**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Osenvelt 120 mg solución inyectable

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 120 mg de denosumab en 1,7 ml de solución (70 mg/ml).

Denosumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en una línea celular de mamíferos (células ováricas de hámster chino) mediante tecnología del ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido

Cada 1,7 ml de solución contiene 79,9 mg de sorbitol (E420) equivalente a 47 mg/ml y 0,17 mg de polisorbato 20 (E432) equivalente a 0,1 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable (inyectable).

Solución transparente, de incolora a amarilla pálida con un pH de 5,2.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de eventos relacionados con el esqueleto (fractura patológica, radioterapia ósea, compresión de la médula espinal o cirugía ósea) en adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea (ver sección 5.1).

Tratamiento de adultos y adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave.

### 4.2 Posología y forma de administración

Denosumab debe ser administrado bajo la responsabilidad de un profesional sanitario.

Posología

Todos los pacientes deben tomar suplementos de al menos 500 mg de calcio y 400 UI de vitamina D diarios, a no ser que presenten hipercalcemia (ver sección 4.4).

Los pacientes tratados con denosumab deben recibir el prospecto y la tarjeta recordatorio para el paciente.

*Prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes adultos con neoplasias avanzadas con afectación ósea*
La dosis recomendada es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo.

*Tumor de células gigantes de hueso*
La dosis recomendada de denosumab es de 120 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 4 semanas en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo con unas dosis adicionales de 120 mg en los días 8 y 15 del primer mes de tratamiento.

De acuerdo con el protocolo, los pacientes en el estudio de fase II que presentaban resección completa de tumor de células gigantes de hueso recibieron 6 meses de tratamiento adicional después de la cirugía.

Los pacientes con tumor de células gigantes de hueso se deben evaluar en intervalos regulares para determinar si continúan beneficiándose del tratamiento. En pacientes cuya enfermedad está controlada con denosumab, no se han evaluado los efectos de la interrupción o cese del tratamiento, no obstante, los datos limitados en estos pacientes no indican un efecto rebote tras la interrupción del tratamiento.

*Insuficiencia renal*
No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver secciones 4.4 para consultar las recomendaciones respecto a la monitorización del calcio, 4.8 y 5.2).

*Insuficiencia hepática*
No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de denosumab en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

*Pacientes de edad avanzada (edad ≥ 65)*
No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

*Población pediátrica*
La seguridad y la eficacia de denosumab no se ha establecido en pacientes pediátricos (edad < 18) excepto en adolescentes (edad 12-17 años) con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso.

Osenvelt no está recomendado en pacientes pediátricos (edad < 18) excepto en aquellos adolescentes con el esqueleto maduro (edad 12-17 años) con tumor de células gigantes de hueso (ver sección 4.4).

El tratamiento en adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso no resecable o cuando la resección quirúrgica implique morbilidad grave: la posología es la misma que en los adultos.

La inhibición del RANK/ligando del RANK (RANKL) en estudios con animales se ha asociado con la inhibición del crecimiento óseo y con la falta de aparición de la dentición, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la inhibición del RANKL (ver sección 5.3).

Forma de administración

Vía subcutánea.

Para consultar las instrucciones de uso, manipulación y eliminación, ver sección 6.6.

## 4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipocalcemia grave sin tratar (ver sección 4.4).

Lesiones no curadas debido a una cirugía dental o bucal.

## 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Suplementos de calcio y vitamina D

Todos los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D, a no ser que presenten hipercalcemia (ver sección 4.2).

Hipocalcemia

La hipocalcemia preexistente debe corregirse antes de iniciar el tratamiento con denosumab. La hipocalcemia puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con denosumab. Se debe monitorizar los niveles de calcio (i) antes de administrar la dosis inicial de denosumab, (ii) dentro de las dos semanas siguientes tras la administración de la dosis inicial, (iii) en caso de sospecha de aparición de síntomas de hipocalcemia (consultar los síntomas en la sección 4.8). Se debe considerar una monitorización adicional de los niveles de calcio en pacientes con alto riesgo de hipocalcemia, o si por el contrario está indicado en base a la condición clínica del paciente.

Se debe animar a los pacientes a notificar los síntomas indicativos de hipocalcemia. Si se produce hipocalcemia durante el tratamiento con denosumab, puede ser necesario un suplemento de calcio adicional y una monitorización adicional.

La hipocalcemia sintomática grave ha sido notificada en el ámbito poscomercialización (incluyendo casos con desenlace mortal) (ver sección 4.8), que ocurrieron en la mayoría de los casos en las primeras semanas de iniciar el tratamiento, aunque podría ocurrir posteriormente.

Insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis presentan un mayor riesgo de desarrollar hipocalcemia. El riesgo de desarrollar hipocalcemia y elevaciones asociadas de hormona paratiroidea aumenta a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. El control regular de los niveles de calcio en estos pacientes es especialmente importante.

Osteonecrosis mandibular (ONM)

Se han notificado de forma frecuente casos de ONM en pacientes que reciben denosumab (ver sección 4.8).

El inicio del tratamiento/nuevo periodo de tratamiento se debe retrasar en los pacientes que presenten lesiones no curadas y abiertas en el tejido blando de la boca. Se recomienda la realización de una revisión dental con un tratamiento odontológico preventivo y una evaluación individual del beneficio-riesgo antes de iniciar el tratamiento con denosumab.

Cuando se evalúe el riesgo de un paciente de desarrollar ONM se deben considerar los siguientes factores de riesgo:

- potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (mayor riesgo para los compuestos muy potentes), vía de administración (mayor riesgo para la administración parenteral) y dosis acumulativa de tratamiento de resorción ósea.
- cáncer, comorbilidades (p. ej. anemia, coagulopatías, infección), fumar.

- tratamientos concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello.
- higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal, prótesis dentales mal ajustadas, enfermedad dental preexistente, procedimientos dentales invasivos, (p. ej. extracciones dentales).

Se debe animar a todos los pacientes a mantener una buena higiene bucal, a someterse a revisiones dentales rutinarias y a notificar inmediatamente cualquier síntoma oral, como movilidad dental, dolor o inflamación, o úlceras que no se curan o que supuran durante el tratamiento con denosumab. Mientras se esté en tratamiento, los procedimientos dentales invasivos se deben realizar únicamente después de considerarse detenidamente y se deben evitar en periodos cercanos a la administración de denosumab.

Se debe establecer el plan de manejo de los pacientes que desarrollen ONM en estrecha colaboración entre el médico que le trata y un dentista o cirujano maxilofacial con experiencia en ONM. Se debe considerar la interrupción temporal del tratamiento con denosumab hasta que la situación se resuelva y se mitiguen, en la medida de lo posible, los factores de riesgo contribuyentes.

Osteonecrosis del conducto auditivo externo

Se han notificado casos de osteonecrosis del conducto auditivo externo con el uso de denosumab. Los posibles factores de riesgo de osteonecrosis del conducto auditivo externo incluyen el uso de esteroides y la quimioterapia y/o factores de riesgo locales como infección o traumatismo. Se debe tener en cuenta la posibilidad de osteonecrosis del conducto auditivo externo en pacientes que reciben denosumab y presentan síntomas auditivos como infecciones crónicas de oído.

Fracturas atípicas de fémur

Se han notificado casos de fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab (ver sección 4.8). Las fracturas atípicas de fémur pueden ocurrir sin trauma o con trauma leve en la región subtrocantérea y diafisaria del fémur. Estos eventos se identifican mediante hallazgos radiográficos específicos. Las fracturas atípicas de fémur también se han notificado en pacientes que presentan ciertas comorbilidades (p. ej. deficiencia de vitamina D, artritis reumatoide, hipofosfatasia) y con el uso de ciertos fármacos (p. ej. bisfosfonatos, glucocorticoides, inhibidores de la bomba de protones). Estos acontecimientos también han ocurrido sin tratamiento con terapia antirresortiva. Las fracturas similares notificadas en asociación con bisfosfonatos son a menudo bilaterales; por lo tanto se debe examinar el fémur contralateral en los pacientes tratados con denosumab que hayan sufrido una fractura de la diáfisis del fémur. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con denosumab en los pacientes con sospecha de fractura atípica de fémur hasta la evaluación del paciente en base a una evaluación individual del beneficio riesgo. Se debe aconsejar a los pacientes que si experimentan un dolor reciente o inusual en muslo, cadera o ingle durante el tratamiento con denosumab lo notifiquen. Los pacientes que presenten estos síntomas se deben evaluar para descartar una fractura femoral incompleta.

Hipercalcemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes de hueso y en pacientes con esqueleto en crecimiento

Se han notificado, en pacientes con tumor de células gigantes de hueso tratados con denosumab, casos de hipercalcemia clínicamente significativos que requirieron hospitalización y se complicaron con lesión renal aguda, semanas o meses tras la interrupción del tratamiento.

Tras la interrupción del tratamiento, se deben monitorizar los signos y síntomas de hipercalcemia en los pacientes, considerar la evaluación periódica de la concentración de calcio en suero y reevaluar la necesidad de que el paciente reciba suplementos de calcio y vitamina D (ver sección 4.8).

