

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enwylma 120 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține denosumab 120 mg în 1,7 ml soluție (70 mg/ml).

Denosumab este un anticorp monoclonal IgG2 uman produs pe o linie celulară de mamifere (celule ovariene de hamster chinezesc) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține 78 mg de sorbitol (E 420) și 0,17 mg de polisorbitat 20 (E 432).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție clară, incoloră până la gălbuie, care poate conține cantități infime de particule proteice translucide până la culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos (fractură patologică, iradiere la nivel osos, compresie la nivelul coloanei vertebrale sau intervenție chirurgicală la nivel osos) la adulți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă (vezi pct. 5.1).

Tratamentul adulților și al adolescenților cu perioada de creștere finalizată cu tumori osoase cu celule gigant care sunt nerezecabile sau la care rezecția chirurgicală poate conduce la morbiditate severă.

4.2 Doze și mod de administrare

Enwylma trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății.

Doze

Suplimentarea cu cel puțin 500 mg calciu și 400 UI vitamină D zilnic este necesară la toți pacienții, cu excepția cazului în care este prezentă hipercalcemia (vezi pct. 4.4).

Pacienților tratați cu Enwylma trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul de atenționare al pacientului.

Prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos la adulți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă

Doza recomandată este de 120 mg administrată sub forma unei injecții subcutanate unice, o dată la fiecare 4 săptămâni la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului.

Tumora osoasă cu celule gigant

Doza recomandată de Enwylma este de 120 mg administrată sub forma unei injecții subcutanate unice, o dată la fiecare 4 săptămâni la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului cu doze suplimentare de 120 mg în zilele 8 și 15 ale tratamentului în prima lună a terapiei.

Pacienților din studiul de fază II, cărora li s-a efectuat rezecția completă a tumorii osoase cu celule gigant, li s-a administrat un tratament suplimentar de 6 luni după efectuarea intervenției chirurgicale, conform protocolului studiului.

Pacienții cu tumora osoasă cu celule gigant trebuie evaluați la intervale regulate pentru a determina dacă continuă să beneficieze de pe urma tratamentului. La pacienții a căror boală este controlată de administrarea de denosumab, nu au fost evaluate efectele întreruperii sau încetării tratamentului, cu toate acestea datele limitate obținute de la acești pacienți nu indică un efect de rebound după încetarea tratamentului.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind monitorizarea calcemiei, 4.8 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea denosumab nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea denosumabului la copii și adolescenți (vârsta < 18 ani), alții decât adolescenții cu perioada de creștere finalizată (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu tumora osoasă cu celule gigant, nu au fost stabilite.

Enwylma nu este recomandat la copii și adolescenți (vârsta < 18 ani), alții decât adolescenții cu perioada de creștere finalizată (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu tumora osoasă cu celule gigant (vezi pct. 4.4).

Tratamentul adolescenților cu perioada de creștere finalizată cu tumora osoasă cu celule gigant care este nerezecabilă sau la care rezecția chirurgicală poate conduce la morbiditate severă: doza este aceeași ca la adulți.

Inhibarea RANK/ligandului RANK (RANKL) în studii la animale a fost asociată cu inhibarea creșterii osoase și absența erupției dentare, iar aceste modificări au fost parțial reversibile la întreruperea inhibării RANKL (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

Soluția Enwylma 120 mg/1,7 ml în flacon pentru o singură utilizare:

Administrarea conținutului flaconului de 120 mg/1,7 ml trebuie efectuată numai de către un profesionist din domeniul sănătății.

Pentru instrucțiuni privind utilizarea, manipularea și eliminarea reziduurilor vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipocalcemie netratată, severă (vezi pct. 4.4).

Leziuni de chirurgie dentară sau orală nevindecate.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Suplimentarea cu calciu și vitamina D

Suplimentarea cu calciu și vitamina D este necesară pentru toți pacienții, cu excepția cazului în care este prezentă hipercalcemia (vezi pct. 4.2).

Hipocalcemia

Hipocalcemia preexistentă trebuie corectată înainte de inițierea tratamentului cu denosumab.

Hipocalcemia poate să apară în orice moment în timpul tratamentului cu denosumab. Monitorizarea calcemiei trebuie efectuată (i) înainte de administrarea dozei inițiale de denosumab, (ii) în decursul a două săptămâni după administrarea dozei inițiale, (iii) dacă apar simptome suspectate de hipocalcemie (vezi pct. 4.8 pentru simptome). Monitorizarea suplimentară a calcemiei trebuie luată în considerare în cursul terapiei la pacienții cu factori de risc pentru hipocalcemie, sau dacă este indicat altfel, în funcție de starea clinică a pacientului.

Pacienții trebuie încurajați să raporteze simptomele care indică hipocalcemia. Dacă hipocalcemia se produce în timpul tratamentului cu denosumab, poate fi necesară suplimentarea adițională cu calciu și monitorizare suplimentară.

În cadrul experienței post punere pe piață au fost raportate cazuri simptomatice severe (inclusiv cazuri letale) de hipocalcemie (vezi pct. 4.8) majoritatea cazurilor apărând în cursul primelor săptămâni de la inițierea terapiei, dar pot apare și mai târziu.

Insuficiența renală

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/minut) sau care efectuează ședințe de dializă, prezintă un risc mai mare de a dezvolta hipocalcemie. Riscul de a dezvolta hipocalcemie și de creștere a nivelului hormonului paratiroidian asociată hipocalcemiei crește cu creșterea gradului de insuficiență renală. Monitorizarea regulată a calcemiei este foarte importantă la acești pacienți.

Osteonecroza de maxilar (ONM)

La pacienții cărora li se administrează denosumab s-a raportat frecvent apariția ONM (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului/unei cure noi de tratament trebuie întârziată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi sau ale cavității bucale nevindecate. Înaintea tratamentului cu denosumab este recomandată efectuarea unui consult stomatologic cu măsuri de prevenție și a unei evaluări individuale a raportului beneficiu-risc.

Atunci când se evaluează riscul unui pacient de a dezvolta ONM trebuie luați în considerare următorii factori de risc:

- potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai mare pentru medicamente cu potență mare), calea de administrare (risc mai mare pentru administrarea parenterală) și doza cumulată a terapiei de resorbție osoasă.
- cancer, comorbidități (de exemplu anemie, coagulopatii, infecții), fumatul.
- tratamente concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului.
- igienă orală precară, boală periodontală, proteză mobilă ajustată incorect, afecțiuni dentare preexistente, proceduri dentare invazive (cum ar fi extracțiile dentare).

În timpul tratamentului cu denosumab toți pacienții trebuie încurajați să mențină o igienă orală bună, să efectueze controale stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome localizate la nivelul cavității orale cum ar fi mobilitate dentară, durere sau umflături sau leziuni care nu se vindecă sau supurează. În timpul tratamentului procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o evaluare atentă și trebuie evitate în apropierea administrării denosumab.

Planul de gestionare al pacienților care dezvoltă ONM trebuie stabilit în strânsă colaborare cu medicul curant și medicul dentist sau specialistul în chirurgie orală cu experiență în ONM. Până la rezolvarea afecțiunii trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu denosumab și factorii de risc care contribuie la apariția acesteia trebuie diminuați atunci când este posibil.

Osteonecroza canalului auditiv extern

La pacienții tratați cu denosumab s-a raportat osteonecroza canalului auditiv extern. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și a chimioterapiei și/sau factori de risc local cum sunt infecția sau traumatismul. Posibilitatea apariției osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice la nivelul urechii.

Fracturi femurale atipice

Fracturi femurale atipice s-au raportat la pacienții tratați cu denosumab (vezi pct. 4.8). Fracturile femurale atipice pot să însoțească traumatismele minore sau pot apărea fără traumatisme în regiunile subtrohanteriene și diafizare ale femurului. Aceste evenimente sunt caracterizate de semne radiologice specifice. Fracturile femurale atipice s-au raportat de asemenea și la pacienții cu anumite afecțiuni asociate (de exemplu deficiență de vitamina D, poliartrită reumatoidă, hipofosfatazemie) și după utilizarea anumitor medicamente (de exemplu bifosfonați, glucocorticoizi, inhibitori ai pompei de protoni). Aceste evenimente au apărut de asemenea în absența tratamentului antiresorbtiv. Fracturi similare raportate în asocierea cu bifosfonații sunt adesea bilaterale; de aceea, femurul contralateral trebuie examinat în cazul pacienților tratați cu denosumab și care au suferit o fractură la nivelul femurului. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu denosumab după evaluarea pacientului pe baza raportului risc-beneficiu individual. În timpul tratamentului cu denosumab, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere nou apărută sau neobișnuită la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal. Pacienții care prezintă astfel de dureri trebuie evaluați pentru o fractură femurală incompletă.

Hipercalcemie după întreruperea tratamentului la pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant și la pacienții cu schelet în dezvoltare

La pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant tratați cu denosumab s-a raportat hipercalcemie semnificativă clinic care a necesitat spitalizare și s-a complicat cu afectare renală acută, timp de săptămâni până la luni după întreruperea tratamentului.

După ce tratamentul este întrerupt, pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor și simptomelor de hipercalcemie, luându-se în calcul evaluarea periodică a calcemiei și reevaluarea necesității de suplimentare cu calciu și vitamina D pentru fiecare pacient în parte (vezi pct. 4.8).

