

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Osenvelt 120 mg roztwór do wstrzykiwań

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (70 mg/ml).

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym z linii komórkowej ssaków (komórek jajnika chomika chińskiego) za pomocą technologii rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1,7 ml roztworu zawiera 79,9 mg sorbitolu (E420), co odpowiada 47 mg/ml i 0,17 mg polisorbatu 20 (E432), co odpowiada 0,1 mg/ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań).

Klarowny roztwór, bezbarwny do jasnożółtego o pH równym 5,2.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości (patrz punkt 5.1).

Leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie.

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Podawanie denosumabu powinno być wykonywane pod nadzorem fachowego pracownika ochrony zdrowia.

#### Dawkowanie

Wszyscy pacjenci muszą otrzymywać co najmniej 500 mg wapnia i 400 j.m. witaminy D na dobę, jeśli nie występuje u nich hiperkalcemia (patrz punkt 4.4).

Pacjenci leczeni denosumabem powinni otrzymać ulotkę dla pacjenta oraz kartę przypominającą.

*Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości*

Zalecana dawka wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię.

*Guz olbrzymiokomórkowy kości*

Zalecana dawka denosumabu wynosi 120 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 4 tygodnie w udo, brzuch lub ramię. W 8. i 15. dniu pierwszego miesiąca leczenia podaje się dodatkowe dawki wynoszące 120 mg.

Pacjenci uczestniczący w II fazie badania klinicznego, po przebytej całkowitej resekcji guza olbrzymiokomórkowego kości, byli leczeni przez dodatkowe 6 miesięcy po operacji, zgodnie z protokołem badania.

Pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości należy regularnie badać, aby upewnić się, że wciąż odnoszą oni korzyści z leczenia. U pacjentów przyjmujących denosumab nie oceniono skutku przerwania lub zaprzestania leczenia, jednakże ograniczone dane dotyczące tych pacjentów nie wskazują na możliwość wystąpienia efektu z „odbicia” po zakończeniu leczenia.

*Zaburzenia czynności nerek*

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.4 dotyczący zaleceń kontrolowania stężenia wapnia, 4.8 i 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania denosumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

*Pacjenci w podeszłym wieku (wiek  $\geq 65$  lat)*

Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

*Dzieci i młodzież*

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania denosumabu u dzieci (w wieku  $< 18$  lat) nie zostały ustalone, z wyjątkiem młodzieży (w wieku 12-17 lat) z dojrzałym układem kostnym, u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości.

Nie zaleca się stosowania produktu Osenvelt u dzieci (w wieku  $< 18$  lat), z wyjątkiem młodzieży (w wieku 12-17 lat) z dojrzałym układem kostnym, u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości (patrz punkt 4.4).

Leczenie młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u której występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u której zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie: dawkowanie jest takie samo jak dla pacjentów dorosłych.

Zahamowanie RANK/ligand RANK (RANKL) w badaniach na zwierzętach było związane z zahamowaniem wzrostu kości i brakiem wyrzynania się zębów. Zmiany te były częściowo odwracalne po ustaniu hamowania RANKL (patrz punkt 5.3).

#### Sposób podawania

Do podawania podskórnego.

Instrukcja dotycząca stosowania, postępowania z lekiem i jego usuwania, patrz punkt 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ciężka, nieleczone hipokalcemia (patrz punkt 4.4).

Niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

##### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

##### Suplementacja wapnia i witaminy D

U wszystkich pacjentów konieczna jest suplementacja wapnia i witaminy D, chyba, że występuje hiperkalcemia (patrz punkt 4.2).

##### Hipokalcemia

Przed rozpoczęciem leczenia denosumabem konieczne jest skorygowanie istniejącej hipokalcemii. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia denosumabem. Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić (i) przed podaniem pierwszej dawki denosumabu, (ii) w okresie 2 tygodni po podaniu pierwszej dawki, (iii) jeśli wystąpią objawy wskazujące na hipokalcemię (objawy - patrz punkt 4.8). Dodatkową kontrolę stężenia wapnia należy rozważyć także podczas leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii lub jeżeli wymaga tego stan pacjenta.

Pacjentów należy zachęcać do zgłaszania objawów wskazujących na hipokalcemię. Jeżeli hipokalcemia wystąpi w trakcie leczenia denosumabem, konieczne może być zastosowanie dodatkowej suplementacji wapnia i dodatkowego monitorowania.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem) (patrz punkt 4.8); większość przypadków występowała w okresie pierwszych tygodni leczenia, lecz mogą one wystąpić także w późniejszym czasie.

##### Zaburzenia czynności nerek

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub otrzymujący dializoterapię są narażeni na większe ryzyko rozwoju hipokalcemii. Ryzyko wystąpienia hipokalcemii i towarzyszącego jej zwiększenia stężenia hormonu przytarczyc jest tym większe, im wyższy jest stopień nasilenia zaburzeń czynności nerek. Regularne kontrolowanie stężenia wapnia w tej grupie pacjentów jest szczególnie ważne.

##### Martwica kości szczęki (ONJ)

U pacjentów otrzymujących denosumab odnotowano często przypadki martwicy kości szczęki (ang. osteonecrosis of the jaw, ONJ) (patrz punkt 4.8).

Rozpoczęcie leczenia lub rozpoczęcie nowego cyklu leczenia powinno zostać odroczone u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi uszkodzeniami tkanek miękkich w jamie ustnej. Przed rozpoczęciem leczenia denosumabem zaleca się przeprowadzenie badania stomatologicznego i przeprowadzenie stomatologicznych zabiegów zapobiegawczych oraz indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.

Następujące czynniki ryzyka powinny zostać uwzględnione w trakcie oceny ryzyka wystąpienia ONJ u pacjenta:

- siła działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (większe ryzyko w przypadku silniejszych substancji), droga podania (większe ryzyko dla podania pozajelitowego) oraz skumulowana dawka leków stosowanych w terapii antyresorpcyjnej;

- rak, choroby współistniejące (np. niedokrwistość, zaburzenia krzepnięcia, zakażenie), palenie tytoniu;
- terapie towarzyszące: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi;
- nieodpowiednia higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, niewłaściwie dopasowane protezy dentystyczne, uprzednio występująca choroba zębów, inwazyjne zabiegi stomatologiczne (np. ekstrakcje zębów).

Podczas leczenia denosumabem wszyscy pacjenci powinni dbać o właściwą higienę jamy ustnej, mieć zapewnioną rutynową opiekę stomatologa oraz niezwłocznie zgłaszać wszelkie objawy występujące w obrębie jamy ustnej, w tym ruchomość zębów, ból lub obrzęk albo niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące. W trakcie leczenia inwazyjne zabiegi stomatologiczne powinny być wykonywane wyłącznie po dokładnym rozważeniu i powinno unikać się ich wykonywania w bliskim okresie do podania denosumabu.

Plan leczenia pacjentów, u których wystąpi ONJ, powinien zostać ustalony w ścisłej współpracy pomiędzy lekarzem prowadzącym i stomatologiem lub chirurgiem szczękowym z doświadczeniem w zakresie ONJ. Należy rozważyć tymczasowe przerwanie stosowania denosumabu do czasu wyleczenia i, jeśli to możliwe, ograniczenia czynników ryzyka.

#### Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego

Podczas stosowania denosumabu zgłaszano martwicę kości przewodu słuchowego zewnętrznego. Możliwe czynniki ryzyka martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego obejmują stosowanie kortykosteroidów oraz chemioterapii i (lub) miejscowe czynniki ryzyka, takie jak zakażenie lub uraz. Możliwość wystąpienia martwicy kości przewodu słuchowego zewnętrznego należy rozważyć u pacjentów przyjmujących denosumab, u których występują objawy ze strony uszu, w tym przewlekłe zakażenia ucha.

#### Atypowe złamania kości udowej

U pacjentów otrzymujących denosumab zgłaszano atypowe złamania kości udowej (patrz punkt 4.8). Atypowe złamania kości udowej mogą wystąpić w związku z niewielkim urazem okolicy podkrętarzowej i trzonu kości udowej lub bez związku z urazem. Złamania te mają charakterystyczny obraz radiograficzny. Atypowe złamania kości udowej zgłaszano również u pacjentów z niektórymi chorobami współistniejącymi (np. niedobór witaminy D, reumatoidalne zapalenie stawów, hipofosfatazja) i u pacjentów stosujących niektóre produkty lecznicze (np. bisfosfoniany, glikokortykosteroidy, inhibitory pompy protonowej). Takie zdarzenia występowały także bez związku z terapią antyresorpcyjną. Podobne złamania, zgłaszane w związku ze stosowaniem bisfosfonianów są często obustronne; dlatego u pacjentów leczonych denosumabem, którzy doznali złamania trzonu kości udowej, powinna zostać oceniona druga kość udowa. U pacjentów leczonych denosumabem, u których podejrzewa się wystąpienie atypowego złamania kości udowej, należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu określenia stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta. Podczas leczenia denosumabem wskazane jest, aby pacjenci byli poinformowani o potrzebie zgłaszania wystąpienia nowego lub nietypowego bólu uda, biodra lub pachwiny. U pacjentów, u których występują takie objawy, powinno się przeprowadzić badanie w kierunku niekompletnego złamania kości udowej.

#### Hiperkalcemia po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości i u pacjentów z układem kostnym w fazie wzrostu

W okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy po zakończeniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych denosumabem zgłaszano klinicznie istotną hiperkalcemię wymagającą hospitalizacji i powikłaną ostrym uszkodzeniem nerek.

Po zakończeniu terapii należy monitorować pacjentów pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych hiperkalcemii, rozważyć wykonywanie okresowych badań stężenia wapnia w surowicy oraz ponownie ocenić potrzebę suplementacji wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.8).

Nie zaleca się stosowania denosumabu u pacjentów z układem kostnym w fazie wzrostu (patrz punkt 4.2). W tej grupie pacjentów zgłaszano również klinicznie istotną hiperkalcemię w okresie od kilku tygodni do kilku miesięcy po przerwaniu terapii.

#### Inne

Pacjenci leczeni denosumabem nie powinni być równocześnie leczeni innymi produktami leczniczymi zawierającymi denosumab (z powodu osteoporozy).

Pacjenci leczeni denosumabem nie powinni być równocześnie leczeni bisfosfonianami.

