkzaamheidsresultaten bij adolescenten met een volgroeid skelet kwamen overeen met de resultaten bij volwassenen.

Effect op pijn

In de eindanalyse van de gecombineerde cohorten 1 en 2 werd een klinisch relevante afname in ergste pijn (d.w.z. ≥ 2 punten afname ten opzichte van baseline) gemeld bij 30,8% van de risicopatiënten (d.w.z. degenen met een ergste pijnscore van ≥ 2 bij baseline) binnen 1 week behandeling, en bij $\geq 50\%$ bij week 5. Deze verbeteringen in pijn bleven gehandhaafd bij alle daaropvolgende beoordelingen.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met denosumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten met botmetastasen naar de preventie van botcomplicaties en subgroepen van pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar voor de behandeling van reusceltumor van het bot (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten).

In onderzoek 6 werd denosumab beoordeeld in een subgroep van 28 adolescente patiënten (13-17 jaar) met reusceltumor van het bot met skeletrijpheid gedefinieerd als ten minste 1 volgroeid pijpbeen (bijv. gesloten epifysaire groeiplaat van de humerus) en een lichaamsgewicht ≥ 45 kg. Eén adolescente deelnemer met niet chirurgisch te behandelen ziekte (N = 14) had tijdens de eerste behandeling een terugkeer van de ziekte. Dertien van de 14 deelnemers met chirurgisch te behandelen ziekte bij wie de geplande chirurgie werd geassocieerd met ernstige morbiditeit hadden nog geen chirurgie ondergaan in maand 6.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane toediening was de biologische beschikbaarheid 62%.

Biotransformatie

Denosumab bestaat als natuurlijk immuunglobuline uitsluitend uit aminozuren en koolhydraten. Het is niet waarschijnlijk dat denosumab wordt uitgescheiden via hepatische metabole mechanismen. Het metabolisme en de eliminatie van denosumab volgen waarschijnlijk de wegen van de klaring van immuunglobulines, resulterend in een afbraak tot kleine peptiden en afzonderlijke aminozuren.

Eliminatie

Bij deelnemers met gevorderde kanker die werden behandeld met meerdere doses van 120 mg elke 4 weken werd een ongeveer 2voudige accumulatie in de denosumab concentraties in serum waargenomen; steady state werd na 6 maanden bereikt, in overeenstemming met de tijdonafhankelijke farmacokinetiek. Bij deelnemers met multipel myeloom die elke 4 weken 120 mg kregen, varieerden de mediane dalspiegels met minder dan 8% tussen maand 6 en 12. Bij deelnemers met reusceltumor van het bot die 120 mg elke 4 weken kregen met een oplaaddosis op dag 8 en 15, werden binnen de eerste maand van de behandeling steady-statespiegels bereikt. Tussen week 9 en 49 varieerden de mediane dalspiegels met minder dan 9%. Bij deelnemers bij wie de toediening van 120 mg elke 4 weken werd gestaakt, bedroeg de gemiddelde halfwaardetijd 28 dagen (spreiding 14 tot 55 dagen).

Een populatie-farmacokinetische analyse duidde niet op klinisch significante veranderingen in de systemische blootstelling aan denosumab bij steady-state voor leeftijd (18 tot 87 jaar), ras/ethniciteit (negroïde, Latijns-Amerikaans, Aziatisch en blank bestudeerd), geslacht of type solide tumor of patiënten met multipel myeloom. Een toename van het lichaamsgewicht werd geassocieerd met afname van systemische blootstelling, en vice versa. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd, omdat de farmacodynamische effecten gebaseerd op markers voor bot-turnover consistent waren over een brede range van lichaamsgewichten.

Lineariteit/non-lineariteit

Denosumab vertoonde een farmacokinetiek die in een breed dosisbereik non-lineair was met de dosis, maar die ongeveer dosisproportioneel toenam bij blootstelling aan doses van 60 mg (of 1 mg/kg) of hoger. De non-lineariteit is waarschijnlijk het gevolg van een verzadigbare target gemedieerde- eliminatieroute die bij lage concentraties van belang is.

Nierfunctiestoornis

In onderzoeken met denosumab (60 mg, n = 55 en 120 mg, n = 32) bij patiënten zonder gevorderde kanker maar met verschillende nierfunctie niveaus, onder wie patiënten die met nierdialyse werden behandeld, bleek de ernst van nierfunctiestoornis geen effect te hebben op de farmacokinetiek van denosumab; een dosisaanpassing bij verminderde nierfunctie is dus niet noodzakelijk. Controle van de nierfunctie is niet nodig bij toepassing van denosumab.

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een leverfunctiestoornis. In het algemeen worden monoklonale antilichamen niet geëlimineerd via hepatische metabole mechanismen. Verondersteld wordt dat de farmacokinetiek van denosumab niet wordt beïnvloed door leverfunctiestoornissen.

Ouderen

Er werden geen algemene verschillen in veiligheid of werkzaamheid waargenomen tussen geriatrische en jongere patiënten. Uit gecontroleerde klinische onderzoeken met denosumab bij patiënten ouder dan 65 jaar met ossaal gemetastaseerde maligniteiten bleek dat de werkzaamheid en veiligheid bij oudere en jongere patiënten vergelijkbaar was. Bij oudere patiënten is aanpassing van de dosis niet nodig.

Pediatrische patiënten

Bij adolescenten met een volgroeid skelet (12-17 jaar) met reusceltumor van het bot die elke 4 weken 120 mg ontvingen met een oplaaddosis op dag 8 en 15 was de farmacokinetiek van denosumab vergelijkbaar met die van volwassen deelnemers met GCTB.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Aangezien de biologische activiteit van denosumab bij dieren specifiek is voor niet-humane primaten, werd de beoordeling van genetisch gemanipuleerde -knock-out muizen of de toepassing van andere biologische remmers van de RANK/-RANKL-pathway, zoals OPG-Fc en RANK-Fc, gebruikt voor de beoordeling van de farmacodynamische eigenschappen van denosumab in knaagdiermodellen.