Denosumab nu este recomandat la pacienții cu scheletul în dezvoltare (vezi pct. 4.2). Hipercalcemia semnificativă clinic s-a observat, de asemenea, și la acest grup de pacienți, timp de săptămâni până la luni după întreruperea tratamentului.

Alte precauții

Pacienții tratați cu denosumab nu trebuie tratați concomitent cu alte medicamente care conțin denosumab (pentru indicații de osteoporoză).

Pacienții tratați cu denosumab nu trebuie tratați concomitent cu bifosfonați.

Malignitatea tumorii osoase cu celule gigant sau progresia către boala metastatică este un eveniment rar și un risc cunoscut la pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant. Pacienții trebuie monitorizați pentru identificarea semnelor radiologice de malignitate, a zonelor noi de radiotransparență sau osteoliză. Datele clinice disponibile nu sugerează un risc crescut de malignitate la pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant tratați cu denosumab.

Excipienți

Acest medicament conține 0,17 mg de polisorbit 20 (E 432) per fiecare flacon, ceea ce echivalează cu 0,1 mg/ml. Polisorbitul pot determina reacții alergice. Se va ține cont de acest aspect la pacienții cu alergii cunoscute.

Acest medicament conține sorbitol (E420). Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) trebuie luate în considerare.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 120 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

În studiile clinice, denosumab a fost administrată în asociere cu tratamentul antineoplazic standard la pacienți tratați anterior cu bifosfonați. Nu au existat modificări clinic relevante ale concentrațiilor plasmatice înainte de administrarea următoarei doze și ale farmacodinamiei denosumab (N-telopeptidul urinar ajustat în funcție de creatinină, uNTx/Cr) în perioada tratamentului concomitent cu chimioterapie și/sau terapie de substituție hormonală sau în cazul expunerii anterioare la bifosfonați cu administrare intravenoasă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea denosumab la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Enwylma nu este recomandat la gravide și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului și în decurs de cel puțin 5 luni după tratamentul cu denosumab. Orice efecte ale medicamentului denosumab pot fi mai mari în cursul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină, de când anticorpii monoclonali traversează placenta în mod liniar pe măsură ce sarcina progresează, cea mai mare cantitate fiind transferată în cursul celui de al treilea trimestru.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă denosumab se excretă în laptele uman. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Studiile la șoareci knockout sugerează că absența RANKL în timpul sarcinii poate interfera cu maturarea glandei mamare determinând afectarea postpartum a lactației (vezi pct. 5.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu denosumab având în vedere beneficiul alăptării pentru nou născut/sugar și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul denosumab asupra fertilității la om. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enwylma nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul global de siguranță este similar în toate indicațiile aprobate pentru denosumab.

În timpul administrării denosumab, a fost raportată foarte frecvent hipocalcemia, în principal în timpul primelor 2 săptămâni de tratament. Hipocalcemia poate fi simptomatică și severă (vezi pct. 4.8 – Descrierea anumitor reacții adverse). Scăderile concentrațiilor de calciu au fost în general rezolvate corespunzător prin suplimentarea calciului și vitaminei D. Cea mai frecventă reacție adversă cu denosumab este durerea musculo-scheletică. Au fost observate frecvent cazuri de osteonecroză a maxilarului (vezi pct. 4.4 și pct. 4.8 - Descrierea anumitor reacții adverse) la pacienții care utilizează denosumab.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarea convenție a fost utilizată pentru clasificarea reacțiilor adverse pe baza frecvenței incidențelor din patru studii clinice de fază III, două studii clinice de fază II și experiența de după punerea pe piață (vezi Tabelul 1): foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență și clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacțiile adverse raportate la pacienți cu afecțiuni neoplazice în stadiu avansat cu interesare osoasă, cu mielom multiplu sau cu tumoră osoasă cu celule gigant

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Afecțiuni maligne primare noi ¹
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Hipersensibilitate la medicament ¹
	Rare	Reacție anafilactică ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Hipocalcemie ^{1,2}
	Frecvente	Hipofosfatemie

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
	Mai puțin frecvente	Hipercalcemie după întreruperea tratamentului la pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant ³
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree
	Frecvente	Extracție dentară
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Hiperhidroză
	Mai puțin frecvente	Erupții lichenoidale postmedicamentoase ¹
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere musculo-scheletică ¹
	Frecvente	Osteonecroză de maxilar ¹
	Mai puțin frecvente	Fracturi femurale atipice ¹
	Cu frecvență necunoscută	Osteonecroză a canalului auditiv extern ^{3,4}
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Reacții la nivelul locului de injectare ⁵

¹ Vezi pct. "Descrierea anumitor reacții adverse"

² Vezi pct. "Alte grupe speciale de pacienți"

³ Vezi pct. 4.4

⁴ Efect de clasă

⁵ Inclusiv durere la nivelul locului de injectare.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipocalcemie

În studii clinice de prevenție a evenimentelor asociate sistemului osos (EASO) a fost observată o incidență mai mare a hipocalcemiei în rândul pacienților tratați cu denosumab comparativ cu cei tratați cu acid zoledronic.

Cea mai mare incidență a hipocalcemiei a fost observată în cadrul unui studiu clinic de fază III la pacienți cu mielom multiplu. Hipocalcemia a fost raportată la 16,9% dintre pacienții tratați cu denosumab și la 12,4% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic. O proporție de 1,4% dintre pacienții tratați cu denosumab și 0,6% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic au prezentat o scădere de gradul 3 a calcemiei. O proporție de 0,4% dintre pacienții tratați cu denosumab și 0,1% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic au prezentat o scădere de gradul 4 a calcemiei.

În trei studii clinice de fază III controlate activ, la pacienți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă, hipocalcemia a fost raportată la 9,6% dintre pacienții tratați cu denosumab și 5,0% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic.

2,5% dintre pacienții tratați cu denosumab și 1,2% din pacienții tratați cu acid zoledronic au prezentat o scădere de gradul 3 a calcemiei. 0,6% dintre pacienții tratați cu denosumab și 0,2% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic au prezentat o scădere de gradul 4 a calcemiei (vezi pct. 4.4).

În două studii clinice de fază II cu un singur braț, la pacienți cu tumoră osoasă cu celule gigant, s-a raportat hipocalcemia la 5,7% pacienți. Niciunul dintre evenimentele adverse nu a fost considerat grav.

În cadrul experienței de după punerea pe piață au fost raportate cazuri simptomatice severe de hipocalcemie (inclusiv cazuri letale), majoritatea cazurilor apărând în primele săptămâni de la inițierea tratamentului. Exemple de manifestări clinice ale hipocalcemiei simptomatice severe au inclus prelungirea intervalului QT, tetanie, convulsii și status mental alterat (inclusiv comă) (vezi pct. 4.4). Simptomele de hipocalcemie din studiile clinice au inclus parestezii sau rigiditate musculară, contracturi musculare anormale, spasme și crampe musculare.

Osteonecroza de maxilar (ONM)

În studiile clinice, incidența ONM a fost mai mare cu cât durata expunerii a fost mai mare; ONM a fost diagnosticată de asemenea după oprirea tratamentului cu denosumab, majoritatea cazurilor apărând în cursul a 5 luni după ultima doză. Pacienții cu antecedente de ONM sau osteomielită a maxilarului, afecțiuni active dentare sau ale maxilarului care necesită chirurgie orală, intervenții chirurgicale dentare/orale nevindecate sau orice procedură dentară invazivă planificată au fost excluși din studiile clinice.

În studii clinice de prevenție a EASO a fost observată o incidență mai mare a ONM în rândul pacienților tratați cu denosumab comparativ cu cei tratați cu acid zoledronic. Cea mai mare incidență a ONM a fost observată în cadrul unui studiu de fază III la pacienți cu mielom multiplu. În faza de tratament dublu-orb a acestui studiu, prezența ONM a fost confirmată la 5,9% dintre pacienții tratați cu denosumab (durată mediană a expunerii de 19,4 luni; interval 1 - 52) și la 3,2% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic. La finalizarea fazei de tratament dublu-orb a acestui studiu, incidența pacient-an ajustată a ONM confirmată în grupul tratat cu denosumab (durată mediană a expunerii de 19,4 luni; interval 1 - 52) a fost de 2,0 la 100 pacient-ani pe parcursul primului an de tratament, de 5,0 în cel de-al doilea an și, ulterior, 4,5. Durata mediană până la apariția ONM a fost de 18,7 luni (interval: 1 - 44).

În etapele primare de tratament din cadrul a trei studii clinice de fază III controlate active, la pacienți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă, ONM a fost confirmată la 1,8% dintre pacienții tratați cu denosumab (expunere mediană de 12,0 luni; interval 0,1 - 40,5) și 1,3% dintre pacienții tratați cu acid zoledronic. Caracteristicile clinice ale acestor cazuri au fost asemănătoare între grupurile de tratament. La pacienții cu ONM confirmată, majoritatea (81% în ambele grupuri de tratament) au avut antecedente de extracții dentare, igienă orală precară și/sau utilizare de dispozitive dentare. Majoritatea pacienților erau la momentul respectiv sau au fost tratați în antecedente cu chimioterapie.

Studiile clinice la pacienții cu cancer de sân sau cancer de prostată au inclus o extensie a fazei de tratament cu denosumab (expunerea globală mediană de 14,9 luni; interval 0,1 - 67,2). ONM a fost confirmată la 6,9% dintre pacienții cu cancer de sân și cancer de prostată în cursul tratamentului din faza de extensie.

