

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Osenvelt 120 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de denosumab em 1,7 ml de solução (70 mg/ml).

Denosumab é um anticorpo IgG2 monoclonal humano produzido numa linha celular de mamíferos (células do ovário do hamster Chinês) por tecnologia de ADN recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada 1,7 ml de solução contém 79,9 mg de sorbitol (E420), o que equivale a 47 mg/ml e 0,17 mg de polissorbato 20 (E432), o que equivale a 0,1 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável (injetável).

Solução límpida, incolor a amarelo-pálida com um pH de 5,2.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de acontecimentos ósseos (fraturas patológicas, radiação óssea, compressão medular ou cirurgia óssea) em adultos com doenças malignas avançadas que envolvem o osso (ver secção 5.1).

Tratamento de adultos e de adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso que é irremediável ou quando a ressecção cirúrgica é passível de resultar em morbilidade grave.

4.2 Posologia e modo de administração

Denosumab deve ser administrado sob a responsabilidade de um profissional de saúde.

Posologia

É necessário administrar diariamente a todos os doentes suplementos de pelo menos 500 mg de cálcio e 400 UI de vitamina D, a menos que se verifique hipercalcemia (ver secção 4.4).

Devem ser entregues aos doentes tratados com denosumab o folheto informativo e o cartão lembrete.

Prevenção de acontecimentos ósseos em adultos com doenças malignas avançadas que envolvem o osso

A dose recomendada é de 120 mg administrados na forma de uma injeção subcutânea única, uma vez de 4 em 4 semanas na coxa, no abdómen ou na face posterior do braço.

Tumor de células gigantes do osso

A dose recomendada de denosumab é de 120 mg administrados na forma de uma injeção subcutânea única, uma vez de 4 em 4 semanas na coxa, no abdómen ou na face posterior do braço com doses adicionais de 120 mg nos dias 8 e 15 do tratamento do primeiro mês de terapêutica.

Os doentes no estudo de fase II que foram submetidos a ressecção completa do tumor de células gigantes do osso receberam 6 meses adicionais de tratamento após a cirurgia, de acordo com o protocolo do estudo.

Os doentes com tumor de células gigantes do osso devem ser avaliados em intervalos regulares para determinar se continuam a beneficiar do tratamento. Nos doentes cuja doença está controlada com denosumab, o efeito de interrupção ou cessação do tratamento não foi avaliado, no entanto dados limitados destes doentes não indicam haver efeito *rebound* após cessação do tratamento.

Compromisso renal

Não é necessário fazer ajustes da dose em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 para recomendações sobre monitorização do cálcio, 4.8 e 5.2).

Compromisso hepático

A segurança e eficácia de denosumab não foram estudadas em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2).

Doentes idosos (idade ≥ 65)

Não é necessário qualquer ajuste da dose nos doentes idosos (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de denosumab não foram ainda estabelecidas noutros doentes pediátricos (idade < 18 anos) que não os adolescentes com maturidade esquelética (12-17 anos de idade) com tumor de células gigantes do osso.

Osenvelt não é recomendado em doentes pediátricos (idade < 18 anos) que não sejam adolescentes com maturidade esquelética (12-17 anos de idade) com tumor de células gigantes do osso (ver secção 4.4).

Tratamento em adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso que é irressecável ou quando a ressecção cirúrgica é passível de resultar em morbilidade grave: a posologia é a mesma que nos adultos.

Em estudos em animais, a inibição do RANK/ligando do RANK (RANKL) tem sido associada à inibição do crescimento do osso e ausência de erupção dentária, tendo estas alterações sido parcialmente reversíveis após a interrupção da inibição do RANKL (ver secção 5.3).

Modo de administração

Via subcutânea.

Para instruções acerca da utilização, manuseamento e eliminação ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipocalcemia grave, não tratada (ver secção 4.4).

Lesões não cicatrizadas resultantes de cirurgia dentária ou oral.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Suplementação de Cálcio e Vitamina D

É necessário administrar um suplemento de cálcio e vitamina D em todos os doentes a menos que exista hipercalcemia (ver secção 4.2).

Hipocalcemia

A hipocalcemia pré-existente deve ser corrigida antes de se iniciar a terapêutica com denosumab. A hipocalcemia pode ocorrer em qualquer altura durante o tratamento com denosumab. Devem ser realizadas monitorizações dos valores de cálcio (i) antes da dose inicial de denosumab, (ii) dentro de duas semanas após a dose inicial, (iii) se ocorrerem sintomas suspeitos de hipocalcemia (sobre os sintomas ver secção 4.8). Devem ser consideradas monitorizações adicionais dos valores de cálcio durante o tratamento de doentes com fatores de risco para desenvolver hipocalcemia, ou se por outro motivo indicado com base na condição clínica do doente.

Os doentes devem ser encorajados a notificar sintomas indicativos de hipocalcemia. No caso de ocorrência de hipocalcemia enquanto decorrer o tratamento com denosumab, poderá ser necessário administrar um suplemento adicional de cálcio e monitorização adicional.

No período pós-comercialização, foram notificados casos de hipocalcemia sintomática grave (incluindo casos fatais) (ver secção 4.8), com a maioria dos casos a ocorrer nas primeiras semanas de início do tratamento, mas pode ocorrer mais tarde.

Compromisso renal

Os doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou em diálise apresentam um risco maior de desenvolverem hipocalcemia. O risco de desenvolver hipocalcemia e correspondente elevação da hormona paratiroideia aumentam com o aumento do grau de compromisso renal. Recomenda-se monitorização regular dos valores de cálcio nestes doentes.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

A ONM tem sido frequentemente notificada em doentes a receber denosumab (ver secção 4.8).

O início do tratamento/nova fase de tratamento deve ser adiado em doentes com lesões abertas, não cicatrizadas, nos tecidos moles na boca. Uma avaliação dentária com dentisteria preventiva e uma avaliação individual do benefício-risco são recomendadas antes do tratamento com denosumab.

Os seguintes fatores de risco devem ser considerados quando é avaliado o risco de um doente desenvolver ONM:

- potência do medicamento que inibe a reabsorção óssea (maior risco para os compostos altamente potentes), via de administração (maior risco para administração parenteral) e dose cumulativa de terapêutica de reabsorção óssea.
- cancro, comorbilidades (p. ex., anemia, coagulopatias, infeção), tabagismo.
- terapêuticas concomitantes: corticosteroides, quimioterapia, inibidores da angiogénese, radioterapia da cabeça e pescoço.
- higiene oral deficiente, doença periodontal, próteses mal ajustadas, doença dentária pré-existente, procedimentos dentários invasivos (p. ex., extrações dentárias).

Todos os doentes devem ser encorajados a manter boas práticas de higiene oral, efetuar *check-ups* dentários de rotina e notificar imediatamente qualquer sintoma oral como mobilidade dentária, dor ou edema, ou não cicatrização de feridas ou supuração durante o tratamento com denosumab. Durante o tratamento, só devem ser realizados procedimentos dentários invasivos após uma cuidadosa consideração e deve ser evitada a proximidade com administração de denosumab.

O plano de gestão de doentes que desenvolvem ONM deve ser estabelecido em colaboração próxima entre o médico e um dentista ou um cirurgião oral com experiência em ONM. Devem ser consideradas interrupções temporárias do tratamento com denosumab até a situação estar resolvida e, se possível, os fatores de risco serem mitigados.

Osteonecrose do canal auditivo externo

A osteonecrose do canal auditivo externo tem sido notificada associada à utilização de denosumab. Potenciais fatores de risco para a osteonecrose do canal auditivo externo incluem a utilização de esteroides e quimioterapia e/ou fatores de risco locais como infeção ou trauma. A possibilidade de osteonecrose do canal auditivo externo deve ser considerada em doentes em tratamento com denosumab, que apresentem sintomas do ouvido, incluindo infeções crónicas do ouvido.

Fraturas atípicas do fémur

Têm sido notificadas fraturas atípicas do fémur em doentes a receber denosumab (ver secção 4.8). As fraturas atípicas do fémur podem ocorrer após um traumatismo ligeiro ou sem traumatismo em regiões femorais subtrocantéricas e diafisárias. Estes acontecimentos são caracterizados por alterações radiográficas específicas. Fraturas atípicas do fémur têm também sido notificadas em doentes com certas comorbilidades (p. ex., deficiência em vitamina D, artrite reumatoide, hipofosfatasia) e com a utilização de certos agentes farmacêuticos (p. ex., bifosfonatos, glucocorticoides, inibidores da bomba de protões). Estes acontecimentos também ocorreram sem terapêutica anti-reabsortiva. Fraturas semelhantes notificadas em associação com bifosfonatos são frequentemente bilaterais; por isso o fémur contra-lateral deve ser examinado nos doentes tratados com denosumab que têm uma fratura da diáfise do fémur. A descontinuação do tratamento com denosumab em doentes com suspeita de terem uma fratura atípica do fémur deve ser considerada após avaliação do doente baseada numa análise individual de benefício-risco. Durante o tratamento com denosumab, os doentes devem ser aconselhados a notificar novas ou raras dores na coxa, anca ou virilha. Os doentes que apresentem estes sintomas devem ser avaliados para uma fratura incompleta do fémur.

