

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Kefdensis 60 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija).

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina s pH od 5,9 – 6,5 i osmolalnosti od 270 – 330 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

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

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

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

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

Bolesnicima koji su liječeni lijekom Kefdensis treba dati uputu o lijeku i treba im se osigurati kartica s podsjetnikom za bolesnika.

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

Starije osobe (dob \geq 65)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

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

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

Oštećenje funkcije jetre

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

Pedijatrijska populacija

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

Način primjene

Za supkutanu primjenu.

Injekcije bi trebala davati osoba primjereno obučena za davanje injekcija.

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

4.3 Kontraindikacije

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

Hipokalcijemija (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Dodatak kalcija i vitamina D

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

Mjere opreza pri uporabi

Hipokalcijemija

Važno je prepoznati bolesnike s rizikom za hipokalcijemiju. Prije započinjanja terapije hipokalcijemija se mora korigirati odgovarajućim unosom kalcija i vitamina D. Preporučuje se kliničko praćenje razine kalcija prije svake doze i, kod bolesnika koji su predisponirani za hipokalcijemiju, unutar dva tjedna

nakon početne doze. Ako se kod nekog bolesnika tijekom liječenja pojavi sumnja na simptome hipokalcijemije (vidjeti dio 4.8 za simptome), potrebno je izmjeriti razinu kalcija. Bolesnike treba potaknuti na prijavu simptoma koji ukazuju na hipokalcijemiju.

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

Istodobno liječenje glukokortikoidima dodatni je faktor rizika za hipokalcijemiju.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili bolesnici koji su na dijalizi imaju povećan rizik za razvoj hipokalcijemije. Rizik razvijanja hipokalcijemije te pratećeg porasta paratireoidnog hormona povećava se s povećanjem stupnja oštećenja funkcije bubrega. Prijavljeni su teški slučajevi i slučajevi sa smrtnim ishodom. Dostatan unos kalcija i vitamina D te redovito praćenje razine kalcija posebno su važni u ovih bolesnika, vidjeti gore navedeno.

Infekcije kože

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

Osteonekroza čeljusti (ONČ)

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

Početak liječenja / novi ciklus liječenja treba odgoditi u bolesnika s nezacjeljenim otvorenim lezijama mekog tkiva u ustima. Bolesnicima koji imaju prateće faktore rizika preporučuje se stomatološki pregled prije terapije denosumabom te provođenje preventivnih stomatoloških zahvata i individualna procjena koristi i rizika.

Prilikom procjene rizika za razvoj ONČ-a u bolesnika, potrebno je uzeti u obzir sljedeće faktore rizika:

- potentnost lijeka koji inhibira resorpciju kostiju (viši rizik za visoko potentne spojeve), put primjene (viši rizik za parenteralnu primjenu) i kumulativnu dozu terapije za resorpciju kostiju.
- rak, komorbiditetna stanja (npr. anemija, koagulopatije, infekcija), pušenje.
- istodobne terapije: kortikosteroidi, kemoterapija, inhibitori angiogeneze, radioterapija glave i vrata.
- lošu oralnu higijenu, bolesti parodonta, slabo prijanjajuće zubne proteze, povijest dentalne bolesti, invazivne stomatološke zahvate (npr. vađenje zuba).

Sve bolesnike treba poticati na održavanje dobre oralne higijene, odlazak na redovite stomatološke preglede i da bez odlaganja prijave bilo kakve simptome vezane uz usnu šupljinu kao što su klimanje zubi, bol ili oticanje ili nezarastanje rana ili iscjedak tijekom liječenja denosumabom. Tijekom liječenja, invazivne stomatološke zahvate treba provesti tek nakon pažljivog razmatranja i izbjegavati ih neposredno blizu primjene denosumaba.

Treba izraditi plan zbrinjavanja za bolesnike koji razviju ONČ, u bliskoj suradnji između liječnika i stomatologa, odnosno oralnog kirurga koji ima iskustva s ONČ-om. Treba razmotriti privremeni prekid terapije dok se stanje ne riješi i pridonoseći faktori rizika ne ublaže, ukoliko je moguće.

