

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Osenvelt 120 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 120 mg di denosumab in 1,7 mL di soluzione (70 mg/mL).

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in una linea cellulare di mammifero (cellule ovariche da criceto cinese) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipiente con effetti noti

1,7 mL di soluzione contiene 79,9 mg di sorbitolo (E420), equivalenti a 47 mg/mL, e 0,17 mg di polisorbato 20 (E432), equivalenti a 0,1 mg/mL.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniettabile).

Soluzione limpida, da incolore a giallo pallido, con un pH di 5,2.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, radioterapia all'osso, compressione del midollo spinale o interventi chirurgici all'osso) negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento di adulti e adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o per i quali la resezione chirurgica potrebbe provocare severa morbilità.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Denosumab deve essere somministrato sotto la responsabilità di un operatore sanitario.

Posologia

La supplementazione di almeno 500 mg di calcio e 400 UI di vitamina D al giorno è necessaria in tutti i pazienti, tranne nel caso in cui sia presente ipercalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Ai pazienti in trattamento con denosumab deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda promemoria paziente.

Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico negli adulti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso

La dose raccomandata è 120 mg somministrati come iniezione sottocutanea singola, una volta ogni 4 settimane nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio.

Tumore a cellule giganti dell'osso

La dose raccomandata di denosumab è 120 mg, somministrati come iniezione sottocutanea singola, una volta ogni 4 settimane nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio, con ulteriori dosi da 120 mg ai giorni 8 e 15 di trattamento nel primo mese di terapia.

I pazienti nello studio di fase II che sono stati sottoposti a resezione completa del tumore a cellule giganti dell'osso hanno ricevuto ulteriori 6 mesi di trattamento dopo l'intervento chirurgico, come previsto dal protocollo di studio.

I pazienti affetti da tumore a cellule giganti dell'osso devono essere valutati ad intervalli regolari per determinare se continuano a trarre beneficio dal trattamento. Nei pazienti nei quali la malattia è controllata da denosumab, l'effetto dell'interruzione o della sospensione del trattamento non è stato valutato, tuttavia i dati limitati in questi pazienti non indicano un effetto rebound a seguito della sospensione del trattamento.

Compromissione renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafi 4.4 per raccomandazioni sul monitoraggio dei livelli di calcio, 4.8 e 5.2).

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di denosumab non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani (età ≥ 65 anni)

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di denosumab non sono state stabilite nei pazienti pediatrici (età < 18) ad eccezione degli adolescenti (di età dai 12 ai 17 anni) con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso.

Osenvelt non è raccomandato nei pazienti pediatrici (età < 18) ad eccezione degli adolescenti (di età dai 12 ai 17 anni) con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento di adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile o nei quali la resezione chirurgica può provocare severa morbidità: la posologia è la stessa usata per gli adulti.

In studi condotti su animali, l'inibizione del RANK/RANK ligando (RANKL) è stata associata all'inibizione della crescita ossea ed alla mancata eruzione dentale e questi cambiamenti si sono rivelati parzialmente reversibili dopo l'interruzione dell'inibizione di RANKL (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

Per le istruzioni sull'uso, sulla manipolazione e sullo smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia severa, non trattata (vedere paragrafo 4.4).

Lesioni non guarite da chirurgia dentale o orale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Supplemento di Calcio e Vitamina D

È importante che tutti i pazienti assumano un adeguato apporto di calcio e vitamina D, eccetto in caso di ipercalcemia (vedere paragrafo 4.2).

Ipocalcemia

L'ipocalcemia pre-esistente deve essere corretta prima dell'inizio della terapia con denosumab. L'ipocalcemia può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia con denosumab. Il monitoraggio dei livelli di calcio deve essere effettuato prima della dose iniziale di denosumab, entro le due settimane successive alla dose iniziale, nel caso si manifestino sintomi sospetti di ipocalcemia (vedere paragrafo 4.8 per i sintomi). Un monitoraggio aggiuntivo dei livelli di calcio deve essere considerato durante la terapia nei pazienti con fattori di rischio per l'ipocalcemia, o se diversamente indicato sulla base della condizione clinica del paziente.

I pazienti devono essere incoraggiati a riferire i sintomi indicativi di ipocalcemia. Se si sviluppa ipocalcemia durante la somministrazione di denosumab, si rendono necessari un ulteriore supplemento di calcio e un monitoraggio addizionale.

Durante l'utilizzo post-marketing, è stata riportata ipocalcemia sintomatica severa (compresi casi fatali) (vedere paragrafo 4.8), con la maggior parte dei casi verificatisi nelle prime settimane dall'inizio della terapia, ma che possono manifestarsi successivamente.

Compromissione renale

I pazienti con severa compromissione renale (clearance della creatinina < 30 mL/min) o sottoposti a dialisi hanno un rischio maggiore di sviluppare ipocalcemia. Il rischio di sviluppare ipocalcemia e conseguenti innalzamenti dei livelli di ormone paratiroideo, aumenta con l'aumentare del grado di compromissione renale. Un regolare monitoraggio dei livelli di calcio è particolarmente importante in questi pazienti.

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

ONJ è stata riportata comunemente nei pazienti in trattamento con denosumab (vedere paragrafo 4.8).

L'inizio del trattamento/nuovo trattamento deve essere posticipato nei pazienti con lesioni non guarite, aperte, dei tessuti molli nella bocca. Si raccomanda una visita odontoiatrica con profilassi dentale e una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale prima del trattamento con denosumab.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare ONJ:

- la potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (il rischio è più elevato con farmaci più potenti), via di somministrazione (il rischio è più elevato con la somministrazione per via parenterale) e la dose cumulativa della terapia del riassorbimento osseo.
- tumore, condizioni di comorbilità (per esempio anemia, coagulopatie, infezione), fumo.

- terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa-collo.
- scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, preesistente malattia dentale, procedure dentali invasive (per esempio estrazioni dentali).

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, ad effettuare dei controlli odontoiatrici periodici e a riportare immediatamente ogni sintomo riscontrato a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore o la mancata guarigione di piaghe della bocca o la presenza di secrezioni durante il trattamento con denosumab. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive devono essere eseguite solamente dopo attenta considerazione e devono essere evitate in stretta prossimità della somministrazione di denosumab.

La gestione dei pazienti che sviluppano l'ONJ deve essere effettuata in stretta collaborazione tra il medico e un dentista o un chirurgo maxillo-facciale con esperienza nel trattamento dell'ONJ. L'interruzione temporanea del trattamento con denosumab deve essere considerata fino a risoluzione della condizione e, dove possibile, a mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere.

Osteonecrosi del canale uditivo esterno

È stata riportata osteonecrosi del canale uditivo esterno con l'uso di denosumab. Tra i possibili fattori di rischio per l'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi, la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. La possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere considerata in pazienti in trattamento con denosumab che presentino sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

Fratture atipiche del femore

Nei pazienti trattati con denosumab sono stati riportati casi di fratture femorali atipiche (vedere paragrafo 4.8). Le fratture femorali atipiche possono verificarsi con traumi minimi o senza traumi nelle regioni subtrocantere e diafisarie del femore. Questi eventi sono caratterizzati da specifici reperti radiografici. Fratture femorali atipiche sono state riportate anche in pazienti con alcune condizioni di comorbidità (per esempio carenza di vitamina D, artrite reumatoide, ipofosfatemia) ed in caso di utilizzo di determinati medicinali (per esempio bifosfonati, glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica). Questi eventi si sono verificati anche in assenza di terapia antiassorbitiva. Fratture analoghe, riportate in associazione all'uso di bifosfonati, sono spesso bilaterali; pertanto, il femore controlaterale deve essere valutato in pazienti trattati con denosumab che hanno subito una frattura della diafisi femorale. In pazienti con sospetta frattura femorale atipica deve essere considerata l'interruzione della terapia con denosumab, in attesa della valutazione del paziente basata sull'analisi del rapporto beneficio/rischio individuale. Durante il trattamento con denosumab, i pazienti devono essere avvertiti di riferire l'insorgenza di nuovi o insoliti dolori alla coscia, all'anca o all'inguine. I pazienti che presentano tali sintomi devono essere valutati per una frattura femorale incompleta.

Ipercalcemia dopo interruzione del trattamento in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso e nei pazienti con apparato scheletrico in crescita

Ipercalcemia clinicamente significativa che richieda il ricovero in ospedale e complicata da lesione renale acuta è stata riportata in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso trattati con denosumab dopo settimane-mesi successivi all'interruzione del trattamento.