Uzłśliwienie guza olbrzymiokomórkowego kości lub progresja do choroby przerzutowej jest zdarzeniem występującym niezbyt często i znanym ryzykiem u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości. Pacjentów należy obserwować w kierunku radiologicznych oznak nowotworu złośliwego oraz nowego ogniska rozrzedzenia struktury kostnej lub osteolizy. Dostępne dane kliniczne nie wskazują na istnienie zwiększonego ryzyka złośliwienia u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości leczonych denosumabem.

#### Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera 79,9 mg sorbitolu w każdej fiolce, co odpowiada 47 mg/mL. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających sorbitol (lub fruktozę) oraz pokarmu zawierającego sorbitol (lub fruktozę).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 120 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy zawiera 0,17 mg polisorbatu 20 w każdej fiolce, co odpowiada 0,1 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

W badaniach klinicznych denosumab był podawany równocześnie ze standardowymi terapiami przeciwnowotworowymi oraz pacjentom przyjmującym wcześniej bisfosfoniany. Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian w minimalnym stężeniu w surowicy oraz we właściwościach farmakodynamicznych denosumabu (stężenie N-telopeptydu w moczu skorygowane o stężenie kreatyniny, uNTX/Cr) podawanego w skojarzeniu z chemioterapią i (lub) hormonoterapią lub po wcześniejszej ekspozycji na bisfosfoniany podawane dożylnie.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania denosumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Denosumab nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym niestosujących metod antykoncepcyjnych. Kobietom należy doradzić, aby nie zachodziły w ciążę podczas leczenia denosumabem oraz w okresie przynajmniej 5 miesięcy od jego zakończenia. Wpływ denosumabu będzie większy w drugim i trzecim trymestrze ciąży, ponieważ przeciwciała monoklonalne są transportowane przez łożysko w sposób liniowy w miarę rozwoju ciąży; największa ich ilość jest przenoszona w trzecim trymestrze.

## Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy denosumab przenika do mleka kobiecego. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Badania prowadzone na myszach z usuniętym genem RANKL sugerują, że brak RANKL podczas ciąży może zaburzać dojrzewanie gruczołów sutkowych, prowadząc do poporodowych zaburzeń laktacji (patrz punkt 5.3). Decyzja o ewentualnym powstrzymaniu się od karmienia piersią lub leczenia denosumabem musi być podjęta na podstawie oceny korzyści z karmienia piersią dla noworodka/niemowlęcia oraz korzyści z leczenia dla kobiety.

## Płodność

Brak danych dotyczących wpływu denosumabu na płodność ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Denosumab nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **4.8 Działania niepożądane**

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa jest spójny we wszystkich zatwierdzonych wskazaniach do stosowania denosumabu.

Po podaniu denosumabu bardzo często odnotowywano hipokalcemię, przede wszystkim w ciągu pierwszych 2 tygodni. Hipokalcemia może być ciężka i objawowa (patrz punkt 4.8 - omówienie wybranych działań niepożądanych). Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy było na ogół odpowiednio wyrównywane przez suplementację wapnia i witaminy D. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi denosumabu są bóle mięśniowo-szkieletowe. U pacjentów otrzymujących denosumab odnotowano często przypadki martwicy kości szczęki (patrz punkty 4.4 oraz 4.8 – opis wybranych działań niepożądanych).

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane obserwowane w czterech badaniach klinicznych III fazy, dwóch badaniach klinicznych II fazy i po wprowadzeniu produktu do obrotu klasyfikowano w oparciu o częstość występowania (patrz Tabela 1): bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ) i częstość nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania i układów narządowych działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

**Tabela 1 Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, szpiczakiem plazmocytowym lub z guzem olbrzymiokomórkowym kości**

| Klasyfikacja układów i narządów wg MedDRA                         | Częstość występowania | Działanie niepożądane                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym cysty i polipy) | Często                | Nowy nowotwór pierwotny <sup>1</sup>                                                           |
| Zaburzenia układu immunologicznego                                | Rzadko                | Nadwrażliwość na lek <sup>1</sup>                                                              |
|                                                                   | Rzadko                | Reakcja anafilaktyczna <sup>1</sup>                                                            |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                               | Bardzo często         | Hipokalcemia <sup>1,2</sup>                                                                    |
|                                                                   | Często                | Hipofosfatemia                                                                                 |
|                                                                   | Niezbyt często        | Hiperkalcemia po przerwaniu terapii u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości <sup>3</sup> |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia    | Bardzo często         | Duszność                                                                                       |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                        | Bardzo często         | Biegunka                                                                                       |
|                                                                   | Często                | Ekstrakcja zęba                                                                                |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                              | Często                | Nadmierna potliwość                                                                            |
|                                                                   | Niezbyt często        | Liszajowate osutki polekowe <sup>1</sup>                                                       |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej                 | Bardzo często         | Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>1</sup>                                                         |
|                                                                   | Często                | Martwica kości szczęki <sup>1</sup>                                                            |
|                                                                   | Niezbyt często        | Atypowe złamania kości udowej <sup>1</sup>                                                     |
|                                                                   | Nieznana              | Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego <sup>3,4</sup>                                 |

<sup>1</sup> Patrz punkt Omówienie wybranych działań niepożądanych

<sup>2</sup> Patrz punkt Inne szczególne populacje pacjentów

<sup>3</sup> Patrz punkt 4.4

<sup>4</sup> Efekt klasy terapeutycznej

#### Omówienie wybranych działań niepożądanych

##### *Hipokalcemia*

W badaniach klinicznych, dotyczących profilaktyki zdarzeń związanych z układem kostnym, odnotowano częstsze występowanie hipokalcemii wśród pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy.

Hipokalcemia występowała najczęściej w badaniu fazy III u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Występowanie hipokalcemii zgłoszono u 16,9% pacjentów leczonych denosumabem i u 12,4% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia wystąpiło u 1,4% pacjentów leczonych denosumabem i u 0,6% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,4% pacjentów leczonych denosumabem i u 0,1% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

W trzech badaniach klinicznych fazy III kontrolowanych aktywnym leczeniem, u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, hipokalcemię zaobserwowano u 9,6% pacjentów leczonych denosumabem i u 5,0% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym.

Zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy 3. stopnia obserwowano u 2,5% pacjentów leczonych denosumabem oraz u 1,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Zmniejszenie stężenia

wapnia w surowicy 4. stopnia wystąpiło u 0,6% pacjentów leczonych denosumabem i u 0,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (patrz punkt 4.4).

W dwóch jednoramiennych badaniach fazy II z udziałem pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości hipokalcemia wystąpiła u 5,7% pacjentów. Żadne z działań niepożądanych nie zostało uznane za ciężkie.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie ciężkiej, objawowej hipokalcemii (w tym przypadków zakończonych zgonem); większość przypadków obserwowano w pierwszych tygodniach leczenia. Do klinicznych objawów ciężkiej objawowej hipokalcemii należą: wydłużenie odcinka QT, tężyczka, drgawki i zaburzenia świadomości (w tym śpiączka) (patrz punkt 4.4). Do objawów hipokalcemii obserwowanych podczas badań klinicznych należały parestezje lub sztywność mięśni, drżenia, kurcze i skurcze mięśni.

#### *Martwica kości szczęki (ONJ)*

W badaniach klinicznych częstość występowania ONJ była wyższa przy dłuższej ekspozycji na produkt; ONJ była również diagnozowana po zakończeniu leczenia denosumabem z większością przypadków występujących w ciągu 5 miesięcy od podania ostatniej dawki. Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z ONJ lub zapaleniem kości i szpiku w obrębie szczęki w wywiadzie, aktywną chorobą zębów lub szczęki wymagającą zabiegu chirurgicznego, pacjentów po przebytym zabiegu chirurgicznym zębów lub jamy ustnej, u których nie doszło jeszcze do wygojenia ran i pacjentów, u których planowany jest inwazyjny zabieg stomatologiczny.

W badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki zdarzeń związanych z układem kostnym odnotowano częstsze występowanie martwicy kości szczęki wśród pacjentów leczonych denosumabem w porównaniu z pacjentami otrzymującymi kwas zoledronowy. Martwica kości szczęki występowała najczęściej w badaniu fazy III u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. W fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby w tym badaniu martwicę kości szczęki potwierdzono u 5,9% pacjentów leczonych denosumabem (mediana czasu stosowania 19,4 miesiąca; zakres od 1 do 52) i u 3,2% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. W momencie ukończenia fazy leczenia metodą podwójnie ślepej próby w tym badaniu częstość występowania przypadków potwierdzonej martwicy kości szczęki skorygowana względem pacjento-lat obserwacji w grupie leczonej denosumabem (mediana czasu stosowania 19,4 miesiąca; zakres od 1 do 52) wyniosła 2,0 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 5,0 w drugim roku, a następnie 4,5. Mediana czasu do wystąpienia martwicy kości szczęki wyniosła 18,7 miesiąca (zakres: 1 - 44).

W podstawowym etapie leczenia w trzech badaniach klinicznych fazy III, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, wystąpienie ONJ potwierdzono u 1,8% pacjentów leczonych denosumabem (mediana czasu ekspozycji wyniosła 12,0 miesięcy; zakres: 0,1 – 40,5) i u 1,3% pacjentów leczonych kwasem zoledronowym. Charakterystyka kliniczna obserwowanych przypadków była zbliżona dla obu grup badanych. Wśród pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem ONJ większość (81% w obu grupach pacjentów) przeszła ekstrakcję zęba, nie zachowywała odpowiedniej higieny jamy ustnej i (lub) stosowała aparaty nazębne. Większość pacjentów otrzymywała w danym momencie lub wcześniej chemioterapię.

Badania z udziałem pacjentów z rakiem piersi lub rakiem gruczołu krokowego obejmowały fazę wydłużenia leczenia denosumabem (mediana całkowitej ekspozycji wyniosła 14,9 miesiąca; zakres: 0,1 – 67,2). Podczas fazy wydłużenia leczenia, ONJ potwierdzono u 6,9% pacjentów z rakiem piersi i rakiem gruczołu krokowego.

Skorygowana o pacjento-lata całkowita częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 3,7 w drugim roku leczenia, a następnie 4,6. Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 20,6 miesiąca (zakres: 4 – 53).