In botmetastasemodellen van oestrogeenreceptorpositieve en -negatieve humane borstkanker, prostaatkanker en niet-kleincellig longcarcinoom bij muizen verminderde OPG-Fc osteolytische, osteoblastische en osteolytische/osteoblastische laesies, vertraagde het de vorming van *de novo* botmetastasen en verminderde het de groei van tumoren in het skelet. Wanneer OPG-Fc in deze modellen werd gecombineerd met hormoontherapie (tamoxifen) of chemotherapie (docetaxel), was er bij respectievelijk borst- en prostaat- of longkanker sprake van een additieve remming van de groei van tumoren in het skelet. In een muismodel van borsttumorinductie verminderde RANK-Fc de hormoongeïnduceerde proliferatie in borstepitheel en vertraagde het de tumorvorming.

Standaardtesten om te onderzoeken wat het genotoxiciteitspotentieel van denosumab is, zijn niet geëvalueerd omdat dergelijke testen niet relevant zijn voor dit molecuul. Vanwege het karakter van denosumab is het echter onwaarschijnlijk dat dit middel enig potentieel heeft voor genotoxiciteit.

Het carcinogene potentieel van denosumab is niet beoordeeld in langdurig dieronderzoek.

Bij toxiciteitsonderzoeken met enkelvoudige en herhaalde doses bij cynomolgus-apen bleek dat doses van denosumab die een 2,7 tot 15 maal hogere systemische blootstelling tot gevolg hadden dan de aanbevolen dosis voor de mens, geen effect hadden op de cardiovasculaire fysiologie, mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid en geen toxiciteit veroorzaakten bij specifieke doelorganen.

In een onderzoek met cynomolgus-apen die gedurende de periode die overeenkwam met het eerste zwangerschapstrimester denosumab toegediend kregen, veroorzaakten doses van denosumab, die een 9 maal hogere systemische blootstelling tot gevolg hadden dan de aanbevolen dosering bij mensen, geen maternale toxiciteit of schade aan de foetus tijdens een periode overeenkomend met het eerste trimester, al werden er geen foetale lymfeklieren onderzocht.

In een ander onderzoek met cynomolgus-apen die de gehele zwangerschap denosumab met een systemische blootstelling die 12 keer hoger was dan bij de dosering voor mensen toegediend kregen, nam het aantal doodgeborenen en de postnatale mortaliteit toe. Er was sprake van abnormale botgroei met als gevolg verminderde botsterkte, verminderde hematopoëse en afwijkende gebitspositie. Perifere lymfeklieren ontbraken en de neonatale groei nam af. Er kon geen drempelwaarde worden vastgesteld waaronder geen reproductietoxiciteit optrad. Zes maanden na de geboorte vertoonden botgerelateerde veranderingen herstel en was er geen effect op de tanddoorbraak. De effecten op lymfeklieren en afwijkende gebitspositie bleven echter bestaan, en bij één dier werd minimale tot matige mineralisatie in meerdere weefsels gezien (het verband met de behandeling is onzeker). Er waren geen aanwijzingen voor maternale schade vóór de bevalling. Tijdens de bevalling deden zich zelden nadelige maternale effecten voor. De ontwikkeling van de maternale borstklieren was normaal.

In preklinisch onderzoek naar botkwaliteit bij apen die langdurig behandeld werden met denosumab werden afnamen van de bot-turnover geassocieerd met een verbetering van de botsterkte en de normale bothistologie.

Bij mannelijke muizen die genetisch waren gemanipuleerd om huRANKL tot expressie te brengen ('knock-in'-muizen) die werden onderworpen aan een transcorticale fractuur, vertraagde denosumab de verwijdering van kraakbeen en de remodelering van de fractuur-callus in vergelijking met de controlegroep, maar de biomechanische sterkte bleek niet nadelig beïnvloed. In preklinische onderzoeken was bij 'knock-out'-muizen zonder RANK of RANKL sprake van afwezigheid van lactatie als gevolg van de remming van melkklierrijping (lobuloalveolaire klierontwikkeling tijdens de zwangerschap) en vertoonden ze een stoornis van de lymfekliervorming. Neonatale RANK/RANKL 'knock-out'-muizen vertoonden een verlaagd lichaamsgewicht, verminderde botgroei, veranderde

groeischijven en afwezigheid van tanddoorbraak. Verminderde botgroei, veranderde groeischijven en verstoorde tanddoorbraak werden ook waargenomen in onderzoeken met neonatale ratten die RANKL-remmers toegediend hadden gekregen, en deze veranderingen waren gedeeltelijk reversibel wanneer de toediening van de RANKL-remmer werd gestaakt. Adolescente primaten die denosumab kregen toegediend in doseringen 2,7 tot 15 maal de klinische blootstelling (doses van 10 en 50 mg/kg), hadden abnormale groeischijven. Behandeling met denosumab zou dan ook de botgroei bij kinderen met open groeischijven kunnen verstoren en de doorbraak van tanden kunnen remmen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Aziijnzuur
Natriumacetaattrihydraat
Sorbitol (E420)
Polysorbaat 20 (E432)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Eenmaal uit de koelkast mag één voorgevulde spuit of injectieflacon gedurende 30 dagen worden bewaard bij een temperatuur van maximaal 25 °C. De voorgevulde spuit of injectieflacon moet worden beschermd tegen licht en worden weggegooid als hij niet binnen de periode van 30 dagen wordt gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2 °C - 8 °C). Niet invriezen.
Bewaar de injectieflacon of de voorgevulde spuit in de kartonnen buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Bomyntra 120 mg oplossing voor injectie in injectieflacon

1,7 ml oplossing in een injectieflacon voor eenmalig gebruik (type I glas) afgesloten met een grijze chloorbutylrubberen stop en verzegeld met een aluminium flip-off-zegel.

Verpakkingsgrootten van 1, 3 en 4 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Bomyntra 120 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

1,7 ml oplossing in een voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik, gemaakt van type I-glas met een roestvrijstalen naald van 27-gauge, afgesloten met een zuigerstop (fluorpolymeer gecoat elastomeer) en een stijf naaldschild. De voorgevulde spuit is voorzien van een passieve naaldbescherming.