Incidența globală pacient-an ajustată a ONM confirmată a fost de 1,1 la 100 pacient-ani în timpul primului an de tratament, 3,7 în timpul celui de-al doilea an și 4,6 ulterior. Durata mediană de apariție a ONM a fost de 20,6 luni (interval: 4 - 53).

Un studiu nerandomizat, retrospectiv, observațional efectuat la 2877 pacienți cu cancer tratați cu denosumab sau acid zoledronic în Suedia, Danemarca și Norvegia a arătat că proporțiile incidenței ONM confirmate medical la 5 ani au fost de 5,7% (ÎI 95%: 4,4, 7,3; durată mediană de urmărire de 20 luni [interval 0,2 - 60]) într-o cohortă de pacienți tratați cu denosumab și de 1,4% (ÎI 95%: 0,8, 2,3; durată mediană de urmărire de 13 luni [interval 0,1 - 60]) într-o cohortă separată de pacienți tratați cu acid zoledronic. Proporția incidenței ONM la cinci ani în rândul pacienților care au trecut de la tratamentul cu acid zoledronic la tratamentul cu denosumab a fost de 6,6% (ÎI 95%: 4,2, 10,0; durată mediană de urmărire de 13 luni [interval 0,2 - 60]).

Într-un studiu clinic de fază III la pacienți cu cancer de prostată fără metastaze (un grup de pacienți la care denosumab nu este indicat), cu o durată de expunere la tratament de până la 7 ani, incidența pacient-an ajustată a ONM confirmată a fost de 1,1 la 100 pacient-ani în timpul primului an de tratament, 3,0 în timpul celui de-al doilea an și 7,1 ulterior.

Într-un studiu clinic deschis de fază II de lungă durată la pacienți cu tumoră osoasă cu celule gigant (studiul 6, vezi pct. 5.1), ONM a fost confirmată la 6,8% dintre pacienți, incluzând un adolescent (număr median de 34 doze; interval 4 - 116). La finalizarea studiului, timpul median petrecut în cadrul studiului, incluzând etapa de urmărire de siguranță, a fost de 60,9 luni (interval: 0 - 112,6). Incidența pacient-an ajustată a ONM confirmată a fost de 1,5 la 100 pacient-ani global (0,2 la 100 pacient-ani în timpul primului an de tratament, 1,5 în timpul celui de-al doilea an, 1,8 în timpul celui de-al treilea an,

2,1 în timpul celui de al patrulea an, 1,4 în timpul celui de al cincilea an și 2,2 ulterior). Durata mediană de apariție a ONM a fost de 41 luni (interval: 11 - 96).

Studiul 7 a fost efectuat pentru a continua urmărirea subiecților cu tumoră osoasă cu celule gigant care au fost tratați în cadrul studiului 6 pe o perioadă suplimentară de 5 sau mai mulți ani. ONM a fost raportată la 6 pacienți (11,8%) din cei 51 de pacienți expuși, cu un număr median total de 42 de doze de denosumab. Trei dintre aceste cazuri de ONM au fost confirmate medical.

Reacții de hipersensibilitate legate de administrarea medicamentului

În cadrul experienței de după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri rare de reacții anafilactice la pacienții tratați cu denosumab.

Fracturi femurale atipice

În general, în timpul studiilor clinice, fracturile femurale atipice au fost raportate mai puțin frecvent la pacienții tratați cu denosumab, iar riscul a crescut cu cât durata tratamentului a fost mai mare. Au avut loc evenimente în timpul tratamentului și până la 9 luni după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

În timpul studiilor clinice privind tumorile osoase cu celule gigant, au fost raportate frecvent fracturi femurale atipice la pacienții tratați cu denosumab. În cadrul studiului 6, incidența fracturilor femurale atipice confirmate a fost de 0,95% (5/526) la pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant. În cadrul studiului 7 de urmărire, incidența fracturilor femurale atipice confirmate a fost de 3,9% (2/51) la pacienții expuși la denosumab.

Durerea musculo-scheletică

În perioada de după punerea pe piață, la pacienții cărora li se administrează denosumab, s-a raportat durere musculo-scheletică, inclusiv cazuri severe. În studiile clinice, durerea musculo-scheletică a fost foarte frecventă în ambele grupuri de tratament și în cel în care s-a administrat denosumab și în cel în care s-a administrat acid zolendronic. Durerea musculo-scheletică care conduce la întreruperea tratamentului din studiu a fost mai puțin frecventă.

Malignitate primară nouă

În primele etape de tratament dublu-orb din cadrul a patru studii clinice de fază III controlate activ, efectuate la pacienți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă, a fost raportată o malignitate primară nouă la 54/3 691 (1,5%) dintre pacienții tratați cu denosumab (durată mediană a expunerii de 13,8 luni; interval: 1,0-51,7) și la 33/3 688 (0,9%) dintre pacienții tratați cu acid zoledronic (durată mediană a expunerii de 12,9 luni, interval: 1,0-50,8).

Incidența cumulată la un an a fost de 1,1% pentru denosumab, respectiv de 0,6% pentru acidul zoledronic.

Nu s-a evidențiat niciun tipar corelat cu tratamentul în cazul tipurilor individuale de cancer sau al grupelor de cancer.

La pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant, incidența unei noi malignități, inclusiv a afecțiunilor maligne cu interesare osoasă, respectiv dezvoltate în afara oaselor, a fost de 3,8% (20/526) în cadrul studiului 6. În cadrul studiului 7 de urmărire, incidența a fost de 11,8% (6/51) la pacienții expuși la denosumab.

Erupții lichenoide postmedicamentoase

După punerea pe piață au fost raportate erupții lichenoide postmedicamentoase (de exemplu reacții asemănătoare cu lichenul plan).

Copii și adolescenți

Denosumabul a fost studiat într-un studiu clinic deschis în care s-au înrolat 28 adolescenți cu perioada de creștere finalizată, cu tumoră osoasă cu celule gigant. Pe baza acestor date limitate, profilul evenimentelor adverse pare a fi similar cu cel al adulților.

După punerea pe piață, la copii și adolescenți s-a raportat hipercalcemie semnificativă clinic după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Într-un studiu clinic la pacienți fără afecțiuni maligne în stadiu avansat cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) sau care efectuau ședințe de dializă, a existat un risc mai mare de apariție a hipocalcemiei în absența suplimentării aportului de calciu. Riscul de a dezvolta hipocalcemie în timpul tratamentului cu denosumab este mai mare cu creșterea gradului insuficienței renale. Într-un studiu clinic la pacienți fără afecțiuni maligne în stadiu avansat, 19% dintre pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/minut) și 63% dintre pacienții care efectuau ședințe de dializă au dezvoltat hipocalcemie în ciuda suplimentării aportului de calciu.

Incidența globală a hipocalcemiei semnificative clinic a fost de 9%.

La pacienți cu insuficiență renală severă sau care efectuau ședințe de dializă tratați cu denosumab s-au observat creșteri ale concentrației de hormon paratiroidian care se asociază hipocalcemiei. Monitorizarea calcemiei și a aportului adecvat de calciu și vitamina D este importantă în mod special la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență privind supradozajul în studiile clinice. Denosumab a fost administrat în studii clinice utilizând doze de până la 180 mg la fiecare 4 săptămâni și de până la 120 mg săptămânal timp de 3 săptămâni.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase – alte medicamente ce influențează structura osoasă și mineralizarea, codul ATC: M05BX04.

Enwylma este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>

Mecanism de acțiune

RANKL există sub formă de proteină transmembranară sau solubilă. RANKL este esențial pentru sinteza, funcționarea și supraviețuirea osteoclastelor, singurul tip de celule responsabile pentru resorbția osoasă. Activitatea osteoclastică crescută, stimulată de către RANKL, este un mediator cheie al distrugerii osoase în boala osoasă metastatică și în mielomul multiplu. Denosumab este un anticorp monoclonal uman (IgG2) care are ca țintă și se leagă cu afinitate și specificitate crescute de RANKL, prevenind interacțiunea RANKL/RANK și determinând reducerea numărului și a funcției osteoclastelor, reducând astfel resorbția osoasă și distrugerea osoasă indusă de cancer.

Tumorile osoase cu celule gigant se caracterizează prin existența celulelor neoplazice stromale care exprimă ligandul RANK și celule gigant asemănătoare osteoclastelor care exprimă ligandul RANK. La pacienții cu tumori osoase cu celule gigant, denosumab se leagă de ligandul RANK, reducând sau eliminând semnificativ celulele gigant asemănătoare osteoclastelor. Ca urmare osteoliza este redusă și stroma tumorală proliferativă este înlocuită cu țesut osos nou, dens, diferențiat, non-proliferativ.

Efecte farmacodinamice

În studiile clinice de fază II la pacienți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă, administrarea subcutanată (s.c.) de denosumab fie la interval de 4 săptămâni (Q4S), fie la interval de 12 săptămâni, a determinat reducerea rapidă a markerilor resorbției osoase (uNTx/Cr, CTx seric), cu reduceri mediane de aproximativ 80% pentru uNTx/Cr care se produc în interval de 1 săptămână indiferent de terapia anterioară cu bifosfonați sau de nivelul uNTx/Cr de la debut. În studiile clinice de fază III la pacienți cu afecțiuni maligne în stadiu avansat, cu interesare osoasă, reducerile mediane de aproximativ 80% ale nivelului uNTx/Cr au fost menținute pe parcursul a 49 de săptămâni de tratament cu denosumab (120 mg 4QS).

