

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Osenvelt 120 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (70 mg/ml).

Denosumab je humano monoklonsko protitelo IgG2, pridobljeno v celični liniji sesalcev (celice ovarijskega hrčka) s tehnologijo rekombinantne DNA.

Pomožne snovi z znanim učinkom

1,7 ml raztopine vsebuje 79,9 mg sorbitola (E420), kar ustreza 47 mg/ml, in 0,17 mg polisorbata 20 (E432), kar ustreza 0,1 mg/ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija)

Bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina z vrednostjo pH 5,2.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Preprečevanje skeletnih dogodkov (patoloških zlomov, obsevanja kosti, kompresije hrbtenjače ali operacije kosti) pri odraslih z napredujočimi malignomi, ki zajamejo kosti (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje odraslih bolnikov in skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki ni operabilen, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo bolewnost.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za aplikacijo denosumaba je odgovoren zdravstveni delavec.

Odmerjanje

Vsi bolniki morajo prejemati dodatek vsaj 500 mg kalcija in 400 i.e. vitamina D dnevno, razen če ima bolnik hiperkalcemijo (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, zdravljeni z denosumabom, morajo dobiti navodilo za uporabo in opozorilno kartico za bolnika.

Preprečevanje skeletnih dogodkov pri odraslih z napredovalimi malignomi, ki zajamejo kosti
Priporočeni odmerek je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket.

Gigantocelularni kostni tumor

Priporočeni odmerek denosumaba je 120 mg enkrat na 4 tedne v enkratni subkutani injekciji v stegno, trebuh ali nadlaket ter dodaten odmerek 120 mg 8. in 15. dan zdravljenja v prvem mesecu terapije.

V študiji faze II so v skladu s protokolom študije bolniki z opravljeno popolno resekcijo gigantocelularnega kostnega tumorja po kirurškem posegu prejeli zdravljenje dodatnih 6 mesecev.

Bolnike z gigantocelularnim kostnim tumorjem je treba v rednih presledkih ocenjevati, da bi ugotovili, ali jim zdravljenje še koristi. Pri bolnikih, ki imajo bolezen z denosumabom obvladano, niso ocenili učinka prekinitve ali prenehanja zdravljenja, toda omejeni podatki pri teh bolnikih ne kažejo povratnega učinka po prenehanju zdravljenja.

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavja 4.4 za priporočila o kontrolah kalcija, 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

Varnost in učinkovitost denosumaba pri bolnikih z okvaro jeter nista raziskani (glejte poglavje 5.2).

Starejši bolniki (stari ≥ 65 let)

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki

Varnost in učinkovitost denosumaba pri pediatričnih bolnikih (starih < 18 let) še nista bili dokazani z izjemo skeletno dozorelih mladostnikov (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem.

Zdravilo Osenvelt ni priporočljivo za pediatrične bolnike (stare < 18 let) z izjemo skeletno dozorelih mladostnikov (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje za zdravljenje skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki ni operabilen, ali pri katerem bi kirurška odstranitev verjetno povzročila hudo obolenost, je enako kot za odrasle.

Zavrtje RANK/RANK-liganda (RANKL) je bilo v študijah na živalih povezano z zavrtjem rasti kosti in neizraščanjem zob; te spremembe so bile po prenehanju zavrtja RANKL deloma reverzibilne (glejte poglavje 5.3).

Način uporabe

Za subkutano uporabo.

Za navodila glede uporabe, ravnanja z zdravilom in odstranjevanja glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Huda, nezdravljena hipokalcemija (glejte poglavje 4.4).

Nezacetljene lezije po zobnih ali ustnih kirurških posegih.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Dodajanje kalcija in vitamina D

Vsi bolniki morajo prejemati dodatek kalcija in vitamina D, razen če ima bolnik hiperkalcemijo (glejte poglavje 4.2).

Hipokalcemija

Obstoječo hipokalcemijo je treba odpraviti še pred začetkom zdravljenja z denosumabom. Hipokalcemija se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z denosumabom. Kontrolo koncentracije kalcija je treba izvesti (i) pred prvim odmerkom denosumaba, (ii) v dveh tednih po prvem odmerku, (iii) če se pojavijo simptomi, sumljivi za hipokalcemijo (za simptome glejte poglavje 4.8). O dodatnih kontrolah koncentracije kalcija med zdravljenjem je treba razmisliti pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za hipokalcemijo, ali če so takšne kontrole sicer umestne glede na bolnikovo klinično stanje.