Denosumab no está recomendado en pacientes con esqueleto en crecimiento (ver sección 4.2). En este grupo de pacientes también se han notificado casos clínicamente significativos de hipercalcemia semanas o meses tras la interrupción del tratamiento.

Otras

Los pacientes tratados con denosumab no deben ser tratados concomitantemente con otros medicamentos que contengan denosumab (para indicaciones en osteoporosis).

Los pacientes tratados con denosumab no deben ser tratados concomitantemente con bisfosfonatos.

La neoplasia maligna en el tumor de células gigantes de hueso o la progresión de la enfermedad metastásica es un acontecimiento infrecuente y un riesgo conocido en pacientes con tumor de células gigantes de hueso. Los pacientes se deben monitorizar para detectar signos radiológicos de malignidad, nueva radiolucencia u osteolisis. Los datos clínicos disponibles no sugieren un mayor riesgo de neoplasia maligna en pacientes con tumor de células gigantes de hueso tratados con denosumab.

Advertencias sobre los excipientes

Este medicamento contiene 79,9 mg de sorbitol en cada vial equivalente a 47 mg/ml. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 120 mg; esto es, esencialmente "exento de sodio".

Este medicamento contiene 0,17 mg de polisorbato 20 en cada vial equivalente a 0,1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

## 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

En los ensayos clínicos, denosumab se ha administrado en combinación con un tratamiento antineoplásico estándar y en pacientes que previamente recibieron bisfosfonatos. No hubo alteraciones clínicamente relevantes en la concentración sérica ni en la farmacodinamia de denosumab (telopéptido N urinario ajustado a la creatinina, uNTX/Cr) con la quimioterapia concomitante y/o terapia hormonal o con la exposición previa a bisfosfonatos por vía intravenosa.

## 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de denosumab en mujeres embarazadas. Estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

No está recomendado el uso de denosumab en mujeres embarazadas ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos. Se debe recomendar a las mujeres a no quedarse embarazadas durante el tratamiento con denosumab y al menos 5 meses después. Cualquier efecto de denosumab es probable que sea mayor durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ya que los anticuerpos monoclonales son transportados a través de la placenta de forma lineal mientras el embarazo progresa, con la mayor cantidad transferida durante el tercer trimestre.

Lactancia

Se desconoce si denosumab se excreta en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes. Los estudios en ratones *knockout* indican que la ausencia del RANKL durante el embarazo puede interferir en la maduración de las glándulas mamarias alterando la lactancia posparto (ver sección 5.3). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento

con denosumab tras considerar el beneficio de la lactancia para el recién nacido/lactante y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles del efecto de denosumab sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no evidencian efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad (ver sección 5.3).

## 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de denosumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## 4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil general de seguridad es consistente en todas las indicaciones aprobadas para denosumab.

Se han notificado casos de hipocalcemia de manera muy frecuente tras la administración de denosumab, mayoritariamente dentro de las 2 primeras semanas. La hipocalcemia puede ser grave y sintomática (ver sección 4.8 – descripción de las reacciones adversas seleccionadas). Las disminuciones de los niveles de calcio sérico generalmente se trataron de forma adecuada mediante el suplemento de calcio y vitamina D. Las reacciones adversas más frecuentes con denosumab son los dolores musculoesqueléticos. De forma frecuente, se han observado casos de osteonecrosis mandibular (ver secciones 4.4 y 4.8 – descripción de reacciones adversas) en pacientes que toman denosumab.

Tabla de reacciones adversas

Se utilizó la siguiente convención para clasificar las reacciones adversas basadas en la tasa de incidencia en cuatro estudios clínicos de fase III, dos de fase II y en la experiencia poscomercialización (consulte la tabla 1): muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de clasificación por órganos y sistemas y frecuencia.

**Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, mieloma múltiple o tumor de células gigantes de hueso**

| **Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA** | **Categoría de frecuencia** | **Reacciones adversas** |
|---|---|---|
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (que incluyen quistes y pólipos) | Frecuentes | Nuevas neoplasias primarias[1] |
| Trastornos del sistema inmunológico | Raras | Hipersensibilidad al medicamento[1] |
| | Raras | Reacción anafiláctica[1] |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Muy frecuentes | Hipocalcemia[1,2] |
| | Frecuentes | Hipofosfatemia |
| | Poco frecuentes | Hipercalcemia tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes de hueso[3] |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Muy frecuentes | Disnea |

| Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA | Categoría de frecuencia | Reacciones adversas |
|---|---|---|
| Trastornos gastrointestinales | Muy frecuentes | Diarrea |
| | Frecuentes | Extracción dental |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Hiperhidrosis |
| | Poco frecuentes | Erupción liquenoide medicamentosa[1] |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Muy frecuentes | Dolor musculoesquelético[1] |
| | Frecuentes | Osteonecrosis mandibular[1] |
| | Poco frecuentes | Fractura atípica de fémur[1] |
| | Frecuencia no conocida | Osteonecrosis del conducto auditivo externo[3,4] |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Poco frecuentes | Reacciones en la zona de inyección[5] |

[1] Ver sección Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
[2] Ver sección Otras poblaciones especiales
[3] Ver sección 4.4
[4] Efecto de clase
[5] Incluido el dolor en la zona de inyección.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Hipocalcemia*
En los ensayos clínicos en prevención de ERE, se ha observado una mayor incidencia de hipocalcemia entre los pacientes tratados con denosumab en comparación con ácido zoledrónico.

La mayor incidencia de hipocalcemia se observó en un ensayo fase III en pacientes con mieloma múltiple. La hipocalcemia se notificó en un 16,9% de los pacientes tratados con denosumab y en un 12,4% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se experimentó una disminución de grado 3 de las concentraciones séricas de calcio en el 1,4% de los pacientes tratados con denosumab y en el 0,6% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Se experimentó una disminución de grado 4 de las concentraciones séricas de calcio en el 0,4% de los pacientes tratados con denosumab y en el 0,1% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

En tres ensayos clínicos de fase III con control activo en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, se notificó hipocalcemia en el 9,6% de los pacientes tratados con denosumab y en el 5,0% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico.

El 2,5% de los pacientes tratados con denosumab y el 1,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico experimentaron una disminución de grado 3 de las concentraciones séricas de calcio. El 0,6% de los pacientes tratados con denosumab y el 0,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico experimentaron una disminución de grado 4 de las concentraciones séricas de calcio (ver sección 4.4).

En dos ensayos clínicos de fase II de un solo grupo en pacientes con tumor de células gigantes de hueso, se notificó hipocalcemia en un 5,7% de los pacientes. Ninguno de los acontecimientos adversos se consideró grave.

La hipocalcemia sintomática grave ha sido notificada en el ámbito poscomercialización (incluyendo casos con desenlace mortal), que ocurrieron, en la mayoría de los casos, a las primeras semanas de iniciar el tratamiento. Ejemplos de manifestaciones clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluyeron prolongación del intervalo QT, tetania, convulsiones y estado mental alterado (incluyendo coma) (ver sección 4.4). Los síntomas de hipocalcemia en ensayos clínicos incluyeron parestesias o agarrotamiento muscular, contracciones, espasmos y calambres musculares.

*Osteonecrosis mandibular (ONM)*
En los ensayos clínicos, la incidencia de ONM fue más alta con una duración más prolongada de exposición; la ONM ha sido también diagnosticada después de interrumpir el tratamiento con denosumab, ocurriendo la mayoría de los casos dentro de los 5 meses después de la última dosis. Se excluyeron de los ensayos clínicos pacientes con un historial previo de ONM u osteomielitis de la mandíbula, patología dental o mandibular activa que requiere una cirugía maxilofacial, cirugía dental/oral no curada, o cualquier procedimiento dental invasivo planeado.

En los ensayos clínicos en prevención de ERE, se ha observado una mayor incidencia de ONM entre los pacientes tratados con denosumab en comparación con ácido zoledrónico. La mayor incidencia de ONM se observó en un ensayo fase III en pacientes con mieloma múltiple. En la fase de tratamiento doble-ciego de este ensayo, la ONM se confirmó en un 5,9% de los pacientes tratados con denosumab (mediana de exposición de 19,4 meses; rango 1 - 52) y en el 3,2% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Al finalizar la fase de tratamiento doble-ciego, la incidencia ajustada por años-paciente de ONM confirmada en el grupo de denosumab (mediana de exposición de 19,4 meses; rango 1 - 52), fue del 2,0 por cada 100 años-paciente durante el primer año de tratamiento, 5,0 en el segundo año y 4,5 a partir de entonces. La mediana de tiempo hasta la ONM fue 18,7 meses (rango: 1-44).

En las fases de tratamiento primario de tres ensayos clínicos de fase III con control activo en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, se confirmó ONM en el 1,8% de los pacientes tratados con denosumab (mediana de exposición de 12,0 meses; rango: 0,1 – 40,5) y en el 1,3% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico. Las características clínicas de estos casos fueron similares entre los grupos de tratamiento. La mayoría de los pacientes con ONM confirmada (81% en ambos grupos de tratamiento) tenían antecedentes de extracciones dentales, higiene bucal deficiente y/o uso de implantes dentales. La mayoría de los pacientes estaban recibiendo o habían recibido quimioterapia.