Hipercalcemia após descontinuação do tratamento em doentes com tumor de células gigantes do osso e em doentes em desenvolvimento ósseo

Foi notificada hipercalcemia clinicamente significativa com necessidade de hospitalização e agravada por lesão renal aguda em doentes com tumor de células gigantes do osso tratados com denosumab semanas a meses após descontinuação do tratamento.

Após descontinuação do tratamento, é necessário monitorizar os doentes quanto a sinais e sintomas de hipercalcemia, ponderar a avaliação periódica do cálcio sérico e reavaliar as necessidades de suplemento de cálcio e vitamina D do doente (ver secção 4.8).

O denosumab não é recomendado em doentes em desenvolvimento ósseo (ver secção 4.2). Foi notificada hipercalcemia clinicamente significativa também neste grupo de doentes semanas a meses após descontinuação do tratamento.

Outras

Os doentes em tratamento com denosumab não devem ser tratados concomitantemente com outros medicamentos contendo denosumab (para indicações de osteoporose).

Os doentes em tratamento com denosumab não devem ser tratados concomitantemente com bifosfonatos.

A malignização do tumor de células gigantes do osso ou progressão para doença metastática é um acontecimento não frequente e um risco conhecido em doentes com tumor de células gigantes do osso. Os doentes devem ser monitorizados para sinais radiológicos de malignidade, nova radiolucência ou osteólise. Os dados disponíveis não sugerem um risco aumentado de malignização em doentes com tumor de células gigantes do osso tratados com denosumab.

Advertências relativamente a excipientes

Este medicamento contém 79,9 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 47 mg/ml. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 120 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento contém 0,17 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,1 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Em ensaios clínicos, o denosumab tem sido administrado em associação com o tratamento antineoplásico de referência e em doentes previamente tratados com bifosfonatos. Não existiram alterações clinicamente relevantes relativamente às concentrações séricas e à farmacodinâmica do denosumab (creatinina ajustada para o N-telopeptídeo urinário, NTXu/Cr) provocadas pela utilização concomitante de quimioterapia e/ou terapêutica hormonal ou pela exposição prévia a bifosfonatos por via intravenosa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de denosumab em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O denosumab não é recomendado em mulheres durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos. As mulheres devem ser aconselhadas a não engravidar durante e pelo menos 5 meses após tratamento com denosumab. Quaisquer efeitos de denosumab são passíveis de serem maiores durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez uma vez que os anticorpos monoclonais são transportados através da placenta de uma forma linear à medida que a gravidez progride, com a maior quantidade a ser transferida durante o terceiro trimestre.

Amamentação

Desconhece-se se denosumab é excretado no leite humano. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Estudos com ratinhos *knockout* sugerem que a ausência do RANKL durante a gravidez pode interferir com a maturação da glândula mamária conduzindo a uma alteração do aleitamento no pós-parto (ver secção 5.3). Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a abstenção da terapêutica com denosumab tendo em conta o benefício da amamentação para o recém-nascido/lactente e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de denosumab na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de denosumab sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

No geral o perfil de segurança de denosumab é consistente em todas as indicações aprovadas.

Tem sido notificada com muita frequência hipocalcemia após a administração de denosumab, na maioria dos casos nas 2 primeiras semanas. A hipocalcemia pode ser grave e sintomática (ver secção 4.8 – descrição das reações adversas selecionadas). A diminuição do cálcio sérico foi geralmente bem controlada com suplementação de cálcio e vitamina D. A reação adversa mais comum com denosumab é dor musculoesquelética. Casos de osteonecrose da mandíbula (ver secções 4.4 e 4.8 – descrição das reações adversas selecionadas) têm sido frequentemente observados em doentes a receber denosumab.

Resumo em tabela das reações adversas

Utilizou-se a seguinte convenção para a classificação das reações adversas notificadas com base em taxas de incidência em quatro estudos clínicos de fase III, em dois de fase II e experiência pós-comercialização (ver tabela 1): muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), muito raros ($< 1/10\,000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade em cada grupo de frequências e classe de sistemas de órgãos.

Tabela 1. Reações adversas notificadas em doentes com neoplasias avançadas com envolvimento ósseo, mieloma múltiplo, ou com tumor de células gigantes do osso

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Categoria de frequência	Reações adversas
Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incluindo quistos e polipos)	Frequente	Nova neoplasia maligna primária ¹
Doenças do sistema imunitário	Raros	Hipersensibilidade a fármacos ¹
	Raros	Reação anafilática ¹
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Hipocalcemia ^{1, 2}
	Frequentes	Hipofosfatemia
	Pouco frequentes	Hipercalcemia após descontinuação do tratamento em doentes com tumor de células gigantes do osso ³
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Muito frequentes	Dispneia
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Diarreia
	Frequentes	Extração dentária

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Categoria de frequência	Reações adversas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Hiperidrose
	Pouco frequentes	Erupções medicamentosas liquenoides ¹
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor musculoesquelética ¹
	Frequentes	Osteonecrose da mandíbula ¹
	Pouco frequentes	Fratura atípica do fêmur ¹
	Desconhecida	Osteonecrose do canal auditivo externo ^{3,4}

¹ Ver secção Descrição de reações adversas selecionadas

² Ver secção Outras populações especiais

³ Ver secção 4.4

⁴ Efeito de classe

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipocalcemia

Foi observada uma incidência maior de hipocalcemia entre os doentes tratados com denosumab em comparação com ácido zoledrónico em ensaios clínicos de prevenção de AO.

A maior incidência de hipocalcemia foi observada num estudo de fase III em doentes com mieloma múltiplo. Foi notificada hipocalcemia em 16,9% dos doentes tratados com denosumab e em 12,4% dos doentes tratados com ácido zoledrónico. Observou-se uma diminuição de grau 3 nos valores séricos de cálcio em 1,4% dos doentes tratados com denosumab e em 0,6% dos doentes tratados com ácido zoledrónico. Observou-se uma diminuição de grau 4 nos valores séricos de cálcio em 0,4% dos doentes tratados com denosumab e em 0,1% dos doentes tratados com ácido zoledrónico.

Em três ensaios clínicos de fase III controlados por substância ativa em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo, foi notificada hipocalcemia em 9,6% dos doentes tratados com denosumab e em 5,0% dos doentes tratados com ácido zoledrónico.

Foi observada uma diminuição de grau 3 nos valores séricos de cálcio em 2,5% dos doentes tratados com denosumab e em 1,2% dos doentes tratados com ácido zoledrónico. Foi observada uma diminuição de grau 4 nos valores séricos de cálcio em 0,6% dos doentes tratados com denosumab e em 0,2% dos doentes tratados com ácido zoledrónico (ver secção 4.4).

Em dois ensaios clínicos de fase II de braço único em doentes com tumor de células gigantes do osso, foi notificada hipocalcemia em 5,7% dos doentes. Nenhum dos acontecimentos adversos foi considerado grave.

No período pós-comercialização, foram notificados casos de hipocalcemia sintomática grave (incluindo casos fatais), com a maioria dos casos a ocorrerem nas primeiras semanas de início do tratamento. Exemplos de manifestações clínicas de hipocalcemia sintomática grave incluem prolongamento do intervalo QT, tetania, convulsões e estado mental alterado (incluindo coma) (ver secção 4.4). Sintomas de hipocalcemia em estudos clínicos incluíram parestesias ou rigidez muscular, contrações, espasmos ou câibras musculares.

Osteonecrose da mandíbula (ONM)

Em ensaios clínicos, a incidência de ONM foi maior com o tempo de exposição; ONM também foi diagnosticada após a interrupção do tratamento com denosumab com a maioria dos casos a ocorrer no espaço de 5 meses após a última dose. Foram excluídos dos ensaios clínicos doentes com história prévia de ONM ou osteomielite da mandíbula, com uma condição dentária ou mandibular ativa que requeriam cirurgia oral, com cirurgia dentária/oral não cicatrizada, ou com qualquer tratamento dentário intensivo planeado.

Tem sido observada em ensaios clínicos de prevenção de AO uma maior incidência de ONM entre os doentes tratados com denosumab em comparação com ácido zoledrónico. A maior incidência de ONM foi observada num ensaio de fase III em doentes com mieloma múltiplo. Na fase de tratamento com dupla ocultação deste ensaio, a ONM foi confirmada em 5,9% dos doentes tratados com denosumab (exposição média de 19,4 meses; intervalo 1 - 52) e em 3,2% dos doentes tratados com ácido zoledrónico. No fim da fase de tratamento com dupla ocultação deste ensaio, a incidência ajustada doente-ano de ONM confirmada no grupo de denosumab (exposição média de 19,4 meses; intervalo 1 - 52) foi de 2,0 por cada 100 doentes-ano durante o primeiro ano de tratamento, 5,0 no segundo ano e 4,5 posteriormente. O tempo médio para ONM foi de 18,7 meses (intervalo: 1 - 44).