Verpakkingsgrootten van 1, 3 en 4 voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

- Vóór toediening moet de Bomynta oplossing visueel worden geïnspecteerd. De oplossing moet vrij zijn van zichtbare deeltjes. Injecteer de oplossing niet als deze troebel of verkleurd is.
- Niet schudden.
- Om ongemak op de injectieplaats te vermijden, laat u de injectieflacon of de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen (tot 25 °C) alvorens te injecteren en injecteert u langzaam.
- De volledige inhoud van de injectieflacon of de voorgevulde spuit moet worden geïnjecteerd.
- Een 27-gauge naald wordt aanbevolen voor de toediening van denosumab in een injectieflacon.
- De injectieflacon mag niet opnieuw worden ingebracht.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg von der Hoehe
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1953/01
EU/1/25/1953/02
EU/1/25/1953/03
EU/1/25/1953/04
EU/1/25/1953/05
EU/1/25/1953/06

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu/>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT HET VEILIG EN WERKZAAM GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN
FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof

WuXi Biologics Co., Ltd
108 Meiliang Road, Mashan, Binhu District
Wuxi, Jiangsu 214092
China

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Oostenrijk

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN
NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN
DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgdragen dat een herinneringskaart voor patiënten met betrekking tot osteonecrose van de kaak wordt geïmplementeerd.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS VOOR INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

BOMYNTRA 120 mg oplossing voor injectie in injectieflacon
denosumab

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

1 injectieflacon bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (70 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumacetaattrihydraat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 (E432), water voor injecties.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.

1 injectieflacon voor eenmalig gebruik

3 injectieflacons voor eenmalig gebruik

4 injectieflacons voor eenmalig gebruik

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Subcutaan gebruik.

Niet schudden

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. (2 °C – 8 °C).

Niet invriezen.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1953/01 1 injectieflacon voor éénmalig gebruik
EU/1/25/1953/02 3 injectieflacons voor éénmalig gebruik
EU/1/25/1953/03 4 injectieflacons voor éénmalig gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Bomyntra 120 mg injectievloeistof
denosumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 mg/1,7 ml (70 mg/ml)

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR VOORGEVULDE SPIJT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BOMYNTRA 120 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit
denosumab

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 voorgevulde spuit bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (70 mg/ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Azijnzuur, natriumacetaattrihydraat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 (E432), water voor injecties.
Zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Voorgevulde spuit met automatische naaldbeschermer.

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik.

3 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik.

4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Subcutaan gebruik.

Niet schudden.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1953/04 1 voorgevulde spuit voor éénmalig gebruik

EU/1/25/1953/05 3 voorgevulde spuiten voor éénmalig gebruik

EU/1/25/1953/06 4 voorgevulde spuiten voor éénmalig gebruik

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Bomyntra

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE SPIJT INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BOMYNTRA 120 mg injectievloeistof
denosumab
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

120 mg/1,7 ml (70 mg/ml)

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bomyntra 120 mg oplossing voor injectie in injectieflacon denosumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Uw arts zal u een herinneringskaart voor patiënten geven, die belangrijke informatie geeft over veiligheid waarvan u op de hoogte moet zijn voor en tijdens uw behandeling met Bomyntra.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bomyntra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bomyntra en waarvoor wordt dit middel gebruikt

Bomyntra bevat denosumab, een eiwit (monoklonaal antilichaam) dat werkt doordat het de botafbraak vertraagt die wordt veroorzaakt door de uitzaaiing van kanker naar het bot (botmetastase) of door reusceltumor van het bot.

Bomyntra wordt toegepast bij volwassenen met gevorderde kanker om ernstige complicaties veroorzaakt door een botmetastase te voorkomen (zoals botbreuk, druk op het ruggenmerg of de noodzaak van het ondergaan van bestraling of chirurgie).

Bomyntra wordt daarnaast ook gebruikt voor de behandeling van reusceltumor van het bot die niet kan worden geopereerd of waarbij een operatie niet de beste keuze is bij volwassenen en adolescenten bij wie de botten niet meer groeien.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als de calciumspiegel in uw bloed erg laag is en dit niet behandeld is.
- Als u niet-genezen wonden heeft als gevolg van kaak- of mondchirurgie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Suppletie van calcium en vitamine D

U dient calcium- en vitamine D-supplementen in te nemen tijdens uw behandeling met Bomynta, tenzij de hoeveelheid calcium in uw bloed hoog is. Uw arts zal dit met u bespreken. Als de hoeveelheid calcium in uw bloed laag is, kan uw arts besluiten u calciumsupplementen te geven voordat uw behandeling met Bomynta wordt gestart.

Lage calciumspiegels in het bloed

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van spasmen, trekkingen of krampen in uw spieren en/of gevoelloosheid of tintelingen in uw vingers, tenen of rond uw mond en/of epileptische aanvallen, verwardheid of bewustzijnsverlies zolang u met Bomynta wordt behandeld. Het is mogelijk dat de calciumspiegels in uw bloed te laag zijn.

Nierproblemen

Vertel het uw arts als bij u sprake is of is geweest van ernstige nierproblemen, nierfalen of als u dialyse nodig heeft gehad, omdat dit het risico kan verhogen op het krijgen van te weinig calcium in uw bloed, vooral als u geen calciumsupplementen gebruikt.

Problemen met uw mond, gebit of kaak

Een bijwerking genoemd osteonecrose van de kaak (botbeschadiging in de kaak) is gemeld bij patiënten die Bomynta-injecties voor aan kanker gerelateerde aandoeningen kregen. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppen van de behandeling.

Het is belangrijk om het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak waar mogelijk te voorkomen, omdat het een mogelijk pijnlijke aandoening is die moeilijk te behandelen kan zijn. Om het risico op osteonecrose van de kaak te verminderen, zijn er enkele voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden:

- Raadpleeg uw arts of verpleegkundige (zorgverlener) vóórdat u de behandeling krijgt als u problemen met uw mond of tanden heeft. Uw arts dient de start van uw behandeling uit te stellen indien u niet genezen wonden in uw mond heeft als gevolg van tandheelkundige behandelingen of een orale operatie. Uw arts kan een tandheelkundig onderzoek aanraden voordat u met de behandeling met Bomynta begint.
- Tijdens de behandeling moet u ervoor zorgen dat u een goede mondhygiëne behoudt en regelmatig tandheelkundige check-ups ontvangt. Als u een kunstgebit draagt, moet u ervoor zorgen dat deze goed past.
- Als u een tandheelkundige behandeling of een tandheelkundige operatie zult ondergaan (zoals het trekken van een tand of kies), informeer uw arts dan over uw tandheelkundige behandeling en vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Bomynta.
- Raadpleeg onmiddellijk uw arts en tandarts als u problemen krijgt met uw mond of gebit, zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of pusafscheiding, omdat dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose van de kaak.