Los ensayos en pacientes con cáncer de mama o de próstata incluyeron una fase de extensión de tratamiento con denosumab (mediana de exposición global de 14,9 meses, rango 0,1 – 67,2). Se confirmó ONM en un 6,9% de pacientes con cáncer de mama y próstata durante la extensión de la fase de tratamiento.

La incidencia global ajustada por años-paciente de ONM confirmada fue del 1,1 por cada 100 años-paciente durante el primer año de tratamiento, 3,7 en el segundo año y del 4,6 a partir de entonces. La mediana de tiempo hasta ONM fue de 20,6 meses (rango: 4 - 53).

En un estudio observacional retrospectivo no aleatorizado llevado a cabo en 2 877 pacientes con cáncer tratados con denosumab o ácido zoledrónico en Suecia, Dinamarca y Noruega, se demostró que la incidencia de ONM confirmada en 5 años fue del 5,7% (IC del 95%: 4,4, 7,3; mediana de tiempo de seguimiento de 20 meses [rango 0,2 - 60]) en la cohorte de pacientes que recibieron denosumab, y del 1,4% (IC del 95%: 0,8, 2,3; mediana de tiempo de seguimiento de 13 meses [rango 0,1 - 60]) en la cohorte de pacientes que recibieron ácido zoledrónico. La incidencia de ONM en 5 años en pacientes que cambiaron de ácido zoledrónico a denosumab fue del 6,6% (IC del 95%: 4,2, 10,0; mediana de tiempo de seguimiento de 13 meses [rango 0,2 - 60]).

En un estudio de fase III en pacientes con cáncer de próstata no metastásico (una población de pacientes para la cual denosumab no está indicado), con una exposición más larga al tratamiento de hasta 7 años, la incidencia ajustada por años-paciente de ONM confirmada fue del 1,1 por cada 100 años-paciente durante el primer año de tratamiento, 3,0 en el segundo año y del 7,1 a partir de entonces.

En un ensayo clínico a largo plazo, de fase II, abierto, en pacientes con tumor de células gigantes de hueso (estudio 6, véase sección 5.1), la ONM se confirmó en el 6,8% de los pacientes, incluido un adolescente (mediana de 34 dosis; rango 4 - 116). Al finalizar el ensayo, la mediana de tiempo del ensayo incluida la fase de seguimiento de seguridad fue de 60,9 meses (rango: 0 - 112,6). La incidencia ajustada por años-paciente de ONM confirmada fue de 1,5 por cada 100 años-paciente en total (0,2 por cada 100 años-paciente durante el primer año de tratamiento, 1,5 en el segundo año, 1,8

en el tercer año, 2,1 en el cuarto año, 1,4 en el quinto año y 2,2 a partir de entonces). La mediana de tiempo hasta la ONM fue de 41 meses (rango: 11 - 96).

El estudio 7 se llevó a cabo para continuar el seguimiento de los sujetos con tumor de células gigantes de hueso que habían recibido tratamiento en el estudio 6 durante al menos 5 años más. Se notificó ONM en 6 pacientes (11,8%) de los 51 pacientes expuestos con una mediana total de 42 dosis de denosumab. Tres de estos casos de ONM fueron confirmados clínicamente.

*Reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el medicamento*
En la experiencia poscomercialización, se han notificado eventos de hipersensibilidad, incluyendo en raras ocasiones reacciones anafilácticas, en pacientes que recibían denosumab.

*Fracturas atípicas de fémur*
En el programa global de ensayos clínicos, se han notificado de manera poco frecuente fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab y el riesgo se incrementaba conforme aumentaba la duración del tratamiento. Estos eventos han ocurrido durante el tratamiento y hasta 9 meses tras haber interrumpido el tratamiento (ver sección 4.4).

En el programa de ensayos clínicos para tumor de células gigantes de hueso, se han notificado de manera frecuente fracturas atípicas de fémur en pacientes tratados con denosumab. En el estudio 6, la incidencia confirmada de fracturas atípicas de fémur fue del 0,95% (5/526) en pacientes con tumor de células gigantes de hueso. En el estudio 7 de seguimiento, la incidencia confirmada de fracturas atípicas de fémur fue del 3,9% (2/51) en los pacientes expuestos a denosumab.

*Dolor musculoesquelético*
En pacientes que recibían denosumab en el ámbito poscomercialización, se han notificado casos de dolor musculoesquelético, incluyendo casos graves. En los ensayos clínicos, el dolor musculoesquelético fue muy frecuente tanto en el grupo de denosumab como en el grupo de ácido zoledrónico. El dolor musculoesquelético que provocara la suspensión del tratamiento fue poco frecuente.

*Nuevas neoplasias malignas primarias*
En las fases primarias de tratamiento doble-ciego de cuatro ensayos clínicos de fase III con control activo en pacientes con neoplasias malignas avanzadas con afectación ósea, se notificaron nuevas neoplasias primarias en 54/3 691 (1,5%) de los pacientes tratados con denosumab (mediana de exposición de 13,8 meses; rango: 1,0 - 51,7) y en 33/3 688 (0,9%) de los pacientes tratados con ácido zoledrónico (mediana de exposición de 12,9 meses; rango: 1,0 - 50,8).

La incidencia acumulada al año fue del 1,1% para denosumab y del 0,6% para ácido zoledrónico, respectivamente.

No se evidenció ningún patrón relacionado con el tratamiento en cánceres individuales ni los grupos de cáncer.

En pacientes con tumor de células gigantes de hueso, la incidencia de nuevas neoplasias malignas, incluidas neoplasias malignas con y sin afectación ósea, fue del 3,8% (20/526) en el estudio 6. En el estudio 7 de seguimiento, la incidencia fue del 11,8% (6/51) en los pacientes expuestos a denosumab.

*Erupciones liquenoides medicamentosas*
Se han notificado erupciones liquenoides medicamentosas en pacientes (p. ej., reacciones tipo liquen plano) en el ámbito poscomercialización.

Población pediátrica

Denosumab se estudió en un ensayo clínico abierto que reclutó a 28 adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso. En base a estos datos limitados, el perfil de los acontecimientos adversos parece similar al de los adultos.

Se han notificado en el ámbito poscomercialización, en pacientes pediátricos, casos de hipercalcemia clínicamente significativos, tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Otras poblaciones especiales

*Insuficiencia renal*
En un ensayo clínico de pacientes sin cáncer avanzado con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) o en diálisis, hubo un riesgo mayor de desarrollar hipocalcemia a falta de administración de suplementos de calcio. El riesgo de desarrollar hipocalcemia durante el tratamiento de denosumab es mayor a medida que aumenta el grado de insuficiencia renal. En un ensayo clínico en pacientes sin cáncer avanzado, el 19% de los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y un 63% de pacientes en diálisis, desarrollaron hipocalcemia a pesar de tomar suplementos de calcio. La incidencia global de hipocalcemia clínicamente relevante fue de 9%.

En pacientes que recibían denosumab con insuficiencia renal grave o en diálisis también se ha observado aumento de la hormona paratiroidea. La monitorización de los niveles de calcio y una adecuada ingesta de calcio y vitamina D es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

### 4.9 Sobredosis

No hay experiencia de sobredosis en los ensayos clínicos. Denosumab se ha administrado en estudios clínicos utilizando dosis de hasta 180 mg cada 4 semanas y 120 mg cada semana durante 3 semanas.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos para el tratamiento de enfermedades óseas – Otros fármacos que afectan la estructura ósea y la mineralización, código ATC: M05BX04

Osenvelt es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de acción

El RANKL se expresa como una proteína soluble o transmembrana. El RANKL es esencial para la formación, función y supervivencia de los osteoclastos, el único tipo de célula responsable de la resorción ósea. El aumento de la actividad osteoclástica, estimulada por el RANKL, es un mediador clave de la destrucción ósea en la enfermedad ósea metastásica y mieloma múltiple. Denosumab es un anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, lo que impide que la interacción del RANKL/RANK se produzca y provoca la reducción del

número y la función de los osteoclastos, lo que disminuye la resorción ósea y la destrucción ósea inducida por el cáncer.

Los tumores de células gigantes de hueso se caracterizan por la expresión del ligando del RANK por células neoplásicas del estroma y por la expresión del RANK por células gigantes osteoclastos. En pacientes con tumor de células gigantes de hueso, denosumab se une al ligando del RANK, reduciendo significativamente o eliminando las células gigantes osteoclastos. Consecuentemente, la osteolisis se reduce y el estroma del tumor proliferativo se remplaza por no proliferativo, diferenciándose un tejido denso en el nuevo hueso.

Efectos farmacodinámicos

En ensayos clínicos de fase II realizados en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, las dosis subcutáneas (SC) de denosumab administradas ya fuese cada 4 semanas o cada 12 semanas produjeron una rápida reducción de los marcadores de resorción ósea (uNTX/Cr, CTx sérico), con reducciones medianas de uNTX/Cr de aproximadamente el 80% producidas en el plazo de 1 semana, independientemente del tratamiento previo con bisfosfonatos o el valor basal de uNTX/Cr. En ensayos clínicos de fase III en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea, las reducciones medianas de aproximadamente el 80% de uNTX/Cr se mantuvieron a lo largo de 49 semanas de tratamiento con denosumab (120 mg cada 4 semanas).