Bolnikom je treba naročiti, naj zdravnika obvestijo o simptomih, ki kažejo na hipokalcemijo. Če se med prejetjem denosumaba pojavi hipokalcemija, je lahko potrebno dodatno dodajanje kalcija in dodatne kontrole.

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudi simptomatski hipokalcemiji (vključno s smrtnimi primeri) (glejte poglavje 4.8). Večina primerov se je pojavila v prvih tednih po uvedbi zdravljenja, a hipokalcemija se lahko pojavi tudi pozneje.

Okvara ledvic

Bolniki s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolniki na dializi imajo večje tveganje za pojav hipokalcemije. Tveganje za pojav hipokalcemije in spremljajočega zvišanja paratiroidnega hormona se povečuje s povečano stopnjo okvare ledvic. Pri takšnih bolnikih so redne kontrole koncentracije kalcija posebej pomembne.

Osteonekroza čeljustnice

Pri bolnikih, zdravljenih z denosumabom, so o osteonekrozi čeljustnice poročali pogosto (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki imajo nezaceljene lezije mehkih tkiv v ustih, je treba začetek zdravljenja/nov ciklus zdravljenja odložiti. Pred zdravljenjem z denosumabom je priporočljivo opraviti zobozdravstveni pregled in preventivno zobozdravstveno oskrbo ter individualno oceno koristi in tveganja.

Pri ocenjevanju bolnikovega tveganja za pojav osteonekroze čeljustnice je treba upoštevati naslednje dejavnike tveganja:

- moč zdravila, ki zavira resorpcijo kosti (tveganje je večje z zelo močnimi spojinami), pot uporabe (tveganje je večje v primeru parenteralne uporabe) in kumulativni odmerek zdravila, uporabljenega za zdravljenje resorpcije kosti,
- rak, sočasne bolezni (npr. anemijo, koagulopatije, okužbo), kajenje,
- sočasna zdravljenja: kortikosteroide, kemoterapijo, zaviralce angiogeneze, radioterapijo glave in vratu,
- slabo ustno higieno, periodontalno bolezen, slabo prilegajoče se zobne proteze, že obstoječo zobno bolezen, invazivne zobozdravstvene posege (npr. ekstrakcije zob).

Vsem bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom vzdrževati dobro ustno higieno, redno opravljati zobozdravniške preglede in nemudoma obvestiti zdravnika, če se pojavi kakršen koli simptom v ustih, na primer majanje zob, bolečina, oteklina, rana, ki se ne celi, ali izcedek. Med zdravljenjem je izvajanje invazivnih zobozdravniških posegov dovoljeno le po skrbnem razmisleku in se jim je treba izogniti v bližini termina za odmerjanje denosumaba.

Načrt vodenja bolnikov, ki se jim pojavi osteonekroza čeljustnice, je treba oblikovati na podlagi tesnega sodelovanja med lečečim zdravnikom in zobozdravnikom ali ustnim kirurgom, ki ima izkušnje z osteonekrozo čeljustnice. Razmisliti je treba o začasnem prenehanju zdravljenja z denosumabom, dokler se to stanje ne razreši in se sovpleteni dejavniki tveganja ublažijo, če je mogoče.

Osteonekroza zunanjega slušnega kanala

Pri zdravljenju z denosumabom so poročali o osteonekrozi zunanjega slušnega kanala. Med možne dejavnike tveganja za osteonekrozo zunanjega slušnega kanala spadajo uporaba steroidov in kemoterapija in/ali lokalni dejavniki tveganja, kot sta okužba ali poškodba. Na možnost osteonekroze zunanjega slušnega kanala je potrebno pomisliti pri bolnikih, ki prejemajo denosumab in pri katerih se pojavijo simptomi bolezni ušes, vključno s kroničnimi vnetji ušes.