Nas fases de tratamento primárias dos três ensaios clínicos de fase III controlados por substância ativa em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo, foi confirmada ONM em 1,8% dos doentes tratados com denosumab (mediana de exposição de 12,0 meses; intervalo: 0,1 - 40,5) e em 1,3% dos doentes tratados com ácido zoledrónico. As características clínicas destes casos foram similares entre os grupos de tratamento. Entre os doentes com ONM confirmada, a maioria (81% em ambos os grupos de tratamento) tinham historial de extração dentária, higiene oral deficiente, e/ou utilização de dispositivos médicos dentários. A maioria dos doentes estava a ser sujeita ou tinha sido sujeita a quimioterapia.

Os ensaios clínicos em doentes com cancro da mama ou da próstata incluíram uma extensão da fase de tratamento com denosumab (mediana de exposição global de 14,9 meses; intervalo: 0,1 - 67,2). ONM foi confirmada em 6,9% dos doentes com cancro da mama e cancro da próstata durante a fase de extensão do tratamento.

A incidência total ajustada doente-ano de ONM confirmada foi de 1,1 por cada 100 doentes-ano durante o primeiro ano de tratamento, de 3,7 no segundo ano e de 4,6 posteriormente. O tempo mediano para ONM foi de 20,6 meses (intervalo: 4 - 53).

Um estudo observacional, retrospectivo, não aleatorizado em 2877 doentes com cancro tratados com denosumab ou ácido zoledrónico na Suécia, Dinamarca e Noruega revelou que a proporção de incidência a 5 anos de ONM com confirmação médica foi de 5,7% (IC 95%: 4,4 - 7,3; tempo de seguimento mediano de 20 meses [intervalo 0,2 - 60]) numa coorte de doentes a receber denosumab e de 1,4% (IC 95%: 0,8 - 2,3; tempo de seguimento mediano de 13 meses [intervalo 0,1 - 60]) numa coorte de doentes separada a receber ácido zoledrónico. A proporção de incidência a cinco anos de ONM em doentes cujo tratamento foi alterado de ácido zoledrónico para denosumab foi de 6,6% (IC 95%: 4,2 - 10,0; tempo de seguimento mediano de 13 meses [intervalo 0,2 - 60]).

Num ensaio clínico de fase III em doentes com cancro da próstata não-metastizado (uma população de doentes para a qual o denosumab não está indicado), com exposição ao tratamento mais prolongada até 7 anos, a incidência ajustada doente-ano de ONM confirmada foi de 1,1 por cada 100 doentes-ano no primeiro ano de tratamento, 3,0 no segundo ano, e 7,1 posteriormente.

Num ensaio clínico de fase II sem ocultação e a longo prazo em doentes com tumor de células gigantes do osso (estudo 6, ver secção 5.1), foi confirmada ONM em 6,8% dos doentes, incluindo um adolescente (número médio de 34 doses; intervalo 4 - 116). No fim do ensaio, o tempo médio no ensaio, incluindo a fase de seguimento de segurança, foi de 60,9 meses (intervalo: 0 - 112,6). A incidência ajustada doente-ano de ONM confirmada foi de 1,5 por cada 100 doentes-ano no total (0,2 por cada 100 doentes-ano durante o primeiro ano de tratamento, 1,5 no segundo ano, 1,8 no terceiro ano, 2,1 no quarto ano, 1,4 no quinto ano e 2,2 posteriormente). O tempo mediano até ONM foi de 41 meses (intervalo: 11 - 96).

O estudo 7 foi realizado para continuar a seguir indivíduos com tumor de células gigantes do osso tratados no estudo 6 por um período adicional de 5 ou mais anos. Foi notificada ONM em 6 doentes (11,8%) dos 51 doentes expostos com uma mediana total de 42 doses de denosumab. Três destes casos de ONM tiveram confirmação médica.

Reações de hipersensibilidade relacionadas com o medicamento

No período pós-comercialização, foram notificadas em doentes a receber denosumab, reações de hipersensibilidade, incluindo eventos raros de reações anafiláticas.

Fraturas atípicas do fémur

No programa global de ensaios clínicos, foram notificadas pouco frequentemente fraturas atípicas do fémur em doentes tratados com denosumab e o risco aumentou com uma maior duração do tratamento. Ocorreram acontecimentos durante o tratamento e até 9 meses após a descontinuação do tratamento (ver secção 4.4).

No programa de ensaios clínicos para tumor de células gigantes do osso, foram notificadas frequentemente fraturas atípicas do fémur em doentes tratados com denosumab. No estudo 6, a incidência de fraturas atípicas do fémur confirmadas foi de 0,95% (5/526) em doentes com tumor de células gigantes do osso. No estudo 7 de seguimento, a incidência de fraturas atípicas do fémur confirmadas foi de 3,9% (2/51) dos doentes expostos a denosumab.

Dor musculoesquelética

Dor musculoesquelética, incluindo casos graves, têm sido notificados em doentes a receber denosumab na fase pós-comercialização. Nos ensaios clínicos, a dor musculoesquelética foi muito frequente tanto no grupo de tratamento com denosumab como com ácido zoledrónico. A dor musculoesquelética que levou à descontinuação do tratamento em estudo foi pouco frequente.

Nova neoplasia maligna primária

Nas fases de tratamento primárias com dupla ocultação dos quatro ensaios clínicos de fase III controlados por substância ativa em doentes com neoplasias malignas avançadas com envolvimento ósseo, foi notificada nova neoplasia primária em 54/3691 (1,5%) dos doentes tratados com denosumab (mediana de exposição de 13,8 meses; intervalo: 1,0 - 51,7) e em 33/3688 (0,9%) dos doentes tratados com ácido zoledrónico (mediana de exposição de 12,9 meses; intervalo: 1,0 - 50,8).

A incidência cumulativa ao fim de um ano foi de 1,1% para o denosumab e de 0,6% para o ácido zoledrónico, respetivamente.

Não se manifestou qualquer padrão relacionado com o tratamento em cancros individuais ou grupos de cancros.

Em doentes com tumor de células gigantes do osso, a incidência de nova neoplasia maligna, incluindo neoplasias que envolvem o osso e o exterior do osso, foi de 3,8% (20/526) no estudo 6. No estudo 7 de seguimento, a incidência foi de 11,8% (6/51) dos doentes expostos a denosumab.

Erupções medicamentosas liquenoides

Foram notificadas erupções medicamentosas liquenoides (p. ex., reações do tipo líquen plano) em doentes no período pós-comercialização.

População pediátrica

O denosumab foi estudado num ensaio sem ocultação que aleatorizou 28 adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso. Com base nestes dados limitados, o perfil de acontecimentos adversos parece ser similar ao dos adultos.

Foi notificada hipercalcemia clinicamente significativa após descontinuação do tratamento no período pós-comercialização em doentes pediátricos (ver secção 4.4).

Outras populações especiais

Compromisso renal

Num ensaio clínico com doentes sem neoplasia avançada com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) ou em diálise, houve um risco maior de desenvolver hipocalcemia na ausência

de suplementos de cálcio. O risco de desenvolver hipocalcemia durante o tratamento com denosumab é maior com o aumento do grau de compromisso renal. Num estudo clínico em doentes sem cancro avançado, 19% dos doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min) e 63% dos doentes em diálise desenvolveram hipocalcemia apesar da suplementação com cálcio. A incidência global de hipocalcemia clinicamente significativa foi de 9%.

Ao mesmo tempo também foi observado o aumento da hormona paratiroideia em doentes a receber denosumab com compromisso renal grave ou em diálise. A monitorização dos valores de cálcio e uma adequada toma de cálcio e vitamina D é especialmente importante em doentes com compromisso renal (ver secção 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não existe experiência com sobredosagem nos estudos clínicos. O denosumab foi administrado em estudos clínicos utilizando doses até 180 mg a cada 4 semanas e 120 mg semanalmente durante 3 semanas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para tratamento de doenças ósseas – Outros medicamentos que afetam a estrutura e mineralização do osso, código ATC: M05BX04

Osenvelt é um medicamento biossimilar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanismo de ação

O RANKL existe na forma de proteína transmembranar ou na forma de proteína solúvel. O RANKL é essencial para a formação, função e sobrevivência dos osteoclastos, o único tipo de célula responsável pela reabsorção óssea. Um aumento da atividade osteoclástica, estimulada pelo RANKL, constitui um mediador chave da destruição óssea na doença metastática com envolvimento ósseo e no mieloma múltiplo. Denosumab é um anticorpo (IgG2) monoclonal humano que tem por alvo o RANKL, ao qual se liga com elevada afinidade e especificidade, prevenindo a ocorrência da interação entre o RANKL/RANK e resultando numa redução do número e função dos osteoclastos, diminuindo assim a reabsorção óssea e a destruição óssea induzida pelo cancro.