Dopo l'interruzione del trattamento, monitorare i pazienti per segni e sintomi di ipercalcemia, considerare la valutazione periodica del calcio nel siero e valutare di nuovo le necessità di supplementazione di calcio e vitamina D del paziente (vedere paragrafo 4.8).

Denosumab non è raccomandato nei pazienti con apparato scheletrico in crescita (vedere paragrafo 4.2). Ipercalcemia clinicamente significativa è stata riportata anche in questo gruppo di pazienti dopo settimane-mesi successivi all'interruzione del trattamento.

Altri

I pazienti che sono in trattamento con denosumab non devono essere trattati contemporaneamente con altri medicinali contenenti denosumab (per le indicazioni di osteoporosi).

I pazienti che sono in trattamento con denosumab non devono essere trattati contemporaneamente con i bifosfonati.

La degenerazione a malattia maligna del tumore a cellule giganti dell'osso o la progressione metastatica della malattia sono eventi non frequenti e rappresentano un rischio noto nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso. I pazienti devono essere monitorati per segni radiologici di malignità, nuova radiotrasparenza o osteolisi. I dati clinici disponibili non suggeriscono un rischio aumentato di malignità nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso trattati con denosumab.

Avvertenze per gli eccipienti

Questo medicinale contiene 79,9 mg di sorbitolo per flaconcino, equivalente a 47 mg/mL. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 120 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Questo medicinale contiene 0,17 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino equivalente a 0,1 mg/mL. I polisorbati possono provocare reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione.

Negli studi clinici, denosumab è stato somministrato in associazione a trattamenti anti-tumorali standard ed in pazienti precedentemente trattati con bifosfonati. Non vi sono state alterazioni cliniche rilevanti nella concentrazione sierica minima e nella farmacodinamica di denosumab (N-telopeptide urinario aggiustato per la creatinina, uNTX/Cr) dovute alla terapia ormonale e/o alla chemioterapia concomitante o ad una precedente somministrazione endovenosa di bifosfonati.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di denosumab in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

L'uso di denosumab non è raccomandato nelle donne in gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le donne devono essere avvisate di evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con denosumab e per almeno 5 mesi dopo il trattamento. È probabile che eventuali effetti di denosumab siano maggiori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, dal momento che gli anticorpi monoclonali vengono trasportati attraverso la placenta in modo lineare con l'avanzare della gravidanza, con una maggiore quantità che viene trasferita durante il terzo trimestre di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se denosumab sia escreto nel latte materno umano. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Studi condotti su topi knockout suggeriscono che l'assenza del RANKL durante la gravidanza può interferire con la maturazione della ghiandola mammaria, causando alterazioni

dell'allattamento dopo il parto (vedere paragrafo 5.3). Si deve decidere se astenersi dall'allattamento con latte materno o dalla terapia con denosumab, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il neonato/lattante e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di denosumab sulla fertilità umana. Gli studi condotti sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Denosumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza generale è coerente in tutte le indicazioni approvate per denosumab.

L'ipocalcemia è stata riportata molto comunemente in seguito alla somministrazione di denosumab per lo più entro le prime 2 settimane. L'ipocalcemia può essere severa e sintomatica (vedere paragrafo 4.8 - descrizione di reazioni avverse selezionate). Le diminuzioni delle concentrazioni di calcio nel siero sono generalmente gestite in maniera appropriata con supplemento di calcio e vitamina D. Le reazioni avverse più comuni con denosumab sono dolore muscoloscheletrico. Casi di osteonecrosi della mandibola/mascella (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 – descrizione di reazioni avverse selezionate) sono stati osservati comunemente in pazienti trattati con denosumab.

Tabella delle reazioni avverse

Per la classificazione delle reazioni avverse basate sui tassi di incidenza in quattro studi clinici di fase III, due di fase II e nell'ambito postmarketing è stata utilizzata la seguente convenzione (vedere tabella 1): molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza e classificazione per sistemi ed organi, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse riportate in pazienti con tumori in stadio avanzato con interessamento osseo, mieloma multiplo o con tumore a cellule giganti dell'osso

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categoria di Frequenza	Reazioni avverse
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Nuovo tumore primitivo ¹
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Ipersensibilità al farmaco ¹
	Raro	Reazione anafilattica ¹
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Ipocalcemia ^{1, 2}
	Comune	Ipofosfatemia
	Non comune	Ipercalcemia dopo interruzione del trattamento in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso ³
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Dispnea
Patologie gastrointestinali	Molto Comune	Diarrea
	Comune	Estrazione dentale

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Categoria di Frequenza	Reazioni avverse
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Iperidrosi
	Non comune	Eruzioni lichenoidi da farmaci ¹
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore muscoloscheletrico ¹
	Comune	Osteonecrosi della mandibola/mascella ¹
	Non comune	Frattura atipica del femore ¹
	Non nota	Osteonecrosi del canale uditivo esterno ^{3,4}

¹ Vedere paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate

² Vedere paragrafo Altre popolazioni speciali

³ Vedere paragrafo 4.4

⁴ Effetto di classe

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipocalcemia

Negli studi clinici di prevenzione degli eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE) è stata osservata una maggiore incidenza di ipocalcemia tra i soggetti trattati con denosumab rispetto all'acido zoledronico.

La più alta incidenza di ipocalcemia è stata osservata in uno studio di fase III in pazienti con mieloma multiplo. L'ipocalcemia è stata riportata nel 16,9% dei pazienti trattati con denosumab e nel 12,4% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 3 dei livelli sierici di calcio è stata riscontrata nell'1,4% dei pazienti trattati con denosumab e nello 0,6% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 4 dei livelli sierici di calcio è stata riscontrata nello 0,4% dei pazienti trattati con denosumab e nello 0,1% dei pazienti trattati con acido zoledronico.

In tre studi clinici di fase III con controllo attivo, in pazienti con tumori in stadio avanzato con interessamento osseo, è stata riportata l'ipocalcemia nel 9,6% dei pazienti trattati con denosumab e nel 5,0% dei pazienti trattati con acido zoledronico.

Una diminuzione di grado 3 nei livelli sierici del calcio è stata rilevata nel 2,5% dei pazienti trattati con denosumab e nell'1,2% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Una diminuzione di grado 4 nei livelli sierici del calcio è stata rilevata nello 0,6% dei pazienti trattati con denosumab e nello 0,2% dei pazienti trattati con acido zoledronico (vedere paragrafo 4.4).

In due studi clinici di fase II a braccio singolo in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso, l'ipocalcemia è stata riportata nel 5,7% dei pazienti. Nessuno degli eventi avversi è stato considerato grave.

Durante l'utilizzo post-marketing, è stata riportata una severa ipocalcemia sintomatica (compresi casi fatali), con la maggior parte dei casi verificatisi nelle prime settimane dall'inizio della terapia. Esempi di manifestazioni cliniche di ipocalcemia sintomatica severa hanno incluso prolungamento dell'intervallo QT, tetania, crisi convulsive e alterazione dello stato mentale (incluso il coma) (vedere paragrafo 4.4). I sintomi di ipocalcemia negli studi clinici hanno incluso parestesie o rigidità dei muscoli, contrazioni, spasmi e crampi muscolari.

Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

Negli studi clinici, l'incidenza di ONJ è stata più alta con una durata di esposizione più lunga; ONJ è stata anche diagnosticata dopo la fine del trattamento con denosumab con la maggioranza dei casi verificatisi entro 5 mesi dopo l'ultima dose. I pazienti con un'anamnesi di ONJ o osteomielite della mandibola/mascella, con flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva che richiede un intervento chirurgico, un esito di chirurgia dentale/orale non risolta, o pazienti per i quali erano state pianificate procedure odontoiatriche invasive, sono stati esclusi dagli studi clinici.

Una maggiore incidenza di ONJ tra soggetti trattati con denosumab rispetto all'acido zoledronico è stata osservata negli studi clinici di prevenzione degli eventi SRE. La più alta incidenza di ONJ è stata osservata in uno studio di fase III in pazienti con mieloma multiplo. Nella fase di trattamento in doppio cieco di questo studio, l'ONJ è stata confermata nel 5,9% dei pazienti trattati con denosumab (esposizione mediana di 19,4 mesi, range 1 - 52) e nel 3,2% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Al completamento della fase di trattamento in doppio cieco di questo studio, l'incidenza aggiustata per paziente-anno di ONJ confermata nel gruppo denosumab (esposizione mediana di 19,4 mesi, range 1 - 52) è stata 2,0 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, 5,0 nel secondo anno ed in seguito 4,5. Il tempo mediano per l'ONJ è stato di 18,7 mesi (range: 1 - 44).