Patiënten die behandeld worden met chemotherapie en/of radiotherapie, steroïden of anti-angiogenese geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker) gebruiken, tandheelkundige ingrepen ondergaan, geen regelmatige tandheelkundige zorg hebben ontvangen, tandvleesaandoeningen hebben of patiënten die roken kunnen een hoger risico hebben op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak.

Ongebruikelijke botbreuken van het dijbeen

Een aantal patiënten heeft ongebruikelijke botbreuken in het dijbeen ontwikkeld terwijl ze behandeld werden met Bomynta. Neem contact op met uw arts als u nieuwe of ongewone pijn ervaart in uw heup, lies of dijbeen.

Hoge calciumspiegel in het bloed na stopzetten van de behandeling met Bomynta

Sommige patiënten met reusceltumor van het bot hebben een hoge calciumspiegel in het bloed ontwikkeld, weken tot maanden na het stopzetten van de behandeling. Uw arts zal u controleren op tekenen en symptomen van een hoge calciumspiegel na het stopzetten van de toediening van Bomynta.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bomynta wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met uitzondering van jongeren met reusceltumor van het bot bij wie de botten niet meer groeien. Het gebruik van Bomynta is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met andere vormen van kanker die zich naar het bot hebben uitgezaaid.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bomynta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen recept voor nodig heeft. Het is vooral belangrijk om dit tegen uw arts te zeggen als u wordt behandeld met:

- een ander geneesmiddel dat denosumab bevat
- een bisfosfonaat

U mag Bomynta niet gebruiken in combinatie met andere geneesmiddelen die denosumab of bisfosfonaten bevatten.

Zwangerschap en borstvoeding

Bomynta is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger bent, wordt het gebruik van Bomynta niet aanbevolen. Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Bomynta en gedurende ten minste 5 maanden nadat ze met de behandeling met Bomynta zijn gestopt.

Als u tijdens behandeling met Bomynta zwanger wordt, of binnen 5 maanden nadat u met de behandeling met Bomynta bent gestopt, meld dit dan aan uw arts.

Het is niet bekend of Bomynta in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is belangrijk het aan uw arts te vertellen als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met het gebruik van Bomynta, waarbij rekening wordt gehouden met het belang van borstvoeding voor de baby en het belang van Bomynta voor de moeder.

Als u tijdens behandeling met Bomynta borstvoeding geeft, vertel dat dan aan uw arts.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bomynta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bomynta bevat sorbitol

Dit middel bevat 78 mg sorbitol per injectieflacon.

Bomyntra bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 120 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Bomyntra bevat polysorbaat 20

Dit middel bevat 0,17 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon, wat gelijk is aan 0,10 mg/ml. Polysorbaat kan allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel

Bomyntra dient te worden toegediend onder de verantwoordelijkheid van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

De gebruikelijke dosering Bomyntra is 120 mg eenmaal in de 4 weken toegediend als een enkelvoudige injectie onder de huid (subcutaan). Bomyntra wordt geïnjecteerd in uw dij, buik of bovenarm. Als u wordt behandeld voor reusceltumor van het bot, krijgt u een extra dosis 1 week en 2 weken na de eerste dosis.

Niet schudden.

U moet ook calcium- en vitamine D-supplementen innemen tijdens uw behandeling met Bomyntra, tenzij u een overmaat aan calcium in het bloed heeft. Uw arts zal dit met u bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen krijgt tijdens uw behandeling met Bomyntra:

- spasmen, samentrekkingen, krampen in uw spieren, gevoelloosheid of tintelingen in uw vingers, tenen of rondom uw mond en/of epileptische aanvallen, verwardheid of bewustzijnsverlies. Dit kunnen tekenen zijn dat de calciumspiegel in uw bloed te laag is. Een lage calciumspiegel in het bloed kan ook leiden tot een verandering in het hartritme dat QT-verlenging wordt genoemd en dat zichtbaar is op een elektrocardiogram (ECG).

Vertel het uw arts en tandarts onmiddellijk als u een van deze symptomen krijgt tijdens uw behandeling met Bomyntra of na het stoppen van de behandeling :

- aanhoudende pijn in de mond en/of kaak, en/of zwelling of niet-genezende zweren in mond of kaak.
- pusafscheiding, gevoelloosheid of zwaar gevoel in de kaak, of een tand die los gaat zitten kunnen tekenen zijn van botbeschadiging in de kaak (osteonecrose).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten):

- bot-, gewrichts- en/of spierpijn die soms hevig kan zijn,
- kortademigheid,
- diarree.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen patiënten):

- verlaagd fosfaatgehalte in het bloed (hypofosfatemie),

- verwijdering van een tand,
- overmatig zweten,
- bij patiënten met gevorderde kanker: ontwikkeling van een andere vorm van kanker.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- hoge calciumspiegel in het bloed (hypercalciëmie) na het stopzetten van de behandeling bij patiënten met reusceltumor van het bot,
- nieuwe of ongewone pijn in uw heup, lies of dijbeen (dit kan een aanwijzing zijn voor een mogelijke botbreuk van het dijbeen),
- uitslag die kan voorkomen op de huid of zweren in de mond (lichenoïde reacties door medicijngebruik),

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):

- allergische reacties (zoals. piepende ademhaling of moeite met ademen; zwelling van het gezicht, de lippen, tong, keel of andere delen van het lichaam; huiduitslag, jeuk of galbulten). In zeldzame gevallen kunnen allergische reacties ernstig zijn.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Meld het uw arts als u oorpijn, pusafscheiding uit het oor en/of een oorinfectie heeft. Dit kunnen symptomen zijn van botbeschadiging in het oor.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De injectieflacon mag vóór het injecteren buiten de koelkast worden bewaard zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur (tot 25 °C) komt. Dit maakt de injectie comfortabeler. Wanneer de injectieflacon eenmaal op kamertemperatuur (tot 25°C) is gekomen, mag deze niet worden teruggelegd in de koelkast en moet deze binnen 30 dagen worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is denosumab. Elke injectieflacon bevat 120 mg denosumab in 1,7 ml oplossing (overeenkomend met 120 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn: azijnzuur, natriumacetaat trihydraat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 (E432) en water voor injecties.

Hoe ziet Bomynta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bomynta is een oplossing voor injectie (injectie).