Os tumores de células gigantes do osso são caracterizados por células do estroma neoplásicas que expressam o RANK ligando e células gigantes de osteoclastos que expressam o RANK. Em doentes com tumor de células gigantes do osso, o denosumab liga-se ao RANK ligando, reduzindo significativamente ou eliminando as células gigantes tipo osteoclastos. Consequentemente, a osteólise é reduzida e o estroma tumoral proliferativo é substituído por novo tecido ósseo denso, não proliferativo, diferenciado.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos clínicos de fase II em doentes com neoplasias avançadas com envolvimento ósseo, a terapêutica subcutânea (SC) de denosumab administrada a cada 4 semanas ou a cada 12 semanas

resultou numa redução rápida nos marcadores de reabsorção óssea (NTXu/Cr, CTx sérico), com uma mediana de redução de aproximadamente 80% para a NTXu/Cr a ocorrer no espaço de uma semana, independentemente do tratamento prévio com bifosfonatos ou do valor de base para o nível de NTXu/Cr. Nos ensaios clínicos de fase III com doentes com doenças malignas avançadas que envolvem o osso, as reduções medianas de NTXu/Cr de aproximadamente 80% foram mantidas durante 49 semanas de tratamento com denosumab (120 mg a cada 4 semanas).

Imunogenicidade

Durante o tratamento com denosumab, podem desenvolver-se anticorpos antidenosumab. Não se observou correlação aparente do desenvolvimento de anticorpos com a farmacocinética, a resposta clínica ou acontecimentos adversos.

Eficácia clínica e segurança em doentes com metástases ósseas de tumores sólidos

A eficácia e segurança de 120 mg de denosumab SC a cada 4 semanas ou 4 mg de ácido zoledrónico (dose ajustada para a função renal diminuída) IV a cada 4 semanas foram comparadas em três estudos aleatorizados, com dupla ocultação e com controlo ativo, em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo que nunca tinham sido tratados por via IV com bifosfonatos: adultos com cancro da mama (estudo 1), outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo (estudo 2), e cancro da próstata resistente a castração (estudo 3). Nestes ensaios clínicos com controlo ativo, a segurança foi avaliada em 5.931 doentes. Doentes com história prévia de ONM ou osteomielite da mandíbula, uma lesão ativa dentária ou da mandíbula que necessite cirurgia oral, cirurgia dentária/oral não cicatrizada, ou qualquer procedimento dentário invasivo planeado, não foram elegíveis para inclusão nestes estudos. Os parâmetros primários e secundários avaliaram a ocorrência de um ou mais acontecimentos ósseos (AO). Em estudos que demonstram a superioridade do denosumab em relação ao ácido zoledrónico, foi oferecido denosumab aos doentes, numa fase pré-especificada de extensão do tratamento por 2 anos. Um AO foi definido como qualquer um dos seguintes: fratura patológica (vertebral ou não vertebral), radiação do osso (incluindo a utilização de radioisótopos), cirurgia ao osso ou compressão medular.

O denosumab reduziu o risco de desenvolvimento de um AO, e o desenvolvimento de múltiplos AO (primeiro e subsequente) em doentes com metástases ósseas de tumores sólidos (ver tabela 2).

Tabela 2. Resultados de eficácia em doentes com neoplasias em estado avançado com envolvimento ósseo

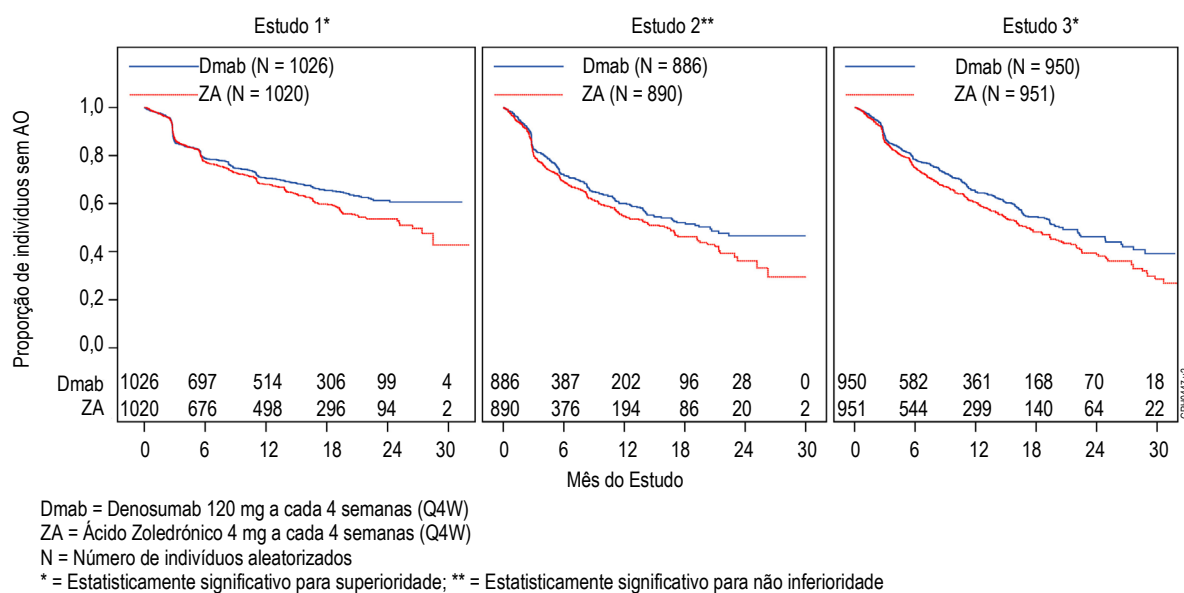
	Estudo 1 cancro da mama		Estudo 2 outros tumores sólidos** ou mieloma múltiplo		Estudo 3 cancro da próstata		Combinado neoplasia avançada	
	denosumab	ácido zole- drónico	denosumab	ácido zole- drónico	denosumab	ácido zole- drónico	denosumab	ácido zole- drónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Primeiro AO								
Tempo mediano (meses)	NA	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Diferença no Tempo mediano (meses)	ND		4,2		3,5		8,2	
HR (IC 95%) / RRR (%)	0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,84 (0,71; 0,98) / 16		0,82 (0,71; 0,95) / 18		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Não-inferioridade / Superioridade valor- <i>p</i>	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	

	Estudo 1 cancro da mama		Estudo 2 outros tumores sólidos** ou mieloma múltiplo		Estudo 3 cancro da próstata		Combinado neoplasia avançada	
	denosumab	ácido zole- drónico	denosumab	ácido zole- drónico	denosumab	ácido zole- drónico	denosumab	ácido zole- drónico
N	1.026	1.020	886	890	950	951	2.862	2.861
Proporção de doentes (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primeiro e subsequente AO*								
Mediana do número/doente	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Rácio de taxas (IC 95%) / RRR (%)	0,77 (0,66; 0,89) / 23		0,90 (0,77; 1,04) / 10		0,82 (0,71; 0,94) / 18		0,82 (0,75; 0,89) / 18	
Superioridade valor- <i>p</i>	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR por Ano	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primeiro AO ou HCM								
Tempo mediano (meses)	NA	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (IC 95%) / RRR (%)	0,82 (0,70; 0,95) / 18		0,83 (0,71; 0,97) / 17		0,83 (0,72; 0,96) / 17		0,83 (0,76; 0,90) / 17	
Superioridade valor- <i>p</i>	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Primeira radiação óssea								
Tempo Mediano (meses)	NA	NA	NA	NA	NA	28,6	NA	33,2
HR (IC 95%) / RRR (%)	0,74 (0,59; 0,94) / 26		0,78 (0,63; 0,97) / 22		0,78 (0,66; 0,94) / 22		0,77 (0,69; 0,87) / 23	
Superioridade valor- <i>p</i>	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NA = não alcançado; ND = não disponível; HCM = hipercalcemia de neoplasia; SMR = taxa de morbilidade esquelética; HR = *Hazard Ratio* (Taxa de risco); RRR = Redução do Risco Relativo [†]Os valores de *p* ajustados são apresentados para os estudos 1, 2 e 3 (objetivos: primeiro AO e primeiro e subseqüentes AO); *Diz respeito a todos os acontecimentos esqueléticos ao longo do tempo; apenas acontecimentos que ocorram ≥ 21 dias após a contagem do evento anterior.

** Incluindo cancro do pulmão de não-pequenas células, cancro de células renais, cancro colo-retal, cancro do pulmão de pequenas células, cancro da bexiga, cancro da cabeça e pescoço, cancro GI/génito-urinário e outros, excluindo cancro da mama e da próstata.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier referente ao tempo até ocorrência do primeiro Acontecimento Ósseo (AO) no estudo



Progressão da doença e sobrevivência global com metástases ósseas de tumores sólidos

A progressão da doença foi similar entre o grupo do denosumab e do ácido zoledrónico em todos os três estudos e na análise pré-especificada dos três estudos combinados.