Inmunogenicidad

Durante el tratamiento con denosumab se pueden desarrollar anticuerpos contra denosumab. No se ha observado una correlación evidente entre el desarrollo de anticuerpos y la farmacocinética, la respuesta clínica o los efectos adversos.

Eficacia clínica y seguridad en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos

La eficacia y la seguridad de 120 mg de denosumab por vía SC cada 4 semanas o 4 mg de ácido zoledrónico (dosis ajustada a la función renal reducida) por vía I.V. cada 4 semanas se compararon en tres ensayos aleatorizados, a doble ciego y con control activo en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea que nunca habían sido tratados con bisfosfonatos por vía I.V.: adultos con cáncer de mama (ensayo 1), otros tumores sólidos o mieloma múltiple (ensayo 2) y cáncer de próstata resistente a la castración (ensayo 3). En estos ensayos clínicos controlados con fármaco activo, se evaluó la seguridad en 5 931 pacientes. Los pacientes con antecedentes de ONM u osteomielitis de la mandíbula, patología dental o mandibular activa que requería cirugía maxilofacial, cirugía dental u oral sin cicatrizar o un procedimiento dental invasivo previsto no se eligieron para ser incluidos en estos ensayos. Las variables primarias y secundarias evaluaron la aparición de uno o más eventos relacionados con el esqueleto (ERE). En estudios que demuestran la superioridad de denosumab frente a ácido zoledrónico, se ofreció a los pacientes participar en un ensayo abierto de denosumab con fase de extensión de tratamiento preestablecido de 2 años. Un ERE se definió como cualquiera de los siguientes eventos: fractura patológica (vertebral o no vertebral), radioterapia ósea (incluyendo el uso de radioisótopos), cirugía ósea o compresión medular.

Denosumab redujo el riesgo de desarrollar uno o varios ERE (primero y posteriores) en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos (consulte la tabla 2).

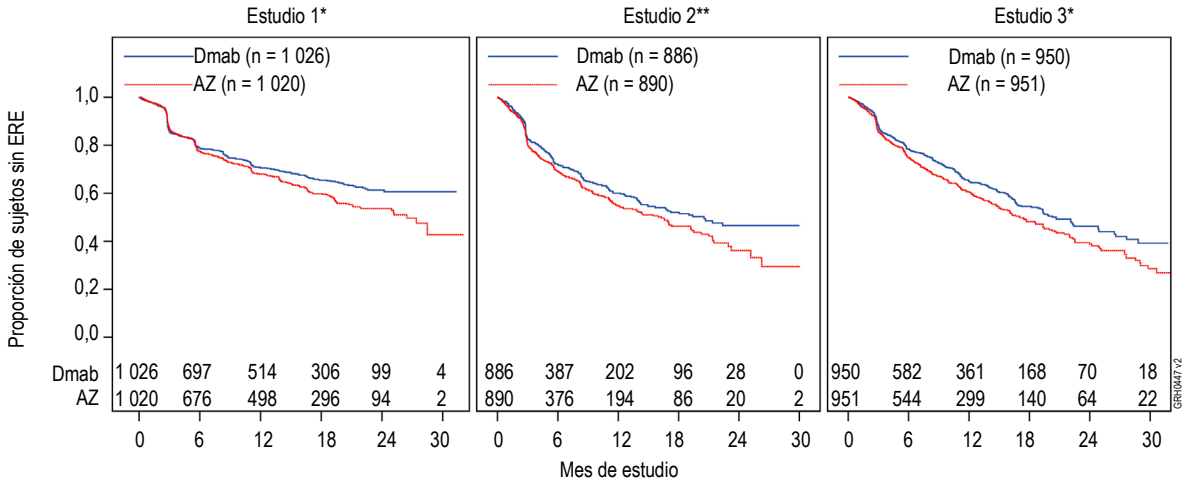
**Tabla 2. Resultados de eficacia en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea**

| | **Ensayo 1 cáncer de mama** | | **Ensayo 2 otros tumores sólidos** ** **o mieloma múltiple** | | **Ensayo 3 cáncer de próstata** | | **Cáncer avanzado combinado** | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | denosumab | ácido zole-drónico | denosumab | ácido zole-drónico | denosumab | ácido zole-drónico | denosumab | ácido zole-drónico |
| N | 1 026 | 1 020 | 886 | 890 | 950 | 951 | 2 862 | 2 861 |
| **Primer ERE** | | | | | | | | |
| Mediana de tiempo (meses) | NA | 26,4 | 20,6 | 16,3 | 20,7 | 17,1 | 27,6 | 19,4 |
| Diferencia en la mediana de tiempo (meses) | ND | | 4,2 | | 3,5 | | 8,2 | |
| HR (IC del 95%) / 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 | |
| Valores p de no inferioridad / superioridad | < 0,0001† / 0,0101† | | 0,0007† / 0,0619† | | 0,0002† / 0,0085† | | < 0,0001 / < 0,0001 | |
| Proporción de pacientes (%) | 30,7 | 36,5 | 31,4 | 36,3 | 35,9 | 40,6 | 32,6 | 37,8 |
| **Primer y posteriores ERE*** | | | | | | | | |
| Número medio/ paciente | 0,46 | 0,60 | 0,44 | 0,49 | 0,52 | 0,61 | 0,48 | 0,57 |
| Razón de tasas (IC del 95%) / 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 | |
| Valor p de superioridad | 0,0012† | | 0,1447† | | 0,0085† | | < 0,0001 | |
| SMR por año | 0,45 | 0,58 | 0,86 | 1,04 | 0,79 | 0,83 | 0,69 | 0,81 |
| **Primer ERE o HCM** | | | | | | | | |
| Mediana de tiempo (meses) | NA | 25,2 | 19,0 | 14,4 | 20,3 | 17,1 | 26,6 | 19,4 |
| HR (IC del 95%) / 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 | |
| Valor p de superioridad | 0,0074 | | 0,0215 | | 0,0134 | | < 0,0001 | |
| **Primera radioterapia ósea** | | | | | | | | |
| Mediana de tiempo (meses) | NA | NA | NA | NA | NA | 28,6 | NA | 33,2 |
| HR (IC del 95%) / 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 | |
| Valor p de superioridad | 0,0121 | | 0,0256 | | 0,0071 | | < 0,0001 | |

NA = no alcanzado; ND = no disponible; HCM = hipercalcemia maligna; SMR = tasa de morbilidad esquelética; HR = hazard ratio; RRR = reducción del riesgo relativo † Se presentan valores p ajustados para los estudios 1, 2 y 3 (variables del primer ERE y del primer y posteriores ERE); * Abarca todos los eventos esqueléticos a lo largo del tiempo; sólo se tienen en cuenta los eventos ocurridos ≥ 21 días después del evento previo.

** Incluidos el CPNM, el cáncer de células renales, el cáncer colorrectal, el cáncer de pulmón microcítico, el cáncer de vejiga, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer genitourinario/GI y otros, excepto el cáncer de próstata y de mama.

**Figura 1. Gráficos de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer ERE durante el estudio**




Dmab = Denosumab 120 mg cada 4 semanas
AZ = Ácido Zoledrónico 4 mg cada 4 semanas
n = número de sujetos aleatorizados
* = superioridad estadísticamente significativa; ** = no inferioridad estadísticamente significativa

Progresión de la enfermedad y supervivencia global con metástasis ósea de tumores sólidos.

La progresión de la enfermedad fue similar entre los grupos de denosumab y ácido zoledrónico en los tres ensayos y en el análisis preespecificado de los tres ensayos combinados.

En los estudios 1, 2 y 3, la supervivencia global estuvo equilibrada entre los grupos de denosumab y ácido zoledrónico en pacientes con neoplasias avanzadas con afectación ósea: pacientes con cáncer de mama (hazard ratio e IC del 95% fue de 0,95 [0,81- 1,11]), pacientes con cáncer de próstata (hazard ratio e IC del 95% fue de 1,03 [0,91- 1,17]) y pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple (hazard ratio e IC del 95% fue de 0,95 [0,83- 1,08]). En un análisis post-hoc del ensayo 2 (pacientes con otros tumores sólidos o mieloma múltiple) se examinó la supervivencia global en los 3 tipos de tumores utilizados para la estratificación (cáncer de pulmón no microcítico, mieloma múltiple y otros). La supervivencia global fue mayor para denosumab en el cáncer de pulmón no microcítico (hazard ratio [IC del 95%] de 0,79 [0,65 - 0,95]; n = 702), mayor para el ácido zoledrónico en el mieloma múltiple (hazard ratio [IC del 95%] de 2,26 [1,13 - 4,50]; n = 180) y similar entre los grupos de denosumab y ácido zoledrónico en otros tipos de tumores (hazard ratio [IC del 95%] de 1,08 [0,90 - 1,30]; n = 894). En este ensayo no se controlaron los factores de pronóstico ni los tratamientos antineoplásicos. En un análisis preespecificado combinado de los ensayos 1, 2 y 3, la supervivencia global fue similar entre los grupos de denosumab y ácido zoledrónico (hazard ratio e IC del 95%: 0,99 [0,91- 1,07]).