Nelle fasi di trattamento primario di tre studi clinici di fase III con controllo attivo, in pazienti con tumori in stadio avanzato con interessamento osseo, l'ONJ è stata confermata nell'1,8% dei pazienti trattati con denosumab (esposizione mediana di 12,0 mesi; range: 0,1 - 40,5) e nell'1,3% dei pazienti trattati con acido zoledronico. Le caratteristiche cliniche di questi casi erano simili tra i gruppi di trattamento. Tra i pazienti con ONJ confermata, la maggior parte (81% in entrambi i gruppi di trattamento) aveva una storia di estrazioni dentali, scarsa igiene orale, e/o uso di un apparecchio dentale. La maggior parte dei soggetti riceveva o aveva ricevuto chemioterapia.

Gli studi clinici su pazienti con cancro della mammella o della prostata includevano una fase di estensione del trattamento con denosumab (esposizione complessiva mediana di 14,9 mesi; range: 0,1 - 67,2). L'ONJ è stata confermata nel 6,9% dei pazienti con cancro della mammella e cancro della prostata durante la fase di estensione del trattamento.

L'incidenza complessiva di ONJ confermata, aggiustata per paziente-anno, è stata di 1,1 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, di 3,7 durante il secondo anno e di 4,6 successivamente. Il tempo mediano all'insorgenza di ONJ è stato di 20,6 mesi (range: 4 - 53).

Uno studio osservazionale, retrospettivo, non randomizzato su 2.877 pazienti con cancro trattati con denosumab o acido zoledronico in Svezia, Danimarca e Norvegia ha mostrato che le proporzioni di incidenza a 5 anni di ONJ clinicamente confermata erano del 5,7% (IC al 95%: 4,4- 7,3; tempo di follow-up mediano di 20 mesi [range 0,2 - 60]) in una coorte di pazienti in trattamento con denosumab e dell'1,4% (IC al 95%: 0,8- 2,3; tempo di follow-up mediano di 13 mesi [range 0,1 - 60]) in una coorte separata di pazienti in trattamento con acido zoledronico. La proporzione di incidenza a 5 anni di ONJ in pazienti che passavano dal trattamento con acido zoledronico al trattamento con denosumab era del 6,6% (IC al 95%: 4,2- 10,0; tempo di follow-up mediano di 13 mesi [range 0,2 - 60]).

In uno studio clinico di fase III, in pazienti con cancro della prostata non metastatico (una popolazione di pazienti per la quale denosumab non è indicato), con un'esposizione al trattamento più lunga fino a 7 anni, l'incidenza di ONJ confermata, corretta per paziente-anno, è stata di 1,1 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, di 3,0 nel secondo anno e di 7,1 successivamente.

In uno studio clinico di fase II in aperto, a lungo termine in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso (studio 6, vedere paragrafo 5.1), l'ONJ è stata confermata nel 6,8% dei pazienti, incluso un adolescente (numero mediano di 34 dosi; range 4 - 116). Al completamento dello studio, il tempo mediano nello studio, compresa la fase di follow-up per la sicurezza, è stato di 60,9 mesi (range: 0 - 112,6). L'incidenza di ONJ confermata, aggiustata per paziente-anno, è stata complessivamente di 1,5 per 100 pazienti-anno (0,2 per 100 pazienti-anno durante il primo anno di trattamento, 1,5 nel secondo anno, 1,8 nel terzo anno, 2,1 nel quarto anno, 1,4 nel quinto anno e 2,2 successivamente). Il tempo mediano all'insorgenza di ONJ è stato di 41 mesi (range: 11 - 96).

Reazioni di ipersensibilità al farmaco

Durante l'utilizzo post-marketing, in pazienti in trattamento con denosumab sono stati riportati eventi di ipersensibilità, compresi rari eventi di reazioni anafilattiche.

Fratture atipiche del femore

Nel programma di sviluppo clinico, le fratture femorali atipiche sono state riportate con frequenza non comune nei pazienti trattati con denosumab e il rischio aumentava con una durata del trattamento più

lunga. Gli eventi si sono verificati durante il trattamento e fino a 9 mesi dopo l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Dolore muscoloscheletrico

Nell'ambito post-marketing il dolore muscoloscheletrico, inclusi casi severi, è stato riportato nei pazienti trattati con denosumab. Negli studi clinici, il dolore muscoloscheletrico è stato molto comune in entrambi i gruppi di trattamento con denosumab e con acido zoledronico. Il dolore muscoloscheletrico che ha portato all'interruzione del trattamento è stato non comune.

Nuovo tumore primitivo

Nelle fasi di trattamento primario in doppio cieco di quattro studi clinici di fase III con controllo attivo, in pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, l'insorgenza di un nuovo tumore primitivo è stata riportata in 54/3691 (1,5%) pazienti trattati con denosumab (esposizione mediana di 13,8 mesi; range: 1,0 – 51,7) e 33/3688 (0,9%) dei pazienti trattati con acido zoledronico (esposizione mediana di 12,9 mesi; range: 1,0 – 50,8).

L'incidenza cumulativa a un anno è stata dell'1,1% per denosumab e dello 0,6% per l'acido zoledronico, rispettivamente.

Non è stato rilevato alcun pattern correlato al trattamento né per singoli tumori né per raggruppamenti di neoplasie.

Eruzioni lichenoidi da farmaci

Nell'ambito post-marketing, nei pazienti sono state riportate eruzioni lichenoidi da farmaci (ad esempio reazioni simil-lichen planus).

Popolazione pediatrica

Denosumab è stato studiato in uno studio clinico in aperto che ha arruolato 28 adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso. Sulla base di questi dati limitati, il profilo di eventi avversi appare essere simile a quello negli adulti.

Ipercalcemia clinicamente significativa dopo interruzione del trattamento è stata riportata in ambito post-marketing in pazienti pediatriche (vedere paragrafo 4.4).

Altre popolazioni speciali

Compromissione renale

In uno studio clinico in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) senza un tumore in stadio avanzato o sottoposti a dialisi, vi è stato un rischio maggiore di sviluppare ipocalcemia in assenza di supplementazione di calcio. Il rischio di sviluppare ipocalcemia durante il trattamento con denosumab è maggiore con l'aumento del grado di compromissione renale. In uno studio clinico in pazienti non affetti da tumore in stadio avanzato, il 19% dei pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) e il 63% dei pazienti sottoposti a dialisi hanno sviluppato ipocalcemia nonostante la supplementazione di calcio. L'incidenza complessiva di ipocalcemia clinicamente significativa è stata del 9%.

Conseguenti innalzamenti dei livelli dell'ormone paratiroideo sono stati osservati anche in pazienti con compromissione renale severa o che ricevono dialisi, trattati con denosumab. Il monitoraggio dei livelli di calcio e un'adeguata supplementazione di calcio e vitamina D sono particolarmente importanti nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio negli studi clinici. Nel corso degli studi clinici, denosumab è stato somministrato a dosi fino a 180 mg ogni 4 settimane e 120 mg alla settimana per 3 settimane.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per trattamento delle malattie delle ossa – altri farmaci che agiscono sulla struttura e mineralizzazione ossea, codice ATC: M05BX04

Osenvelt è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

Meccanismo d'azione

RANKL è una proteina e si presenta in forma transmembrana o in forma solubile. RANKL è essenziale per la formazione, la funzione e la sopravvivenza degli osteoclasti, l'unico tipo cellulare responsabile del riassorbimento osseo. L'aumento dell'attività osteoclastica, stimolata da RANKL, è un mediatore chiave della distruzione dell'osso nella malattia ossea metastatica e nel mieloma multiplo. Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) che ha come target e lega il RANKL con elevata affinità e specificità, prevenendo il verificarsi dell'interazione RANKL/RANK, riducendo così il numero e la funzione degli osteoclasti, con conseguente diminuzione del riassorbimento osseo e della distruzione ossea indotta dal cancro.

I tumori a cellule giganti dell'osso sono caratterizzati da cellule stromali neoplastiche che esprimono il RANK ligando e cellule giganti simili agli osteoclasti che esprimono il RANK. Nei pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso, denosumab si lega al RANK ligando, riducendo in modo significativo o eliminando le cellule giganti simili agli osteoclasti. Conseguentemente, l'osteolisi è ridotta e lo stroma proliferativo del tumore è sostituito da osso nuovo a struttura densa, non proliferativo, differenziato.