Nos estudos 1, 2 e 3 a sobrevivência global foi equilibrada entre o denosumab e o ácido zoledrónico em doentes com neoplasias avançadas com envolvimento ósseo: doentes com cancro da mama (a taxa de risco - *hazard ratio* - e IC 95% foi 0,95 [0,81; 1,11]), doentes com cancro da próstata (a taxa de risco - *hazard ratio* - e IC 95% foi 1,03 [0,91; 1,17]), e doentes com outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo (a taxa de risco - *hazard ratio* - e IC 95% foi 0,95 [0,83; 1,08]). Uma análise subsequente no estudo 2 (doentes com outros tumores sólidos ou mieloma múltiplo) examinou a sobrevivência global para os 3 tipos de tumores utilizados para a estratificação (cancro do pulmão de não-pequenas células, mieloma múltiplo, e outro). A sobrevivência global foi mais prolongada para o denosumab no caso do cancro do pulmão de não-pequenas células (taxa de risco - *hazard ratio* - [IC 95%] de 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702) e mais prolongada para o ácido zoledrónico no caso de mieloma múltiplo (taxa de risco - *hazard ratio* - [IC 95%] de 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) e similar entre o denosumab e o ácido zoledrónico nos outros tipos de tumor (taxa de risco - *hazard ratio* [IC 95%] de 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894). Este estudo não efetuou o controlo dos fatores de prognóstico e dos tratamentos antineoplásicos. Numa análise pré-especificada combinada efetuada a partir dos estudos 1, 2 e 3, a sobrevivência global foi similar entre o denosumab e o ácido zoledrónico (taxa de risco - *hazard ratio* e IC 95% 0,99 [0,91; 1,07]).

Efeito sobre a dor

O tempo até ocorrer melhoria da dor (*i.e.*, diminuição ≥ 2 pontos a partir dos valores base, na classificação de pior dor na escala do BPI-SF) foi semelhante para denosumab e ácido zoledrónico em cada estudo e nas análises integradas. Numa análise subsequente do conjunto de dados combinados, a mediana do tempo para o agravamento da dor (> 4 pontos na classificação de pior dor) em doentes com valores de base identificados como dor ligeira ou sem dor foi retardada para o denosumab comparativamente com o ácido zoledrónico (198 *versus* 143 dias) (p = 0,0002).

Eficácia clínica em doentes com mieloma múltiplo

O denosumab foi avaliado num estudo internacional, aleatorizado (1:1), com dupla ocultação, com controlo ativo comparando denosumab com ácido zoledrónico em doentes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado, estudo 4.

Neste estudo, 1.718 doentes com mieloma múltiplo com pelo menos uma lesão óssea foram aleatorizados para receber 120 mg de denosumab por via subcutânea a cada 4 semanas (Q4W) ou 4 mg de ácido zoledrónico por via intravenosa (IV) a cada 4 semanas (dose ajustada para a função renal). O parâmetro de avaliação primário foi demonstração de não inferioridade do tempo decorrido até à ocorrência do primeiro AO em estudo em comparação com o ácido zoledrónico. Os parâmetros de avaliação secundários incluíram superioridade do tempo decorrido até à ocorrência do primeiro AO em estudo, tempo decorrido até à ocorrência do primeiro e subsequentes AO, e sobrevivência global. Um AO foi definido como qualquer um dos seguintes: fratura patológica (vertebral ou não vertebral), radiação do osso (incluindo a utilização de radioisótopos), cirurgia ao osso ou compressão medular.

Em ambos os braços do estudo, pretendia-se submeter 54,5% dos doentes a transplante autólogo de células estaminais do sangue periférico (*Peripheral Blood Stem Cell*: PBSC), 95,8% dos doentes utilizavam/planeavam utilizar um novo medicamento anti-mieloma (novas terapias incluem bortezomib, lenalidomida ou talidomida) em terapia de primeira linha e 60,7% dos doentes tinham um AO prévio. O número de doentes em ambos os braços do estudo com Sistema Internacional de Estadiamento (*International Staging System*, ISS) estadio I, estadio II e estadio III no diagnóstico foram de 32,4%, 38,2% e 29,3%, respetivamente.

O número médio de doses administradas foi de 16 para o denosumab e de 15 para o ácido zoledrónico.

Os resultados de eficácia do estudo 4 são apresentados na figura 2 e na tabela 3.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier referente ao tempo até ocorrência do primeiro Acontecimento Ósseo (AO) no estudo em doentes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticado

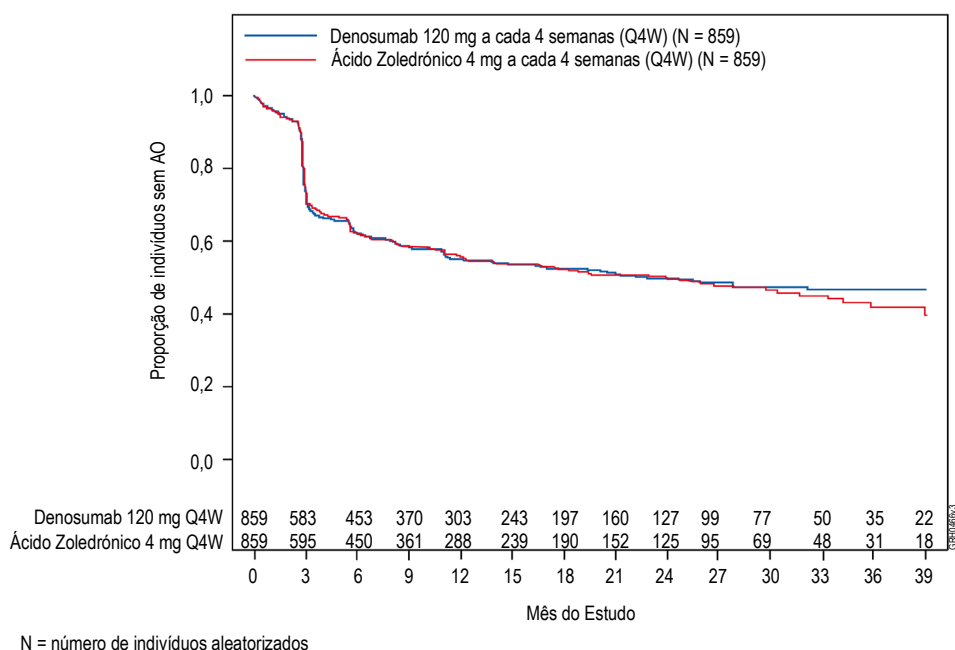


Tabela 3. Resultados de eficácia de denosumab comparados com os de ácido zoledrónico em doentes com mieloma múltiplo recentemente diagnosticados

	Denosumab (N = 859)	Ácido Zoledrónico (N = 859)
Primeiro AO		
Número de doentes que tiveram AO (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Tempo mediano até AO (meses)	22,8 (14,7; NE)	23,98 (16,56; 33,31)
Hazard ratio (IC 95%)	0,98 (0,85; 1,14)	
Primeiro e subsequente AO		
Número mediano de eventos/doente	0,66	0,66
Rácio de taxas (IC 95%)	1,01 (0,89; 1,15)	
Taxa de morbilidade óssea por ano	0,61	0,62
Primeiro AO ou HCM		
Tempo mediano (meses)	22,14 (14,26; NE)	21,32 (13,86; 29,7)
Hazard ratio (IC 95%)	0,98 (0,85; 1,12)	
Primeira radiação óssea		
Hazard ratio (IC 95%)	0,78 (0,53; 1,14)	
Sobrevivência global		
Hazard ratio (IC 95%)	0,90 (0,70; 1,16)	

NE = Não estimável

HCM = hipercalemia maligna

Eficácia clínica e segurança em adultos e adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso

A segurança e eficácia de denosumab foi estudada em dois ensaios de fase II sem ocultação, de braço único (estudos 5 e 6) que aleatorizaram 554 doentes com tumor de células gigantes do osso que era ou irressecável ou para o qual a cirurgia estava associada a morbilidade grave e num estudo de fase IV prospetivo, multicêntrico, sem ocultação (estudo 7) que proporcionou seguimento de segurança a longo prazo para doentes que concluíram o estudo 6. Os doentes receberam 120 mg de denosumab por via subcutânea a cada 4 semanas, com uma dose de carga de 120 mg nos dias 8 e 15. Os doentes que descontinuaram denosumab passaram, em seguida, para a fase de seguimento de segurança por um período mínimo de 60 meses. Durante o seguimento de segurança, foi permitido o retratamento com denosumab para os doentes que, inicialmente, demonstraram resposta a denosumab (p. ex., no caso de doença recorrente).

O estudo 5 aleatorizou 37 doentes adultos com tumor de células gigantes do osso irressecável ou recorrente histologicamente confirmado. O principal parâmetro de avaliação do ensaio foi a taxa de resposta, definida como pelo menos 90% de eliminação das células gigantes em relação aos valores de base (ou eliminação completa das células gigantes nos casos em que estas representam < 5% das células tumorais) ou ausência de progressão da lesão afetada com base em medições radiográficas, nos casos em que não estava disponível histopatologia. Dos 35 doentes incluídos na análise de eficácia, 85,7% (IC 95%: 69,7; 95,2) tiveram uma resposta ao tratamento com denosumab. Todos os 20 doentes (100%) com avaliação histológica cumpriram os critérios de resposta. Dos restantes 15 doentes, 10 (67%) medições radiográficas mostram nenhuma progressão da lesão afetada.