Nierandomizowane, retrospektywne badanie obserwacyjne z udziałem 2877 pacjentów z rakiem leczonym denosumabem lub kwasem zoledronowym, prowadzone na terenie Szwecji, Danii

i Norwegii, wykazało, że w ciągu 5 lat odsetek zachorowań na potwierdzoną medycznie ONJ wyniósł 5,7% [95% CI: 4,4; 7,3; mediana okresu obserwacji 20 miesięcy (zakres 0,2–60)] w kohorcie pacjentów otrzymujących denosumab i 1,4% [95% CI: 0,8; 2,3; mediana okresu obserwacji 13 miesięcy (zakres 0,1–60)] w osobnej kohorcie pacjentów otrzymujących kwas zoledronowy. Odsetek zachorowań na ONJ w ciągu pięciu lat u pacjentów, którzy przeszli z kwasu zoledronowego na denosumab, wyniósł 6,6% [95% CI: 4,2; 10,0; mediana okresu obserwacji 13 miesięcy (zakres 0,2–60)].

W badaniu klinicznym fazy III u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (populacja pacjentów, dla których denosumab nie jest wskazany), przy dłuższej ekspozycji na leczenie trwającej do 7 lat skorygowana o pacjento-lata częstość występowania potwierdzonej ONJ wyniosła 1,1 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 3,0 w drugim roku leczenia, a w następnych latach 7,1.

W długoterminowym otwartym badaniu klinicznym fazy II u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości (badanie 6, patrz punkt 5.1) ONJ potwierdzono u 6,8% pacjentów, w tym jednego pacjenta należącego do grupy młodzieży (mediana dawek: 34; zakres 4 – 116). Po zakończeniu badania mediana czasu trwania badania, wraz z fazą kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa stosowania, wyniosła 60,9 miesiąca (zakres: 0 – 112,6). Częstość występowania potwierdzonej ONJ skorygowana o pacjento-lata wyniosła ogółem 1,5 na 100 pacjento-lat (0,2 na 100 pacjento-lat w pierwszym roku leczenia, 1,5 w drugim roku leczenia, 1,8 w trzecim roku leczenia, 2,1 w czwartym roku leczenia, 1,4 w piątym roku leczenia, a następnie 2,2). Mediana czasu do wystąpienia ONJ wyniosła 41 miesięcy (zakres: 11 – 96).

Badanie 7 przeprowadzono w celu kontroli pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości, których leczono w badaniu 6, przez kolejne 5 lat lub dłużej. ONJ zgłoszono u 6 (11,8%) spośród 51 pacjentów poddanych ekspozycji przy medianie łącznie 42 dawek denosumabu. Trzy z tych przypadków ONJ zostały potwierdzone medycznie.

#### *Reakcje nadwrażliwości związane z lekiem*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszane były przypadki nadwrażliwości, w tym rzadkie reakcje anafilaktyczne, u pacjentów przyjmujących denosumab.

#### *Atypowe złamania kości udowej*

W ogólnym programie badań klinicznych, u pacjentów leczonych denosumab niezbyt często zgłaszano atypowe złamania kości udowej, a ryzyko zwiększało się wraz ze wzrostem czasu trwania leczenia. Zdarzenia występowały w czasie leczenia i do 9 miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.4).

W programie badań klinicznych dotyczącym guza olbrzymiokomórkowego kości, u pacjentów leczonych produktem denosumab często zgłaszano atypowe złamania kości udowej. W badaniu 6 częstość występowania potwierdzonych atypowych złamań kości udowej u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości wyniosła 0,95% (5/526). W kontrolnym badaniu 7 częstość występowania potwierdzonych atypowych złamań kości udowej u pacjentów poddanych ekspozycji na denosumab wyniosła 3,9% (2/51).

#### *Ból mięśniowo-szkieletowy*

W okresie po wprowadzeniu do obrotu u pacjentów przyjmujących denosumab obserwowano występowanie bólu mięśniowo-szkieletowego, w tym przypadków bólu o bardzo dużym nasileniu. W badaniach klinicznych ból mięśniowo-szkieletowy obserwowano bardzo często zarówno w grupie przyjmującej denosumab, jak i w grupie leczonej kwasem zoledronowym. Ból mięśniowo-szkieletowy prowadzący do przerwania terapii badaniem lekiem występował niezbyt często.

#### *Nowe pierwotne nowotwory złośliwe*

W fazach leczenia pierwotnego w warunkach podwójnie ślepej próby, w ramach czterech badań klinicznych III fazy z grupami kontrolnymi otrzymującymi substancję czynną, prowadzonych z udziałem pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi kości, nowe pierwotne nowotwory

złośliwe stwierdzono u 54 z 3 691 (1,5%) pacjentów leczonych denosumabem (mediana czasu ekspozycji — 13,8 miesiąca; zakres — 1,0–51,7) i 33 z 3 688 (0,9%) pacjentów leczonych kwasem zoledronowym (mediana czasu ekspozycji — 12,9 miesiąca; zakres — 1,0–50,8).

Częstość skumulowana na koniec pierwszego roku leczenia wyniosła 1,1% w przypadku denosumabu i 0,6% w przypadku kwasu zoledronowego.

Nie stwierdzono żadnej szczególnej prawidłowości w zakresie poszczególnych nowotworów czy grup nowotworów, która byłaby zależna od stosowanej substancji czynnej.

U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości częstość występowania nowego nowotworu, w tym nowotworów kości i nowotworów nieobejmujących kości, w badaniu 6 wyniosła 3,8% (20/526). W kontrolnym badaniu 7 częstość występowania nowotworów u pacjentów poddanych ekspozycji na denosumab wyniosła 11,8% (6/51).

#### *Liszajowate osutki polekowe*

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie liszajowatych osutek polekowych (np. reakcje przypominające liszaj płaski).

#### Dzieci i młodzież

Denosumab badano w otwartym badaniu z udziałem 28 pacjentów z dojrzałym układem kostnym, u których występował guz olbrzymiokomórkowy kości. Na podstawie dostępnych ograniczonych danych można stwierdzić, że profil działań niepożądanych jest zbliżony do obserwowanego u pacjentów dorosłych.

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano występowanie istotnej klinicznie hiperkalcemii po przerwaniu terapii u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.4).

#### Inne szczególne populacje pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, ale z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) lub u pacjentów dializowanych występowało większe ryzyko wystąpienia hipokalcemii w przypadku braku suplementacji wapnia. Ryzyko rozwoju hipokalcemii podczas leczenia denosumabem jest tym większe, im wyższy jest stopień zaburzeń czynności nerek. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentów bez nowotworów w stadium zaawansowanym, u 19% pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) oraz u 63% pacjentów dializowanych wystąpiła hipokalcemia pomimo suplementacji wapnia. Całkowita częstość występowania klinicznie istotnej hipokalcemii wyniosła 9%.

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub pacjentów dializowanych przyjmujących denosumab obserwowano również zwiększenie stężenia hormonu przytarczyc. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek szczególnie ważne jest kontrolowanie stężenia wapnia i zapewnienie odpowiedniej podaży wapnia i witaminy D (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## 4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia z przedawkowaniem w badaniach klinicznych. Denosumab podawano w badaniach klinicznych w dawkach do 180 mg co 4 tygodnie i 120 mg na tydzień przez 3 tygodnie.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach kości – inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC: M05BX04

Osenvelt jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

#### Mechanizm działania

RANKL występuje w postaci przezłonowego lub rozpuszczalnego białka. RANKL jest konieczny do tworzenia, funkcjonowania i przeżycia osteoklastów, które są jedynym rodzajem komórek odpowiedzialnych za resorpcję kości. Nasiloną aktywność osteoklastów, stymulowana przez RANKL, jest głównym mediatorem niszczenia kości w chorobie nowotworowej z przerzutami do kości i w szpiczaku plazmocytowym. Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, zapobiegając interakcji RANKL/RANK. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie i czynność osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości oraz niszczenie kości indukowane przez nowotwór.

Guzy olbrzymiokomórkowe kości charakteryzują się obecnością nowotworowych komórek zrębowych wykazujących ekspresję ligandu RANK oraz podobnych do osteoklastów komórek olbrzymich wykazujących ekspresję RANK. U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości denosumab wiąże się z ligandem RANK, w wyniku czego dochodzi do istotnej redukcji lub eliminacji komórek olbrzymich podobnych do osteoklastów. W konsekwencji ograniczona zostaje osteoliza, a proliferacyjne podścielisko guza zastępowane jest nieproliferacyjną, zróżnicowaną, gęsto utkaną nową tkanką kostną.

#### Działania farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych II fazy z udziałem pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości, którym podawano denosumab podskórnym (sc.) co 4 tygodnie (Q4W) lub co 12 tygodni, obserwowano szybkie zmniejszanie się ilości markerów resorpcji kości (uNTX/Cr, CTx w osoczu). Średnie zmniejszenie (mediana) wyniosło około 80% dla uNTX/Cr i wystąpiło w ciągu jednego tygodnia, bez względu na wcześniejsze leczenie bisfosfonianami lub poziom początkowy uNTX/Cr. W badaniach klinicznych III fazy u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości średnie zmniejszenie (mediana) stężenia uNTX/Cr o około 80% utrzymywało się przez 49 tygodni leczenia denosumabem (120 mg co 4 tygodnie).

#### Immunogenność

Podczas leczenia denosumabem w organizmie mogą rozwinąć się przeciwciała przeciwko denosumabowi. Nie stwierdzono żadnej wyraźnej korelacji pomiędzy występowaniem przeciwciał a parametrami farmakokinetycznymi, odpowiedzią kliniczną czy zdarzeniem niepożądanym.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania 120 mg denosumabu podawanego podskórnie co 4 tygodnie i 4 mg kwasu zoledronowego (dawka dostosowana do zmniejszonej sprawności nerek) podawanego dożylnie co 4 tygodnie porównano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych, kontrolowanych aktywnym leczeniem z udziałem pacjentów nieleczonych wcześniej bisfosfonianami podawanymi dożylnie z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości. Do badań włączono dorosłych z rakiem piersi (badanie 1.), innymi guzami litymi lub szpiczakiem plazmocytowym (badanie 2.) i opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (badanie 3.). Bezpieczeństwo stosowania zostało ocenione u 5931 pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych kontrolowanych aktywnym leczeniem. Do badań nie włączono pacjentów, u których występowały: ONJ lub zapalenie kości i szpiku w obrębie szczęki w wywiadzie, stan chorobowy zębów lub szczęki wymagający zabiegu chirurgicznego, niezagojone stany po zabiegach operacyjnych zębów/jamy ustnej lub jakiegokolwiek planowana inwazyjna procedura stomatologiczna. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wystąpienie jednego lub więcej powikłań kostnych (ang. skeletal related event, SRE). Pacjentom biorącym udział w badaniach, w których wykazano przewagę (superiority) denosumabu nad kwasem zoledronowym, zaproponowano leczenie denosumabem w otwartym, wcześniej określonym, 2-letnim przedłużeniu badania. Zdarzenie związane z układem kostnym zdefiniowano jako wystąpienie którejkolwiek z następujących sytuacji: stwierdzenie patologicznego złamania kości (kręgosłupa lub innych kości), radioterapia układu kostnego (także z zastosowaniem radioizotopów), zabieg operacyjny w obrębie układu kostnego lub ucisk rdzenia kręgowego.