Imunogenitate

Se pot dezvolta anticorpi anti-denosumab în timpul tratamentului cu denosumab. Nu a fost observată o corelație aparentă între dezvoltarea anticorpilor și farmacocinetică, răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Eficacitate și siguranță clinică la pacienții cu metastaze osoase secundare tumorilor solide

Eficacitatea și siguranța denosumab 120 mg s.c. la fiecare 4 săptămâni sau a acidului zoledronic 4 mg (doză ajustată la funcția renală redusă) i.v. la fiecare 4 săptămâni au fost comparate în trei studii clinice dublu-orb, randomizate, controlate activ, la pacienți naivi la tratamentul cu bifosfonați i.v., cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă: adulți cu cancer mamar (studiul 1), alte tumori solide și mielom multiplu (studiul 2) și cancer de prostată rezistent la castrare (studiul 3). În cadrul acestor studii clinice controlate activ, siguranța a fost evaluată la 5 931 pacienți. Pacienții cu antecedente de ONM sau osteomielită de maxilar, afecțiuni dentare sau maxilare active care necesită chirurgie orală, intervenții chirurgicale dentare/orale nevindecate sau orice procedură dentară invazivă planificată, nu au fost eligibili pentru includere în aceste studii. Criteriile finale principale și secundare au evaluat producerea unuia sau mai multor evenimente asociate sistemului osos (EASO). În studiile clinice care au demonstrat superioritatea denosumab față de acidul zoledronic, pacienților li s-a administrat denosumab conform indicațiilor aprobate, într-o etapă de tratament prespecificată extinsă pe 2 ani. Un EASO a fost definit prin oricare din următoarele: fractură patologică (la nivel vertebral sau nu), iradiere la nivel osos (inclusiv prin utilizarea de izotopi radioactivi), intervenție chirurgicală la nivel osos sau compresia medulară la nivelul coloanei vertebrale.

Denosumab a redus riscul de dezvoltare a unui EASO și a mai multor EASO (primul și următoarele evenimente) la pacienții cu metastaze osoase secundare tumorilor solide (vezi Tabelul 2).

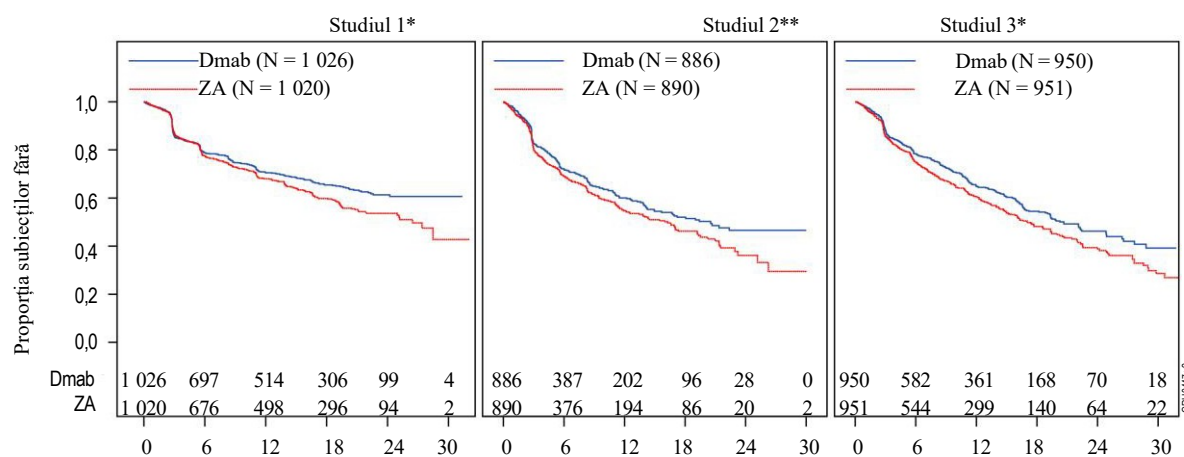
Tabelul 2. Rezultatele privind eficacitatea la pacienții cu afecțiuni neoplazice în stadiu avansat cu interesare osoasă

	Studiul 1 neoplasm mamar		Studiul 2 alte tumori solide** sau mielom multiplu		Studiul 3 neoplasm de prostată		Combinat neoplasm în stadiu avansat	
	denosumab	acid zoledronic	denosumab	acid zoledronic	denosumab	acid zoledronic	denosumab	acid zoledronic
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Primul EASO								
Timp median (luni)	NO	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4

	Studiul 1 neoplasm mamar		Studiul 2 alte tumori solide** sau mielom multiplu		Studiul 3 neoplasm de prostată		Combinat neoplasm în stadiu avansat	
Diferența în ceea ce privește timpul median (luni)	ND		4,2		3,5		8,2	
RR (Î 95%) / RRR (%)	0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,84 (0,71, 0,98) / 16		0,82 (0,71, 0,95) / 18		0,83 (0,76, 0,90) / 17	
Valori p de non-inferioritate / superioritate	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Procentul de pacienți (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Primul și următoarele EASO*								
Numărul mediu/pacient	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Raportul incidențelor (Î 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	
Valoarea p de superioritate	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
RMS pe an	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Primul EASO sau HCM								
Timp median (luni)	NO	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
RR (Î 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	
Valoarea p de superioritate	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Prima iradiere la nivel osos								
Timp median (luni)	NO	NO	NO	NO	NO	28,6	NO	33,2
RR (Î 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	
Valoarea p de superioritate	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NO = neobținut; ND = nedisponibil; HCM = hipercalemie secundară malignității; RMS = rata de morbiditate scheletică; RR = risc relativ; RRR = reducerea relativă a riscului [†]Valorile p ajustate sunt prezentate pentru studiile 1, 2 și 3 (criteriile de evaluare finale: primul EASO și primul și următoarele EASO); *Reprezintă toate evenimentele asociate sistemului osos de-a lungul timpului; numai evenimentele care s-au produs ≥ 21 zile după evenimentul anterior sunt luate în considerare
 ** Incluzând NSCLC (cancer pulmonal altul decât cel cu celule mici), cancer de celule renale, cancer colorectal, cancer pulmonar cu celule mici, cancer vezical, cancer de cap și gât, cancer GI/genitourinar și altele, excluzând cancerul mamar și de prostată.

Figura 1. Grafice de timp Kaplan-Meier până la primul EASO din timpul studiului



Luna din studiu

Dmab = Denosumab 120 mg 4QS

ZA = Acid zoledronic 4 mg 4QS

N = Număr de subiecți randomizați

* = semnificativ statistic pentru superioritate; ** = semnificativ statistic pentru non-inferioritate

Progresia bolii și supraviețuirea globală la pacienți cu metastaze osoase secundare tumorilor solide

Progresia bolii a fost similară între denosumab și acidul zoledronic în toate trei studiile și în analiza pre-specificată a tuturor celor trei studii combinate.

În studiile 1, 2 și 3, supraviețuirea globală a fost echilibrată între denosumab și acidul zoledronic la pacienții cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă: pacienți cu cancer mamar (risc relativ și ÎI 95% a fost de 0,95 [0,81, 1,11]), pacienți cu cancer de prostată (risc relativ și ÎI 95% a fost de 1,03 [0,91, 1,17]) și pacienți cu alte tumori solide și mielom multiplu (risc relativ și ÎI 95% a fost de 0,95 [0,83, 1,08]). O analiză post-hoc în studiul 2 (pacienți cu alte tumori solide și mielom multiplu) a evaluat supraviețuirea totală pentru cele 3 tipuri de tumori utilizate pentru stratificare (cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, mielom multiplu și altele). Supraviețuirea globală a fost mai lungă pentru denosumab în cazul cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici (riscul relativat [ÎI 95%] de 0,79 [0,65, 0,95]; n = 702) și mai lungă pentru acidul zoledronic în mielomul multiplu (riscul relativ [ÎI 95%] de 2,26 [1,13, 4,50]; n = 180) și similară între denosumab și acidul zoledronic în alte tipuri de tumori (risc relativ [ÎI 95%] de 1,08 [0,90, 1,30]; n = 894). Acest studiu nu a avut control pentru factorii de prognostic și pentru tratamentele antineoplazice. Într-o analiză combinată prespecificată a studiilor 1, 2 și 3, supraviețuirea totală a fost similară între denosumab și acidul zoledronic (risc relativ și ÎI 95% 0,99 [0,91, 1,07]).

Efectul asupra durerii

Timpul până la ameliorarea durerii (adică o scădere ≥ 2 puncte față de momentul inițial a scorului BPI-SF pe scala durerii celei mai severe) a fost similar pentru denosumab și acidul zoledronic în fiecare studiu și în analizele integrate. Într-o analiză post-hoc a setului de date combinate, timpul median până la agravarea durerii (> 4 puncte pe scala durerii celei mai severe) la pacienții fără durere sau cu durere ușoară la momentul inițial a fost întârziat pentru denosumab în comparație cu acidul zoledronic (198 față de 143 zile) (p = 0,0002).

Eficacitate clinică la pacienți cu mielom multiplu

Denosumab a fost evaluat în cadrul unui studiu internațional, randomizat (1:1), dublu-orb, controlat activ, studiul 4, care a comparat denosumab cu acidul zoledronic la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat.