Effetti farmacodinamici

Negli studi clinici di fase II in pazienti affetti da tumori in stadio avanzato con interessamento osseo, la somministrazione per via sottocutanea (s.c.) di denosumab ogni 4 settimane (Q4W) o ogni 12 settimane ha determinato una rapida riduzione dei markers del riassorbimento osseo (uNTX/Cr, CTx sierico), con diminuzioni mediane pari a circa l'80% per l'uNTX/Cr entro 1 settimana, indipendentemente da una precedente terapia con bifosfonati o dal livello di uNTX/Cr basale. Negli studi clinici di fase III di pazienti con neoplasie maligne in fase avanzata che coinvolgono l'osso, riduzioni mediane pari a circa l'80% dell'uNTX/Cr sono state mantenute durante le 49 settimane del trattamento con denosumab (120 mg ogni Q4W).

Immunogenicità

Durante il trattamento con denosumab possono svilupparsi anticorpi anti-denosumab. Non è stata osservata alcuna correlazione apparente tra lo sviluppo di anticorpi e la farmacocinetica, la risposta clinica o gli eventi avversi.

Efficacia e sicurezza clinica in pazienti con metastasi ossee da tumori solidi

Efficacia e sicurezza di denosumab 120 mg s.c., somministrato ogni 4 settimane o di acido zoledronico 4 mg e.v. (con aggiustamento della dose per funzionalità renale ridotta), somministrato ogni 4 settimane, sono state confrontate nell'ambito di tre studi randomizzati in doppio cieco, con controllo attivo, su pazienti naïve al trattamento con bifosfonati e.v. e affetti da tumori in stadio avanzato con interessamento osseo: pazienti adulti con cancro della mammella (studio 1), altri tumori solidi o mieloma multiplo (studio 2) e cancro della prostata resistente alla castrazione (studio 3). All'interno di questi studi clinici attivi controllati, la sicurezza è stata valutata in 5 931 pazienti. I pazienti con anamnesi pregressa di ONJ o osteomielite mandibolare/mascellare, flogosi dentale o mandibolare/mascellare attiva richiedente un intervento di chirurgia orale, una condizione dentale/orale non risolta in seguito a intervento chirurgico o pazienti che avevano in programma interventi dentali invasivi non erano eleggibili per l'arruolamento in questi studi. Gli endpoint primari e secondari hanno valutato la comparsa di uno o più eventi correlati all'apparato scheletrico (SRE). Negli studi in cui è stata dimostrata la superiorità di denosumab, rispetto all'acido zoledronico, ai pazienti è stata offerta una fase di estensione di trattamento pre-specificata, in aperto con denosumab per 2 anni. Un SRE è stato definito come uno dei seguenti eventi: frattura patologica (vertebrale o non vertebrale), radioterapia all'osso (compreso l'uso di radioisotopi), chirurgia per l'osso o compressione del midollo spinale.

Denosumab ha ridotto il rischio di sviluppare SRE e di sviluppare SRE multipli (primo e successivi) in pazienti con metastasi ossee di tumori solidi (vedere tabella 2).

Tabella 2: Risultati relativi all'efficacia in pazienti con tumori in stadio avanzato con interessamento dell'osso

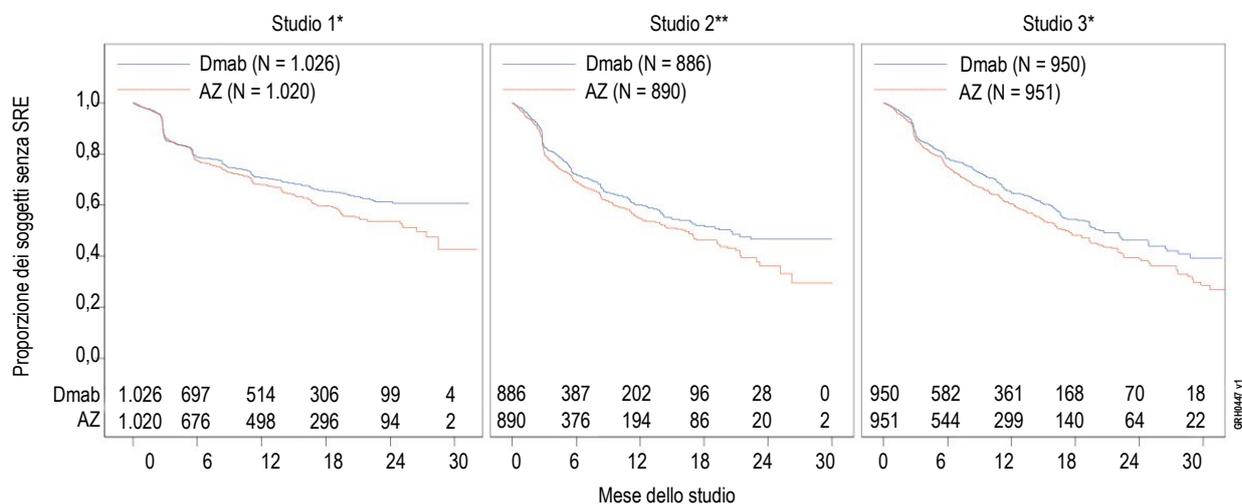
	Studio 1 cancro della mammella		Studio 2 altri tumori solidi** o mieloma multiplo		Studio 3 cancro della prostata		Analisi combinata tumori in stadio avanzato	
	denosumab	acido zoledronic o	denosumab	acido zoledronic o	denosumab	acido zoledronic o	denosumab	acido zoledronic o
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2.862	2 861
Primo SRE								
Tempo mediano (mesi)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Differenza dei tempi mediani (mesi)	ND		4,2		3,5		8,2	
HR (IC al 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	
Valori di p di non inferiorità /superiorità	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Percentuale di soggetti (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primo e successivi SRE*								
Numero medio/paziente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Rate ratio (IC al 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	
Valore di p di superiorità	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR per anno	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81

	Studio 1 cancro della mammella		Studio 2 altri tumori solidi** o mieloma multiplo		Studio 3 cancro della prostata		Analisi combinata tumori in stadio avanzato	
	denosumab	acido zoledronic o	denosumab	acido zoledronic o	denosumab	acido zoledronic o	denosumab	acido zoledronic o
Primo SRE o HCM								
Tempo mediano (mesi)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (IC al 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	
Valore di p di superiorità	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Prima radioterapia ossea								
Tempo mediano (mesi)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (IC al 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	
Valore di p di superiorità	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = non raggiunto; ND = non disponibile; HCM = ipercalcemia maligna; SMR = tasso di morbilità scheletrica; HR = hazard ratio; RRR = riduzione del rischio relativo †Per gli studi 1, 2 e 3 sono presentati valori di p aggiustati (endpoint: primo SRE, e primo e successivi SRE); *Comprende tutti gli eventi scheletrici nel corso del tempo; sono considerati solo gli eventi che si sono verificati ≥ 21 giorni dopo l'evento precedente.

**Inclusi NSCLC, carcinoma renale, cancro del colon retto, carcinoma polmonare a piccole cellule, cancro della vescica, cancro testa-collo, cancro gastrointestinale/urogenitale e altri tipi di cancro, tranne il cancro della mammella e della prostata.

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier del tempo di comparsa del primo SRE nel corso dello studio



Dmab = Denosumab 120 mg Q4W

AZ = Acido zoledronico 4 mg Q4W

N = Numero di soggetti randomizzati

* = Statisticamente significativo per superiorità; ** = Statisticamente significativo per non inferiorità

Progressione della malattia e sopravvivenza globale con metastasi ossee da tumori solidi

La progressione di malattia è risultata simile tra denosumab e acido zoledronico in tutti e tre gli studi e nell'analisi pre-specificata combinata di tutti e tre gli studi.