Denosumab zmniejszał ryzyko wystąpienia SRE i wystąpienia wielu SRE (pierwszego i kolejnych) u pacjentów z przerzutami do kości z guzów litych (patrz Tabela 2).

**Tabela 2 Wyniki skuteczności działania u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości**

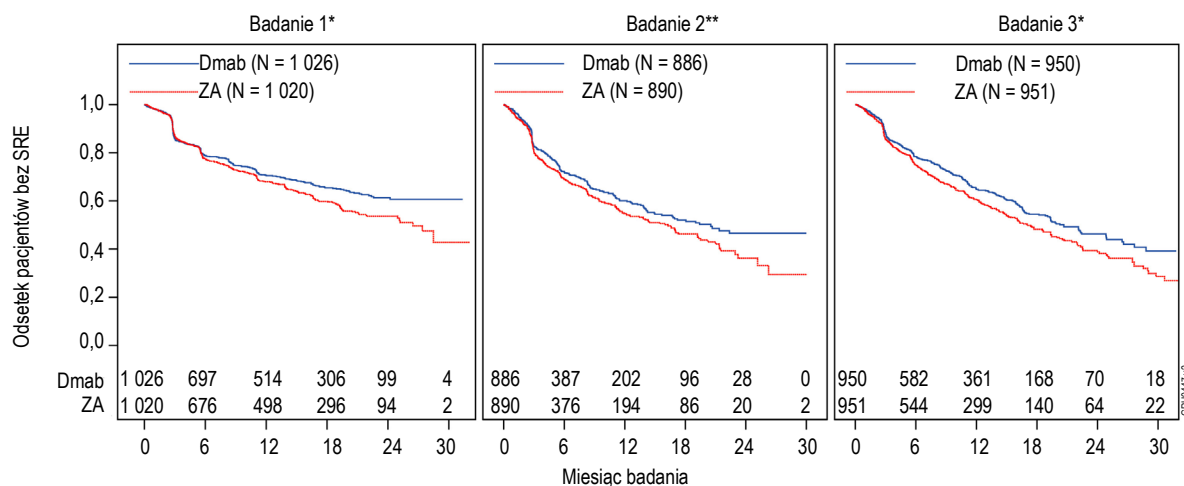
|                                            | <b>Badanie 1. rak piersi</b>                |                  | <b>Badanie 2. inne guzy lite ** lub szpiczak plazmocytowy</b> |                  | <b>Badanie 3. rak gruczołu krokowego</b>  |                  | <b>Analiza łączna - różne rodzaje raka w zaawansowanym stadium</b> |                  |
|--------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------|------------------|-------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------|
|                                            | denosumab                                   | kwas zoledronowy | denosumab                                                     | kwas zoledronowy | denosumab                                 | kwas zoledronowy | denosumab                                                          | kwas zoledronowy |
| n                                          | 1026                                        | 1020             | 886                                                           | 890              | 950                                       | 951              | 2862                                                               | 2861             |
| <b>Pierwsze SRE</b>                        |                                             |                  |                                                               |                  |                                           |                  |                                                                    |                  |
| Mediana czasu (miesiące)                   | NR                                          | 26,4             | 20,6                                                          | 16,3             | 20,7                                      | 17,1             | 27,6                                                               | 19,4             |
| Różnica w medianie czasu (miesiące)        | NA                                          |                  | 4,2                                                           |                  | 3,5                                       |                  | 8,2                                                                |                  |
| HR (95% CI) / 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                                             |                  |
| test non-inferiority/superiority wartość p | < 0,0001 <sup>†</sup> / 0,0101 <sup>†</sup> |                  | 0,0007 <sup>†</sup> / 0,0619 <sup>†</sup>                     |                  | 0,0002 <sup>†</sup> / 0,0085 <sup>†</sup> |                  | < 0,0001 / < 0,0001                                                |                  |
| Odsetek pacjentów (%)                      | 30,7                                        | 36,5             | 31,4                                                          | 36,3             | 35,9                                      | 40,6             | 32,6                                                               | 37,8             |

|                                           | Badanie 1. rak piersi  |                   | Badanie 2. inne guzy lite ** lub szpiczak plazmocytowy |                   | Badanie 3. rak gruczołu krokowego |                   | Analiza łączna - różne rodzaje raka w zaawansowanym stadium |                   |
|-------------------------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------|-------------------|
|                                           | denosumab              | kwas zoledro-nowy | denosumab                                              | kwas zoledro-nowy | denosumab                         | kwas zoledro-nowy | denosumab                                                   | kwas zoledro-nowy |
| n                                         | 1026                   | 1020              | 886                                                    | 890               | 950                               | 951               | 2862                                                        | 2861              |
| Pierwsze i kolejne SRE*                   |                        |                   |                                                        |                   |                                   |                   |                                                             |                   |
| Średnia liczba/pacjent                    | 0,46                   | 0,60              | 0,44                                                   | 0,49              | 0,52                              | 0,61              | 0,48                                                        | 0,57              |
| Współczynnik częstości (95% CI) / 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                                      |                   |
| test superiority wartość p                | 0,0012 <sup>†</sup>    |                   | 0,1447 <sup>†</sup>                                    |                   | 0,0085 <sup>†</sup>               |                   | < 0,0001                                                    |                   |
| SMR na rok                                | 0,45                   | 0,58              | 0,86                                                   | 1,04              | 0,79                              | 0,83              | 0,69                                                        | 0,81              |
| Pierwsze SRE lub HCM                      |                        |                   |                                                        |                   |                                   |                   |                                                             |                   |
| Mediana czasu (miesiące)                  | NR                     | 25,2              | 19,0                                                   | 14,4              | 20,3                              | 17,1              | 26,6                                                        | 19,4              |
| HR (95% CI) / 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                                      |                   |
| test superiority wartość p                | 0,0074                 |                   | 0,0215                                                 |                   | 0,0134                            |                   | < 0,0001                                                    |                   |
| Pierwsze napromienianie kości             |                        |                   |                                                        |                   |                                   |                   |                                                             |                   |
| Mediana czasu (miesiące)                  | NR                     | NR                | NR                                                     | NR                | NR                                | 28,6              | NR                                                          | 33,2              |
| HR (95% CI) / 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                                      |                   |
| test superiority wartość p                | 0,0121                 |                   | 0,0256                                                 |                   | 0,0071                            |                   | < 0,0001                                                    |                   |

NR = nie osiągnięto; NA = brak danych; HCM = hiperkalcemia w chorobie nowotworowej; SMR = zachorowalność w obrębie układu kostnego; HR = hazard względny; RRR = względne zmniejszenie ryzyka <sup>†</sup>Skorygowane wartości p są przedstawione dla badania 1., 2. i 3. (punkty końcowe pierwszego SRE oraz pierwszego i kolejnych SRE); \*Odnosi się do wszystkich powikłań kostnych w czasie; tylko zdarzenia występujące ≥ 21 dni od wystąpienia zdarzenia poprzedniego są uwzględnione

\*\* Z uwzględnieniem niedrobnokomórkowego raka płuca, raka nerki, raka jelita grubego, drobnokomórkowego raka płuca, raka pęcherza moczowego, raka głowy i szyi, raka żołądka i jelit/raka układu moczowopłciowego i innych, poza rakiem piersi i gruczołu krokowego

## Rysunek 1 Krzywe Kaplana-Meiera czasu do pierwszego SRE obserwowanego w badaniu



Dmab = Denosumab 120 mg raz na 4 tygodnie

ZA = Kwas zoledronowy 4 mg raz na 4 tygodnie

N = Liczba pacjentów zrandomizowanych do badania

\* = Znamienność statystyczna dla przewagi (superiority); \*\* = Znamienność statystyczna dla równoważności (non-inferiority)

### Progresja choroby i całkowity czas przeżycia z przerzutami do kości z guzów litych

Progresja choroby była zbliżona dla denosumabu i kwasu zoledronowego we wszystkich trzech badaniach oraz we wstępnie określonej łącznej analizie danych ze wszystkich trzech badań.

W badaniach 1., 2. i 3. całkowity czas przeżycia był porównywalny pomiędzy denosumabem i kwasem zoledronowym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości: pacjenci z rakiem piersi [hazard względny i 95% przedział ufności wyniosły 0,95 (0,81; 1,11)], pacjenci z rakiem gruczołu krokowego [hazard względny i 95% przedział ufności wyniosły 1,03 (0,91; 1,17)] i pacjenci z innymi guzami litymi lub ze szpiczakiem plazmocytowym [hazard względny i 95% przedział ufności wyniosły 0,95 (0,83; 1,08)]. W analizie post-hoc badania 2. (pacjenci z innymi guzami litymi lub ze szpiczakiem plazmocytowym) oceniono całkowity czas przeżycia dla 3 rodzajów guza stosowanych do stratyfikacji (niedrobnokomórkowy rak płuca, szpiczak plazmocytowy i inne). Całkowity czas przeżycia był dłuższy w przypadku przyjmowania denosumabu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca [hazard względny (przedział ufności 95%) 0,79 (0,65; 0,95); n = 702] oraz w przypadku przyjmowania kwasu zoledronowego w leczeniu szpiczaka plazmocytowego [hazard względny (przedział ufności 95%) 2,26 (1,13; 4,50); n = 180] oraz zbliżony dla denosumabu i kwasu zoledronowego w leczeniu guzów innego rodzaju [hazard względny (przedział ufności 95%) 1,08 (0,90; 1,30); n = 894]. W badaniu tym nie sprawdzano czynników prognostycznych ani leczenia przeciwnowotworowego. W połączonej, wstępnie określonej analizie badania 1., 2. i 3., całkowity czas przeżycia był zbliżony dla denosumabu i kwasu zoledronowego [hazard względny i przedział ufności 95% wyniosły 0,99 (0,91; 1,07)].