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala

Osteonekroza vanjskog slušnog kanala je bila prijavljena kod primjene denosumaba. Mogući faktori rizika osteonekroze vanjskog slušnog kanala uključuju uporabu steroida i kemoterapiju i/ili lokalne faktore rizika poput infekcije ili traume. Mogućnost osteonekroze vanjskog slušnog kanala potrebno je razmotriti u bolesnika koji primaju denosumab, a koji imaju simptome koji zahvaćaju uho uključujući kronične infekcije uha.

Atipične frakture femura

Atipične femoralne frakture zabilježene su u bolesnika koji primaju denosumab (vidjeti dio 4.8). Atipične femoralne frakture mogu se pojaviti uz slabu ozljedu ili bez ozljede u subtrohanternoj i dijafizalnoj regiji femura. Specifični nalazi radioloških pretraga opisuju te događaje. Atipične femoralne frakture zabilježene su i u bolesnika s određenim komorbiditetnim stanjima (npr. nedostatak vitamina D, reumatoidni artritis, hipofosfatazija) i uz upotrebu određenih lijekova (npr. bisfosfonati, glukokortikoidi, inhibitori protonske pumpe). Ti su se događaji također pojavili bez terapije za liječenje poremećaja koštane resorpcije. Slične frakture zabilježene u kombinaciji s bisfosfonatima često su bile obostrane. Stoga se u bolesnika liječenih denosumabom koji su zadobili frakturu tijela femoralne kosti treba pregledati i nasuprotni femur. Prekid liječenja denosumabom kod bolesnika za koje se sumnja da imaju atipičnu femoralnu frakturu treba razmotriti na temelju individualne procjene koristi i rizika za svakog bolesnika. Tijekom liječenja denosumabom bolesnike treba savjetovati da prijave novu ili neobičnu bol u području bedara, kuka ili slabina. Bolesnike s takvim simptomima treba pregledati radi nepotpune femoralne frakture.

Dugoročna antiresorptivna terapija

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

Prekid liječenja

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

Istodobno liječenje ostalim lijekovima koji sadrže denosumab

Tijekom liječenja denosumabom bolesnici ne smiju istodobno uzimati druge lijekove koji sadrže denosumab (za prevenciju koštanih događaja u odraslih s koštanim metastazama solidnih tumora).

Hiperkalcijemija u pedijatrijskih bolesnika

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

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

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

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Ne preporučuje se koristiti lijek Kefdensis u trudnica niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju. Žene je potrebno savjetovati da ne zatrudne za vrijeme liječenja i još barem 5 mjeseci

po završetku liječenja denosumabom. Bilo koji učinak denosumaba će vjerojatno biti veći tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće budući da monoklonska protutijela prolaze kroz placentu linearno kako trudnoća napreduje, s najvećim prijenosom tijekom trećeg tromjesečja.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se denosumab u majčinom mlijeku u ljudi. Ispitivanja na genetički izmijenjenom soju miševa kojima je RANKL isključen uklanjanjem gena ("knockout" soju miševa) pokazuju da odsustvo RANKL-a (ciljno mjesto denosumaba, vidjeti dio 5.1) tijekom trudnoće može utjecati na sazrijevanje mliječne žlijezde, što može dovesti do oslabljene laktacije u postpartalnom razdoblju (vidjeti dio 5.3). Odluku o suzdržavanju od dojenja ili suzdržavanju od liječenja denosumabom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za novorođenče/dojenče te korist liječenja denosumabom za ženu.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

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

Tablični prikaz nuspojava

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

Sljedeća je razdioba korištena za klasifikaciju nuspojava (vidjeti tablicu 1): vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje česte ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetke ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetke ($< 1/10\ 000$) i nepoznate (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svakog grupiranja po učestalosti i klasifikaciji organskih sustava nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

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

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

¹ Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.

² Vidjeti dio 4.4.