Efecto sobre el dolor

El tiempo hasta la mejora del dolor (es decir, disminución ≥ 2 puntos respecto al nivel basal en la puntuación del peor dolor de BPI-SF) fue similar para denosumab y ácido zoledrónico en cada ensayo y en los análisis integrados. En un análisis post-hoc del conjunto de datos combinados, la mediana de tiempo hasta el empeoramiento del dolor (> 4 puntos en la puntuación del peor dolor), en pacientes con dolor leve o sin dolor a nivel basal, se retrasó con denosumab en comparación con ácido zoledrónico (198 frente a 143 días) (p = 0,0002).

Eficacia clínica en pacientes con mieloma múltiple

Denosumab se evaluó en un estudio internacional, aleatorizado (1:1), doble-ciego, con control activo que comparaba denosumab con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico, estudio 4.

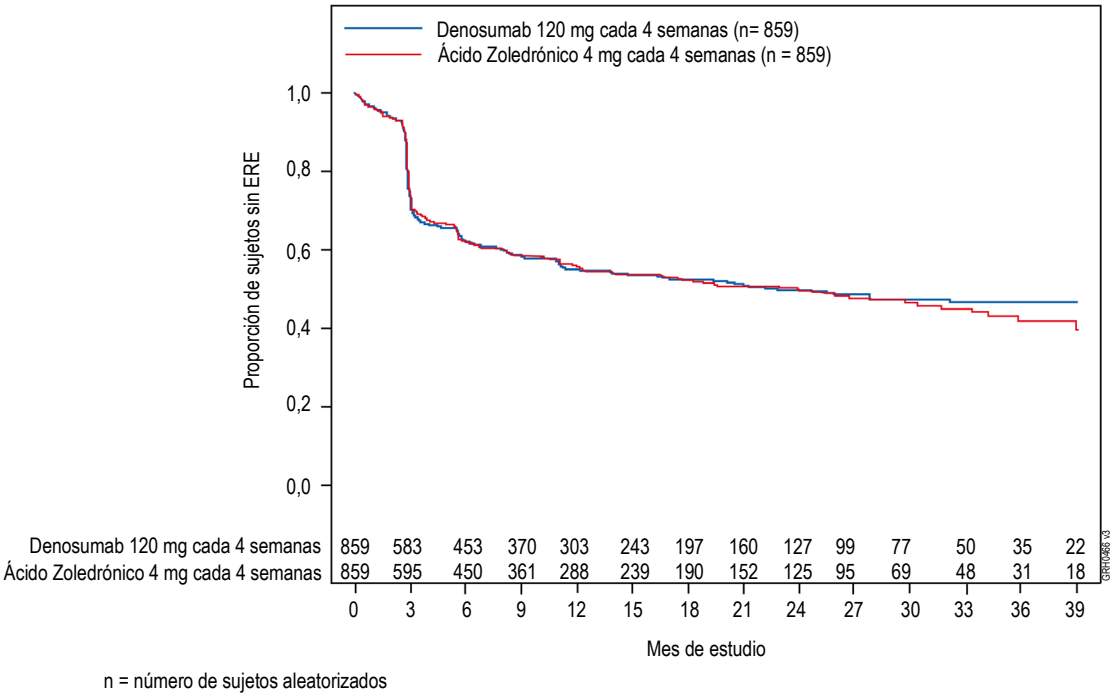
En este estudio, 1 718 pacientes con mieloma múltiple con al menos una lesión ósea fueron aleatorizados para recibir 120 mg de denosumab por vía subcutánea cada 4 semanas o 4 mg de ácido zoledrónico por vía intravenosa (IV) cada 4 semanas (dosis ajustada a la función renal). La primera medición de resultados fue la demostración de no inferioridad en el tiempo hasta el primer evento relacionado con el esqueleto (ERE) durante el estudio en comparación con ácido zoledróncio. La segunda medición de resultados incluyó superioridad en el tiempo hasta el primer ERE, superioridad en el tiempo hasta el primer ERE y posteriores, y supervivencia global. Un ERE se definió como cualquiera de los siguientes eventos: fractura patológica (vertebral o no vertebral), radioterapia ósea (incluyendo el uso de radioisótopos), cirugía ósea o compresión medular.

En ambos brazos del estudio, un 54,5% de los pacientes tuvieron la intención de someterse a trasplante autólogo CMSP, un 95,8% de los pacientes utilizaron/planificaron utilizar un agente anti-melanoma novedoso (tratamiento novedoso incluye bortezomib, lenalidomida, o talidomida) en la primera línea de tratamiento, y el 60,7% de los pacientes habían presentado un ERE previo. El número de pacientes en ambos brazos del estudio con ISS estadio I, estadio II y estadio III al diagnóstico fueron 32,4%, 38,2% y 29,3%, respectivamente.

La mediana del número de dosis administradas fue de 16 para denosumab y 15 para ácido zoledrónico.

Los resultados de eficacia del estudio 4 se presentan en la figura 2 y en la tabla 3.

**Figura 2. Gráfico Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer ERE durante el estudio en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**




n = número de sujetos aleatorizados

**Tabla 3. Resultados de eficacia de denosumab en comparación con ácido zoledrónico en pacientes con mieloma múltiple de nuevo diagnóstico**

| | denosumab (n = 859) | Ácido zoledrónico (n = 859) |
|---|---|---|
| **Primer ERE** | | |
| Número de pacientes que han presentado EREs (%) | 376 (43,8) | 383 (44,6) |
| Tiempo medio hasta el ERE (meses) | 22,8 (14,7; NE) | 23,98 (16,56; 33,31) |
| Hazard ratio (IC del 95%) | 0,98 (0,85; 1,14) | |
| | | |
| **Primer ERE y posteriores** | | |
| Número medio de eventos/paciente | 0,66 | 0,66 |
| Razón de tasas (IC del 95%) | 1,01 (0,89; 1,15) | |
| Tasa de morbilidad esquelética por año | 0,61 | 0,62 |
| | | |
| **Primer ERE o HCM** | | |
| Mediana de tiempo (meses) | 22,14 (14,26; NE) | 21,32 (13,86; 29,7) |
| Hazard ratio (IC del 95%) | 0,98 (0,85; 1,12) | |
| | | |
| **Primera radiación ósea** | | |
| Hazard ratio (IC del 95%) | 0,78 (0,53; 1,14) | |
| | | |
| **Supervivencia global** | | |
| Hazard ratio (IC del 95%) | 0,90 (0,70; 1,16) | |

NE = no se puede estimar
HCM= hipercalcemia maligna

Eficacia clínica y seguridad en adultos y en adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso

La seguridad y eficacia de denosumab se estudió en dos ensayos de fase II abiertos, de un solo brazo (estudios 5 y 6), que reclutaron a 554 pacientes con tumor de células gigantes de hueso tanto no resecable como en pacientes en los que la cirugía se asociaba a una morbilidad grave y un estudio de fase IV abierto (estudio 7), prospectivo y multicéntrico, que proporcionó un seguimiento de la seguridad a largo plazo a los pacientes que completaron el estudio 6. Los pacientes recibieron 120 mg de denosumab por vía subcutánea cada 4 semanas con una dosis de carga de 120 mg en los días 8 y 15. Los pacientes que interrumpieron denosumab pasaron a la fase de seguimiento de seguridad durante un mínimo de 60 meses. Durante el seguimiento de seguridad se permitió volver a tratar con denosumab a pacientes que mostraron inicialmente una respuesta a denosumab (por ejemplo, en el caso de recurrencia).

El estudio 5 reclutó a 37 pacientes adultos con histología confirmada de tumor de células gigantes de hueso no resecable o recurrente. La medición principal de resultados del ensayo fue la tasa de respuesta, definida como una eliminación de al menos el 90% de las células gigantes en relación con el nivel basal (o una eliminación completa de las células gigantes en los casos en que las células gigantes constituyeran < 5% de las células tumorales), o la ausencia de progresión de la lesión diana mediante valoraciones radiográficas en los casos en que no se contaba con estudio histopatológico. De los 35 pacientes incluidos en el análisis de eficacia, 85,7% (IC del 95%: 69,7; 95,2) obtuvieron una respuesta al tratamiento de denosumab. Los 20 pacientes (100%) con valoraciones histológicas cumplieron los criterios de respuesta. De los 15 pacientes restantes, las evaluaciones por radiografía de 10 (67%) no mostraron progresión de la lesión diana.

El estudio 6 reclutó 535 adultos o adolescentes con el esqueleto maduro con tumor de células gigantes de hueso. De estos pacientes, 28 tenían entre 12 y 17 años de edad. Los pacientes se asignaron a una de las tres cohortes: la cohorte 1 incluyó pacientes con enfermedad quirúrgicamente insalvable (por ejemplo, lesiones sacras, espinales o múltiples lesiones, incluida metástasis pulmonar); la cohorte 2

incluyó pacientes con enfermedad quirúrgicamente salvable cuya cirugía programada estaba asociada a morbilidad grave (por ejemplo, resección articular, amputación de miembro o hemipelvectomía); la cohorte 3 incluyó pacientes que participaron previamente en el estudio 5 y que pasaron a este estudio. El objetivo principal fue evaluar el perfil de seguridad de denosumab en pacientes con tumor de células gigantes de hueso. Las mediciones secundarias de resultados del estudio incluyeron el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (según la valoración del investigador) para la cohorte 1 y la proporción de pacientes sin cirugía en el mes 6 para la cohorte 2.