### Wpływ na ból

Okres czasu do złagodzenia bólu (tj. zmniejszenie o  $\geq 2$  punkty od wartości początkowej wyniku najgorszego odczuwanego bólu w skali BPI-SF) był zbliżony dla denosumabu i kwasu zoledronowego w każdym badaniu i w analizach zintegrowanych. W analizie post-hoc połączonych danych średni czas do nasilenia się bólu (zwiększenie nasilenia bólu o  $> 4$  punkty) u pacjentów początkowo odczuwających ból łagodny lub nieodczuwających bólu był opóźniony dla denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym (198 i 143 dni) (p = 0,0002).

## Skuteczność kliniczna u pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym

Działanie denosumabu oceniano w międzynarodowym, randomizowanym (1:1) badaniu z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną leczoną aktywnie, w którym denosumab porównywano z kwasem zoledronowym u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym (badanie 4).

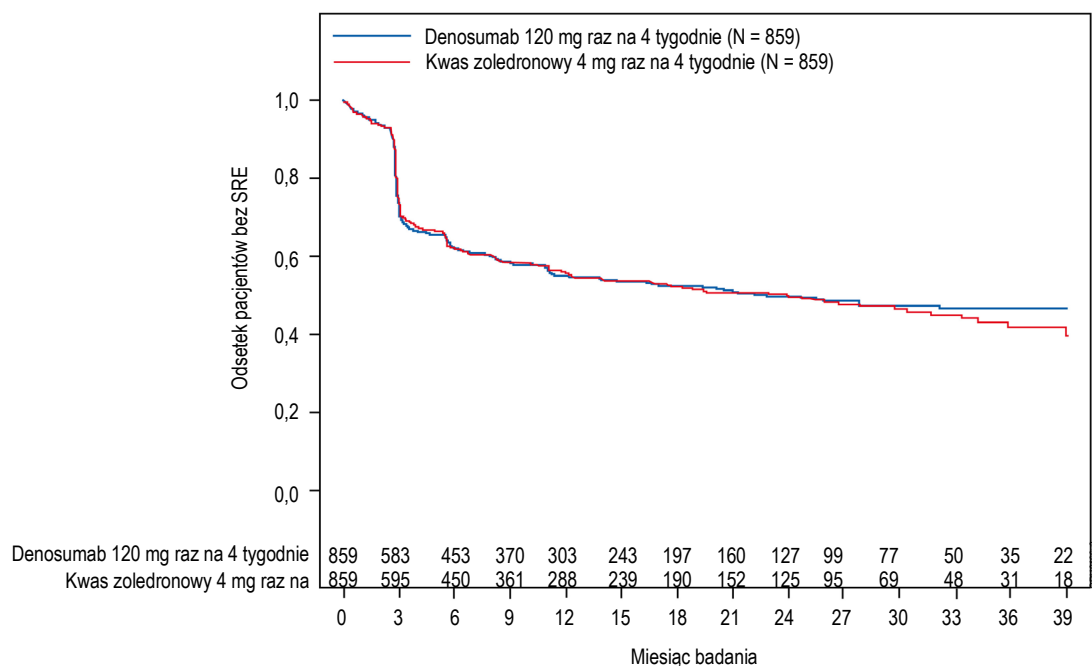
W tym badaniu 1718 pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym i co najmniej jedną zmianą w kościach randomizowano do grupy leczonej denosumabem, podawanym podskórnie w dawce 120 mg raz na 4 tygodnie (1x4tyg.) lub kwasem zoledronowym, podawanym dożylnie w dawce 4 mg raz na 4 tygodnie (dawkę korygowano w zależności od funkcji nerek). Pierwszorzędnym parametrem oceny było wykazanie równoważności w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym w trakcie trwania badania, w porównaniu z kwasem zoledronowym. Do drugorzędowych parametrów oceny należały: przewaga w odniesieniu do czasu do wystąpienia pierwszego zdarzenia związanego z układem kostnym, czasu do wystąpienia pierwszego i kolejnych zdarzeń związanych z układem kostnym oraz całkowity czas przeżycia. Zdarzenie związane z układem kostnym zdefiniowano jako wystąpienie którejkolwiek z następujących sytuacji: stwierdzenie patologicznego złamania kości (kręgosłupa lub innych kości), radioterapia układu kostnego (także z zastosowaniem radioizotopów), zabieg operacyjny w obrębie układu kostnego lub ucisk rdzenia kręgowego.

W obydwu grupach leczenia u 54,5% pacjentów zaplanowano autologiczny przeszczep komórek macierzystych, u 95,8% zastosowano lub zamierzano zastosować nowy lek przeciwszpiczakowy (taki jak bortezomib, lenalidomid lub talidomid) w leczeniu pierwszej linii, a u 60,7% zdarzenie związane z układem kostnym wystąpiło już wcześniej. Liczba pacjentów w obydwu grupach leczenia, u których w momencie rozpoznania szpiczaka wykazano I, II i III stopień zaawansowania choroby według Międzynarodowej Klasyfikacji Stopnia Zaawansowania (International Staging System, ISS), wyniosła odpowiednio 32,4%, 38,2% i 29,3%.

Mediana liczby podanych dawek wyniosła 16 w przypadku denosumabu i 15 w przypadku kwasu zoledronowego.

Wyniki oceny skuteczności z badania 4 przedstawiono na rycinie 2 i w tabeli 3.

### **Rysunek 2 Krzywa Kaplana-Meiera czasu do pierwszego SRE obserwowanego w badaniu u pacjentów z nowo rozpoznanym szpiczakiem plazmocytowym**



**Tabela 3 Wyniki skuteczności denosumabu w porównaniu z kwasem zoledronowym u pacjentów z nowo rozpoznany szpiczakiem plazmocytowym**

|                                                                                                       | denosumab<br>(N = 859) | Kwas zoledronowy<br>(N = 859) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------|
| <b>Pierwsze zdarzenie związane z układem kostnym</b>                                                  |                        |                               |
| Liczba pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z układem kostnym (%)                        | 376 (43,8)             | 383 (44,6)                    |
| Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia związanego z układem kostnym (miesiące)                        | 22,8 (14,7, NE)        | 23,98 (16,56, 33,31)          |
| Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)                                                               | 0,98 (0,85, 1,14)      |                               |
|                                                                                                       |                        |                               |
| <b>Pierwsze i kolejne zdarzenie związane z układem kostnym</b>                                        |                        |                               |
| Średnia liczba zdarzeń/przypadających na pacjenta                                                     | 0,66                   | 0,66                          |
| Współczynnik częstości (Rate ratio) (95% CI)                                                          | 1,01 (0,89, 1,15)      |                               |
| Roczny współczynnik zachorowalności na choroby układu kostnego                                        | 0,61                   | 0,62                          |
|                                                                                                       |                        |                               |
| <b>Pierwsze zdarzenie związane z układem kostnym lub pierwszy incydent hiperkalcemii nowotworowej</b> |                        |                               |
| Mediana czasu (miesiące)                                                                              | 22,14 (14,26, NE)      | 21,32 (13,86, 29,7)           |
| Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)                                                               | 0,98 (0,85, 1,12)      |                               |
|                                                                                                       |                        |                               |
| <b>Pierwsza radioterapia układu kostnego</b>                                                          |                        |                               |
| Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)                                                               | 0,78 (0,53, 1,14)      |                               |
|                                                                                                       |                        |                               |
| <b>Całkowity czas przeżycia</b>                                                                       |                        |                               |
| Ryzyko względne (Hazard ratio) (95% CI)                                                               | 0,90 (0,70, 1,16)      |                               |

NE (not estimable) = nie do oszacowania;

HCM (hypercalcaemia of malignancy) = hiperkalcemia nowotworowa

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania u dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz olbrzymiokomórkowy kości

Bezpieczeństwo i skuteczność denosumabu badano w dwóch jednoramiennych, otwartych badaniach fazy II (badania 5 i 6) z udziałem 554 pacjentów, u których występował nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny mógł być związany z okaleczeniem, oraz w prospektywnym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu fazy IV (badanie 7), które zapewniało długoterminową kontrolę bezpieczeństwa pacjentów, którzy ukończyli badanie 6. Pacjenci otrzymywali 120 mg denosumabu podskórnie co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą 120 mg w dniu 8. i 15. Pacjenci, którzy przerwali stosowanie denosumabu, rozpoczęli fazę kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa stosowania trwającą co najmniej 60 miesięcy. Ponowne leczenie denosumabem w fazie kontrolnej dotyczącej bezpieczeństwa stosowania było dopuszczalne u pacjentów, u których początkowo wystąpiła odpowiedź na leczenie denosumabem (np. w przypadku choroby nawrotowej).

Do badania 5 włączono 37 dorosłych pacjentów z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym lub nawrotowym guzem olbrzymiokomórkowym kości. Pierwszorzędowym parametrem oceny był wskaźnik odpowiedzi, zdefiniowany jako eliminacja co najmniej 90% komórek olbrzymich w stosunku do wartości początkowej (lub całkowita eliminacja komórek olbrzymich w przypadkach, gdy komórki olbrzymie stanowią < 5% komórek guza) albo brak progresji badanej zmiany na podstawie ocen radiograficznych w przypadkach, gdy ocena histopatologiczna nie była dostępna. Odpowiedź na leczenie denosumabem wystąpiła u 85,7% z 35 pacjentów objętych analizą

skuteczności (95% CI: 69,7; 95,2). Kryteria odpowiedzi zostały spełnione u każdego z 20 pacjentów (100%), u których wykonano ocenę histologiczną. U pozostałych 15 pacjentów, 10 (67%) ocen radiologicznych nie wykazało progresji badanej zmiany.

Do badania 6 włączono 535 pacjentów dorosłych lub młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występowały guzy olbrzymiokomórkowy kości. Wśród tych pacjentów 28 osób było w wieku 12-17 lat. Pacjentów przydzielono do jednej z trzech kohort: kohorta 1 obejmowała pacjentów z nieoperacyjną postacią choroby (np. zmiany w okolicy krzyżowej, w kręgosłupie lub zmiany mnogie, w tym przerzuty do płuc); kohorta 2 obejmowała pacjentów z operacyjną postacią choroby, u których planowany zabieg chirurgiczny wiązał się z okaleczeniem (np. resekcja stawu, amputacja kończyny lub hemipelwektomia); kohorta 3 obejmowała pacjentów wcześniej biorących udział w badaniu 5, których włączono do tego badania. Głównym celem była ocena profilu bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości. Drugorzędowym parametrem oceny był czas do progresji choroby (na podstawie oceny badacza) dla kohorty 1 i odsetek pacjentów, którzy nie zostali poddani żadnemu zabiegowi chirurgicznemu do miesiąca 6., dla kohorty 2.