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

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija

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

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

Infekcije kože

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

Osteonekroza čeljusti

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

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

Atipične frakture femura

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

Divertikulitis

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

Reakcije preosjetljivosti povezane s lijekom

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

Mišićno-koštana bol

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

Izbijanje lihenoidnih kožnih promjena uzrokovano lijekom

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

Ostale posebne populacije

Pedijatrijska populacija

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

Oštećenje funkcije bubrega

U slučaju izostanka nadopune kalcija, bolesnici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min) ili bolesnici koji su na dijalizi u kliničkim su ispitivanjima imali povećan rizik za razvijanje hipokalcijemije. Dostatan unos kalcija i vitamina D je važan za bolesnike s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili za bolesnike koji su na dijalizi (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr

4.9 Predoziranje

U kliničkim ispitivanjima nije bilo iskustava s predoziranje. U kliničkim ispitivanjima denosumab se primjenjivao u dozama do 180 mg svaka 4 tjedna (kumulativne doze do 1080 mg tijekom 6 mjeseci) i nisu zabilježene nikakve dodatne nuspojave.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje bolesti kostiju – ostali lijekovi s učinkom na strukturu kosti i mineralizaciju, ATK oznaka: M05BX04

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

Mehanizam djelovanja

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

Farmakodinamički učinci

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

Imunogenost

Tijekom liječenja denosumabom mogu se razviti protutijela protiv denosumaba. Nije uočena vidljiva korelacija između razvoja protutijela i farmakokinetike, kliničkog odgovora ili štetnog događaja.

Klinička djelotvornost i sigurnost u žena u postmenopauzi s osteoporozom

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

Učinci na frakture kralježaka

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

Tablica 2. Učinak denosumaba na rizik od novih fraktura kralježaka

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

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

Učinak na frakture kuka

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

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

Učinak na sve kliničke frakture

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

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

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

*p ≤ 0,05, **p = 0,0106 (*sekundarna završna točka uključena u prilagodbu za multicijplitet*),
***p ≤ 0,0001

+ Učestalost događaja temeljem Kaplan-Meierove procjene tijekom tri godine.

¹ Uključuje kliničke frakture kralježaka i nevertebralne frakture.

² Isključuje frakture kralježaka, lubanje, lica, mandibule, metakarpusa te falangi prstiju ruku i nogu.

³ Uključuje zdjelicu, distalni femur, proksimalnu tibiju, rebra, proksimalni humerus, podlakticu i kuk.

⁴ Uključuje kliničke frakture kralježaka, kuka, podlaktice i humerusa, prema definiciji SZO-a.

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

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

Učinak na mineralnu gustoću kostiju

Na svim mjerenim mjestima denosumab je u usporedbi s placebom značajno povisio BMD tijekom jedne, dvije i tri godine.

Denosumab je tijekom 3 godine povisio BMD za 9,2 % u lumbalnoj kralježnici, 6,0 % za cijeli kuk, 4,8 % na vratu femura, 7,9 % na trohanteru kuka, 3,5 % u distalnoj trećini radijusa i 4,1 % za cijelo tijelo (za sve p < 0,0001).

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

Otvoreni produžetak ispitivanja liječenja postmenopauzalne osteoporoze

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

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

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

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

Klinička djelotvornost i sigurnost u muškaraca s osteoporozom

Ispitivana je djelotvornost i sigurnost denosumaba primjenjivanog jednom svakih šest mjeseci tijekom razdoblja od jedne godine kod 242 muškarca u dobi od 31 – 84 godine. Iz ovog ispitivanja isključeni

su ispitanici s eGFR < 30 ml/min/1,73m². Svi muškarci su svakodnevno primali dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 800 IU).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je postotak promjene BMD-a lumbalne kralježnice, djelotvornost kod frakture nije procijenjena. Denosumab je nakon 12 mjeseci značajno povećao BMD u odnosu na placebo na svim kliničkim mjestima mjerenja: 4,8 % kod lumbalne kralježnice, 2,0 % kod cijelog kuka, 2,2 % kod vrata bedrene kosti, 2,3 % kod trohantera kuka, te 0,9 % kod distalne trećine radijusa (kod svih p < 0,05). Denosumab je povećao BMD lumbalne kralježnice od početnih vrijednosti kod 94,7 % muškaraca unutar godine dana. Značajna povećanja BMD-a lumbalne kralježnice, cijelog kuka, vrata bedrene kosti i trohantera kuka zabilježena su nakon 6 mjeseci (p < 0,0001).