O estudo 6 aleatorizou 535 doentes adultos ou adolescentes com maturidade esquelética com tumor de células gigantes do osso. Destes doentes, 28 tinham idades entre 12-17 anos. Os doentes foram

atribuídos a uma de três coortes: a coorte 1 incluiu os doentes com doença cirurgicamente irreversível (p. ex., lesões sacrais, espinais ou múltiplas, incluindo metástases pulmonares); a coorte 2 incluiu os doentes com doença cirurgicamente reversível cuja cirurgia planeada estava associada a morbilidade grave (p. ex., ressecção articular, amputação de membro ou hemipelvectomy); a coorte 3 incluiu os doentes que participaram anteriormente no estudo 5 e transitaram para este estudo. O principal objetivo era avaliar o perfil de segurança de denosumab em doentes com tumor de células gigantes do osso. Os parâmetros de avaliação secundários do estudo incluíram, para a coorte 1, o tempo até à progressão da doença (com base na avaliação de investigadores) e, para a coorte 2, a proporção de doentes sem qualquer intervenção cirúrgica no mês 6.

Na análise final da coorte 1, 28 dos 260 doentes tratados (10,8%) tiveram progressão da doença. Na coorte 2, 219 dos 238 (92,0%; IC 95%: 87,8%, 95,1%) doentes avaliáveis tratados com denosumab não efetuaram cirurgia até ao mês 6. Dos 239 doentes da coorte 2 com lesão afetada não localizada, no período de base ou durante o estudo, nos pulmões ou tecidos moles, 82 indivíduos (34,3%) no total conseguiram evitar uma intervenção cirúrgica durante o estudo. Globalmente, os resultados de eficácia em adolescentes com maturidade esquelética foram semelhantes aos observados em adultos.

O estudo 7 aleatorizou 85 doentes adultos que participaram e concluíram previamente o estudo 6. Os doentes puderam ser tratados com denosumab para tumor de células gigantes do osso e todos os doentes foram seguidos durante 5 anos. O principal objetivo era avaliar o perfil de segurança de denosumab a longo prazo em doentes com tumor de células gigantes do osso.

Efeito sobre a dor

Na análise final das coortes 1 e 2 combinadas, foi notificada uma redução clínica significativa na dor mais intensa (*i.e.*, diminuição de ≥ 2 pontos desde o período de base) em 30,8% dos doentes em risco (*i.e.*, aqueles que tinham uma dor mais intensa numa pontuação de ≥ 2 no período de base) em uma semana de tratamento, e $\geq 50\%$ na semana 5. Estas melhorias da dor mantiveram-se em todas as avaliações subsequentes.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com denosumab na prevenção de acontecimentos ósseos em doentes com metástases ósseas em todos os subgrupos da população pediátrica e subgrupos de população pediátrica com idade inferior a 12 anos no tratamento de tumor de células gigantes do osso (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

No estudo 6, denosumab foi avaliado num subgrupo de 28 adolescentes (com idades entre 13-17 anos) com tumor de células gigantes do osso que já tinha atingido maturidade óssea definida como pelo menos um osso longo maduro (p. ex., encerramento das placas de crescimento epifisárias do úmero) e peso corporal de ≥ 45 kg. Um doente adolescente com doença cirurgicamente irreversível (N = 14) apresentou recorrência da doença durante o tratamento inicial. Treze dos 14 doentes com doença cirurgicamente reversível cuja cirurgia planeada estava associada a morbilidade grave não efetuaram cirurgia até ao mês 6.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração subcutânea, a biodisponibilidade foi de 62%.

Biotransformação

Denosumab é composto unicamente por aminoácidos e hidratos de carbono como imunoglobulina nativa e é improvável que seja eliminado através de mecanismos de metabolismo hepático. É

espectável que o seu metabolismo e eliminação sigam as vias de depuração das imunoglobulinas, resultando na degradação em pequenos péptidos e aminoácidos individuais.

Eliminação

Em doentes com cancro avançado, que receberam doses múltiplas de 120 mg a cada 4 semanas observou-se uma acumulação de aproximadamente 2 vezes nas concentrações séricas de denosumab, tendo o estado estacionário sido alcançado por 6 meses, o que é consistente com a farmacocinética tempo-independente. Em doentes com mieloma múltiplo que receberam 120 mg a cada 4 semanas, os níveis médios variaram em menos de 8% entre os meses 6 e 12. Em doentes com tumor de células gigantes do osso que receberam 120 mg a cada 4 semanas com uma dose de carga nos dias 8 e 15, foram atingidos valores estáveis dentro do primeiro mês de tratamento. Entre as semanas 9 e 49, os valores medianos alteraram em menos de 9%. Em doentes que descontinuaram as 120 mg a cada 4 semanas, a semivida mediana foi de 28 dias (variando entre 14 e 55 dias).

A análise farmacocinética populacional não indicou alterações clinicamente significativas na exposição sistémica de denosumab no estado de equilíbrio no que diz respeito à idade (18 a 87 anos), raça/etnicidade (foram analisados Negros, Hispânicos, Asiáticos e Caucasianos), género ou tipo de tumor sólido ou doentes com mieloma múltiplo. O aumento de peso corporal foi associado à diminuição da exposição sistémica, e vice-versa. As alterações não foram consideradas clinicamente relevantes, uma vez que os efeitos farmacodinâmicos baseados nos marcadores de remodelação óssea foram consistentes num intervalo alargado de peso corporal.

Linearidade/não linearidade

Num amplo intervalo de doses, o denosumab apresentou uma farmacocinética não linear, contudo, o aumento é aproximadamente proporcional para exposição a doses de 60 mg (ou 1 mg/kg) e superiores. A não linearidade deve-se provavelmente a uma importante via de eliminação saturada, mediada por valores alvo a baixas concentrações.

Compromisso renal

Em estudos com denosumab (60 mg, n = 55 e 120 mg, n = 32) em doentes sem neoplasia em estado avançado mas com graus variáveis da função renal, incluindo doentes a fazer diálise, o grau de compromisso renal não teve qualquer efeito na farmacocinética do denosumab; logo não é necessário ajustes de dose para compromisso renal. Não é necessário efetuar monitorização renal com doses de denosumab.

Compromisso hepático

Não se efetuou qualquer estudo específico em doentes com compromisso hepático. Em geral, os anticorpos monoclonais não são eliminados através de mecanismos de metabolismo hepático. Não é de esperar que a farmacocinética de denosumab seja afetada pelo compromisso hepático.

População geriátrica

Na sua globalidade não foram observadas diferenças entre os doentes idosos e os doentes mais jovens relativamente à segurança ou eficácia. Estudos clínicos controlados de denosumab em doentes de idade superior a 65 anos, com neoplasias avançadas com envolvimento ósseo revelaram eficácia e segurança semelhante nos doentes idosos e jovens. Nos doentes idosos não é necessário efetuar ajuste da dose.

População pediátrica

Em adolescentes com maturidade esquelética (12-17 anos de idade) com tumor de células gigantes do osso que receberam 120 mg a cada 4 semanas, com uma dose de carga nos dias 8 e 15, a

farmacocinética de denosumab foi semelhante à observada em doentes adultos com tumor de células gigantes do osso.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dado que a atividade biológica do denosumab em animais é específica para primatas não-humanos, a avaliação de organismos geneticamente modificados como ratinhos (*knockout*) ou a utilização de outros inibidores biológicos da via RANK/RANKL, tais como o composto de osteoprotegerina ligada à OPG-Fc e a RANK-Fc, foram utilizados para avaliar as propriedades farmacodinâmicas do denosumab em modelos de roedores.

Em modelos de rato com metástases ósseas do cancro da mama humano com recetor de estrogénio positivo e negativo, cancro da próstata e cancro do pulmão de não-pequenas células, a OPG-Fc reduziu as lesões osteolíticas, osteoblásticas e osteolíticas/osteoblásticas, retardou a formação de novas metástases ósseas, e reduziu o crescimento tumoral esquelético. Quando a OPG-Fc foi associada a terapêutica hormonal (tamoxifeno) ou quimioterapia (docetaxel) nestes modelos, ocorreu uma inibição aditiva do crescimento tumoral ósseo, respetivamente no cancro da mama, próstata e pulmão. Num modelo animal de indução de tumor mamário em ratos, a RANK-Fc reduziu a proliferação no epitélio mamário resultante de indução hormonal e atrasou a formação do tumor.

Não foram avaliados testes padrão para investigar o potencial de genotoxicidade de denosumab, já que os referidos testes não são relevantes para esta molécula. Contudo, dada a sua natureza, é improvável que denosumab possua qualquer potencial de genotoxicidade.