W kohorcie 1 końcowa analiza wykazała, że u 28 spośród 260 leczonych pacjentów (10,8%) wystąpiła progresja choroby. W kohorcie 2 219 spośród 238 (92,0%; 95% CI: 87,8%, 95,1%) kwalifikujących się do oceny pacjentów leczonych denosumabem nie zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu do miesiąca 6. Spośród 239 pacjentów w kohorcie 2 z początkową lokalizacją badanej zmiany lub lokalizacją w czasie trwania badania inną niż płuca lub tkanka miękka 82 pacjentów (34,3%) było w stanie uniknąć zabiegu chirurgicznego w czasie trwania badania. Podsumowując, wyniki skuteczności u młodzieży z dojrzałym układem kostnym były podobne do wyników zaobserwowanych u dorosłych.

Do badania 7 włączono 85 dorosłych pacjentów, których wcześniej włączono do badania 6 i ukończyli w nim udział. Pacjenci mogli przyjmować denosumab w ramach leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości i wszyscy byli kontrolowani przez 5 lat. Głównym celem była ocena długoterminowego profilu bezpieczeństwa stosowania denosumabu u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości.

### Wpływ na ból

Kończowa analiza połączonych kohort 1 i 2 wykazała klinicznie istotne złagodzenie najsilniejszego bólu (tj. zmniejszenie o  $\geq 2$  punkty od wartości początkowej) u 30,8% pacjentów z grupy ryzyka (tj. tych, u których początkowa ocena najgorszego odczuwanego bólu wynosiła  $\geq 2$  punkty) w okresie 1. tygodnia leczenia oraz u  $\geq 50\%$  po upływie 5. tygodnia. Ta poprawa utrzymywała się we wszystkich kolejnych ocenach.

### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań denosumabu we wszystkich podgrupach populacji dzieci w zapobieganiu powikłaniom kostnym u pacjentów z przerzutami do kości oraz podgrupach dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat w leczeniu guza olbrzymiokomórkowego kości (patrz punkt 4.2 – informacje o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

W badaniu 6. denosumab oceniano w podgrupie 28 pacjentów należących do grupy młodzieży (w wieku 13-17 lat) z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy osiągnęli dojrzałość układu kostnego zdefiniowaną jako przynajmniej 1 dojrzała kość długa (np. zamknięta nasadowa chrząstka wzrostowa kości ramiennej) i masa ciała  $\geq 45$  kg. U jednego pacjenta należącego do grupy młodzieży z nieoperacyjną postacią choroby (N = 14) wystąpił nawrót choroby podczas leczenia początkowego. Trzynastu spośród 14 pacjentów z operacyjną postacią choroby, u których planowany zabieg chirurgiczny wiązał się z okaleczeniem, nie zostało poddanych zabiegowi chirurgicznemu do miesiąca 6.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Po podaniu podskórnym biodostępność wyniosła 62%.

### Metabolizm

Denosumab, podobnie jak immunoglobulina naturalna, składa się wyłącznie z aminokwasów i węglowodanów i jest mało prawdopodobne, aby był usuwany z ustroju na drodze wątrobowych przemian metabolicznych. Należy spodziewać się, że metabolizm i wydalanie denosumabu będą przebiegać zgodnie z kliresem immunoglobulin, powodując jego rozpad do małych peptydów i pojedynczych aminokwasów.

### Eliminacja

U pacjentów z nowotworem w stadium zaawansowanym, którym wielokrotnie podano dawkę 120 mg co 4 tygodnie, obserwowano około dwukrotne zwiększenie stężenia denosumabu w osoczu. Stan równowagi osiągnęto po 6 miesiącach, zgodnie z farmakokinetyką niezależną od czasu. U pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym, którzy otrzymywali dawkę 120 mg raz na 4 tygodnie, mediana najniższego stężenia leku wahała się o mniej niż 8% w okresie między 6. a 12. miesiącem. U pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy otrzymywali 120 mg denosumabu co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą w dniu 8. i 15., stan stacjonarny osiągnięto w pierwszym miesiącu leczenia. W okresie między tygodniem 9. i 49. mediana stężeń minimalnych różniła się o mniej niż 9%. U pacjentów, którym zaprzestano podawania 120 mg co 4 tygodnie, średni okres półtrwania wyniósł 28 dni (zakres od 14 do 55 dni).

Farmakokinetyczna analiza populacyjna nie wykazała istotnych klinicznie zmian w ekspozycji ogólnoustrojowej na denosumab w stanie równowagi w zależności od wieku (18 do 87 lat), rasy/pochodzenia etnicznego (badano przedstawicieli rasy czarnej, żółtej, kaukaskiej i osoby pochodzenia latynoamerykańskiego), płci lub rodzaju guza łitego lub pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym. Zwiększenie masy ciała wiązało się ze zmniejszeniem ekspozycji ogólnoustrojowej i odwrotnie. Zmiany nie zostały uznane za istotne klinicznie, ponieważ właściwości farmakodynamiczne ocenione na podstawie markerów obrotu kostnego były spójne w szerokim zakresie masy ciała.

### Liniiowość lub nieliniowość

Denosumab wykazuje nieliniową farmakokinetykę w szerokim zakresie dawek, ale dla dawki 60 mg (lub 1 mg/kg mc.) i dawek wyższych wzrost ekspozycji jest prawie proporcjonalny. Nieliniowość wynika prawdopodobnie z nasycenia elementów docelowych dla szlaku wydalania, która zaznacza się przy niskich stężeniach.

### Zaburzenia czynności nerek

W badaniach denosumabu (60 mg, n = 55 i 120 mg, n = 32) z udziałem pacjentów bez zaawansowanego raka, ale z różnym stopniem funkcjonowania nerek, w tym pacjentów dializowanych, stopień zaburzeń czynności nerek nie miał wpływu na farmakokinetykę denosumabu, zatem modyfikacja dawki w przypadku zaburzeń czynności nerek nie jest wymagana. Nie ma potrzeby monitorowania czynności nerek w czasie podawania denosumabu.

### Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnego badania z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Przeciwciała monoklonalne nie są na ogół metabolizowane w wątrobie. Nie należy oczekiwać wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę denosumabu.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano ogólnych różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku oraz pacjentami młodszymi. Kontrolowane badania kliniczne denosumabu z udziałem pacjentów powyżej 65 lat z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości wykazały podobną skuteczność i podobne bezpieczeństwo stosowania u pacjentów w podeszłym wieku i młodszych. Nie ma konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

### Dzieci i młodzież

W przypadku pacjentów z grupy młodzieży z dojrzałym układem kostnym (w wieku 12-17 lat) z guzem olbrzymiokomórkowym kości, którzy otrzymywali 120 mg co 4 tygodnie oraz dawkę wysycającą w dniu 8. i 15., farmakokinetyka denosumabu była podobna do farmakokinetyki obserwowanej u dorosłych pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W związku z tym, że biologiczna aktywność denosumabu jest specyficzna dla naczelných innych niż człowiek, do oceny właściwości farmakodynamicznych denosumabu w modelach gryzoni wykorzystano badania na genetycznie zmodyfikowanych myszach z usuniętym genem (ang. „knockout mouse”) lub użyciem innych biologicznych inhibitorów szlaku RANK/RANKL, takich jak OPG-Fc i RANK-Fc.

W mysich modelach przerzutów do kości ludzkiego raka piersi estrogeno-dodatniego lub estrogeno-ujemnego, raka gruczołu krokowego i niedrobnokomórkowego raka płuca, OPG-Fc zmniejszał osteolityczne, osteoblastyczne i osteolityczne/osteoblastyczne zmiany, opóźniał powstawanie *nowych* przerzutów do kości oraz hamował wzrost guza w układzie kostnym. W przypadku, gdy OPG-Fc kojarzony był z hormonoterapią (tamoksyfen) lub chemioterapią (docetaksel) we wspomnianych modelach, obserwowano skumulowane działanie hamujące wzrost guza w układzie kostnym w przypadku odpowiednio raka piersi, gruczołu krokowego i płuca. W mysim modelu indukcji guza sutka RANK-Fc zmniejszał indukowaną przez hormony proliferację nabłonka sutka i opóźniał powstawanie guza.

Nie przeprowadzono standardowych badań oceniających potencjalne działanie genotoksyczne denosumabu, ponieważ badania te nie mają odniesienia do tej substancji. Jednak ze względu na jej właściwości jest mało prawdopodobne, aby denosumab miał jakiegokolwiek działanie genotoksyczne.

Nie oceniano potencjalnego działania rakotwórczego denosumabu w długotrwałych badaniach na zwierzętach.

W badaniach toksyczności na małpach cynomolgus z zastosowaniem dawki pojedynczej i dawek wielokrotnych, dawki denosumabu skutkujące 2,7 - 15 razy większą ekspozycją ogólnoustrojową niż dawka zalecana u ludzi nie miały wpływu na fizjologię układu sercowo-naczyniowego, płodność samców i samic oraz nie powodowały działań toksycznych w wybranych narządach docelowych.

W badaniu na małpach cynomolgus, którym podawano denosumab w okresie odpowiadającym pierwszemu trymestrowi ciąży, w dawkach prowadzących do 9 razy większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż zalecana dla ludzi, nie powodował on toksycznego wpływu na samicę lub płód w okresie odpowiadającym pierwszemu trymestrowi, chociaż nie badano węzłów chłonnych płodu.