Bomynta is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Elke verpakking bevat één, drie of vier injectieflacons voor eenmalig gebruik.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Duitsland

Fabrikant

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Oostenrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

De volgende informatie is uitsluitend bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

- Vóór toediening moet de Bomynta oplossing visueel worden geïnspecteerd. De oplossing moet vrij zijn van zichtbare deeltjes. Injecteer de oplossing niet als deze troebel of verkleurd is.
- Niet schudden.
- Om ongemak op de injectieplaats te voorkomen, laat u de injectieflacon op kamertemperatuur komen (tot 25 °C) voordat u injecteert en injecteert u langzaam.
- De volledige inhoud van de injectieflacon moet worden geïnjecteerd.
- Voor de toediening van denosumab wordt een 27 gauge naald aanbevolen.
- De injectieflacon mag niet opnieuw worden aangeprikt.

Ongebruikt product of afvalmateriaal moet volgens de plaatselijke voorschriften worden afgevoerd.

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Bomyntra 120 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit denosumab

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Uw arts zal u een herinneringskaart voor patiënten geven, die belangrijke informatie geeft over veiligheid waarvan u op de hoogte moet zijn voor en tijdens uw behandeling met Bomyntra.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Bomyntra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Bomyntra en waarvoor wordt dit middel gebruikt

Bomyntra bevat denosumab, een eiwit (monoklonaal antilichaam) dat werkt doordat het de botafbraak vertraagt die wordt veroorzaakt door de uitzaaiing van kanker naar het bot (botmetastase) of door reusceltumor van het bot.

Bomyntra wordt toegepast bij volwassenen met gevorderde kanker om ernstige complicaties veroorzaakt door een botmetastase te voorkomen (zoals botbreuk, druk op het ruggenmerg of de noodzaak van het ondergaan van bestraling of chirurgie).

Bomyntra wordt daarnaast ook gebruikt voor de behandeling van reusceltumor van het bot die niet kan worden geopereerd of waarbij een operatie niet de beste keuze is bij volwassenen en adolescenten bij wie de botten niet meer groeien.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Als de calciumspiegel in uw bloed erg laag is en dit niet behandeld is.
- Als u niet-genezen wonden heeft als gevolg van kaak- of mondchirurgie.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Suppletie van calcium en vitamine D

U dient calcium en vitamine D supplementen in te nemen tijdens uw behandeling met Bomynta, tenzij de hoeveelheid calcium in uw bloed hoog is. Uw arts zal dit met u bespreken. Als de hoeveelheid calcium in uw bloed laag is, kan uw arts besluiten u calciumsupplementen te geven voordat uw behandeling met Bomynta wordt gestart.

Lage calciumspiegels in het bloed

Vertel het uw arts onmiddellijk als u last krijgt van spasmen, trekkingen of krampen in uw spieren en/of gevoelloosheid of tintelingen in uw vingers, tenen of rond uw mond en/of epileptische aanvallen, verwardheid of bewustzijnsverlies zolang u met Bomynta wordt behandeld. Het is mogelijk dat de calciumspiegels in uw bloed te laag zijn.

Nierproblemen

Vertel het uw arts als bij u sprake is of is geweest van ernstige nierproblemen, nierfalen of als u dialyse nodig heeft gehad, omdat dit het risico kan verhogen op het krijgen van te weinig calcium in uw bloed, vooral als u geen calciumsupplementen gebruikt.

Problemen met uw mond, gebit of kaak

Een bijwerking genoemd osteonecrose van de kaak (botbeschadiging in de kaak) is gemeld bij patiënten die Bomynta-injecties voor aan kankergerelateerde aandoeningen kregen. Osteonecrose van de kaak kan ook optreden na het stoppen van de behandeling.

Het is belangrijk om het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak waar mogelijk te voorkomen, omdat het een mogelijk pijnlijke aandoening is die moeilijk te behandelen kan zijn. Om het risico op osteonecrose van de kaak te verminderen, zijn er enkele voorzorgsmaatregelen die genomen moeten worden:

- Raadpleeg uw arts of verpleegkundige (zorgverlener) vóórdat u de behandeling krijgt als u problemen met uw mond of tanden heeft. Uw arts dient de start van uw behandeling uit te stellen indien u niet genezen wonden in uw mond heeft als gevolg van tandheelkundige behandelingen of een orale operatie. Uw arts kan een tandheelkundig onderzoek aanraden voordat u met de behandeling met Bomynta begint.
- Tijdens de behandeling moet u ervoor zorgen dat u een goede mondhygiëne behoudt en regelmatig tandheelkundige check-ups ontvangt. Als u een kunstgebit draagt, moet u ervoor zorgen dat deze goed past.
- Als u een tandheelkundige behandeling of een tandheelkundige operatie zult ondergaan (zoals het trekken van een tand of kies), informeer uw arts dan over uw tandheelkundige behandeling en vertel uw tandarts dat u behandeld wordt met Bomynta.
- Raadpleeg onmiddellijk uw arts en tandarts als u problemen krijgt met uw mond of gebit, zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of pusafscheiding, omdat dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose van de kaak.

Patiënten die behandeld worden met chemotherapie en/of radiotherapie, steroïden of anti-angiogenese geneesmiddelen (gebruikt voor de behandeling van kanker) gebruiken, tandheelkundige ingrepen ondergaan, geen regelmatige tandheelkundige zorg hebben ontvangen, tandvleesaandoeningen hebben of patiënten die roken kunnen een hoger risico hebben op het ontwikkelen van osteonecrose van de kaak.

Ongebruikelijke botbreuken van het dijbeen

Een aantal patiënten heeft ongebruikelijke botbreuken in het dijbeen ontwikkeld terwijl ze behandeld werden met Bomynta. Neem contact op met uw arts als u nieuwe of ongewone pijn ervaart in uw heup, lies of dijbeen.

Hoge calciumspiegel in het bloed na stopzetten van de behandeling met Bomynta

Sommige patiënten met reusceltumor van het bot hebben een hoge calciumspiegel in het bloed ontwikkeld, weken tot maanden na het stopzetten van de behandeling. Uw arts zal u controleren op tekenen en symptomen van een hoge calciumspiegel na het stopzetten van de toediening van Bomynta.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Bomynta wordt niet aanbevolen voor kinderen en jongeren tot 18 jaar met uitzondering van jongeren met reusceltumor van het bot bij wie de botten niet meer groeien. Het gebruik van Bomynta is niet onderzocht bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met andere vormen van kanker die zich naar het bot hebben uitgezaaid.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Bomynta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen recept voor nodig heeft. Het is vooral belangrijk om dit tegen uw arts te zeggen als u wordt behandeld met:

- een ander geneesmiddel dat denosumab bevat
- een bisfosfonaat

U mag Bomynta niet gebruiken in combinatie met andere geneesmiddelen die denosumab of bisfosfonaten bevatten.