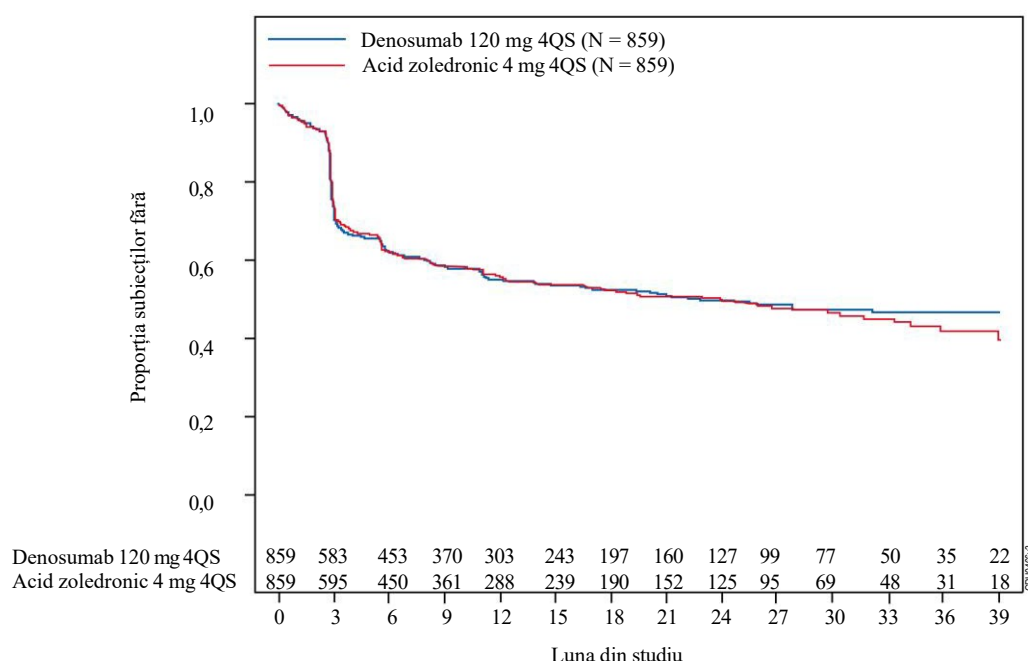
În acest studiu, 1 718 pacienți cu mielom multiplu cu cel puțin o leziune osoasă au fost randomizați pentru a primi denosumab în doză de 120 mg pe cale subcutanată la fiecare 4 săptămâni (4QS) sau acid zoledronic în doză de 4 mg pe cale intravenoasă (i.v.) la fiecare 4 săptămâni (doză ajustată pentru funcția renală). Obiectivul principal a fost demonstrarea non-inferiorității față de tratamentul cu acid zoledronic în ceea ce privește durata până la apariția primului eveniment asociat sistemului osos (EASO) în cadrul studiului. Obiectivele secundare au inclus superioritatea în ceea ce privește durata până la primul EASO, superioritatea până la primul și până la următoarele EASO și supraviețuirea globală. Un EASO a fost definit prin oricare din următoarele: fractură patologică (la nivel vertebral sau nu), iradiere la nivel osos (inclusiv prin utilizarea de izotopi radioactivi), intervenție chirurgicală la nivel osos sau compresia medulară la nivelul coloanei vertebrale.

În ambele brațe de tratament, 54,5% dintre pacienți urmau să fie supuși transplantului autolog de celule stem din sângele periferic (CSSP), 95,8% dintre pacienți utilizau/intenționau să utilizeze un agent terapeutic de nouă generație împotriva mielomului (terapiile noi includ bortezomibul, lenalidomida sau talidomida) ca terapie de linia întâi și 60,7% dintre pacienți avuseseră anterior un EASO. Proporția pacienților din ambele brațe cu boală în stadiul I, stadiul II și stadiul III conform SSI la momentul diagnosticului era de 32,4%, 38,2% și, respectiv, de 29,3%.

Numărul median de doze administrate a fost 16 pentru denosumab și 15 pentru acidul zoledronic.

Rezultatele privind eficacitatea din studiul 4 sunt prezentate în figura 2 și în tabelul 3.

Figura 2. Grafic Kaplan-Meier pentru intervalul de timp până la apariția primului EASO în cadrul studiului la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat



N = număr de subiecți randomizați

Tabel 3. Rezultate privind eficacitatea pentru denosumab comparativ cu acidul zoledronic la pacienți cu mielom multiplu nou diagnosticat

	Denosumab (N = 859)	Acid zoledronic (N = 859)
Primul EASO		
Număr de pacienți care au prezentat EASO (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Durata mediană până la apariția EASO (luni)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Risc relativ (Î 95%)	0,98 (0,85, 1,14)	

	Denosumab (N = 859)	Acid zoledronic (N = 859)
Primul și următoarele EASO		
Număr mediu de evenimente/pacient	0,66	0,66
Raportul ratelor de incidență (ÎÎ 95%)	1,01 (0,89, 1,15)	
Rata de morbiditate scheletică pe an	0,61	0,62
Primul EASO sau HCM		
Durată mediană (luni)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Risc relativ (ÎÎ 95%)	0,98 (0,85, 1,12)	
Prima iradiere la nivel osos		
Risc Relativ (ÎÎ 95%)	0,78 (0,53, 1,14)	
Supraviețuirea globală		
Risc Relativ (ÎÎ 95%)	0,90 (0,70, 1,16)	

NE = nu se poate estima

HCM = hipercalemie secundară malignității

Eficacitate și siguranță clinică la adulți și adolescenți cu perioada de creștere finalizată cu tumoră osoasă cu celule gigant

Siguranța și eficacitatea denosumab a fost studiată în două studii de fază II deschise, cu un singur braț (studiile 5 și 6) care au înrolat 554 pacienți cu tumoră osoasă cu celule gigant care era fie nerezecabilă, fie intervenția chirurgicală putea fi asociată cu o morbiditate severă, și un studiu prospectiv, multicentric, deschis, de fază IV (studiul 7) care a oferit o urmărire a siguranței pe termen lung pentru pacienții care au finalizat studiul 6. Pacienților li s-au administrat doze de 120 mg de denosumab subcutanat la fiecare 4 săptămâni cu o doză de încărcare de 120 mg în zilele 8 și 15. Pacienții care au întrerupt administrarea denosumab au intrat apoi în etapa de urmărire de siguranță timp de cel puțin 60 luni. Repetarea tratamentului cu denosumab în timpul urmăririi de siguranță a fost permisă pentru pacienții care au arătat inițial un răspuns la denosumab (de exemplu în cazul afecțiunilor recurente).

Studiul 5 a înrolat 37 pacienți adulți cu tumoră osoasă cu celule gigant nerezecabilă sau recurentă confirmată histologic. Obiectivul principal al studiului a fost rata de răspuns, definită ca o eliminare de cel puțin 90% a celulelor gigant față de momentul inițial (sau eliminarea completă a celulelor gigant dacă celulele gigant reprezintă < 5% din celulele tumorale) sau definită ca lipsa progresiei leziunii țintă prin măsurători radiografice dacă histopatologia nu a fost disponibilă. Din 35 din pacienții incluși în analiza eficacității, 85,7% (ÎÎ 95%: 69,7, 95,2) au avut răspuns la tratamentul cu denosumab. Toți cei 20 pacienți (100%) cu evaluări histologice au îndeplinit criteriile de răspuns. Din cei 15 pacienți care au rămas, 10 (67%) din măsurătorile radiografice au arătat că nu a existat nicio progresie a leziunii țintă.

Studiul 6 a înrolat 535 adulți sau adolescenți cu perioada de creștere finalizată cu tumoră osoasă cu celule gigant. Dintre acești pacienți, 28 au avut vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani. Pacienții au fost alocați în una dintre cele trei cohorte: cohorta 1 a inclus pacienți cu boală irecuperabilă chirurgical (de exemplu leziuni sacrale, spinale sau multiple, inclusiv metastaze pulmonare); cohorta 2 a inclus pacienți cu boală recuperabilă chirurgical a căror intervenție chirurgicală planificată a fost asociată cu morbiditate severă (de exemplu rezecție articulară, amputația membrelor sau hemipelvectomie); cohorta 3 a inclus pacienți care au participat anterior în studiul 5 și au trecut în acest studiu. Obiectivul primar a fost evaluarea profilului de siguranță al denosumab la pacienți cu tumoră osoasă cu celule gigant. Obiectivele secundare ale studiului au inclus timpul până la progresia bolii (pe baza evaluării investigatorului) pentru cohorta 1 și proporția pacienților fără intervenție chirurgicală în luna 6 pentru cohorta 2.

La analiza finală, în cohorta 1, 28 din cei 260 pacienți tratați (10,8%) au prezentat progresie a bolii. În cohorta 2, 219 din cei 238 (92,0%; ÎI 95%: 87,8%, 95,1%) pacienți evaluabili tratați cu denosumab nu au fost supuși intervenției chirurgicale până în luna 6. Din cei 239 pacienți din cohorta 2 cu localizare a leziunii țintă la momentul inițial sau localizare în timpul studiului a leziunii țintă care nu era la nivelul plămânilor sau al țesuturilor moi, un total de 82 subiecți (34,3%) au putut evita intervenția chirurgicală în timpul studiului. Global, rezultatele eficacității la adolescenți cu perioada de creștere finalizată au fost similare celor observate la adulți.

Studiul 7 a înrolat 85 de pacienți adulți care au fost înrolați anterior și au finalizat studiul 6. Pacienților li s-a permis să primească tratament cu denosumab pentru tumora osoasă cu celule gigant, iar toți pacienții au fost urmăriți timp de 5 ani. Obiectivul primar a fost evaluarea profilului de siguranță pe termen lung al denosumab la pacienți cu tumoră osoasă cu celule gigant.