Negli studi 1, 2 e 3, la sopravvivenza globale tra denosumab e acido zoledronico è stata bilanciata nei pazienti affetti da tumori in stadio avanzato con interessamento osseo: pazienti con cancro della

mammella (hazard ratio e IC al 95%: 0,95 [0,81- 1,11]), pazienti con cancro della prostata (hazard ratio e IC al 95%: 1,03 [0,91- 1,17]) e pazienti con altri tumori solidi o mieloma multiplo (hazard ratio e IC al 95%: 0,95 [0,83- 1,08]). In un'analisi post-hoc dello studio 2 (pazienti con altri tumori solidi o mieloma multiplo) è stata esaminata la sopravvivenza globale per i tre tipi di tumore utilizzati per la stratificazione (carcinoma polmonare non a piccole cellule, mieloma multiplo e altro). La sopravvivenza globale è risultata maggiore per denosumab nel carcinoma polmonare non a piccole cellule (hazard ratio [IC al 95%] di 0,79 [0,65- 0,95]; n = 702), maggiore per l'acido zoledronico nel mieloma multiplo (hazard ratio [IC al 95%] di 2,26 [1,13- 4,50]; n = 180) e simile per denosumab e acido zoledronico negli altri tipi di tumore (hazard ratio [IC al 95%] di 1,08 [0,90- 1,30]; n = 894). In questo studio non sono stati verificati i fattori prognostici e i trattamenti antineoplastici. In un'analisi pre-specificata combinata degli studi 1, 2 e 3, la sopravvivenza globale è risultata simile tra denosumab e acido zoledronico (hazard ratio e IC al 95%: 0,99 [0,91- 1,07]).

Effetti sul dolore

Il tempo di miglioramento del dolore (per es. riduzione ≥ 2 punti rispetto al basale, nel punteggio del dolore con peggiore intensità del questionario BPI-SF) è risultato simile per denosumab e acido zoledronico in ogni studio e nelle analisi integrate. In un'analisi post-hoc dell'insieme di dati combinato, il tempo mediano di peggioramento del dolore (> 4 punti nel punteggio del dolore con peggiore intensità) in pazienti con dolore lieve o assente al basale è stato ritardato per denosumab rispetto all'acido zoledronico (198 vs. 143 giorni) ($p = 0,0002$).

Efficacia clinica in pazienti con mieloma multiplo

Denosumab è stato valutato in uno studio internazionale, randomizzato (1:1), in doppio cieco, con controllo attivo che confrontava denosumab con acido zoledronico in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi, studio 4.

In questo studio, 1 718 pazienti con mieloma multiplo, con almeno una lesione ossea, sono stati randomizzati a ricevere 120 mg di denosumab per via sottocutanea ogni 4 settimane (Q4W) o 4 mg di acido zoledronico per via endovenosa (e.v.) ogni 4 settimane (con dose aggiustata per la funzionalità renale). La misura dell'outcome primario era la dimostrazione di non inferiorità del tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico correlato (SRE) rispetto all'acido zoledronico. Le misure di outcome secondari includevano la superiorità al tempo di insorgenza del primo SRE, la superiorità sull'insorgenza del primo e successivo SRE e la sopravvivenza globale. Un SRE è stato definito come uno dei seguenti: frattura patologica (vertebrale o non vertebrale), radioterapia all'osso (compreso l'uso di radioisotopi), chirurgia per l'osso o compressione del midollo spinale.

Tra tutti e due i bracci di studio, il 54,5% dei pazienti si è sottoposto a trapianto autologo di PBSC, nel 95,8% dei pazienti si è utilizzato/programmato l'impiego di un nuovo agente anti-mieloma (le nuove terapie includono bortezomib, lenalidomide o talidomide) nella terapia di prima linea e il 60,7% dei pazienti aveva un precedente SRE. Il numero di pazienti in entrambi i bracci di studio con stadio ISS I, stadio II e stadio III alla diagnosi era 32,4%, 38,2% e 29,3%, rispettivamente.

Il numero mediano di dosi somministrate era 16 per denosumab e 15 per acido zoledronico.

I risultati di efficacia dello studio 4 sono presentati nella figura 2 e nella tabella 3.

Figura 2: Diagramma di Kaplan-Meier per il tempo di insorgenza del primo SRE nei pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi

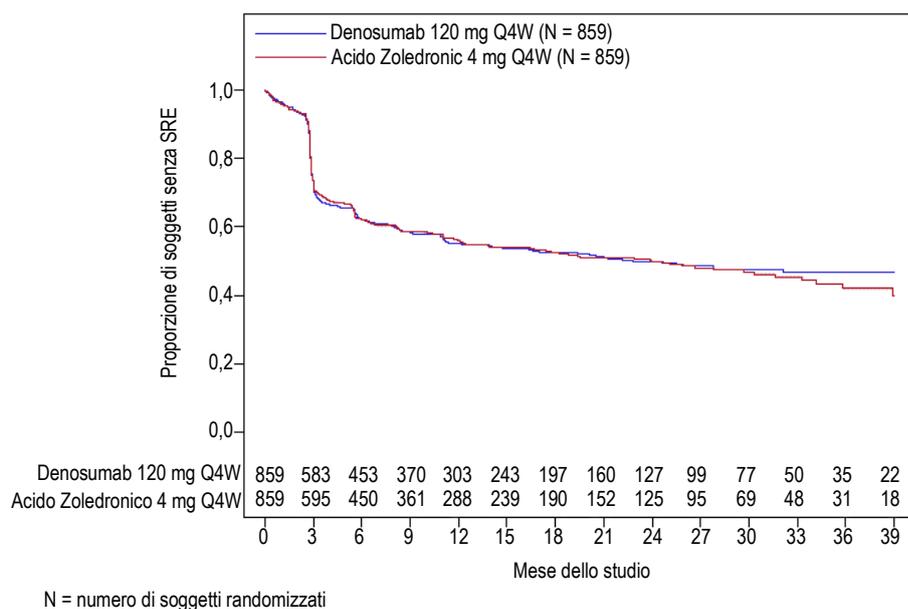


Tabella 3: Risultati dell'efficacia di denosumab rispetto all'acido zoledronico in pazienti con mieloma multiplo di nuova diagnosi

	Denosumab (N = 859)	Acido Zoledronico (N = 859)
Primo SRE		
Numero di pazienti che hanno avuto SREs (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Tempo mediano allo SRE (mesi)	22,8 (14,7, NS)	23,98 (16,56-33,31)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,98 (0,85-1,14)	
Primo e successivo SRE		
Numero medio di eventi/pazienti	0,66	0,66
Rapporto di frequenza (IC al 95%)	1,01 (0,89-1,15)	
Tasso di morbilità scheletrica per anno	0,61	0,62
Primo SRE o HCM		
Tempo mediano (mesi)	22,14 (14,26-NS)	21,32 (13,86-29,7)
Hazard ratio (IC al 95%)	0,98 (0,85-1,12)	
Prima radiazione all'osso		
Hazard ratio (IC al 95%)	0,78 (0,53-1,14)	
Sopravvivenza globale		
Hazard ratio (IC al 95%)	0,90 (0,70-1,16)	

NS = non stimabile

HCM = ipercalcemia maligna

Efficacia e sicurezza clinica negli adulti e negli adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso

La sicurezza e l'efficacia di denosumab sono state studiate in due studi clinici di fase II in aperto, a braccio singolo (studi 5 e 6) nei quali sono stati arruolati 554 pazienti con tumore a cellule giganti

dell'osso che era o non resecabile o per i quali la chirurgia avrebbe costituito severa morbilità. I pazienti hanno ricevuto 120 mg di denosumab per via sottocutanea ogni 4 settimane con una dose di carico di 120 mg ai giorni 8 e 15. I pazienti che hanno interrotto il trattamento con denosumab sono poi entrati nella fase di follow-up per la sicurezza per un minimo di 60 mesi. Per i soggetti che inizialmente hanno mostrato una risposta a denosumab era consentito ripetere il trattamento con denosumab durante il follow-up per la sicurezza (per esempio nel caso di malattia ricorrente).

Lo studio 5 ha arruolato 37 pazienti adulti con tumore a cellule giganti dell'osso non resecabile confermato istologicamente o tumore a cellule giganti dell'osso ricorrente. La misura dell'outcome principale nello studio era il tasso di risposta, definito come almeno un'eliminazione del 90% delle cellule giganti rispetto al basale (o eliminazione completa delle cellule giganti nei casi in cui esse rappresentino < 5% delle cellule tumorali) oppure un'assenza di progressione della lesione target sulla base di referti radiologici nei casi in cui non era disponibile l'istopatologia. Dei 35 pazienti inclusi nell'analisi di efficacia, l'85,7% (IC al 95%: 69,7- 95,2) ha avuto una risposta al trattamento con denosumab. Tutti i 20 pazienti (100%) sottoposti a valutazione istologica soddisfacevano i criteri di risposta. Nei restanti 15 pazienti, 10 (67%) referti radiologici hanno mostrato assenza di progressione della lesione target.