Histologija kosti u žena u postmenopauzi i muškaraca s osteoporozom

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

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

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

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

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

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

Djelotvornost i sigurnost denosumaba primjenjivanog jednom svakih 6 mjeseci tijekom 2 godine ispitivane su u žena s nemetastazirajućim rakom dojke (252 žene u dobi 35 – 84 godine) s početnim BMD T-vrijednostima između -1,0 i -2,5 na lumbalnoj kralježnici, cijelom kuku ili vratu femura. Sve žene su svakodnevno primale dodatke kalcija (barem 1000 mg) i vitamina D (barem 400 IU).

Primarna mjera ishoda djelotvornosti bila je promjena BMD-a lumbalne kralježnice u postotcima, djelotvornost s obzirom na frakture nije procjenjivana. Na svim mjerenim mjestima denosumab je u usporedbi s placebom značajno povisio BMD tijekom dvije godine: 7,6 % na lumbalnoj kralježnici,

4,7 % na cijelom kuku, 3,6 % na vratu femura, 5,9 % na trohanteru kuka, 6,1 % distalne trećine radijusa i 4,2 % cijelog tijela (za sve $p < 0,0001$).

Liječenje gubitka koštane mase povezano sa sistemskom terapijom glukokortikoidima

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

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

Učinak na mineralnu gustoću kostiju (BMD)

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

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

Linearnost/nelinearnost

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

Oštećenje funkcije bubrega

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

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena pojedinačna ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre. Općenito, monoklonska protutijela se ne eliminiraju putem jetrenih metaboličkih mehanizama. Ne očekuje se da će oštećenje funkcije jetre utjecati na farmakokinetiku denosumaba.

Pedijatrijska populacija

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

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

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

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

Kancerogeni potencijal denosumaba nije ispitivan u dugoročnim ispitivanjima u životinja.

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

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

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

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

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

U *knockout* miševa (vidjeti dio 4.6) kojima nedostaje RANK ili RANKL primijećena je smanjena tjelesna težina, smanjen rast kosti i nedostatak izbijanja zuba. U neonatalnih štakora je inhibicija RANKL (ciljno mjesto denosumab terapije) s visokim dozama spoja osteoprotegerina vezanog za Fc (OPG-Fc) povezana s inhibicijom koštanog rasta i nicanja zuba. U ovom modelu navedene promjene bile su djelomično reverzibilne nakon prekida doziranja s RANKL inhibitorima. Adolescenti primata kojima je primijenjena doza denosumaba 27 i 150 puta veća (10 i 50 mg/kg doza) od kliničke izloženosti su imali abnormalne ploče rasta. Stoga, terapija denosumabom može poremetiti koštani rast u djece s otvorenim pločama rasta te može inhibirati nicanje zubi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
saharoza
poloksamer 188
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka, Kefdensis se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25 °C) do 30 dana u originalnom pakiranju. Kefdensis se mora iskoristiti u roku od tih 30 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jedan ml otopine u napunjenoj štrcaljki za jednokratnu uporabu od stakla tipa I s iglom promjera 29 G od nehrđajućeg čelika, proširenim hvatištem za prste i štitnikom za iglu te čepom klipa (bromobutilna guma).

Pakiranje sadrži jednu napunjenu štrcaljku u blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

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

- Injicirajte cijeli sadržaj napunjene štrcaljke.

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Njemačka

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

EU/1/25/1980/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. studenoga 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

06/2026

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