Zwangerschap en borstvoeding

Bomynta is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger bent, wordt het gebruik van Bomynta niet aanbevolen. Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Bomynta en gedurende ten minste 5 maanden nadat ze met de behandeling met Bomynta zijn gestopt.

Als u tijdens behandeling met Bomynta zwanger wordt, of binnen 5 maanden nadat u met de behandeling met Bomynta bent gestopt, meld dit dan aan uw arts.

Het is niet bekend of Bomynta in de moedermelk wordt uitgescheiden. Het is belangrijk het aan uw arts te vertellen als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met het gebruik van Bomynta, waarbij rekening wordt gehouden met het belang van borstvoeding voor de baby en het belang van Bomynta voor de moeder.

Als u tijdens behandeling met Bomynta borstvoeding geeft, vertel dat dan aan uw arts.

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bomynta heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Bomynta bevat sorbitol

Dit middel bevat 78 mg sorbitol per injectieflacon.

Bomyntra bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 120 mg, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Bomyntra bevat polysorbaat 20

Dit middel bevat 0,17 mg polysorbaat 20 in elke injectieflacon, wat gelijk is aan 0,10 mg/ml. Polysorbaat kan allergische reacties veroorzaken. Heeft u bekende allergieën? Vertel dit aan uw arts.

3. Hoe gebruikt u dit middel

Lees de rubriek aan het eind van deze bijsluiter voor instructies over hoe u Bomyntra injecteert.

De aanbevolen dosis Bomyntra is 120 mg, eenmaal in de 4 weken toegediend als een eenmalige injectie onder de huid (subcutaan). U kunt de Bomyntra voorgevulde spuit in uw dij of buik injecteren (behalve 5 cm rond uw navel). De eerste zelftoediening met de Bomyntra voorgevulde spuit moet worden begeleid door een zorgverlener. Als iemand anders u de injectie geeft, kan Bomyntra worden geïnjecteerd in uw dij, buik of de buitenkant van de bovenarm. U of uw verzorger moet door een zorgverlener worden getraind in injectietechnieken. Als u wordt behandeld voor reusceltumor van het bot, krijgt u een extra dosis 1 week en 2 weken na de eerste dosis.

Niet schudden.

U moet ook calcium en vitamine D supplementen innemen tijdens uw behandeling met Bomyntra, tenzij u een overmaat aan calcium in het bloed heeft. Uw arts zal dit met u bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u een van deze symptomen krijgt tijdens uw behandeling met Bomyntra:

- spasmen, samentrekkingen, krampen in uw spieren, gevoelloosheid of tintelingen in uw vingers, tenen of rondom uw mond en/of epileptische aanvallen, verwardheid of bewustzijnsverlies. Dit kunnen tekenen zijn dat de calciumspiegel in uw bloed te laag is. Een lage calciumspiegel in het bloed kan ook leiden tot een verandering in het hartritme dat QT-verlenging wordt genoemd en dat zichtbaar is op een elektrocardiogram (ECG).

Vertel het uw arts en tandarts onmiddellijk als u een van deze symptomen krijgt tijdens uw behandeling met Bomyntra of na het stoppen van de behandeling :

- aanhoudende pijn in de mond en/of kaak, en/of zwelling of niet-genezende zweren in mond of kaak, pusafscheiding, gevoelloosheid of zwaar gevoel in de kaak, of een tand die los gaat zitten kunnen tekenen zijn van botbeschadiging in de kaak (osteonecrose).

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 patiënten): bot-, gewrichts- en/of spierpijn die soms hevig kan zijn,

- kortademigheid,
- diarree.

Vaak voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 mensen patiënten):
verlaagd fosfaatgehalte in het bloed (hypofosfatemie),

- verwijdering van een tand,
- overmatig zweten,
- bij patiënten met gevorderde kanker: ontwikkeling van een andere vorm van kanker.

Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- hoge calciumspiegel in het bloed (hypercalciëmie) na het stopzetten van de behandeling bij patiënten met reusceltumor van het bot,
- nieuwe of ongewone pijn in uw heup, lies of dijbeen (dit kan een aanwijzing zijn voor een mogelijke botbreuk van het dijbeen),
- uitslag die kan voorkomen op de huid of zweren in de mond (lichenoïde reacties door medicijngebruik),

Zelden voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
allergische reacties (zoals: piepende ademhaling of moeite met ademen; zwelling van het gezicht, de lippen, tong, keel of andere delen van het lichaam; huiduitslag, jeuk of galbulten). In zeldzame gevallen kunnen allergische reacties ernstig zijn.

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- Meld het uw arts als u oorpijn, pusafscheiding uit het oor en/of een oorinfectie heeft. Dit kunnen symptomen zijn van botbeschadiging in het oor.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in de vriezer bewaren.

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

De voorgevulde spuit mag vóór het injecteren buiten de koelkast worden bewaard zodat het geneesmiddel op kamertemperatuur (tot 25 °C) komt. Dit maakt de injectie comfortabeler. Wanneer de voorgevulde spuit eenmaal op kamertemperatuur (tot 25°C) is gekomen, mag deze niet worden teruggelegd in de koelkast en moet deze binnen 30 dagen worden gebruikt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel

- De werkzame stof in dit middel is denosumab. Elke voorgevulde spuit bevat 120 mg denosumab in 1.7 ml oplossing (overeenkomend met 70 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn: azijnzuur, natriumacetaattrihydraat, sorbitol (E420), polysorbaat 20 (E432) en water voor injecties.

Hoe ziet Bomynta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Bomynta is een oplossing voor injectie in voorgevulde spuit .