Lo studio 6 ha arruolato 535 adulti o adolescenti con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso. Di questi pazienti, 28 avevano un'età dai 12 ai 17 anni. I pazienti sono stati assegnati a una delle tre coorti: la coorte 1 includeva pazienti con malattia non resecabile chirurgicamente (per esempio lesione sacrale, spinale o lesioni multiple, comprese metastasi polmonari); la coorte 2 includeva pazienti con malattia resecabile chirurgicamente, ma per i quali la chirurgia prevista era associata a severa morbilità (per esempio resezione articolare, amputazione dell'arto o emipelvectomy); la coorte 3 includeva pazienti che avevano partecipato in precedenza allo studio 5 ed erano passati in questo studio. L'obiettivo primario era la valutazione del profilo di sicurezza di denosumab in soggetti con tumore a cellule giganti dell'osso. Le misure di outcome secondari dello studio includevano il tempo alla progressione della malattia (in base alla valutazione dello sperimentatore) per la coorte 1 e la proporzione di pazienti non sottoposti a chirurgia al mese 6 per la coorte 2.

Nella coorte 1 all'analisi finale, 28 su 260 pazienti trattati (10,8%) presentavano progressione della malattia. Nella coorte 2, 219 su 238 (92,0%; IC al 95%: 87,8%, 95,1%) pazienti valutabili trattati con denosumab non sono stati sottoposti a chirurgia al mese 6. Dei 239 soggetti nella coorte 2 nei quali la lesione target al basale o l'area in studio non era localizzata ai polmoni o al tessuto molle, un totale di 82 soggetti (34,3%) è stato in grado di evitare l'intervento chirurgico nel corso dello studio. Nel complesso, i risultati di efficacia in adolescenti con apparato scheletrico maturo erano simili a quelli osservati negli adulti.

Effetto sul dolore

Nelle coorti combinate 1 e 2 all'analisi finale, è stata riportata una riduzione clinicamente significativa del peggior dolore (cioè ≥ 2 punti di diminuzione rispetto al basale) nel 30,8% dei pazienti a rischio (cioè quelli che hanno avuto un punteggio associato al peggior dolore ≥ 2 al basale) entro 1 settimana di trattamento e \geq nel 50% alla settimana 5. Questi miglioramenti dal punto di vista del dolore sono rimasti invariati anche nelle successive valutazioni.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia Europea per i Medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con denosumab in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per la prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico in pazienti con metastasi ossee e nei sottogruppi della popolazione pediatrica sotto i 12 anni per il trattamento del tumore a cellule giganti dell'osso (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Nello studio 6, denosumab è stato valutato in un sottogruppo di 28 pazienti adolescenti (età dai 13 ai 17 anni) con tumore a cellule giganti dell'osso che avevano raggiunto la maturità scheletrica

definita come almeno un osso lungo maturo (per es. omero con disco epifisario di accrescimento chiuso) e peso corporeo ≥ 45 kg. Un soggetto adolescente con malattia non reseccabile chirurgicamente (N = 14) ha presentato ricorrenza della malattia durante il trattamento iniziale. Tredici dei 14 soggetti con malattia reseccabile chirurgicamente per i quali la chirurgia prevista era associata a severa morbidità non sono stati sottoposti a chirurgia al mese 6.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

In seguito a somministrazione sottocutanea, la biodisponibilità è stata pari al 62%.

Biotrasformazione

Denosumab è composto unicamente da aminoacidi e carboidrati come le immunoglobuline native ed è improbabile che venga eliminato tramite meccanismi del metabolismo epatico. È prevedibile che il metabolismo e l'eliminazione del farmaco seguano le vie della clearance delle immunoglobuline, ossia una degradazione in piccoli peptidi e in singoli aminoacidi.

Eliminazione

In soggetti con tumore in stadio avanzato, che hanno ricevuto dosi multiple di 120 mg ogni 4 settimane è stato osservato un accumulo di circa 2 volte nelle concentrazioni sieriche di denosumab e lo steady-state è stato raggiunto entro 6 mesi; ciò è in linea con una farmacocinetica tempo-indipendente. Nei soggetti con mieloma multiplo che hanno ricevuto 120 mg ogni 4 settimane, la mediana della concentrazione minima variava di meno dell'8% tra i mesi 6 e 12. Nei soggetti con tumore a cellule giganti dell'osso che hanno ricevuto 120 mg ogni 4 settimane con una dose di carico ai giorni 8 e 15, i livelli steady-state sono stati raggiunti entro il primo mese di trattamento. Tra le settimane 9 e 49, i livelli mediani sono variati di meno del 9%. Nei soggetti che hanno interrotto l'assunzione di 120 mg ogni 4 settimane, l'emivita media è stata di 28 giorni (range: 14 - 55 giorni).

Un'analisi farmacocinetica di popolazione non ha evidenziato variazioni clinicamente significative nell'esposizione sistemica di denosumab allo steady-state relativamente a età (18-87 anni), etnia/gruppo etnico (sono stati studiati soggetti di etnia nera, ispanica, asiatica e bianca), sesso o tipo di tumore solido o pazienti con mieloma multiplo. L'aumento di peso è stato associato a riduzioni dell'esposizione sistemica e viceversa. Le alterazioni non sono state considerate clinicamente rilevanti, in quanto gli effetti farmacodinamici basati sui marcatori del turnover osseo sono stati costanti in un ampio range di peso corporeo.

Linearità/non linearità

Denosumab ha evidenziato una farmacocinetica non lineare a diversi livelli di dose, ma per dosi di 60 mg (o 1 mg/kg) e superiori ha manifestato aumenti nell'esposizione approssimativamente proporzionali alla dose. La non linearità è dovuta probabilmente ad un meccanismo di eliminazione target mediato saturabile, importante alle basse concentrazioni.

Compromissione renale

In studi con denosumab (60 mg, n = 55 e 120 mg, n = 32) in pazienti non affetti da tumore in stadio avanzato, ma con vari gradi di funzionalità renale, inclusi pazienti in dialisi, il grado di compromissione renale non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di denosumab; non è quindi richiesto un aggiustamento della dose in caso di compromissione renale. Non è necessario il monitoraggio renale quando si riceve denosumab.

Compromissione epatica

Non è stato eseguito nessuno studio specifico sui pazienti con funzionalità epatica compromessa. In generale, gli anticorpi monoclonali non vengono eliminati tramite metabolismo epatico. È prevedibile che la farmacocinetica di denosumab non sia influenzata dalla compromissione della funzionalità epatica.

Anziani

Complessivamente non sono state osservate differenze nella sicurezza e nell'efficacia tra i pazienti geriatrici e i pazienti più giovani. Studi clinici controllati di denosumab in pazienti di età superiore a 65 anni, con neoplasie in stadio avanzato con coinvolgimento osseo, hanno dimostrato simile efficacia e sicurezza in soggetti più anziani e più giovani. Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

In adolescenti (età dai 12 ai 17 anni) con apparato scheletrico maturo con tumore a cellule giganti dell'osso che hanno ricevuto 120 mg ogni 4 settimane con una dose di carico ai giorni 8 e 15, la farmacocinetica di denosumab era simile a quella osservata nei soggetti adulti con GCTB.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Poiché l'attività biologica di denosumab negli animali è specifica dei primati non umani, per valutare le proprietà farmacodinamiche di denosumab in modelli di roditori è stato fatto ricorso a valutazioni di topi geneticamente modificati (knockout) o all'impiego di altri inibitori biologici della via RANK/RANKL, quali OPG-Fc e RANK-Fc.

In modelli murini di metastasi ossee di cancro della mammella umano, positivo e negativo ai recettori per gli estrogeni, cancro della prostata e carcinoma polmonare non a piccole cellule, l'OPG-Fc ha ridotto le lesioni osteolitiche, osteoblastiche e osteolitiche/osteoblastiche, ha ritardato la formazione di metastasi ossee *de novo* e ha ridotto la crescita tumorale dell'apparato scheletrico. In questi modelli, quando l'OPG-Fc è stato associato alla terapia ormonale (tamoxifene) o alla chemioterapia (docetaxel) si è riscontrata un'ulteriore inibizione della crescita tumorale dell'apparato scheletrico, rispettivamente, nel cancro della mammella e nel cancro della prostata o del polmone. In un modello murino di induzione del tumore della mammella, RANK-Fc ha ridotto la proliferazione indotta da ormoni nell'epitelio mammario e ha ritardato la formazione del tumore.

Non sono stati effettuati test standard per indagare la potenziale genotossicità di denosumab, in quanto tali test non sono rilevanti per questa molecola. Tuttavia, date le sue caratteristiche, è improbabile che denosumab abbia un potenziale genotossico.