Efectul asupra durerii

La analiza finală, cohortele 1 și 2 combinate, s-a raportat o reducere semnificativă clinic a celei mai mari dureri (adică ≥ 2 puncte scădere față de momentul inițial) la 30,8% din pacienții cu risc (adică aceia care au avut un scor al celei mai mari dureri ≥ 2 la momentul inițial) în cursul unei săptămâni de tratament și $\geq 50\%$ în săptămâna 5. Aceste îmbunătățiri ale durerii s-au menținut la toate evaluările ulterioare.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu denosumab la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru prevenirea evenimentelor asociate sistemului osos la pacienți cu metastaze osoase și la subgrupul de copii cu vârstă mai mică de 12 ani în tratamentul tumorii osoase cu celule gigant (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

În studiul 6, denosumab a fost evaluat la un subset de 28 pacienți adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 13 și 17 ani) cu tumoră osoasă cu celule gigant care au atins maturitatea sistemului osos definită prin cel puțin 1 os lung matur (de exemplu cartilajul de creștere al humerusului închis) și greutate corporală ≥ 45 kg. Un pacient adolescent cu boală irecuperabilă chirurgical (N = 14) a prezentat recurența bolii în timpul tratamentului inițial. Treisprezece din cei 14 pacienți cu boală recuperabilă chirurgical a căror intervenție chirurgicală planificată a fost asociată cu morbiditate severă nu au fost supuși intervenției chirurgicale până în luna 6.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată, biodisponibilitatea a fost de 62%.

Metabolizare

Denosumab are în compoziție numai aminoacizi și carbohidrați ca imunoglobulină nativă și este puțin probabil să fie eliminat prin mecanisme de metabolizare hepatică. Este de așteptat ca metabolizarea și eliminarea să respecte căile de eliminare a imunoglobulinelor, rezultând degradarea în peptide mici și aminoacizi individuali.

Eliminare

La pacienții cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cărora li s-au administrat doze multiple de 120 mg administrate la interval de 4 săptămâni a fost observată o acumulare de aproximativ 2 ori mai mare a concentrațiilor plasmatiche de denosumab, iar starea de echilibru a fost obținută la 6 luni, în concordanță cu farmacocinetica independentă de timp. La pacienții cu mielom multiplu cărora li s-au administrat doze de 120 mg la fiecare 4 săptămâni, mediana concentrației minime a variat cu mai puțin

8% în intervalul dintre lunile 6 și 12. La pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant cărora li s-au administrat 120 mg la fiecare 4 săptămâni, cu o doză de încărcare în zilele 8 și 15, concentrația la starea de echilibru a fost atinsă în cursul primei luni de tratament. Între săptămânile 9 și 49, mediana concentrațiilor minime a variat cu mai puțin de 9%. La pacienții care au întrerupt regimul de administrare de 120 mg la interval de 4 săptămâni, valoarea medie a timpului de înjumătățire plasmatică a fost de 28 zile (interval de 14 până la 55 zile).

O analiză a farmacocineticii populaționale nu a indicat modificări clinic semnificative în expunerea sistemică a denosumab la starea de echilibru în ceea ce privește vârsta (18 până la 87 ani), rasa/etnia (au fost efectuate studii la pacienți de culoare, hispanici, asiatici și caucazieni), sexul sau tipurile de tumori solide sau la pacienți cu mielom multiplu. Creșterea greutateii corporale a fost asociată cu scăderi ale expunerii sistemice și invers. Modificările nu au fost considerate relevante clinic, având în vedere faptul că efectele farmacodinamice bazate pe markerii turn-over-ului osos au fost concordante pentru un interval larg de valori ale greutateii corporale.

Liniaritate/Non-liniaritate

Denosumab a prezentat caracteristici farmacocinetice non-liniare în funcție de doză pentru un interval de dozare larg, însă a prezentat creșteri ale expunerii aproximativ proporționale cu doza pentru doze de 60 mg (sau 1 mg/kg) și peste. Non-linearitatea este probabil datorată unei căi saturabile de eliminare, mediată de către țintă, importantă la concentrații scăzute.

Insuficiență renală

În studiile cu denosumab (60 mg, n = 55 și 120 mg, n = 32) la pacienți fără cancer în stadiu avansat, dar cu funcție renală de diverse grade, incluzând pacienți care efectuează ședințe de dializă, gradul de insuficiență renală nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii denosumab; astfel nu este necesară ajustarea dozei în caz de insuficiență renală. Monitorizarea renală nu este necesară în timpul administrării denosumab.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cu insuficiență hepatică. În general, anticorpii monoclonali nu se elimină prin mecanisme metabolice hepatice. Nu se anticipează ca farmacocinetica denosumab să fie afectată de insuficiența hepatică.

Pacienți vârstnici

În general, nu au fost observate diferențe în ceea ce privește siguranța sau eficacitatea între pacienții vârstnici și pacienții mai tineri. Studiile clinice controlate cu denosumab efectuate la pacienții cu afecțiuni maligne în stadiu avansat cu interesare osoasă cu vârsta peste 65 ani au demonstrat siguranța și eficacitate asemănătoare pentru pacienții vârstnici și mai tineri. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Copii și adolescenți

La adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani) cu tumoră osoasă cu celule gigant cu perioada de creștere finalizată și cărora li s-au administrat doze de 120 mg la fiecare 4 săptămâni cu o doză de încărcare în zilele 8 și 15, farmacocinetica denosumab a fost similară celei observate la pacienți adulți cu tumoră osoasă cu celule gigant.

5.3 Date preclinice de siguranță

Deoarece activitatea biologică a denosumab la animale este specifică pentru primatele non-umane, evaluarea șoarecilor modificați genetic (knockout) sau utilizarea altor inhibitori biologici ai căii RANK/RANKL, cum sunt OPG-Fc și RANK-Fc, a fost utilizată pentru evaluarea proprietăților farmacodinamice ale denosumab la modele de rozătoare.

La modelele de șoareci cu metastaze osoase secundare cancerului mamar uman cu receptori estrogenici prezenți și absenți, cancer de prostată și cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici, OPG-Fc a redus leziunile osteolitice, osteoblastice și osteolitice/osteoblastice, a întârziat formarea metastazelor osoase *de novo* și a redus creșterea tumorală la nivelul scheletului. Când OPG-Fc a fost asociat cu terapie hormonală (tamoxifen) sau chimioterapie (docetaxel) la aceste modele, s-a produs o inhibare aditivă a creșterii tumorale la nivelul scheletului în cancerul mamar, de prostată și, respectiv pulmonar. Într-un model de inducție tumorală mamară la șoarece, RANK-Fc a redus proliferarea indusă hormonal a epiteliului mamar și a întârziat formarea tumorii.

Nu au fost evaluate testele standard pentru investigarea potențialului de genotoxicitate a denosumab având în vedere că astfel de teste nu sunt relevante pentru această moleculă. Cu toate acestea, din cauza caracterului său, este puțin probabil ca denosumab să aibă potențial genotoxic.

Potențialul carcinogen al denosumab nu a fost evaluat în studii de lungă durată la animale.

În studiile privind toxicitatea după doză unică și doze repetate la maimuțe cynomolgus, dozele de denosumab determinând expuneri sistemice de 2,7 până la 15 ori mai mari decât doza recomandată la om, nu au avut impact asupra fiziologiei cardiovasculare, funcției de reproducere masculine sau feminine și nu au produs toxicitate la nivelul organelor țintă specifice.

Într-un studiu efectuat la maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat denosumab în perioada echivalentă primului trimestru de sarcină, dozele de denosumab determinând expuneri sistemice de 9 ori mai mari decât doza recomandată la om nu au indus toxicitate maternă sau afectarea fătului într-o perioadă echivalentă cu primul trimestru, deși ganglionii limfatici fetali nu au fost examinați.

Într-un alt studiu efectuat la maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat denosumab pe durata gestației cu expuneri sistemice de 12 ori mai mari decât doza recomandată la om, s-a observat o creștere a numărului de fetuși născuți morți și a mortalității postnatale, dezvoltare osoasă anormală care determină reducerea rezistenței osoase, hematopoieză redusă și aliniere dentară defectuoasă, absența ganglionilor limfatici periferici și dezvoltare neonatală deficitară. Deoarece s-a testat un singur nivel de dozare, nu a fost stabilit un nivel la care să nu se observe reacții adverse în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere. La 6 luni după naștere, s-a observat recuperarea modificărilor osoase și nu a existat nici un efect asupra erupției dentare. Cu toate acestea, efectele asupra ganglionilor limfatici și alinierea dentară defectuoasă au persistat, iar mineralizarea de la minimă la moderată la nivelul mai multor țesuturi a fost observată la un animal (relația cu tratamentul este incertă). Nu au existat dovezi de efecte nocive la mamă înainte de instalarea travaliului; reacțiile adverse la mamă au apărut inconstant în timpul travaliului. Dezvoltarea glandei mamare la mamă a fost normală.

În studiile preclinice referitoare la calitatea osului la maimuțe în cazul tratamentului de lungă durată cu denosumab, scăderile turn-over-ului osos s-au asociat cu ameliorări ale rezistenței osoase și cu histologie osoasă normală.

La șoarecii masculi, modificați genetic să exprime huRANKL (knock-in), care au fost supuși unei fracturi transcorticale, denosumab a întârziat eliminarea cartilajului și remodelarea calusului fracturii comparativ cu substanța de control, dar rezistența biomecanică nu a fost influențată negativ.