En el análisis final de la cohorte 1, 28 de los 260 pacientes tratados (10,8%) tuvieron progresión de la enfermedad. En la cohorte 2, 219 de los 238 (92,0%; IC del 95%: 87,8%, 95,1%) pacientes evaluables tratados con denosumab no se habían sometido a cirugía en el mes 6. De los 239 pacientes de la cohorte 2 con localización de lesión diana basal o localización en el estudio fuera de los pulmones o de los tejidos blandos, un total de 82 sujetos (34,3%) lograron evitar la cirugía durante el estudio. En total, los resultados de eficacia en adolescentes con esqueleto maduro fueron similares a los observados en adultos.

El estudio 7 reclutó a 85 pacientes adultos que previamente habían estado inscritos y habían completado el estudio 6. Se permitió que los pacientes con tumor de células gigantes de hueso recibieran tratamiento con denosumab, y se realizó un seguimiento de todos los pacientes durante 5 años. El objetivo principal fue evaluar el perfil de seguridad a largo plazo de denosumab en pacientes con tumor de células gigantes de hueso.

Efecto sobre el dolor

En el análisis final de las cohortes 1 y 2 combinadas, se notificó una reducción clínicamente significativa del peor dolor (es decir, disminución ≥ 2 puntos respecto al nivel basal) para 30,8% de pacientes en riesgo (es decir, aquellos que tenían una puntuación del peor dolor ≥ 2 al nivel basal) en 1 semana de tratamiento, y ≥ 50% a la semana 5. Estas mejoras del dolor se mantuvieron en las evaluaciones siguientes.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con denosumab en los diferentes grupos de la población pediátrica en prevención de eventos relacionados con el esqueleto en pacientes con metástasis óseas y subgrupos de población pediátrica por debajo de 12 años en el tratamiento de tumor de células gigantes de hueso (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

En el estudio 6, denosumab se evaluó en un subgrupo de 28 pacientes adolescentes (13-17 años) con tumor de células gigantes de hueso que habían alcanzado madurez esquelética definida por presentar al menos 1 hueso largo maduro (p ej., húmero con la placa de crecimiento epifisaria cerrada) y peso corporal ≥ 45 kg. Un paciente adolescente con enfermedad quirúrgicamente insalvable (n = 14) presentó recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento inicial. Trece de los 14 pacientes con enfermedad quirúrgicamente salvable cuya cirugía programada estaba asociada con morbilidad grave no se habían sometido a cirugía en el mes 6.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración subcutánea, la biodisponibilidad fue del 62%.

Biotransformación

Denosumab está compuesto únicamente de aminoácidos e hidratos de carbono como las inmunoglobulinas naturales y es improbable que se elimine a través de mecanismos metabólicos

hepáticos. Se prevé que su metabolismo y eliminación sigan las vías de aclaramiento de las inmunoglobulinas, que se degradan en pequeños péptidos y aminoácidos simples.

Eliminación

En pacientes con cáncer avanzado, que recibieron múltiples dosis de 120 mg cada 4 semanas, se observó una acumulación aproximadamente 2 veces mayor en las concentraciones séricas de denosumab y el estado estacionario se alcanzó al cabo de 6 meses, lo que coincide con una farmacocinética independiente del tiempo. En pacientes con mieloma múltiple que recibieron 120 mg cada 4 semanas, los niveles valle medianos variaron en menos del 8% entre los meses 6 y 12. En pacientes con tumor de células gigantes de hueso que recibieron 120 mg cada 4 semanas con dosis de carga en el día 8 y 15, los niveles de estado estacionario se alcanzaron en el primer mes de tratamiento. Entre las semanas 9 y 49, los niveles valle medianos variaron menos del 9%. En los pacientes que interrumpieron el tratamiento con 120 mg cada 4 semanas, la semivida media fue de 28 días (intervalo de 14 a 55 días).

Un análisis farmacocinético de la población no indicó cambios clínicamente significativos en la exposición sistémica de denosumab en estado estacionario en relación con la edad (de 18 a 87 años), la raza/etnia (negros, hispanos, asiáticos y caucásicos), el sexo o el tipo de tumor sólido o pacientes con mieloma múltiple. El aumento del peso corporal se asoció con disminuciones en la exposición sistémica y viceversa. Las alteraciones no se consideraron clínicamente relevantes, ya que los efectos farmacodinámicos basados en los marcadores de remodelado óseo fueron constantes en un amplio intervalo de pesos corporales.

Linealidad/No linealidad

Denosumab presentó una farmacocinética no lineal con una dosis superior respecto a una amplia gama de dosis, pero aumentos aproximadamente proporcionales a la dosis en exposiciones de dosis de 60 mg (o 1 mg/kg) y mayores. La no linealidad probablemente se debe a una vía importante de eliminación mediada por células diana saturables en concentraciones bajas.

Insuficiencia renal

En ensayos realizados con denosumab (60 mg, n = 55 y 120 mg, n = 32) en pacientes sin cáncer avanzado pero con distintos grados de función renal, incluidos los pacientes en diálisis, el grado de insuficiencia renal no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de denosumab; en consecuencia no se requiere el ajuste de dosis para insuficiencia renal. No es necesario realizar una monitorización de la función renal con denosumab.

Insuficiencia hepática

No se realizó ningún ensayo específico en pacientes con insuficiencia hepática. En general, los anticuerpos monoclonales no se eliminan por metabolismo hepático. No se espera que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de denosumab.

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias globales de seguridad o eficacia entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Los ensayos clínicos controlados de denosumab en pacientes mayores de 65 años con neoplasias avanzadas con afectación ósea revelaron una eficacia y una seguridad similares entre los pacientes mayores y los más jóvenes. No se requieren ajustes de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

En el caso de adolescentes con esqueleto maduro (12-17 años de edad) con tumor de células gigantes de hueso que recibieron 120 mg cada 4 semanas con una dosis de carga en los días 8 y 15, las

valoraciones farmacocinéticas de denosumab fueron similares a las observadas en pacientes adultos con tumor de células gigantes de hueso.

## 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Como la actividad biológica de denosumab en animales es específica de los primates no humanos, la evaluación de ratones manipulados genéticamente (*knockout*) o el uso de otros inhibidores biológicos de la vía RANK/RANKL, como OPG-Fc y RANK-Fc, se utilizaron para evaluar las propiedades farmacodinámicas de denosumab en modelos de roedores.

En modelos de ratones con metástasis óseas de cáncer de mama humano con receptores estrogénicos positivos y negativos, cáncer de próstata y cáncer de pulmón no microcítico, OPG-Fc redujo las lesiones osteolíticas, osteoblásticas y osteolíticas/osteoblásticas, retrasó la formación de metástasis óseas *de novo* y redujo el crecimiento tumoral esquelético. Cuando en estos modelos se combinó OPG-Fc con terapia hormonal (tamoxifeno) o quimioterapia (docetaxel), se produjo una inhibición aditiva del crecimiento tumoral esquelético en el cáncer de mama, próstata y pulmón, respectivamente. En un modelo de ratón con tumor mamario inducido, RANK-Fc redujo la proliferación epitelial mamaria inducida por hormonas y retrasó la formación de tumores.

No se han evaluado las pruebas estándar para investigar el potencial genotóxico de denosumab, ya que estas pruebas no son relevantes para esta molécula. Sin embargo, por su naturaleza, es poco probable que denosumab tenga potencial genotóxico.

El potencial carcinogénico de denosumab no se ha evaluado en estudios a largo plazo en animales.

En estudios de toxicidad con dosis únicas y repetidas en macacos, dosis de denosumab que provocaron una exposición sistémica de 2,7 hasta 15 veces mayor que la dosis recomendada en humanos no tuvieron impacto en la fisiología cardiovascular, la fertilidad masculina o femenina ni produjeron toxicidades en órganos diana específicos.

En un estudio en macacos que recibieron dosis de denosumab durante el periodo equivalente al primer trimestre de embarazo, las dosis de denosumab provocaron una exposición sistémica 9 veces mayor que la dosis recomendada en humanos, no indujo toxicidad materna ni daño fetal durante un período equivalente al primer trimestre, aunque los ganglios linfáticos fetales no se examinaron.

En otro estudio en macacos, que recibieron dosis de denosumab durante el embarazo, con exposiciones sistémicas 12 veces superiores a la dosis en humanos, se observó un incremento de nacimientos de fetos muertos y de mortalidad postnatal; crecimiento anormal del hueso, que dio lugar a una resistencia ósea disminuida, reducción de la hematopoyesis, y mala alineación dental; ausencia de los ganglios linfáticos periféricos; y disminución de crecimiento del recién nacido. No se ha establecido una dosis sin efecto adverso en la reproducción. Tras un período de 6 meses después del nacimiento, los cambios relacionados con el hueso, mostraron recuperación y no hubo ningún efecto en la dentición. Sin embargo, los efectos en los ganglios linfáticos y la mala alineación dental persistieron, y en un animal se observó una mineralización de mínima a moderada en múltiples tejidos (relación incierta con el tratamiento). No hubo evidencia de daño materno antes del parto; efectos adversos maternos fueron poco frecuentes durante el parto. El desarrollo de la glándula mamaria materna fue normal.