Bomynta is een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

Elke verpakking bevat één, drie of vier voorgevulde spuiten met naaldbeschermer.
Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d. Hoehe
Duitsland

Fabrikant

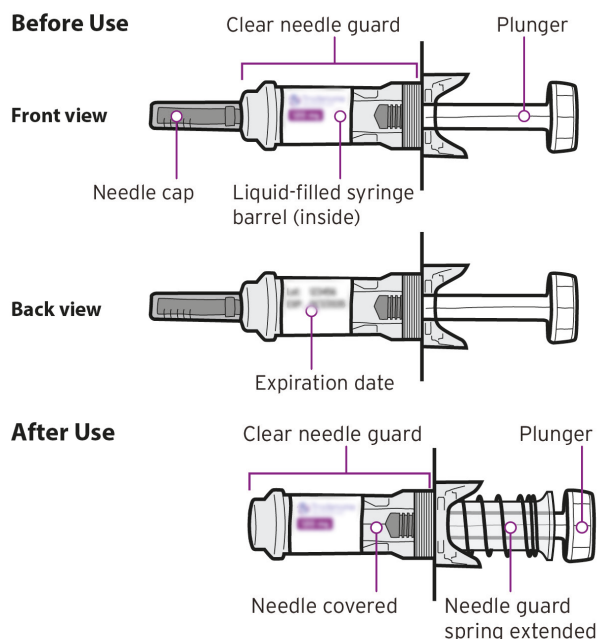
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstrasse 36
8055 Graz
Oostenrijk

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu/>.

7. Gebruiksaanwijzing

Gids voor onderdelen:



Before use	Vóór gebruik
After use	Na gebruik
Front view	Vooraanzicht
Clear needle guard	Heldere naaldbescherming
Plunger	Plunjer
Needle cap	Naaldkap
Liquid-filled syringe barrel (inside)	Met vloeistof gevuld spuitlichaam (binnenin)
Back view	Achteraanzicht
Expiration date	Vervaldatum
Needle guard spring extended	Veer van naaldbescherming geactiveerd

Lees deze belangrijke informatie voordat u een Bomynta voorgevulde spuit met automatische naaldbescherming gebruikt:

- Het is belangrijk dat u niet probeert om uzelf de injectie te geven, tenzij u hiervoor training heeft gekregen van uw arts of zorgverlener.
- Bomynta wordt gegeven als een injectie in het weefsel net onder de huid (subcutane injectie).
- Verwijder de grijze naaldkap van de voorgevulde spuit pas wanneer u klaar bent om te injecteren. Gebruik de voorgevulde spuit niet als deze op een hard oppervlak is gevallen.
- Gebruik een nieuwe voorgevulde spuit en bel uw arts of zorgverlener. Probeer de zuigerstang van de voorgevulde spuit niet in te drukken voor de injectie.
- Schud de voorgevulde spuit niet.
- **Belangrijk:** Hou de voorgevulde spuit buiten het zicht en het bereik van kinderen.

Bewaren van Bomynta voorgevulde spuit

- Bewaar Bomynta in een koelkast tussen 2 °C en 8 °C in de oorspronkelijke verpakking. **Niet** invriezen.
- Voordat u de injectie geeft, mag u Bomynta in de oorspronkelijke verpakking op kamertemperatuur laten komen tot 25 °C. Dit duurt 15 tot 30 minuten. Dit duurt 15 tot 30 minuten. Verwarm Bomynta niet op een andere manier.
- Nadat Bomynta uit de koelkast is gehaald, moet het binnen 30 dagen worden gebruikt. Als Bomynta niet binnen 30 dagen wordt gebruikt, moet het worden weggegooid.
- Gebruik Bomynta **niet meer** na de vervaldatum die op het etiket staat.
- Bescherm Bomynta tegen direct licht en warmte.

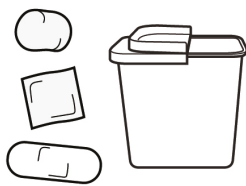
Neem contact op met uw arts of zorgverlener als u vragen hebt.

Stap 1: Materialen voorbereiden

1.1. Benodigdheden verzamelen

Verzamel op een schoon, goed verlicht werkoppervlak de benodigdheden voor je injectie (zie **afbeelding A**):

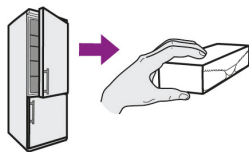
- . alcoholdoekjes
- . wattenbolletje of gaasje
- . zelfklevend verband
- . container voor scherpe voorwerpen (zie **Stap 4 Gooi je voorgevulde spuit weg**)



Afbeelding A

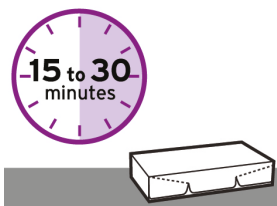
1.2. Wacht 15 tot 30 minuten tot de voorgevulde spuit op kamertemperatuur is

Haal de doos uit de koelkast (zie **Afbeelding B**) en plaats deze op een vlakke ondergrond.



Afbeelding B

Laat het 15 tot 30 minuten op kamertemperatuur warm worden (zie **afbeelding C**).



Afbeelding C

15 to 30 minutes = 15 tot 30 minuten

Probeer de voorgevulde spuit **niet** op te warmen met een warmtebron zoals heet water of een magnetron.

Laat de voorgevulde spuit **niet** achter in direct zonlicht.

Schud de voorgevulde spuit **niet**.

Houd de voorgevulde spuit buiten het zicht en bereik van kinderen.

1.3. Handen wassen

Was je handen goed met water en zeep en droog ze af met een schone handdoek (zie **Afbeelding D**).



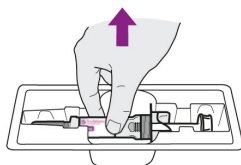
Afbeelding D

1.4. Verwijder de voorgevulde spuit uit de tray.

Plaats twee vingers aan weerszijden, in het midden van de doorzichtige naaldbescherming. Trek de voorgevulde spuit recht omhoog en uit de tray (zie **Afbeelding E**).

Pak de zuiger **niet** vast.

Pak de naaldkap **niet** vast.

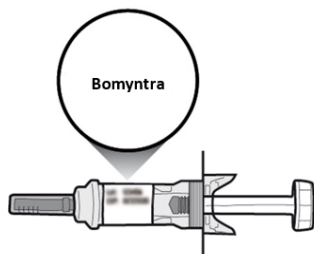


Figuur E

1.5. Inspecteer voorgevulde spuit en medicijn

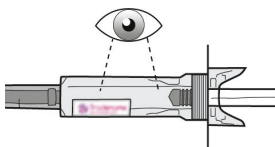
Controleer de voorgevulde spuit om er zeker van te zijn dat:

- De naam op het etiket Bomynta vermeldt (zie **figuur F**).
- De vervaldatum op het etiket niet verstreken is.
- De voorgevulde spuit niet gebarsten of gebroken is.