W innym badaniu na małpach cynomolgus, którym podawano przez całą ciążę denosumab w dawkach prowadzących do 12-krotnie większej ekspozycji ogólnoustrojowej niż dawka zalecana u ludzi, obserwowano zwiększoną częstość martwych urodzeń i śmiertelności poporodowej; nieprawidłowy wzrost kości, powodujący mniejszą ich wytrzymałość, zmniejszoną hematopoezę i nieprawidłowe ustawienie zębów; brak obwodowych węzłów chłonnych i spowolniony wzrost w okresie noworodkowym. Nie została ustalona wartość NOAEL (ang. no observed adverse events level) w odniesieniu do wpływu na reprodukcję. Po 6 miesiącach od narodzin obserwowano cofanie się zmian

kostnych i nie stwierdzono wpływu leczenia na wyrzynanie się zębów. Utrzymał się jednak efekt działania na węzły chłonne oraz nieprawidłowe ustawienie zębów, a u jednego osobnika stwierdzono mineralizację licznych tkanek w stopniu minimalnym do umiarkowanego (związek z leczeniem niepewny). Brak dowodów na szkodliwy wpływ na samicę przed porodem, niezbyt często występowały zdarzenia niepożądane u samicy podczas porodu. Rozwój gruczołu sutkowego u samicy przebiegał w sposób prawidłowy.

W przedklinicznych badaniach jakościowych kości prowadzonych na małpach poddanych długotrwałemu leczeniu denosumabem przypadki zmniejszenia obrotu kostnego były związane z poprawą siły kości i ich prawidłowym obrazem histologicznym.

U genetycznie zmodyfikowanych samców myszy z ekspresją huRANKL (ang. „knock-in mice”), poddanych złamaniu kości korowej, denosumab opóźnił usunięcie chrząstki i przebudowę kostniny w porównaniu z grupą kontrolną, nie obserwowano jednak niekorzystnego wpływu na siłę biomechaniczną.

W badaniach przedklinicznych u myszy pozbawionych RANK lub RANKL zaobserwowano brak laktacji spowodowany zahamowaniem dojrzewania gruczołów sutkowych (rozwój w okresie ciąży struktury pęcherzykowo-płatowej gruczołu) oraz upośledzenie tworzenia się węzłów chłonnych. U nowonarodzonych myszy pozbawionych RANK lub RANKL obserwowano zmniejszoną masę ciała, mniejszy wzrost kości, nieprawidłowe chrząstki wzrostowe oraz brak wyrzynania się zębów. U nowonarodzonych szczurów podanie inhibitora RANKL powodowało zahamowanie wzrostu kości, chrząstek wzrostowych i wyrzynania się zębów. Zmiany te były częściowo odwracalne po zaprzestaniu podawania inhibitorów RANKL. U dorastających naczelnich otrzymujących denosumab w dawkach powodujących 2,7 i 15 razy większą ekspozycję (10 i 50 mg/kg) od ekspozycji klinicznej obserwowano nieprawidłowe chrząstki wzrostowe. Tym samym leczenie denosumabem może zaburzać wzrost kości u dzieci z otwartymi chrząstkami wzrostowymi oraz może hamować wyrzynanie się zębów.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Kwas octowy\*

Octan sodu trójwodny (do ustalenia pH)\*

Sorbitol (E420)

Polisorbat 20 (E432)

Woda do wstrzykiwań

\* Bufor octanowy tworzony przez wymieszanie kwasu octowego z octanem sodu trójwodnym

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

W związku z brakiem badań zgodności farmaceutycznej nie należy mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

### **6.3 Okres ważności**

4 lata.

Po wyjęciu z lodówki produkt leczniczy Osenvelt można przechowywać w temperaturze nieprzekraczającej 30°C przez pojedynczy okres do 63 dni, w oryginalnym opakowaniu, ale nie dłużej niż do pierwotnego terminu ważności. W razie potrzeby produkt leczniczy Osenvelt można w tym okresie do 63 dni jednorazowo umieścić ponownie w lodówce i przechowywać tam do pierwotnego terminu ważności.

Produkt leczniczy Osenvelt należy zutylizować, jeśli nie zostanie użyty w pojedynczym okresie przechowywania do 63 dni poza lodówką lub do pierwotnego terminu ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

1,7 ml roztworu w jednorazowej fiolce ze szkła typu I z zatyczką z gumy (butylowej) i kapsłem aluminiowym z zabezpieczeniem typu „flip-off”.

Wielkość opakowania: jedna, trzy lub cztery fiolki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

- Przed podaniem produktu Osenvelt roztwór należy uważnie obejrzeć. Nie należy wstrzykiwać roztworu zawierającego cząstki stałe, mętnego lub przebarwionego.
- Nie wstrząsać.
- Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia, należy przed wstrzyknięciem odczekać, aż zawartość fiolki osiągnie temperaturę pokojową (do 30°C), a roztwór wstrzykiwać powoli.
- Należy wstrzyknąć całą zawartość fiolki.
- Do podawania denosumabu zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 27 G.
- Nie należy ponownie wprowadzać igły do fiolki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14 luty 2025

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA  
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

CELLTRION, Inc.  
20, Academy-ro 51 beon-gil,  
Yeonsu-gu, Incheon, 22014  
Republika Korei

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

**B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

**C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o których mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

#### **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, że zostanie wprowadzona karta przypominająca dla pacjenta dotycząca martwicy kości szczęki.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE DLA FIOŁKI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Osenvelt 120 mg roztwór do wstrzykiwań  
denosumab

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)**

Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (70 mg/ml).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: kwas octowy, octan sodu trójwodny, sorbitol (E420), polisorbát 20 (E432), woda do wstrzykiwań.

Więcej informacji znajduje się w ulotce dla pacjenta.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do wstrzykiwań.

1 fiolka przeznaczona do jednorazowego użytku.

3 fiolki przeznaczone do jednorazowego użytku.

4 fiolki przeznaczone do jednorazowego użytku.

120 mg/1,7 ml

**5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie podskórne (sc.).

Nie wstrząsać.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest,

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Węgry

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/24/1904/001 1 fiołka

EU/1/24/1904/002 3 fiołki

EU/1/24/1904/003 4 fiołki

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC

SN

NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA FIOŁKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA**

Osenvelt 120 mg płyn do wstrzykiwań  
denosumab  
sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

120 mg/1,7 ml

**6. INNE**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta**

### **Osenvelt 120 mg roztwór do wstrzykiwań** denosumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.
- Lekarz przekaze pacjentowi kartę przypominającą, która zawiera ważne informacje dotyczące bezpieczeństwa, o których pacjent powinien zostać poinformowany przed i w trakcie leczenia lekiem Osenvelt.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Osenvelt i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Osenvelt
3. Jak stosować lek Osenvelt
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Osenvelt
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest lek Osenvelt i w jakim celu się go stosuje**

Lek Osenvelt zawiera denosumab, białko (przeciwciało monoklonalne), które spowalnia niszczenie kości spowodowane rozprzestrzenianiem się raka do kości (przerzuty do kości) lub przez guz olbrzymiokomórkowy kości.

Lek Osenvelt jest stosowany u dorosłych chorych na raka w stopniu zaawansowanym w celu zapobiegania poważnym komplikacjom spowodowanym przez przerzuty do kości (np. złamaniami, uciskowi rdzenia kręgowego, konieczności zastosowania radioterapii lub operacji).

U dorosłych i młodzieży, u której kości przestały rosnąć, lek Osenvelt jest również stosowany w celu leczenia guza olbrzymiokomórkowego kości, który nie może być usunięty chirurgicznie lub, gdy leczenie chirurgiczne nie jest najlepszą opcją.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Osenvelt**

##### **Kiedy nie stosować leku Osenvelt**

- Jeśli pacjent ma uczulenie na denosumab lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Lekarz nie zaleci stosowania leku Osenvelt, jeżeli stężenie wapnia we krwi pacjenta jest bardzo małe i nie zostało skorygowane.

Lekarz nie zaleci stosowania leku Osenvelt, jeśli pacjent posiada niezagojone rany po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych w jamie ustnej.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

**Przed rozpoczęciem stosowania leku Osenvelt należy omówić to z lekarzem.**

#### Suplementacja wapnia i witaminy D

W czasie stosowania leku Osenvelt należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D, chyba że stężenie wapnia we krwi jest wysokie. Zagadnienie to zostanie omówione z pacjentem przez lekarza. Jeżeli stężenie wapnia we krwi jest niskie, lekarz może zalecić przyjmowanie suplementów wapnia przed rozpoczęciem stosowania leku Osenvelt.

#### Niskie stężenie wapnia we krwi

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeżeli w trakcie stosowania leku Osenvelt wystąpią skurcze, drżenie lub skurcze mięśni i (lub) drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust i (lub) drgawki, splątanie lub utrata świadomości. Objawy te mogą wskazywać na niskie stężenie wapnia we krwi.

#### Zaburzenia czynności nerek

Należy poinformować lekarza o występujących obecnie lub w przeszłości poważnych problemach z nerkami, o niewydolności nerek lub dializoterapii, które mogą zwiększać ryzyko obniżenia stężenia wapnia we krwi, szczególnie, jeżeli pacjent nie przyjmuje suplementów wapnia.

#### Problemy związane z jamą ustną, zębami lub szczęką

Działanie niepożądane zwane martwicą kości szczęki (uszkodzenie kości szczęki) było zgłaszane często (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów) u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących denosumab w postaci wstrzyknięć. Martwica kości szczęki może wystąpić również po zakończeniu leczenia.

Ważne jest podjęcie działań zapobiegających rozwojowi martwicy kości szczęki, ponieważ może być ona dolegliwością bolesną i trudną do wyleczenia. Aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia martwicy kości szczęki, należy zastosować odpowiednie środki ostrożności:

- Przed rozpoczęciem leczenia pacjent powinien powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce (pracownikowi ochrony zdrowia), jeśli ma jakiegokolwiek problemy z jamą ustną lub zębami. Lekarz powinien odroczyć rozpoczęcie leczenia u pacjentów z niewyleczonymi ranami w jamie ustnej po zabiegach stomatologicznych lub chirurgicznych. Lekarz może zalecić przeprowadzenie badania stomatologicznego przed rozpoczęciem leczenia lekiem Osenvelt.
- W trakcie leczenia pacjent powinien utrzymywać prawidłową higienę jamy ustnej i rutynowo poddawać się przeglądom stomatologicznym. Jeśli używa protez dentystycznych, należy upewnić się, że są one właściwie dopasowane.
- Jeśli pacjent jest w trakcie leczenia stomatologicznego lub planuje zabieg stomatologiczny (np. usunięcie zęba), powinien poinformować o tym lekarza oraz powiedzieć swojemu stomatologowi o stosowaniu leku Osenvelt.
- Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem i stomatologiem, jeśli pacjent ma jakiegokolwiek problemy w obrębie jamy ustnej lub problemy z uzębieniem, takie jak: ruszanie się zębów, ból lub obrzęk, niezagojone owrzodzenia lub zmiany sączące, ponieważ mogą to być oznaki martwicy kości szczęki.