En estudios preclínicos de calidad ósea realizados en monos tratados con denosumab a largo plazo, la disminución del remodelado óseo se asoció con la mejora de la resistencia ósea y de la histología ósea normal.

En ratones macho modificados genéticamente para expresar huRANKL (ratones con activación genética), sometidos a una fractura transcortical, denosumab retrasó la eliminación de cartílago y la remodelación del callo de la fractura en comparación con el grupo control, aunque no afectó negativamente a la fuerza biomecánica.

En estudios preclínicos, los ratones *knockout* sin RANK o RANKL presentaron ausencia de lactación debido a la inhibición de la maduración de las glándulas mamarias (desarrollo de la glándula lóbulo-alveolar durante el embarazo) y mostraron una alteración en la formación de los ganglios linfáticos. Los ratones recién nacidos con inactivación genética del RANK/RANKL presentaron una disminución del peso corporal, una reducción del crecimiento óseo, placas de crecimiento alteradas y ausencia de dentición. También se observó una reducción del crecimiento óseo, placas de crecimiento alteradas y ausencia de dentición en estudios de ratas recién nacidas tratadas con inhibidores del RANKL, y estos cambios fueron parcialmente reversibles al suspender la dosis de inhibidor del RANKL. En primates adolescentes que recibieron dosis de denosumab 2,7 y 15 veces (dosis de 10 y 50 mg/kg) se observaron placas de crecimiento anómalas en la exposición clínica. Por lo tanto, el tratamiento con denosumab puede alterar el crecimiento óseo en niños con placas de crecimiento abiertas e inhibir la dentición.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1 Lista de excipientes

Ácido acético*
Acetato sódico trihidrato (para ajuste del pH)*
Sorbitol (E420)
Polisorbato 20 (E432)
Agua para preparaciones inyectables
* La solución tampón de acetato se forma mezclando ácido acético con acetato sódico trihidrato

### 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### 6.3 Periodo de validez

4 años.

Una vez fuera de la nevera, Osenvelt se puede conservar a una temperatura máxima de hasta 30 °C durante un periodo único de hasta 63 días, en el embalaje original, pero sin superar la fecha de caducidad original. Si es necesario, Osenvelt se puede volver a meter en la nevera una sola vez dentro de este periodo de 63 días y conservarse allí hasta la fecha de caducidad original.

Deseche Osenvelt si no se utiliza dentro del periodo único de 63 días fuera de la nevera o hasta la fecha de caducidad original, lo que ocurra primero.

### 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

### 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 1,7 ml en un vial de vidrio de tipo 1 de un solo uso con un tapón de caucho (butílico) y un precinto de aluminio con disco de cierre extraíble.

El tamaño del envase es de uno, tres o cuatro viales.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

- La solución de Osenvelt debe examinarse visualmente antes de su administración. No inyecte la solución si contiene partículas visibles o está turbia o descolorida.
- No agitar.
- Para evitar molestias en la zona de la administración, antes de inyectar, deje que el vial alcance la temperatura ambiente (hasta 30 °C) antes de inyectar la solución y realice la inyección lentamente.
- Todo el contenido del vial debe ser inyectado.
- Para la administración de denosumab se recomienda utilizar una aguja de calibre 27 G.
- No reinserte la aguja en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

# 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest,
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

# 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1904/001
EU/1/24/1904/002
EU/1/24/1904/003

# 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 14 febrero 2025

# 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

# ANEXO II

**A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

CELLTRION, Inc.
20, Academy-ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
República de Corea

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Nuvisan France S.A.R.L
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francia

Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate,
Alemania

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
España

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC asegurará la implementación de la tarjeta recordatorio para el paciente sobre osteonecrosis mandibular.

**ANEXO III**

**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

# A. ETIQUETADO

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR PARA EL VIAL**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Osenvelt 120 mg solución inyectable
denosumab

## 2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada vial contiene 120 mg de denosumab en 1,7 ml de solución (70 mg/ml).

## 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato sódico trihidrato, sorbitol (E420), polisorbato 20 (E432), agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

## 4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.
1 vial de un solo uso
3 viales de un solo uso
4 viales de un solo uso
120 mg/1,7 ml

## 5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea.
No agitar.

## 6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

## 7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

## 8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

## 9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

## 10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

## 11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest,
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

## 12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1904/001 1 vial
EU/1/24/1904/002 3 viales
EU/1/24/1904/003 4 viales

## 13. NÚMERO DE LOTE

Lote

## 14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

## 15. INSTRUCCIONES DE USO

## 16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

## 17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D con identificador único incluido.

## 18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**ETIQUETA PARA EL VIAL**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Osenvelt 120 mg inyectable
denosumab
SC

## 2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

## 3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

## 4. NÚMERO DE LOTE

Lot

## 5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

120 mg/1,7 ml

## 6. OTROS

**B. PROSPECTO**

**Prospecto: información para el paciente**

**Osenvelt 120 mg solución inyectable**
denosumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.
- Su médico le proporcionará una tarjeta recordatorio para el paciente, que contiene información importante de seguridad que debe conocer antes y durante su tratamiento con Osenvelt.

**Contenido del prospecto**


1. Qué es Osenvelt y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Osenvelt
3. Cómo usar Osenvelt
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Osenvelt
6. Contenido del envase e información adicional


## 1. Qué es Osenvelt y para qué se utiliza

Osenvelt contiene denosumab, una proteína (anticuerpo monoclonal) que frena la destrucción ósea que se produce cuando el cáncer se disemina por los huesos (metástasis ósea) o por tumor de células gigantes de hueso.

Osenvelt se utiliza en adultos con cáncer avanzado para prevenir las complicaciones graves causadas por las metástasis óseas (p. ej., fracturas, compresión en la médula espinal o la necesidad de recibir radioterapia o cirugía).

Osenvelt también se utiliza para tratamiento de tumor de células gigantes del hueso, que no se puede tratar con cirugía o cuando la cirugía no es la mejor opción, en adultos y adolescentes cuyos huesos han dejado de crecer.

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Osenvelt

**No use Osenvelt**

- si es alérgico a denosumab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Su profesional sanitario no le administrará Osenvelt si tiene un nivel muy bajo de calcio en su sangre que no ha sido tratado.

Su profesional sanitario no le administrará Osenvelt si tiene heridas sin cicatrizar producidas por cirugía dental o bucal.

**Advertencias y precauciones**

**Consulte a su médico antes de empezar a usar Osenvelt.**

Suplementos de calcio y vitamina D
Debe tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Osenvelt a no ser que sus niveles de calcio en sangre sean elevados. Su médico le explicará este aspecto. Si su nivel de calcio en sangre es bajo, puede que su médico decida recetarle suplementos de calcio antes de empezar el tratamiento con Osenvelt.

Concentraciones bajas de calcio en sangre
Contacte inmediatamente con su médico si experimenta espasmos, tics o calambres en los músculos y/o entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y de los pies o alrededor de la boca y/o convulsiones, confusión o pérdida del conocimiento durante el tratamiento con Osenvelt. Es posible que su nivel de calcio en sangre sea bajo.

Insuficiencia renal
Informe a su médico si tiene o ha tenido problemas renales graves, insuficiencia renal o si ha necesitado someterse a diálisis, ya que esto puede aumentar el riesgo de bajada de la concentración de calcio en sangre, especialmente si no toma suplementos de calcio.

Problemas con la boca, los dientes y la mandíbula
Se ha comunicado de forma frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas) un efecto adverso llamado osteonecrosis mandibular (daño en el hueso de la mandíbula) en pacientes que reciben denosumab inyectable para las afecciones relacionadas con el cáncer. La osteonecrosis mandibular también puede ocurrir después de interrumpir el tratamiento.

Es importante intentar prevenir el desarrollo de la osteonecrosis mandibular, ya que puede ser una afección dolorosa que puede ser difícil de tratar. Para reducir el riesgo de desarrollar osteonecrosis mandibular, debe tomar algunas precauciones:

- Antes de recibir el tratamiento, informe a su médico o enfermero (profesional sanitario) si tiene algún problema con su boca o dientes. Su médico debe retrasar el inicio de su tratamiento en caso de que tenga heridas sin cicatrizar en su boca producidas por procedimientos dentales o cirugía bucal. Su médico le recomendará un examen dental antes de iniciar el tratamiento con Osenvelt.
- Mientras esté siendo tratado, debe mantener una buena higiene bucal y recibir revisiones dentales periódicas. Si usa prótesis dental, debe asegurarse de que esta se ajusta adecuadamente.
- Si está en tratamiento dental o se someterá a una cirugía dental (p. ej., extracciones de dientes), informe a su médico sobre su tratamiento dental e informe a su dentista que está siendo tratado con Osenvelt.
- Contacte inmediatamente con su médico y dentista si presenta cualquier problema con la boca o los dientes, como dientes flojos, dolor o inflamación, úlceras que no curan o que supuran, ya que estos podrían ser signos de osteonecrosis mandibular.

Pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia, tomando esteroides o medicamentos anti-angiogénicos (utilizados para tratar el cáncer), intervenidos por una cirugía dental, que no realicen revisiones dentales periódicas, que tengan enfermedad en las encías o que sean fumadores, podrían tener un riesgo mayor de desarrollar osteonecrosis mandibular.

Fracturas inusuales del hueso del muslo
Algunas personas han desarrollado fracturas inusuales del hueso del muslo durante el tratamiento con denosumab. Contacte con su médico si presenta dolor reciente o inusual en la cadera, ingle o muslo.

Niveles altos de calcio en sangre tras interrumpir el tratamiento con denosumab
Algunos pacientes con tumores de células gigantes de hueso han presentado niveles altos de calcio en sangre semanas o meses tras la interrupción del tratamiento. Su médico vigilará los signos y síntomas de niveles altos de calcio tras la interrupción del tratamiento con Osenvelt.

**Niños y adolescentes**
Osenvelt no está recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años de edad excepto para adolescentes con tumor de células gigantes de hueso cuyos huesos han dejado de crecer. No se ha estudiado el uso de Osenvelt en niños y adolescentes con otros tipos de cáncer que se han propagado a los huesos.

**Otros medicamentos y Osenvelt**
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Ello incluye los adquiridos sin receta. Es muy importante que informe a su médico si está siendo tratado con

- otro medicamento que contenga denosumab
- un bisfosfonato

No debería tomar Osenvelt junto con otros medicamentos que contengan denosumab o bisfosfonatos.

**Embarazo y lactancia**
Osenvelt no se ha probado en mujeres embarazadas. Es importante que informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedarse embarazada. No se recomienda utilizar Osenvelt durante el embarazo. Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Osenvelt y al menos 5 meses después de interrumpir el tratamiento con Osenvelt.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con Osenvelt o menos de 5 meses después de interrumpir el tratamiento con Osenvelt, por favor, informe a su médico.

Se desconoce si Osenvelt se excreta en la leche materna. Es importante que le comunique a su médico si está en período de lactancia o si planea estarlo. Su médico le ayudará a decidir sobre si debe abandonar la lactancia, o si debe dejar de tomar Osenvelt, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de Osenvelt para la madre.

Si está en periodo de lactancia durante el tratamiento con Osenvelt, por favor, informe a su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier otro medicamento.

**Conducción y uso de máquinas**
La influencia de Osenvelt sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

**Osenvelt contiene sorbitol (E420)**
Este medicamento contiene 79,9 mg de sorbitol en cada vial.

**Osenvelt contiene sodio**
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 120 mg; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

**Osenvelt contiene polisorbato 20 (E432)**
Este medicamento contiene 0,17 mg de polisorbato 20 en cada vial equivalente a 0,1 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

## 3. Cómo usar Osenvelt

Osenvelt debe ser administrado bajo la responsabilidad de un profesional sanitario.

La dosis recomendada de Osenvelt es 120 mg administrada una vez cada 4 semanas en una única inyección debajo de la piel (vía subcutánea). Osenvelt se inyectará en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo. Si va a ser tratado para el tumor de células gigantes de hueso, recibirá una dosis adicional 1 y 2 semanas después de la primera dosis.

No agitar.

También debe tomar suplementos de calcio y vitamina D durante el tratamiento con Osenvelt a menos que tenga un exceso de calcio en la sangre. Su médico le explicará este aspecto.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

## 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Informe a su médico inmediatamente** si aparece alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Osenvelt (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- espasmos, tics, calambres en los músculos, entumecimiento u hormigueo en los dedos de las manos y los pies o alrededor de la boca y/o convulsiones, confusión o pérdida del conocimiento. Estos síntomas pueden ser un signo de que sus niveles de calcio en sangre son bajos. La bajada de calcio en la sangre puede también producir un cambio en el ritmo del corazón llamado prolongación QT, que se observa mediante un electrocardiograma (ECG).

**Informe a su médico y dentista inmediatamente** si presenta alguno de estos síntomas durante el tratamiento con Osenvelt o después de interrumpir el tratamiento (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- dolor persistente en la boca y/o en la mandíbula, inflamación y/o úlceras que no se curan en la boca o en la mandíbula, supuración, entumecimiento o sensación de pesadez en la mandíbula o aflojamiento de un diente pueden ser signos de daño óseo en la mandíbula (osteonecrosis).

**Efectos adversos muy frecuentes** (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas):
- dolor en el hueso, articulaciones y/o músculos que a veces es intenso,
- dificultades respiratorias,
- diarrea.

**Efectos adversos frecuentes** (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- concentraciones bajas de fosfato en la sangre (hipofosfatemia),
- extracción dental,
- sudoración excesiva,
- en pacientes con cáncer avanzado: desarrollo de otro tipo de cáncer.

**Efectos adversos poco frecuentes** (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- niveles altos de calcio en sangre (hipercalcemia) tras la interrupción del tratamiento en pacientes con tumor de células gigantes de hueso,
- dolor reciente o inusual en la cadera, ingle o muslo (puede ser un indicio temprano de una posible fractura del hueso del muslo),
- erupción en la piel o ulceraciones en la boca (erupciones liquenoides medicamentosas),
- reacciones en la zona de inyección, incluido dolor en el área donde se administró la inyección.

**Efectos adversos raros** (puede afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
- reacciones alérgicas (por ejemplo: sibilancias o dificultades respiratorias; hinchazón de la cara, los labios, la lengua, garganta u otras partes del cuerpo; erupción cutánea, picor o ronchas en la piel). En raras ocasiones, las reacciones alérgicas podrían ser graves.

**Frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):
- consulte a su médico si usted tiene dolor de oído, el oído le supura y/o sufre una infección de oído. Estos podrían ser síntomas de daño en los huesos del oído.

**Comunicación de efectos adversos**
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## 5. Conservación de Osenvelt

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en la etiqueta después de "CAD" o "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Antes de la inyección, el vial puede dejarse fuera de la nevera para que alcance la temperatura ambiente (hasta 30 °C). De este modo la inyección será menos molesta. Una vez que el vial haya alcanzado la temperatura ambiente (hasta 30 °C), se puede conservar a temperatura ambiente durante un único periodo de hasta 63 días, sin superar la fecha de caducidad original. Si es necesario, el vial se puede volver a meter en la nevera una sola vez dentro de este periodo de 63 días y conservarse allí hasta la fecha de caducidad original.

Deseche el vial si no se utiliza dentro del periodo único de 63 días fuera de la nevera o hasta la fecha de caducidad original, lo que ocurra primero.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

**Composición de Osenvelt**
- El principio activo es denosumab. Cada vial contiene 120 mg de denosumab en 1,7 ml de solución (lo que equivale a 70 mg/ml).
- Los demás componentes son ácido acético, acetato sódico trihidrato, sorbitol (E420), polisorbato 20 (E432) y agua para preparaciones inyectables.

**Aspecto del producto y contenido del envase**
Osenvelt es una solución inyectable (inyectable).

Osenvelt es una solución transparente, de incolora a amarilla pálida.

Cada envase contiene uno, tres o cuatro viales de un solo uso.
Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest,
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Hungría

**Fabricante**
Nuvisan France S.A.R.L
2400 Route des Colles,
06410 Biot,
Francia

**Fabricante**
Midas Pharma GmbH
Rheinstrasse 49, West,
55218 Ingelheim Am Rhein,
Rhineland-Palatinate,
Alemania

**Fabricante**
Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó, 7B
Parc Tecnològic del Vallès,
Cerdanyola del Vallès,
08290 Barcelona,
España

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

**България**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

**Česká republika**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

**Danmark**
Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

**Deutschland**
Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 303 464 941 50
infoDE@celltrionhc.com

**Lietuva**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

**Luxembourg/Luxemburg**
Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

**Magyarország**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

**Malta**
Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

**Nederland**
Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

**Eesti**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

**Ελλάδα**
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 8009111

**España**
CELLTRION FARMACEUTICA (ESPAÑA) S.L.
Tel: +34 910498478
contact_es@celltrion.com

**France**
Celltrion Healthcare France SAS
Tél: +33 (0)1 71 25 27 00

**Hrvatska**
Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

**Ireland**
Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

**Ísland**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

**Italia**
Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

**Κύπρος**
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

**Norge**
Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

**Österreich**
Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

**Polska**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

**Portugal**
CELLTRION PORTUGAL, UNIPESSOAL LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

**România**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

**Slovenija**
OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +386 1 519 29 22

**Slovenská republika**
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

**Suomi/Finland**
Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

**Sverige**
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
contact_se@celltrionhc.com

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

---

**Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:**

- La solución de Osenvelt debe examinarse visualmente antes de su administración. No inyecte la solución si contiene partículas visibles o está turbia o descolorida.
- No agitar.
- Para evitar molestias en la zona de la administración, antes de inyectar, deje que el vial alcance la temperatura ambiente (hasta 30 °C) antes de inyectarla y realice la inyección lentamente.
- Todo el contenido del vial debe ser inyectado.
- Para la administración de denosumab se recomienda utilizar una aguja de calibre 27 G.
- No reinserte la aguja en el vial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.