Figuur F

Controleer de vloeistof op deeltjes of verkleuring (zie **Afbeelding G**).



Afbeelding G

Gebruik de voorgevulde spuit niet als:

- De naam op het etiket niet Bomynta is.
- De vervaldatum op het etiket verstreken is.
- Een onderdeel gebarsten of gebroken lijkt.
- De naaldkap ontbreekt of niet goed vastzit.

- Het geneesmiddel troebel is of er deeltjes in zitten. Het moet een heldere, kleurloze tot lichtgele oplossing zijn.

Gebruik in alle gevallen een nieuwe voorgevulde spuit en bel uw arts of zorgverlener.

Stap 2: Voorbereiden op injecteren

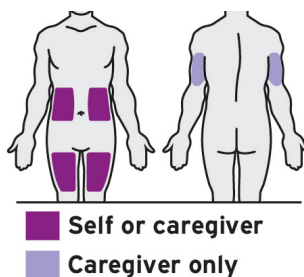
2.1. Kies een injectieplaats

Je kunt injecteren in (zie **figuur H**):

- bovenbenen
- buik, behalve een gebied van 5 cm rond de navel
- buitenkant van de bovenarm (als je bij iemand anders injecteert)

Injecteer niet in gebieden waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is.

Vermijd injectie in gebieden met littekens of striae



Figuur H

Self or caregiver = Zelf of verzorger

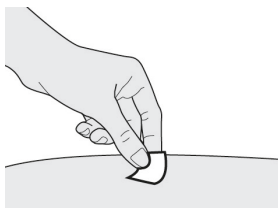
Caregiver only = Alleen verzorger

2.2. De injectieplaats reinigen

Reinig de injectieplaats met een alcoholdoekje (zie **Afbeelding I**).

Laat je huid aan de lucht drogen.

Blaas niet op de injectieplaats en raak deze niet aan na het schoonmaken.



Figuur I

2.3. Naaldkap verwijderen

Trek de naaldkap voorzichtig recht omhoog af en weg van je lichaam (zie **Afbeelding J**). Het kan enige kracht kosten om de naaldkap te verwijderen.

Verwijder de naaldkap pas van de voorgevulde spuit als u klaar bent om te injecteren.

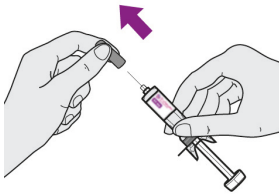
Houd de voorgevulde spuit **niet** vast aan de zuigerstang.

Verdraai of buig de naaldkap **niet**.

Gooi de naaldkap weg in uw container voor scherpe voorwerpen (zie **Stap 4 Uw voorgevulde spuit weggooien**).

Plaats de naaldkap **niet** terug op de voorgevulde spuit.

Raak de naald **niet** aan en laat hem niet in aanraking komen met enig oppervlak na verwijdering van de naaldkap.



Afbeelding J

3. Geneesmiddel inspuiten

3.1. De huid knijpen

Knijp je injectieplaats dicht om een stevig oppervlak te creëren (zie **afbeelding K**).

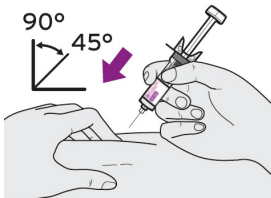
Opmerking: Het is belangrijk om de huid tijdens het injecteren dicht te knijpen.



Afbeelding K

3.2. De naald inbrengen

Steek de naald snel recht in de afgeknelde huid in een hoek van 45 tot 90 graden (zie afbeelding L).
Injecteer niet in een spier of bloedvat.



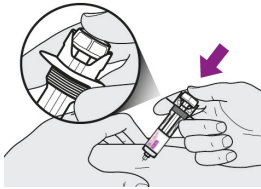
Afbeelding L

3.3. Injecteer

Druk de plunjer langzaam en constant in (zie **figuur M**) tot je niet meer kunt drukken en alle vloeistof onder de huid (subcutaan) hebt geïnjecteerd (zie **figuur N**).



Afbeelding M

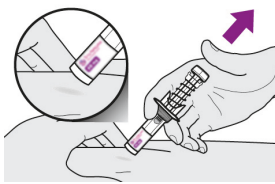


Afbeelding N

Til de voorgevulde spuit **niet** van de huid.

3.4. Plunjer loslaten

Laat de plunjer langzaam los en laat de naald uit de huid komen onder dezelfde hoek als waarin hij is ingebracht. De doorzichtige naaldbescherming zal de naald veilig bedekken (zie **Afbeelding O**).



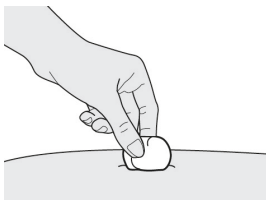
Afbeelding O

Plaats de naaldkap niet terug op de naald.

3.5. Behandel de injectieplaats

Als er bloed of vloeistof op de injectieplaats zit, druk dan voorzichtig een watje of gaasje op de huid (zie **afbeelding P**).

Indien nodig kun je een pleister gebruiken.



Afbeelding P

Wrijf niet over de injectieplaats.

Stap 4: Gooi je voorgevulde spuit weg

4.1. Verwijderen.

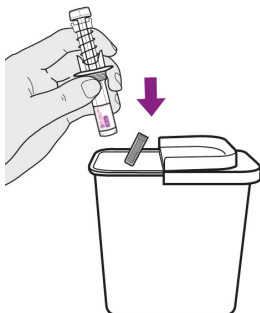
Doe uw gebruikte voorgevulde spuit en naaldkap na gebruik meteen in een container voor scherpe voorwerpen (zie **Afbeelding Q**).

Geneesmiddelen moeten volgens de plaatselijke voorschriften worden afgevoerd. Vraag uw apotheker hoe u niet langer benötigde geneesmiddelen kunt weggooien. Deze maatregelen helpen het milieu te beschermen.

Gebruik de voorgevulde spuit **niet** opnieuw.

Gooi gebruikte spuiten **niet** weg met het huisvuil.

Recycle uw gebruikte naaldencontainer **niet**.



Afbeelding Q

Houd Bomynta voorgevulde spuiten, de wegwerpverpakking voor scherpe voorwerpen en alle geneesmiddelen buiten het bereik en zicht van kinderen.