La potenziale cancerogenicità di denosumab non è stata valutata in studi a lungo termine sugli animali.

In studi di tossicità con dosi singole e ripetute condotti su scimmie cynomolgus, le dosi di denosumab che risultavano in un'esposizione sistemica 2,7-15 volte superiori rispetto alla dose umana raccomandata non hanno avuto alcun impatto sulla fisiologia cardiovascolare, sulla fertilità maschile o femminile, o prodotto tossicità d'organo specifica.

In uno studio sulle scimmie cynomolgus a dosi multiple di denosumab durante il periodo equivalente al primo trimestre di gravidanza, dosi di denosumab che risultavano in un'esposizione sistemica 9 volte superiori rispetto alla dose umana raccomandata, non hanno indotto tossicità nella madre o danni per il feto in un periodo equivalente al primo trimestre; i linfonodi del feto non sono tuttavia stati esaminati.

In un altro studio sulle scimmie cynomolgus alle quali è stato somministrato denosumab durante la gravidanza, ad un'esposizione sistemica di 12 volte superiore alla dose dell'uomo, c'è stato un

aumento di natimortalità e di mortalità post-natale; una crescita anormale dell'osso con conseguente ridotta resistenza ossea, ridotta ematopoiesi e malallineamento dentale; assenza di linfonodi periferici; e ridotta crescita neonatale. Non è stato stabilito un livello di dose che possa essere negativo agli effetti riproduttivi. In seguito, a 6 mesi dopo la nascita, i cambiamenti relativi all'osso hanno dimostrato una ripresa e non c'è stato nessun effetto sull'eruzione dentale. Tuttavia, gli effetti sui linfonodi ed il malallineamento dentale persistevano, ed è stata osservata in un animale una mineralizzazione da minima a moderata in tessuti multipli (correlazione al trattamento incerta). Non c'era evidenza di danni materni prima del travaglio. Gli effetti avversi materni si sono verificati non frequentemente durante il travaglio. Lo sviluppo della ghiandola mammaria materna è stato normale.

In studi preclinici sulla qualità ossea condotti in scimmie trattate a lungo termine con denosumab, la riduzione del turnover osseo si è accompagnata ad un miglioramento della resistenza ossea e ad una normale istologia.

In topi di sesso maschile geneticamente modificati per esprimere RANKL umano (topi knock-in) e sottoposti a frattura transcorticale, denosumab ritardava la rimozione della cartilagine e il rimodellamento del callo osseo rispetto al gruppo di controllo, ma la resistenza biomeccanica non veniva negativamente influenzata.

Nel corso degli studi preclinici, nei topi knockout che non esprimevano RANK or RANKL è stata osservata assenza della lattazione dovuta all'inibizione della maturazione della ghiandola mammaria (sviluppo delle strutture lobulo-alveolari della ghiandola mammaria durante la gravidanza), nonché una compromissione della formazione dei linfonodi. I topi neonati knockout per RANK/RANKL mostravano calo ponderale, riduzione della crescita ossea, alterazione delle cartilagini di accrescimento e mancata eruzione dentale. La riduzione della crescita ossea, l'alterazione delle cartilagini di accrescimento e la compromissione dell'eruzione dentale sono state osservate anche in studi su ratti neonati a cui venivano somministrati inibitori di RANKL; tali alterazioni erano parzialmente reversibili in seguito all'interruzione della somministrazione dell'inibitore di RANKL. Primati in fase adolescenziale trattati con dosi di denosumab 2,7 e 15 volte (dosi da 10 e 50 mg/kg) presentavano anomalie delle cartilagini di accrescimento. Pertanto, il trattamento con denosumab può compromettere la crescita ossea nei bambini con cartilagini di accrescimento aperte e inibire l'eruzione dentale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido acetico*

Sodio acetato triidrato (per l'aggiustamento del pH)*

Sorbitolo (E420)

Polisorbato 20 (E432)

Acqua per preparazioni iniettabili

* Il tampone acetato si ottiene miscelando acido acetico e sodio acetato triidrato

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

42 mesi.

Una volta tolto dal frigorifero, Osenvelt può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25°C) fino a 30 giorni nella confezione originale; non ricollocarlo in frigorifero. Deve essere utilizzato entro questo periodo di 30 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Soluzione da 1,7 mL in un flaconcino di vetro di tipo 1 monouso con tappo in gomma (butilica) e sigillo in alluminio con cappuccio flip-off.

Confezioni da uno, tre o quattro flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

- Prima della somministrazione, la soluzione di Osenvelt deve essere ispezionata visivamente. Non iniettare la soluzione se contiene particelle visibili o è torbida o se presenta un'alterazione del colore.
- Non agitare.
- Per evitare problemi nel sito di iniezione, lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25°C) prima dell'iniezione e iniettare lentamente.
- Deve essere iniettato l'intero contenuto del flaconcino.
- Per la somministrazione di denosumab è raccomandato un ago di acciaio calibro 27.
- Il flaconcino non deve essere riutilizzato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1904/001

EU/1/24/1904/002

EU/1/24/1904/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 14 febbraio 2025

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
 - ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- ### **• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che una scheda promemoria paziente riguardo l'osteonecrosi della mandibola/mascella venga implementata.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Osenvelt 120 mg soluzione iniettabile
denosumab

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 120 mg di denosumab in 1,7 mL di soluzione (70 mg/mL).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: acido acetico, sodio acetato triidrato, sorbitolo (E420), polisorbato 20 (E432), acqua per preparazioni iniettabili.

Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile.

1 flaconcino monouso

3 flaconcini monouso

4 flaconcini monouso

120 mg/1,7 mL

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso sottocutaneo.

Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungheria

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/24/1904/001 1 flaconcino

EU/1/24/1904/002 3 flaconcini

EU/1/24/1904/003 4 flaconcini

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Osenvelt 120 mg soluzione iniettabile
denosumab
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

120 mg/1,7 mL

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Osenvelt 120 mg soluzione iniettabile denosumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le darà una scheda promemoria paziente che contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con Osenvelt.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Osenvelt e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Osenvelt
3. Come usare Osenvelt
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Osenvelt
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Osenvelt e a cosa serve

Osenvelt contiene denosumab, una proteina (anticorpo monoclonale) che agisce per diminuire la distruzione ossea causata dalla diffusione del tumore a livello osseo (metastasi ossee) o per il tumore a cellule giganti dell'osso.

Osenvelt è usato in adulti con tumore avanzato per prevenire gravi complicazioni causate dalle metastasi ossee (ad es. frattura, pressione sul midollo osseo o necessità di ricevere radioterapia o chirurgia).

Osenvelt è usato anche nel trattamento del tumore a cellule giganti dell'osso, che non può essere trattato chirurgicamente o dove la chirurgia non rappresenta l'opzione migliore, negli adulti e negli adolescenti le cui ossa hanno smesso di crescere.

2. Cosa deve sapere prima di usare Osenvelt

Non usi Osenvelt

- se è allergico a denosumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

L'operatore sanitario non le somministrerà Osenvelt qualora lei avesse un livello molto basso di calcio nel sangue che non è stato trattato.

L'operatore sanitario non le somministrerà Osenvelt se lei ha delle ferite non guarite da chirurgia dentale o orale.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Osenvelt.

Supplemento di calcio e vitamina D

Deve prendere supplementi di calcio e vitamina D mentre è in trattamento con Osenvelt, eccetto nel caso in cui i livelli di calcio nel sangue siano alti. Il medico ne discuterà con lei. Se il livello di calcio nel sangue è basso, il medico può decidere di darle supplementi di calcio prima di iniziare il trattamento con Osenvelt.

Bassi livelli di calcio nel sangue

Informi il medico immediatamente se durante il trattamento con Osenvelt avverte spasmi, contrazioni o crampi muscolari, e/o un intorpidimento o un formicolio alle dita delle mani e dei piedi o intorno alla bocca e/o crisi convulsive, confusione o perdita di coscienza. Potrebbe avere bassi livelli di calcio nel sangue.

Compromissione renale

Informi il medico se soffre o ha mai sofferto di gravi problemi renali, insufficienza renale o se è stato sottoposto a dialisi in quanto queste condizioni possono aumentare il rischio di avere bassi livelli di calcio nel sangue, specialmente se non assume supplementi di calcio.

Problemi alla bocca, ai denti o alla mandibola/mascella

Un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella) è stato riportato comunemente (può verificarsi fino ad 1 soggetto su 10) in pazienti che hanno ricevuto iniezioni di denosumab per condizioni correlate al tumore. L'osteonecrosi della mandibola/mascella può verificarsi anche dopo l'interruzione del trattamento.