În studiile preclinice, șoarecii knockout cărora le lipsește RANK sau RANKL au prezentat absența lactației din cauza inhibării maturării glandei mamare (dezvoltarea glandelor lobulo-alveolare în timpul gestației) și afectarea formării ganglionilor limfatici. Șoarecii nou-născuți knockout RANK/RANKL au prezentat scăderea greutateii corporale, reducerea creșterii osoase, cartilaje de creștere alterate și absența erupției dentare. Scăderea greutateii corporale, cartilaje de creștere alterate și afectarea erupției dentare au fost, de asemenea, observate în studii la șoareci nou-născuți cărora li s-au administrat inhibitori de RANKL, iar aceste modificări au fost parțial reversibile la întreruperea administrării de inhibitori de RANKL. Primatele adolescente cărora li s-a administrat denosumab în doze de 2,7 și 15 ori (doze de 10 și 50 mg/kg) mai mari față de expunerea clinică, au prezentat cartilaje

de creștere modificate. Prin urmare, tratamentul cu denosumab poate afecta creșterea osoasă la copii cu cartilaje de creștere deschise și poate inhiba erupția dentară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial*

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)*

Sorbitol (E 420)

Polisorbat 20 (E432)

Apă pentru preparate injectabile

* Se formează tampon acetat amestecând acid acetic cu hidroxid de sodiu

Soluție cu pH cuprins între 5,0 și 5,5.

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor privind compatibilitatea, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Odată scos din frigider, Enwylma poate fi păstrat la temperatura camerei (până la 25 °C) timp de până la 30 zile în ambalajul original. Trebuie utilizat în decursul acestei perioade de 30 zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaco(a)n(ele)ul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

1,7 ml soluție într-un flacon pentru o singură utilizare (sticlă de tip I 2R transparentă) închis cu dop (fluoropolimer învelit cu elastomer) prevăzut cu capsă (aluminu), cu capac detașabil din plastic.

Mărimi de ambalaj: un flacon sau trei flacoane.

6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- Cutia conține un prospect cu instrucțiunile complete de utilizare și manipulare.
- Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual. Soluția poate conține urme de cantități infime de particule proteice translucide până la de culoare albă. Nu injectați soluția dacă este tulbure sau dacă prezintă modificări de culoare.
- A nu se agita.
- Pentru a evita disconfortul la locul injectării, lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei (până la 25 °C) înainte de injectare și administrați injecția lent.
- Trebuie administrat întregul conținut al flaconului.
- Pentru administrarea denosumab se recomandă utilizarea unui ac de mărimea 27.
- Acul nu trebuie reintrodus în flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1944/001
EU/1/25/1944/002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 Iunie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

**A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) SUBSTANȚEI(LOR) BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) substanței(lor) biologic active

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spania.

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León, Spania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

**D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A
MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicament;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să asigure că este implementat un card de atenționare pentru pacient privind osteonecroza de maxilar.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enwylma 120 mg soluție injectabilă
denosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține denosumab 120 mg în 1,7 ml soluție (70 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acid acetic glacial; hidroxid de sodiu; sorbitol (E 420); polisorbitat 20; apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.

1 flacon pentru o singură utilizare

3 flacoane pentru o singură utilizare

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține flaco(a)n(ele)ul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1944/001
EU/1/25/1944/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE PE FLACON, text complet pentru etichetare

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

**Enwylma 120 mg soluție injectabilă
denosumab
s.c.**

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1,7 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Sigla Zentiva

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Enwylma 120 mg soluție injectabilă denosumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul dumneavoastră vă va înmâna un card de atenționare pentru pacient care conține informații de siguranță importante despre care trebuie să aveți cunoștință înainte de a începe tratamentul și în cursul tratamentului cu Enwylma.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Enwylma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enwylma
3. Cum să utilizați Enwylma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enwylma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Enwylma și pentru ce se utilizează

Ce este Enwylma și cum își exercită acțiunea

Enwylma conține denosumab, o proteină (anticorp monoclonal) care acționează prin încetinirea distrugerii osoase cauzate de răspândirea cancerului la nivelul oaselor (metastaze osoase) sau de tumora osoasă cu celule gigant.

Enwylma este utilizat la adulții cu cancer în stadiu avansat pentru a preveni complicațiile grave cauzate de metastazele osoase (de exemplu fracturi, presiune asupra coloanei vertebrale sau necesitatea de efectuare a radioterapiei sau a intervențiilor chirurgicale).

Enwylma este utilizat și pentru tratamentul tumorii osoase cu celule gigant, care nu poate fi tratată prin intervenție chirurgicală sau pentru care intervenția chirurgicală nu este cea mai bună opțiune, la adulți și adolescenți care au încetat să mai crească.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Enwylma

Nu utilizați Enwylma

- dacă sunteți alergic la denosumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Personalul medical care vă îngrijește nu vă va administra Enwylma dacă aveți o concentrație foarte scăzută de calciu în sânge, care nu a fost tratată.

Personalul medical care vă îngrijește nu vă va administra Enwylma dacă aveți răni nevindecate ca urmare a intervențiilor chirurgicale, dentare sau la nivelul cavității bucale.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Enwylma, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Suplimentarea cu calciu și vitamina D

Trebuie să luați suplimente cu calciu și vitamina D în timpul tratamentului cu Enwylma, cu excepția cazului în care concentrația de calciu din sânge este crescută. Medicul dumneavoastră va discuta despre aceasta cu dumneavoastră. În cazul în care concentrația de calciu din sângele dumneavoastră este scăzută, medicul dumneavoastră poate decide să vă dea suplimente cu calciu înainte să începeți tratamentul cu Enwylma.

Concentrații scăzute de calciu în sânge

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă aveți spasme, contracții sau crampe la nivelul mușchilor și/sau amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini, picioare sau în jurul gurii și/sau convulsii, confuzie sau pierderea conștienței în timp ce sunteți tratați cu Enwylma. Este posibil să aveți concentrații scăzute de calciu în sânge.

Insuficiență renală

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată probleme severe cu rinichii, insuficiență renală sau ați avut nevoie de dializă, aceste afecțiuni care pot crește riscul de apariție a concentrațiilor scăzute de calciu în sânge, mai ales dacă nu luați suplimente de calciu.

Probleme la nivelul gurii, dinților sau maxilarului

La pacienții tratați cu Enwylma administrată injectabil pentru afecțiuni corelate cu cancerul s-a raportat frecvent (poate afecta până la 1 persoană din 10) o reacție adversă denumită osteonecroza de maxilar (leziune osoasă la nivelul maxilarului). Osteonecroza de maxilar poate să apară și după întreruperea tratamentului.

Este important să încercăm să prevenim apariția osteonecrozei de maxilar care poate fi o afecțiune dureroasă dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a osteonecrozei de maxilar trebuie să respectați unele precauții:

- Înainte de a începe tratamentul spuneți medicului dumneavoastră/asistentei medicale (profesionistului din domeniul sănătății) dacă aveți probleme la nivelul cavității bucale sau dinților. Medicul dumneavoastră poate amâna începerea tratamentului dacă aveți răni nevindecate la nivelul cavității bucale, ca urmare a procedurilor dentare sau a chirurgiei orale. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda un examen stomatologic înainte de a începe tratamentul cu Enwylma.
- Este importantă menținerea unei bune igiene orale și efectuarea de controale stomatologice de rutină în timpul tratamentului. Dacă purtați proteză dentară trebuie să vă asigurați că aceasta se fixează în mod corespunzător.
- Dacă urmați un tratament dentar sau dacă veți efectua o intervenție chirurgicală stomatologică (de exemplu extracții dentare), informați-vă medicul despre tratamentul stomatologic și spuneți stomatologului dumneavoastră că urmați tratament cu Enwylma.
- Adresați-vă imediat medicului sau stomatologului dumneavoastră dacă aveți orice problemă la nivelul gurii sau a dinților cum sunt dinți slăbiți, durere sau inflamație, leziuni care nu se vindecă sau supurează, deoarece acestea pot fi semne ale osteonecrozei de maxilar.

Pacienții care urmează un tratament chimioterapic și/sau radioterapie, care utilizează corticosteroizi sau medicamente anti-angieneză (utilizate pentru tratamentul cancerului), cărora li se fac intervenții chirurgicale stomatologice, care nu primesc îngrijire dentară regulată, care au afecțiuni ale gingiilor sau sunt fumători, pot avea un risc mai ridicat de apariție a osteonecrozei de maxilar.

Fracturi neobișnuite la nivelul coapsei

La unii pacienți s-a constatat apariția unor fracturi neobișnuite la nivelul coapsei în timpul tratamentului cu Enwylma. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți dureri nou apărute sau neobișnuite la nivelul șoldului, la nivel inghinal sau la nivelul coapsei.

Concentrații mari de calciu în sânge după oprirea tratamentului cu Enwylma

La unii pacienți cu tumoră osoasă cu celule gigant s-a constatat apariția unor concentrații mari de calciu în sânge, timp de săptămâni până la luni după oprirea tratamentului. După oprirea administrării Enwylma, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru identificarea semnelor și simptomelor produse de concentrațiile mari de calciu din sânge.

Copii și adolescenți

Enwylma nu este recomandat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu excepția adolescenților cu tumoră osoasă cu celule gigant a căror oase au încetat să mai crească. Utilizarea Enwylma nu a fost studiată la copii și adolescenți cu alte cancere care s-au răspândit la os.

Enwylma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamentele eliberate fără prescripție medicală. În special, este important să îi spuneți medicului dacă sunteți în tratament cu:

- un alt medicament care conține denosumab
- un bifosfonat

Nu trebuie să utilizați Enwylma împreună cu alte medicamente care conțin denosumab sau bifosfonați.