U pacjentów poddanych chemioterapii i (lub) radioterapii, przyjmujących leki z grupy steroidów lub inhibitory angiogenezy (stosowane w leczeniu nowotworów), poddanych zabiegom stomatologicznym, u których nie są wykonywane rutynowe badania stomatologiczne, u których występują choroby dziąseł albo u palaczy, ryzyko rozwoju martwicy kości szczęki może być większe.

### Nietypowe złamania kości udowej

U niektórych pacjentów wystąpiły nietypowe złamania kości udowej w trakcie leczenia denosumabem. Należy skontaktować się z lekarzem, jeśli pacjent poczuje nowy lub inny niż zwykle ból biodra, pachwiny lub uda.

### Zwiększone stężenie wapnia we krwi po przerwaniu terapii denosumabem

U niektórych pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości wystąpiło zwiększone stężenie wapnia we krwi w okresie kilku tygodni do kilku miesięcy po przerwaniu terapii. Po przerwaniu terapii lekiem Osenvelt pacjent będzie monitorowany pod kątem podmiotowych i przedmiotowych objawów zwiększonego stężenia wapnia.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Osenvelt nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, z wyjątkiem młodzieży, której kości przestały rosnąć, a u której występuje guz olbrzymiokomórkowy kości. Nie badano stosowania leku Osenvelt u dzieci i młodzieży z innymi nowotworami rozprzestrzeniającymi się do kości.

### **Osenvelt a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Dotyczy to również leków, które wydawane są bez recepty. Szczególnie ważne jest poinformowanie lekarza o przyjmowaniu:

- innych leków zawierających denosumab,
- bisfosfonianów.

Leku Osenvelt nie należy przyjmować z innymi lekami zawierającymi denosumab lub z bisfosfonianami.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Lek Osenvelt nie był badany u kobiet w ciąży. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza, jeśli jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje ciążę. Lek Osenvelt nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym, przyjmujące lek Osenvelt powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne podczas leczenia oraz przez co najmniej 5 miesięcy po zakończeniu przyjmowania leku Osenvelt.

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku Osenvelt lub w okresie krótszym niż 5 miesięcy po zakończeniu leczenia lekiem Osenvelt zajdzie w ciążę, powinna poinformować lekarza.

Nie wiadomo, czy lek Osenvelt przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Ważne jest, aby poinformować lekarza, jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią. Wówczas lekarz prowadzący pomoże zdecydować pacjentce, czy powinna zaprzestać karmienia piersią, czy przerwać stosowanie leku Osenvelt, rozważywszy korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z przyjmowania leku Osenvelt dla matki.

Jeśli pacjentka w trakcie stosowania leku Osenvelt karmi piersią, powinna poinformować lekarza.

Przed zastosowaniem jakiegokolwiek leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Osenvelt nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

### **Osenvelt zawiera sorbitol (E420)**

Lek zawiera 79,9 mg sorbitolu w każdej fiołce.

### **Osenvelt zawiera sól**

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 120 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

### **Lek Osenvelt zawiera polisorbat 20 (E432)**

Lek zawiera 0,17 mg polisorbatu 20 w każdej fiołce, co odpowiada 0,1 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

### **3. Jak stosować lek Osenvelt**

Lek Osenvelt powinien być podawany pod nadzorem fachowego pracownika ochrony zdrowia.

Zalecana dawka leku Osenvelt to 120 mg, podawana co 4 tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym. Lek Osenvelt jest wstrzykiwany w udo, brzuch lub górną część ramienia. Jeśli u pacjenta występuje guz olbrzymiokomórkowy kości, pacjent otrzyma dodatkową dawkę po tygodniu i po dwóch tygodniach od przyjęcia pierwszej dawki leku.

Nie wstrząsać.

W trakcie stosowania leku Osenvelt należy przyjmować suplementy wapnia i witaminy D, jeśli u pacjenta nie występuje zbyt wysokie stężenie wapnia we krwi. Lekarz omówi to zagadnienie z pacjentem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi**, jeśli w trakcie stosowania leku Osenvelt wystąpi którykolwiek z tych objawów (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- skurcze, drżenie, skurcze mięśni, drętwienie lub mrowienie w palcach dłoni, palcach nóg lub w okolicy ust i (lub) drgawki, splątanie lub utrata świadomości. Objawy te mogą sugerować niskie stężenie wapnia we krwi. Niskie stężenie wapnia we krwi może także prowadzić do zmiany rytmu serca zwanego wydłużeniem odstępu QT, który jest widoczny podczas badania EKG.

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi oraz dentyście**, jeśli w trakcie stosowania leku Osenvelt lub po zakończeniu leczenia lekiem Osenvelt wystąpi którykolwiek z tych objawów (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- uporczywy ból w jamie ustnej i (lub) ból szczęki, i (lub) opuchlizna lub niegojące się rany w jamie ustnej lub szczęce, zmiany sączące, drętwienie lub uczucie ciężkości szczęki, wypadanie zębów, które mogą być oznakami uszkodzenia kości szczęki (martwicy kości szczęki).

**Bardzo częste działania niepożądane** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- ból kości, stawów i (lub) mięśni, który czasami jest silny,
- duszność,
- biegunka.

**Częste działania niepożądane** (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 10 pacjentów):

- niskie stężenie fosforu we krwi (hipofosfatemia),
- usunięcie zęba,
- nadmierne pocenie się,
- u pacjentów z zaawansowanym rakiem: rozwój innej postaci raka.

**Niezbyt częste działania niepożądane** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów):

- zwiększone stężenie wapnia we krwi (hiperkalcemia) po przerwaniu leczenia u pacjentów z guzem olbrzymiokomórkowym kości,
- nowy lub inny niż zwykle ból biodra, pachwiny lub uda (może być to wczesna oznaka możliwego złamania kości udowej),
- wysypka, która może pojawić się na skórze, lub rany w jamie ustnej (liszajowate osutki polekowe).

**Rzadkie działania niepożądane** (mogą dotyczyć mniej niż 1 na 1 000 pacjentów):

- reakcje alergiczne (np. świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, opuchnięcie twarzy, warg, języka, gardła lub innych części ciała; wysypka, swędzenie lub pokrzywka na skórze). W rzadkich przypadkach reakcje alergiczne mogą mieć charakter ciężki.

**Częstość nieznana** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Jeśli u pacjenta wystąpi ból ucha, wydzielina z ucha i (lub) zakażenie ucha, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Mogą to być objawy uszkodzenia tkanki kostnej w uchu.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do: „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Osenvelt**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: Termin ważności (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Fiolkę można wyjąć z lodówki w celu uzyskania temperatury pokojowej (do 30°C) przed wstrzyknięciem. Takie postępowanie sprawi, że wstrzyknięcie leku będzie bardziej komfortowe. Gdy fiolka osiągnie temperaturę pokojową (do 30°C), można ją przechowywać w temperaturze pokojowej przez pojedynczy okres do 63 dni, ale nie dłużej niż do pierwotnego terminu ważności. W razie potrzeby fiolkę można w tym okresie do 63 dni jednorazowo umieścić ponownie w lodówce i przechowywać tam do pierwotnego terminu ważności.

Fiolkę należy zutylizować, jeśli nie zostanie użyta w pojedynczym okresie przechowywania do 63 dni poza lodówką lub do pierwotnego terminu ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera lek Osenvelt**

- Substancją czynną leku jest denosumab. Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (co odpowiada 70 mg/ml).
- Pozostałe składniki to: kwas octowy, octan sodu trójwodny, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432) i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda lek Osenvelt i co zawiera opakowanie**

Lek Osenvelt jest roztworem do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Lek Osenvelt jest klarownym roztworem bezbarwnym do jasnożółtego.

Każde opakowanie zawiera jedną, trzy lub cztery fiolki przeznaczone do jednorazowego użytku. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **Podmiot odpowiedzialny**

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

### **Wytwórca**

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

### **Wytwórca**

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

### **Wytwórca**

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

#### **België/Belgique/Belgien**

Celltrion Healthcare Belgium BVBA  
Tél/Tel: +32 1528 7418  
[BEinfo@celltrionhc.com](mailto: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](mailto:BEinfo@celltrionhc.com)

**Česká republika**

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

**Danmark**

Celltrion Healthcare Denmark ApS  
Tlf.: +45 3535 2989  
[contact\\_dk@celltrionhc.com](mailto:contact_dk@celltrionhc.com)

**Deutschland**

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH  
Tel: +49 303 464 941 50  
[infoDE@celltrionhc.com](mailto:infoDE@celltrionhc.com)

**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Tel: +36 1 231 0493  
[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto: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](mailto: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](mailto:enquiry_ie@celltrionhc.com)

**Ísland**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.  
Sími: +36 1 231 0493  
[contact\\_fi@celltrionhc.com](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

**Italia**

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.  
Tel: +39 0247927040  
[celltrionhealthcare\\_italy@legalmail.it](mailto:celltrionhealthcare_italy@legalmail.it)

**Κύπρος**

C.A. Papaellinas Ltd  
Τηλ: +357 22741741

**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](mailto:NLinfo@celltrionhc.com)

**Norge**

Celltrion Healthcare Norway AS  
[contact\\_no@celltrionhc.com](mailto: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](mailto: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](mailto:contact_fi@celltrionhc.com)

**Sverige**

Celltrion Sweden AB  
Tel: +46 8 80 11 77  
[contact\\_se@celltrionhc.com](mailto:contact_se@celltrionhc.com)

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu>.

---

**Poniższe informacje są przeznaczone dla osób wykonujących zawód medyczny:**

- Przed podaniem leku Osenvelt roztwór należy uważnie obejrzeć. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli zawiera cząstki stałe, jest mętny lub przebarwiony.
- Nie wstrząsać.
- Aby uniknąć dyskomfortu w miejscu wkłucia, przed wstrzyknięciem należy odczekać, aż zawartość fiolki osiągnie temperaturę pokojową (do 30°C), a roztwór wstrzykiwać powoli.
- Należy wstrzyknąć całą zawartość fiolki.
- Do podawania denosumabu zaleca się stosowanie igły o rozmiarze 27 G.
- Nie należy ponownie wprowadzać igły do fiolki.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.