È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella deve prendere alcune precauzioni:

- Prima di ricevere il trattamento, informi il medico/l'infermiere (operatore sanitario) se ha dei disturbi alla bocca o ai denti. Il medico deve ritardare l'inizio del trattamento se ha delle ferite in bocca non guarite a seguito di procedure dentali o chirurgia orale. Il medico può chiederle di sottoporsi ad una visita odontoiatrica prima di iniziare il trattamento con Osenvelt.
- Durante il trattamento è necessario mantenere una buona igiene orale e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se si portano protesi è necessario assicurarsi che queste siano inserite correttamente.
- Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o ha in previsione di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio estrazioni dentarie), informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con Osenvelt.
- Contatti immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca o ai denti, come dondolamento dei denti, dolore o gonfiore, o la mancata guarigione di piaghe della bocca o presenza di secrezioni, in quanto questi potrebbero essere segni di osteonecrosi della mandibola/mascella.

I pazienti che sono sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia, che stanno assumendo steroidi o medicinali anti-angiogenetici (utilizzati per il trattamento del tumore), che sono sottoposti a chirurgia dentale, che non ricevono cure dentarie di routine, che soffrono di problemi alle gengive o che sono fumatori possono avere un rischio più alto di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella.

Fratture insolite dell'osso della coscia (femore)

Alcune persone hanno sviluppato fratture insolite del femore durante il trattamento con denosumab. Contatti il medico se avverte un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine, o alla coscia.

Alti livelli di calcio nel sangue dopo la sospensione del trattamento con denosumab

Alcuni pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso hanno sviluppato alti livelli di calcio nel sangue settimane-mesi dopo l'interruzione del trattamento. Il medico la controllerà alla ricerca di segni e sintomi di alti livelli di calcio dopo che avrà interrotto l'assunzione di Osenvelt.

Bambini e adolescenti

Osenvelt non è raccomandato per bambini e adolescenti di età inferiore ai 18 anni eccetto per gli adolescenti con tumore a cellule giganti dell'osso le cui ossa hanno smesso di crescere. L'utilizzo di Osenvelt in bambini e adolescenti con altri tumori che hanno invaso le ossa non è stato studiato.

Altri medicinali e Osenvelt

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo include medicinali ottenuti senza prescrizione medica. In particolare, è importante che informi il medico se sta assumendo

- un altro medicinale contenente denosumab
- un bifosfonato

Non deve assumere Osenvelt insieme ad altri medicinali contenenti denosumab o bifosfonati.

Gravidanza e allattamento

Osenvelt non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È importante che lei comunichi al medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. L'uso di Osenvelt non è raccomandato se è in corso una gravidanza. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci mentre assumono Osenvelt e per almeno 5 mesi dopo l'interruzione del trattamento con Osenvelt.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Osenvelt o meno di 5 mesi dopo aver interrotto il trattamento con Osenvelt, per favore informi il medico.

Non è noto se Osenvelt sia escreto nel latte materno. È importante che lei informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare con latte materno. Il medico la aiuterà quindi a decidere se interrompere l'allattamento con latte materno o l'assunzione di Osenvelt, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio dell'assunzione di Osenvelt per la madre.

Se sta allattando con latte materno durante il trattamento con Osenvelt, per favore informi il medico.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Osenvelt non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Osenvelt contiene sorbitolo (E420)

Questo medicinale contiene 79,9 mg di sorbitolo per flaconcino.

Osenvelt contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose da 120 mg, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Osenvelt contiene polisorbato 20 (E432)

Questo medicinale contiene 0,17 mg di polisorbato 20 per ogni flaconcino, che equivale a 0,1 mg/mL. I polisorbati possono essere causa di reazioni allergiche. Informi il medico se ha allergie note.

3. Come usare Osenvelt

Osenvelt deve essere somministrato sotto la responsabilità di un operatore sanitario.

La dose raccomandata di Osenvelt è 120 mg somministrata una volta ogni 4 settimane, come singola iniezione sotto la pelle (sottocutanea). Osenvelt sarà iniettato nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio. Se è in trattamento per tumore a cellule giganti dell'osso, riceverà una dose addizionale 1 settimana e 2 settimane dopo la prima dose.

Non agitare.

Durante il trattamento con Osenvelt deve assumere anche supplementi di calcio e vitamina D a meno che lei non abbia un eccesso di calcio nel sangue. Il medico ne discuterà con lei.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi immediatamente il medico se durante il trattamento con Osenvelt nota la comparsa di uno qualunque di questi sintomi (possono interessare più di 1 soggetto su 10):

- spasmi, contrazioni, crampi muscolari, intorpidimento o formicolio alle dita delle mani e dei piedi o intorno alla bocca e/o crisi convulsive, confusione o perdita di coscienza. Questi segni potrebbero indicare bassi livelli di calcio nel sangue. Bassi livelli di calcio nel sangue possono anche portare ad un cambiamento nel ritmo cardiaco chiamato prolungamento del tratto QT, che è visto mediante elettrocardiogramma (ECG).

Informi immediatamente il medico e il dentista se, durante il trattamento con Osenvelt o dopo l'interruzione del trattamento con Osenvelt, nota la comparsa di uno qualunque di questi sintomi (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 10):

- dolore persistente al cavo orale e/o alla mandibola/mascella, e/o gonfiore o mancata guarigione di piaghe nella bocca o, nella mandibola/mascella, presenza di secrezioni, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella, o dondolamento di un dente in quanto questi segni potrebbero indicare una grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella (osteonecrosi).

Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 soggetto su 10):

- dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli talvolta grave,
- respiro affannoso (dispnea),
- diarrea.

Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 10):

- bassi livelli di fosfato nel sangue (ipofosfatemia),
- estrazione di un dente,
- sudorazione eccessiva,
- in pazienti con tumore avanzato: sviluppo di un'altra forma di tumore.

Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 100):

- alti livelli di calcio nel sangue (ipercalcemia) dopo l'interruzione del trattamento in pazienti con tumore a cellule giganti dell'osso,

- un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine o alla coscia (questo potrebbe essere un segnale precoce di una possibile frattura dell'osso della coscia),
- eruzione che può verificarsi sulla pelle o piaghe nella bocca (eruzioni lichenoidi da farmaci).

Effetti indesiderati rari (possono verificarsi fino ad 1 soggetto su 1 000):

- reazioni allergiche (es. respiro sibilante o difficoltà respiratorie; gonfiore del viso, labbra, lingua, gola o altre parti del corpo; eruzioni, prurito o orticaria sulla pelle). In rari casi le reazioni allergiche possono essere gravi.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- informi il medico se manifesta dolore all'orecchio, perdite dall'orecchio, e/o un'infezione dell'orecchio. Questi potrebbero essere segni di danno all'osso dell'orecchio.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Osenvelt

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta dopo EXP e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Il flaconcino può essere lasciato fuori dal frigorifero in modo tale da raggiungere la temperatura ambiente (fino a 25°C) prima dell'iniezione. Questo renderà l'iniezione più confortevole. Una volta che il flaconcino ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25°C), non deve essere rimesso in frigorifero e deve essere utilizzato entro 30 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Osenvelt

- Il principio attivo è denosumab. Ogni flaconcino contiene 120 mg in 1,7 mL di soluzione (corrispondenti a 70 mg/mL).
- Gli altri componenti sono acido acetico, sodio acetato triidrato, sorbitolo (E420), polisorbato 20 (E432) e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Osenvelt e contenuto della confezione

Osenvelt è una soluzione iniettabile (iniettabile).

Osenvelt è una soluzione limpida, da incolore a giallo pallido.

Ogni confezione contiene uno, tre o quattro flaconcini monouso.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Ungheria

Produttore

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

Produttore

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

contact_fi@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
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

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
contact_se@celltrionhc.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

- Prima della somministrazione, la soluzione di Osenvelt deve essere ispezionata visivamente. Non iniettare la soluzione se contiene particelle visibili o è torbida o se presenta un’alterazione del colore.
- Non agitare.
- Per evitare disagio nel sito di iniezione, lasciare che il flaconcino raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25°C) prima dell’iniezione e iniettare lentamente.
- Deve essere iniettato l’intero contenuto del flaconcino.
- Per la somministrazione di denosumab è raccomandato un ago di acciaio calibro 27.
- Il flaconcino non deve essere riutilizzato.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.