Sarcina și alăptarea

Enwylma nu a fost studiat la gravide. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Enwylma nu este recomandat pentru utilizare dacă sunteți gravidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului cu Enwylma și timp de cel puțin 5 luni după oprirea tratamentului cu Enwylma.

Dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu Enwylma sau în perioada de cel puțin 5 luni după oprirea tratamentului cu Enwylma, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă denosumabul se elimină în laptele uman. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau dacă intenționați să alăptați. Medicul dumneavoastră vă va ajuta atunci să decideți dacă trebuie să întrerupeți alăptarea sau administrarea de denosumab, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul denosumabului pentru mamă.

Dacă alăptați pe durata tratamentului cu Enwylma, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Enwylma nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Enwylma conține sorbitol

Acest medicament conține 78 mg sorbitol (E420) per fiecare flacon.

Enwylma conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză de 120 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

Enwylma conține polisorbat 20 (E432)

Acest medicament conține 0,17 mg de polisorbat 20 (E 432) per fiecare flacon, echivalent cu 0,1 mg/ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți orice fel de alergii cunoscute.

3. Cum să utilizați Enwylma

Enwylma trebuie administrat de către un profesionist din domeniul sănătății.

Doza recomandată de Enwylma este de 120 mg administrată sub forma unei singure injecții sub piele (subcutanat), o dată la fiecare 4 săptămâni. Enwylma va fi injectat la nivelul coapsei, abdomenului sau a porțiunii superioare a brațului. Dacă sunteți tratați pentru tumoră osoasă cu celule gigant veți primi o doză suplimentară în prima și a 2a săptămână după prima doză.

A nu se agita.

De asemenea, în timpul tratamentului cu Enwylma trebuie să luați suplimente de calciu și vitamina D dacă nu aveți un exces de calciu în sânge. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest lucru cu dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă apar oricare dintre aceste simptome în timp ce sunteți în tratament cu Enwylma (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- spasme, contracții, crampe ale mușchilor, amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini, picioare sau în jurul gurii și/sau convulsii, confuzie sau pierderea conștienței. Acestea pot fi semne că aveți concentrații scăzute de calciu în sânge. Concentrațiile scăzute de calciu în sânge pot conduce de asemenea la o schimbare a ritmului inimii numită prelungirea intervalului QT, care se vede pe electrocardiogramă (ECG).

Vă rugăm să spuneți imediat medicului și stomatologului dumneavoastră dacă apar oricare dintre aceste simptome în timp ce sunteți în tratament cu Enwylma sau după oprirea tratamentului (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- durere persistentă la nivelul gurii și/sau maxilarului, și/sau inflamație sau leziuni care nu se vindecă la nivelul gurii sau maxilarului, supurații, senzație de amorțeală sau greutate la nivelul maxilarului sau pierderea unui dinte pot fi semne de distrugere a osului de la nivelul maxilarului (osteonecroză).

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- durere osoasă, articulară și/sau musculară, care uneori este severă,
- scurtarea respirației,
- diaree.

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- concentrații scăzute de fosfat în sânge (hipofosfatemie),
- pierderea unui dinte,
- transpirație excesivă,
- la pacienți cu afecțiuni maligne în stadiul avansat: dezvoltarea altei forme de cancer.

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- concentrații mari de calciu în sânge (hipercalcemie) după oprirea tratamentului la pacienții cu tumoră osoasă cu celule gigant,
- dureri nou apărute sau neobișnuite la nivelul șoldului, la nivel inghinal sau la nivelul coapsei (poate fi un semn precoce a unei posibile fracturi la nivelul osului coapsei),
- erupții trecătoare pe piele sau leziuni la nivelul gurii (erupții lichenoid postmedicamentoase).
- reacții la nivelul locului de injectare, inclusiv durere în jurul locului unde a fost administrată injecția.

Reacții adverse rare (pot afecta până la 1 persoană din 1 000):

- reacții alergice (de exemplu respirație șuierătoare sau dificultăți la respirație; umflarea feței, buzelor, limbii, gâtului sau altor părți ale corpului; erupție trecătoare pe piele, mâncărimi sau blânde la nivelul pielii). În cazuri rare reacțiile alergice pot fi severe,

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile):

- spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, scurgere din ureche și/sau o infecție la nivelul urechii. Acestea ar putea fi semne ale unei leziuni a osului din ureche.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Enwylma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și pe cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A nu se congela.

A se ține flaco(a)n(ele)ul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

Flaconul poate fi lăsat în afara frigiderului pentru a ajunge la temperatura camerei (până la 25 °C) înainte de injectare. Acest lucru va face ca injecția să fie mai confortabilă. Odată ce flaconul a fost lăsat la temperatura camerei (până la 25 °C); acesta trebuie utilizat în decurs 30 zile.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Enwylma

- Substanța activă este denosumab. Fiecare flacon conține denosumab 120 mg în 1,7 ml soluție (corespunzând la 70 mg/ml).
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial; hidroxid de sodiu; sorbitol (E 420); polisorbitat 20 (E432) și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Enwylma și conținutul ambalajului

Enwylma este o soluție injectabilă (injecție).

Enwylma este o soluție limpede, incoloră până la gălbuie. Poate conține cantități infime de particule transparente până la de culoare albă.

Fiecare cutie conține un flacon pentru o singură utilizare sau trei flacoane pentru o singură utilizare. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Zentiva k.s.
U Kabelovny 130
102 37 Prague 10
Republica Cehă

Fabricantul

GH GENHELIX S.A.
Parque Tecnológico de León
Edificio GENHELIX
C/Julia Morros, s/n
Armunia, 24009 León
Spania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +32 (78) 700 112
PV-Belgium@zentiva.com

Lietuva

Zentiva, k.s.
Tel: +370 52152025
PV-Lithuania@zentiva.com

България

Zentiva, k.s.
Тел: + 35924417136
PV-Bulgaria@zentiva.com

Luxembourg/Luxemburg

Zentiva, k.s.
Tél/Tel: +352 208 82330
PV-Luxembourg@zentiva.com

Česká republika

Zentiva, k.s.
Tel: +420 267 241 111
PV-Czech-Republic@zentiva.com

Magyarország

Zentiva Pharma Kft.
Tel.: +36 1 299 1058
PV-Hungary@zentiva.com

Danmark

Zentiva Denmark ApS
Tlf.: +45 787 68 400
PV-Denmark@zentiva.com

Malta

Zentiva, k.s.
Tel: +356 2034 1796
PV-Malta@zentiva.com

Deutschland

Zentiva Pharma GmbH
Tel: +49 (0) 800 53 53 010
PV-Germany@zentiva.com

Nederland

Zentiva, k.s.
Tel: +31 202 253 638
PV-Netherlands@zentiva.com

Eesti

Zentiva, k.s.
Tel: +372 530 107 59
PV-Estonia@zentiva.com

Norge

Zentiva Denmark ApS
Tlf: +45 787 68 400
PV-Norway@zentiva.com

Ελλάδα

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Greece@zentiva.com

Österreich

Zentiva, k.s.
Tel: +43 720 778 877
PV-Austria@zentiva.com

España

Zentiva Spain S.L.U.
Tel: +34 671 365 828
PV-Spain@zentiva.com

France

Zentiva France
Tél: +33 (0) 800 089 219
PV-France@zentiva.com

Hrvatska

Zentiva d.o.o.
Tel: +385 1 6641 830
PV-Croatia@zentiva.com

Ireland

Zentiva, k.s.
Tel: +353 818 882 243
PV-Ireland@zentiva.com

Ísland

Zentiva Denmark ApS
Sími: +354 539 5025
PV-Iceland@zentiva.com

Italia

Zentiva Italia S.r.l.
Tel: +39 800081631
PV-Italy@zentiva.com

Κύπρος

Zentiva, k.s.
Τηλ: +30 211 198 7510
PV-Cyprus@zentiva.com

Latvija

Zentiva, k.s.
Tel: +371 67893939
PV-Latvia@zentiva.com

Polska

Zentiva Polska Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 375 92 00
PV-Poland@zentiva.com

Portugal

Zentiva Portugal, Lda
Tel: +351210601360
PV-Portugal@zentiva.com

România

ZENTIVA S.A.
Tel: +4 021.304.7597
PV-Romania@zentiva.com

Slovenija

Zentiva, k.s.
Tel: +386 360 00 408
PV-Slovenia@zentiva.com

Slovenská republika

Zentiva, a.s.
Tel: +421 2 3918 3010
PV-Slovakia@zentiva.com

Suomi/Finland

Zentiva Denmark ApS
Puh/Tel: +358 942 598 648
PV-Finland@zentiva.com

Sverige

Zentiva Denmark ApS
Tel: +46 840 838 822
PV-Sweden@zentiva.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

- Înainte de administrare, soluția de Enwylma trebuie inspectată vizual. Soluția poate conține cantități infime de particule proteice translucide până la de culoare albă. Soluția nu trebuie

administrată dacă este tulbure, prezintă modificări de culoare sau conține multe particule sau particule străine.

- A nu se agita.
- Pentru a evita disconfortul la locul injectării, lăsați flaconul să ajungă la temperatura camerei (până la 25°C) înainte de injectare și administrați injecția lent.
- Trebuie injectat întregul conținut al flaconului.
- Pentru administrarea denosumab, se recomandă utilizarea unui ac de mărimea 27.
- Acul nu trebuie reintrodus în flacon.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.