O potencial carcinogénico de denosumab não foi avaliado em estudos em animais a longo prazo.

Em estudos de toxicidade de dose única e de dose repetida em macacos cinomolgos, as doses de denosumab que resultaram em exposições sistémicas 2,7 a 15 vezes superiores à dose humana recomendada não tiveram impacto na fisiologia cardiovascular, na reprodução masculina ou feminina, nem produziram toxicidade específica em órgãos alvo.

Num estudo com macacos cinomolgos com administração de denosumab durante um período equivalente ao primeiro trimestre de gravidez, as doses de denosumab resultaram em exposições sistémicas 9 vezes superiores à dose humana recomendada não induziram toxicidade materna ou danos fetais durante o período equivalente ao primeiro trimestre, apesar dos gânglios linfáticos fetais não terem sido examinados.

Num outro estudo em macacos cinomolgos com exposição sistémica a doses de denosumab 12 vezes mais elevadas do que em humanos durante a gravidez, aumentou o número de nados mortos e a mortalidade pós-natal; um crescimento anormal do osso resultando na redução da força do osso, redução da hematopoiese e mau alinhamento da dentição; ausência de gânglios linfáticos periféricos; e redução do crescimento neonatal. Não foi estabelecido um grau de frequência de efeitos adversos para efeitos reprodutores. Depois de um período de 6 meses após o nascimento, as alterações relacionadas com o osso mostraram melhorias e não existiu qualquer efeito na erupção da dentição. No entanto, persistiram os efeitos nos gânglios linfáticos e mau alinhamento dentário, e mineralização mínima a moderada em tecidos múltiplos foi observada num animal (sem certeza de existir relação com o tratamento). Não houve evidência de danos maternos anteriores ao parto, efeitos adversos maternos ocorreram de uma forma não frequente durante o parto. O desenvolvimento da glândula mamária materna foi normal.

Em estudos pré-clínicos sobre a qualidade do osso em macacos a fazerem tratamento a longo prazo com denosumab, as diminuições da remodelação óssea foram associadas a melhoria da resistência óssea e a histologia normal do osso.

Em ratinhos macho modificados por engenharia genética de modo a exprimirem o huRANKL (ratinhos *knock-in*), os quais foram sujeitos a fratura transcortical, denosumab atrasou a remoção de

cartilagem e a remodelação do calo da fratura em comparação com o controle, mas a resistência biomecânica não foi adversamente afetada.

Em estudos pré-clínicos realizados em ratinhos *knockout* com falta de RANK ou RANKL, observou-se a ausência de lactação devido à inibição da maturação das glândulas mamárias (desenvolvimento lóbulo-alveolar da glândula durante a gravidez) tendo também apresentado insuficiente formação de gânglios linfáticos. Os ratinhos recém-nascidos *knockout* com RANK ou RANKL apresentaram diminuição do peso corporal, redução do crescimento ósseo, alteração das placas de crescimento e ausência de erupção dentária. Foram também observadas reduções do crescimento ósseo, alteração das placas de crescimento e diminuição da erupção dentária em estudos de ratinhos recém-nascidos administrados com inibidores do RANKL, tendo estas alterações sido parcialmente reversíveis quando a administração do inibidor do RANKL foi descontinuada. Os primatas adolescentes aos quais se administrou uma dose de denosumab 2,7 e 15 vezes (dose de 10 e 50 mg/kg) superior à exposição clínica apresentaram placas de crescimento anormais. Assim, o tratamento com denosumab pode comprometer o crescimento ósseo em crianças com placas de crescimento abertas e pode inibir a erupção da dentição.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido acético*

Acetato de sódio tri-hidratado (para ajuste do pH)*

Sorbitol (E420)

Polissorbato 20 (E432)

Água para preparações injetáveis

* O tampão de acetato é formado misturando ácido acético com acetato de sódio tri-hidratado

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Uma vez retirado do frigorífico, Osenvelt pode ser conservado a uma temperatura inferior a 30°C, durante um período único de até 63 dias, na embalagem original, mas não excedendo o prazo de validade original. Caso seja necessário, Osenvelt pode voltar a ser guardado no frigorífico uma única vez durante este período de até 63 dias e ser conservado até ao prazo de validade original.

Eliminar Osenvelt caso não seja utilizado durante o período único de até 63 dias fora do frigorífico ou até ao prazo de validade original, consoante o que ocorrer primeiro.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

1,7 ml de solução em frasco para injetáveis para administração única em vidro tipo 1 com rolha de borracha (butílica) e selo de alumínio com tampa “flip-off”.

Embalagens com um, três ou quatro frascos para injetáveis.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

- Antes da administração, a solução de Osenvelt deve ser inspecionada visualmente. Não injete a solução se esta contiver partículas visíveis ou estiver turva ou descolorada.
- Não agite.
- Para evitar desconforto no local de injeção, permita que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente (até 30°C) antes de injetar e injete lentamente.
- O conteúdo total do frasco para injetáveis deve ser injetado.
- É recomendável a utilização de uma agulha de calibre 27 gauge para a administração de denosumab.
- O frasco para injetáveis não deve ser novamente perfurado.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 14 fevereiro 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá assegurar que o cartão lembrete relacionado com a osteonecrose da mandíbula é implementado.

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DO FRASCO PARA INJETÁVEIS****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Osenvelt 120 mg solução injetável
denosumab

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de denosumab em 1,7 ml de solução (70 mg/ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: ácido acético, acetato de sódio tri-hidratado, sorbitol (E420), polissorbato 20 (E432), água para preparações injetáveis.

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 frasco para injetáveis para administração única

3 frascos para injetáveis para administração única

4 frascos para injetáveis para administração única

120 mg/1,7 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via subcutânea.

Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest,

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1904/001 1 frasco para injetáveis

EU/1/24/1904/002 3 frascos para injetáveis

EU/1/24/1904/003 4 frascos para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Osenvelt 120 mg injetável
denosumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

120 mg/1,7 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Osenvelt 120 mg solução injetável denosumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.
- O seu médico vai-lhe dar um cartão lembrete, que contém informações de segurança importantes que precisa de saber antes e durante o seu tratamento com Osenvelt.

O que contém este folheto

1. O que é Osenvelt e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Osenvelt
3. Como utilizar Osenvelt
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Osenvelt
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Osenvelt e para que é utilizado

Osenvelt contém denosumab, uma proteína (anticorpo monoclonal) que atua de modo a abrandar a destruição do osso causada pelo facto de o cancro se ter espalhado para o osso (metástases ósseas) ou por tumor de células gigantes do osso.

Osenvelt é utilizado em adultos com cancro avançado para evitar complicações graves causadas por metástases ósseas (p. ex., fratura, pressão da espinal medula ou a necessidade de receber terapia por radiação ou ser submetido a cirurgia).

Osenvelt também é utilizado para tratar tumor de células gigantes do osso, que não pode ser tratado através de cirurgia ou quando a cirurgia não é a melhor opção, em adultos e adolescentes cujos ossos já pararam de crescer.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Osenvelt

Não utilize Osenvelt

- se tem alergia ao denosumab ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

O seu profissional de saúde não lhe administrará Osenvelt se tiver um valor muito baixo de cálcio no seu sangue e caso este valor baixo de cálcio não tenha sido tratado.

O seu profissional de saúde não lhe irá administrar Osenvelt se tiver lesões abertas, não cicatrizadas, originadas por cirurgia dentária ou oral.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Osenvelt.

Suplementação de cálcio e vitamina D

Deve tomar suplementos de cálcio e de vitamina D enquanto estiver em tratamento com Osenvelt a menos que a sua concentração de cálcio no sangue seja elevada. O seu médico irá falar consigo sobre este assunto. Se o valor de cálcio no seu sangue estiver baixo, o seu médico pode decidir dar-lhe suplementos de cálcio antes de iniciar o tratamento com Osenvelt.

Valores baixos de cálcio no sangue

Por favor, informe o seu médico imediatamente se tiver espasmos, contrações ou câibras nos músculos e/ou dormência ou formiguelo nos seus dedos das mãos e dos pés ou em torno da sua boca e/ou convulsões, confusão ou perda de consciência durante o tratamento com Osenvelt. Poderá ter valores baixos de cálcio no seu sangue.

Compromisso renal

Informe o seu médico se tem ou teve problemas graves nos rins, insuficiência renal ou se já precisou de diálise, o que poderá aumentar o seu risco de vir a ter valores baixos de cálcio no sangue, especialmente se não tomar suplementos de cálcio.

Problemas com a sua boca, dentes ou mandíbula

Um efeito indesejável denominado osteonecrose da mandíbula (lesões ósseas na mandíbula) tem sido frequentemente notificado (pode afetar até 1 em 10 pessoas) em doentes a receber injeções de denosumab para doenças oncológicas. A osteonecrose da mandíbula também pode surgir após ter interrompido o tratamento.

É importante que tente prevenir que a osteonecrose da mandíbula se desenvolva, uma vez que pode ser uma situação médica dolorosa que pode ser difícil de tratar. De forma a reduzir o risco de desenvolver osteonecrose da mandíbula, há algumas precauções que deve tomar:

- Antes de receber tratamento, informe o seu médico/enfermeiro (profissional de saúde) se tem algum problema na sua boca ou dentes. O seu médico deve adiar o início do seu tratamento se tiver lesões abertas, não cicatrizadas, na sua boca, originadas por procedimentos dentários ou cirurgia oral. O seu médico poderá recomendar um exame dentário antes de iniciar o seu tratamento com Osenvelt.
- Enquanto estiver a ser tratado, deve manter uma boa higiene oral e efetuar *check-ups* dentários de rotina. Se usar próteses dentárias, deve assegurar-se de que estas estão ajustadas.
- Se estiver a fazer um tratamento dentário ou se for submetido a cirurgia dentária (p. ex., remoção de um dente), informe o seu médico sobre o seu tratamento dentário e diga ao seu dentista que está a ser tratado com Osenvelt.
- Contacte imediatamente o seu médico e dentista se tiver qualquer problema com a sua boca ou dentes, tais como dentes a abanar, dor ou inchaço, ferida que não cicatriza ou supuração, uma vez que estes podem ser sinais de osteonecrose da mandíbula.

Os doentes que estão a fazer quimioterapia e/ou radioterapia, estão a tomar esteroides ou medicamentos antiangiogénicos (utilizados no tratamento do cancro), estão a realizar cirurgia dentária, que não efetuam tratamentos dentários de rotina, têm doença das gengivas ou que são fumadores, podem ter um risco acrescido de desenvolver osteonecrose da mandíbula.

Fraturas ósseas invulgares da coxa

Algumas pessoas desenvolveram fraturas invulgares no seu osso da coxa durante o tratamento com denosumab. Contacte o seu médico se sentir uma dor nova ou invulgar na sua anca, virilha ou coxa.

Valores altos de cálcio no sangue após parar o tratamento com denosumab

Alguns doentes com tumor de células gigantes do osso desenvolveram valores altos de cálcio no sangue semanas a meses após terem parado o tratamento. O seu médico irá monitorizar sinais e sintomas relacionados com os valores altos de cálcio, após parar de receber Osenvelt.

Crianças e adolescentes

Osenvelt não é recomendado para crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade, exceto para adolescentes com tumor de células gigantes do osso cujos ossos pararam de crescer. A utilização de Osenvelt não foi estudada em crianças e adolescentes com outros cancros que se espalham para o osso.

Outros medicamentos e Osenvelt

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Incluindo medicamentos obtidos sem receita médica. É especialmente importante que informe o seu médico se estiver a ser tratado com

- outro medicamento contendo denosumab
- um bifosfonato

Não deve tomar Osenvelt conjuntamente com outros medicamentos contendo denosumab ou bifosfonatos.

Gravidez e amamentação

Osenvelt não foi testado em mulheres grávidas. É importante informar o seu médico se está grávida, pensa estar grávida, ou planeia engravidar. Não é recomendado utilizar Osenvelt se estiver grávida. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos de contraceção eficazes enquanto estiverem em tratamento com Osenvelt e pelo menos até 5 meses após ter parado o tratamento com Osenvelt.

Se ficar grávida durante o tratamento com Osenvelt ou menos de 5 meses após ter parado o tratamento com Osenvelt, por favor informe o seu médico.

Desconhece-se se Osenvelt é excretado no leite materno. É importante informar o seu médico se estiver a amamentar ou se planear fazê-lo. O seu médico ajudá-la-á a decidir se deverá parar de amamentar ou se deverá parar de utilizar Osenvelt, tendo em consideração o benefício da amamentação para o bebé e o benefício de Osenvelt para a mãe.

Se está a amamentar durante o tratamento com Osenvelt, por favor informe o seu médico.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos de Osenvelt sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezíveis.

Osenvelt contém sorbitol (E420)

Este medicamento contém 79,9 mg de sorbitol em cada frasco para injetáveis.

Osenvelt contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose de 120 mg, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Osenvelt contém polissorbato 20 (E432)

Este medicamento contém 0,17 mg de polissorbato 20 em cada frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,1 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Osenvelt

Osenvelt deve ser administrado sob a responsabilidade de um profissional de saúde.

A dose recomendada de Osenvelt é de 120 mg administrada uma vez a cada 4 semanas, através de uma injeção única debaixo da pele (subcutânea). Osenvelt será injetado na sua coxa, abdômen ou na face posterior do braço. Se está a ser tratado para tumor de células gigantes do osso, irá receber uma dose adicional 1 semana e 2 semanas após a primeira dose.

Não agitar.

Deve também tomar suplementos de cálcio e de vitamina D enquanto estiver a ser tratado com Osenvelt, a não ser que tenha excesso de cálcio no sangue. O seu médico irá falar consigo sobre este assunto.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe por favor o seu médico imediatamente se desenvolver algum dos seguintes sintomas enquanto estiver a ser tratado com Osenvelt (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- espasmos, contrações dos músculos, câibras nos músculos, dormência ou formiguelo nos dedos das mãos e dos pés ou à volta da sua boca e/ou convulsões, confusão ou perda de consciência. Estes podem ser sinais de que está com valores baixos de cálcio no sangue. Os valores baixos de cálcio no sangue podem também originar alterações no ritmo do seu coração, denominadas prolongamento do intervalo QT, que podem ser observadas através de um eletrocardiograma (ECG).

Informe por favor o seu médico ou dentista imediatamente caso tenha algum destes sintomas enquanto estiver a ser tratado com Osenvelt ou depois de ter interrompido o seu tratamento (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- dor mantida na boca e/ou mandíbula, e/ou inchaço ou ferida na boca ou mandíbula que não cicatriza, supuração, dormência ou sensação de peso na mandíbula, ou dente a abanar podem ser sinais de lesão óssea no maxilar (osteonecrose).

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor no osso, articulação e/ou músculo que pode por vezes ser grave,
- falta de ar,
- diarreia.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- valores baixos de fósforo no sangue (hipofosfatemia),
- extração de um dente,
- transpiração aumentada,
- em doentes com cancro avançado: desenvolvimento de outro tipo de cancro.

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- valores altos de cálcio no sangue (hipercalcemia) após parar o tratamento em doentes com tumor de células gigantes do osso,

- dor nova ou invulgar na sua anca, virilha ou coxa (isto pode ser uma indicação precoce de uma possível fratura do osso da coxa),
- erupção que pode ocorrer na pele ou feridas na boca (erupções medicamentosas liquenoides).

Efeitos indesejáveis raros (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- reações alérgicas (p. ex., pieira ou dificuldade em respirar; inchaço da face, lábios, língua, garganta ou outras partes do corpo; erupção na pele, comichão e urticária na pele). Em casos raros, as reações alérgicas podem ser graves.

Desconhecidas (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):

- Fale com o seu médico se tiver dor de ouvido, corrimento do ouvido e/ou uma infecção do ouvido. Estes podem ser sinais de lesão óssea no ouvido.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Osenvelt

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

O frasco para injetáveis pode ficar fora do frigorífico até atingir a temperatura ambiente (até 30°C) antes de injetar. Assim tornará a injeção mais confortável. Assim que o frasco para injetáveis tiver atingido a temperatura ambiente (até 30°C), pode ser conservado à temperatura ambiente por um período único de até 63 dias, mas não excedendo o prazo de validade original. Caso seja necessário, o frasco para injetáveis pode voltar a ser guardado no frigorífico uma única vez durante este período de até 63 dias e ser conservado até ao prazo de validade original.

Eliminar o frasco para injetáveis caso não seja utilizado durante o período único de até 63 dias fora do frigorífico ou até ao prazo de validade original, consoante o que ocorrer primeiro.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Osenvelt

- A substância ativa é denosumab. Cada frasco para injetáveis contém 120 mg de denosumab em 1,7 ml de solução (correspondendo a 70 mg/ml).
- Os outros componentes são ácido acético, acetato de sódio tri-hidratado, sorbitol (E420), polissorbato 20 (E432) e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Osenvelt e conteúdo da embalagem

Osenvelt é uma solução injetável (injeção).

Osenvelt é uma solução límpida, incolor a amarelo-pálida.

Cada embalagem contém um, três ou quatro frascos para injetáveis para administração única.
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Fabricante

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 303 464 941 50

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300

infoDE@celltrionhc.com

Eesti

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

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

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

NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

- Antes da administração, a solução de Osenvelt deve ser inspecionada visualmente. Não injete a solução se esta contiver partículas visíveis ou estiver turva ou descolorada.
- Não agitar.
- Para evitar desconforto no local de injeção, permita que o frasco para injetáveis atinja a temperatura ambiente (até 30°C) antes de injetar e injete lentamente.
- O conteúdo total do frasco para injetáveis deve ser injetado.
- É recomendável a utilização de uma agulha de calibre 27 gauge para a administração de denosumab.
- O frasco para injetáveis não deve ser novamente perfurado.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.