Atipični zlomi stegenice

Pri bolnikih, ki so prejemali denosumab, so poročali o atipičnih zlomih stegenice (glejte poglavje 4.8). Atipični zlomi stegenice se lahko pojavijo že ob majhni poškodbi ali celo brez poškodbe, in sicer v subtrohanternem in diafiznem predelu stegenice. Za te dogodke so značilni specifični radiografski izvidi. O atipičnih zlomih stegenice so poročali tudi pri bolnikih z določenimi sočasnimi bolezenskimi stanji (npr. s pomanjkanjem vitamina D, revmatoidnim artritisom, hipofosfatazijo) in med uporabo določenih zdravil (npr. bisfosfonatov, glukokortikoidov, zaviralcev protonske črpalke). Ti dogodki so se pojavili tudi brez antiresorpcijskega zdravljenja. Podobni zlomi, opisani v zvezi z bisfosfonati, so pogosto obojestranski, zato je treba pri bolnikih, ki se zdravijo z denosumabom in so imeli zlom srednjega dela stegenice, opraviti tudi pregled druge stegenice. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prenehanju uporabe denosumaba ob vrednotenju bolnika glede na individualno oceno koristi in tveganja. Bolnikom je treba naročiti, da morajo med zdravljenjem z denosumabom zdravniku poročati o novi ali nenavadni bolečini v stegnu, kolku ali dimljah. Bolnike s takšnimi simptomi je treba preiskati glede nepopolnega zloma stegenice.

Hiperkalcemija po prenehanju zdravljenja bolnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem in pri bolnikih s še razvijajočim se skeletom

Pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so bili zdravljeni z denosumabom, so še tedne do mesece po prenehanju zdravljenja poročali o klinično pomembni hiperkalcemiji, pri kateri je bilo potrebno bolnišnično zdravljenje in se je zapletla z akutno okvaro ledvic.

Po prenehanju zdravljenja spremljajte bolnike glede znakov in simptomov hiperkalcemije, razmislite o rednem preverjanju serumskega kalcija ter ponovno opredelite bolnikove potrebe po dodajanju kalcija in vitamina D (glejte poglavje 4.8).

Denosumab ni priporočljiv pri bolnikih, ki se jim skelet še razvija (glejte poglavje 4.2). Tudi v tej skupini bolnikov so poročali o klinično pomembni hiperkalcemiji še tedne do mesece po prenehanju zdravljenja.

Drugo

Bolniki, zdravljeni z denosumabom, sočasno ne smejo prejemati drugih zdravil, ki vsebujejo denosumab (za indikacije pri osteoporozi).

Bolniki, zdravljeni z denosumabom, sočasno ne smejo prejemati bisfosfonatov.

Malignost pri gigantocelularnem kostnem tumorju ali napredovanje do metastatske bolezni je redek dogodek in je znano tveganje pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Bolnike je treba kontrolirati glede radioloških znakov malignosti, nove radiolucentnosti ali osteolize. Razpoložljivi klinični podatki ne kažejo povečanega tveganja za malignost pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, zdravljenih z denosumabom.

Opozorila glede pomožnih snovi

To zdravilo vsebuje 79,9 mg sorbitola v eni viali, kar je enako 47 mg/ml. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 120-mg odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

To zdravilo vsebuje 0,17 mg polisorbata 20 v eni viali, kar ustreza 0,1 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

V kliničnih preskušanjih so denosumab dajali v kombinaciji s standardnim zdravljenjem proti raku in bolnikom, ki so predhodno prejeli bisfosfonate. Sočasna kemoterapija in/ali hormonsko zdravljenje ali predhodna intravenska izpostavljenost bisfosfonatom niso klinično pomembno spremenili najmanjše koncentracije denosumaba v serumu in farmakodinamike denosumaba (N-telopeptid v urinu, prilagojen na kreatinin, uNTX/Cr).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi denosumaba pri nosečnicah ni oziroma jih je malo. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Denosumaba ni priporočljivo uporabljati pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije. Ženskam je treba naročiti, da med zdravljenjem z denosumabom in vsaj še 5 mesecev po zdravljenju ne smejo zanositi. Za vse učinke denosumaba je verjetno, da so večji v drugem ali tretjem trimesečju nosečnosti, kajti monoklonska protitelesa prehajajo skozi placento linearno, kot napreduje nosečnost, s tem da jih največja količina preide v tretjem trimesečju.

Dojenje

Ni znano, ali se denosumab izloča v materino mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Študije na knockout miših kažejo, da lahko odsotnost RANKL-a med nosečnostjo prizadene dozorevanje mlečnih žlez in tako poslabša laktacijo po skotitvi (glejte poglavje 5.3). Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z denosumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za novorojenčka/dojenčka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu denosumaba na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Denosumab nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Celoten varnostni profil je skladen med vsemi odobrenimi indikacijami za denosumab.

Zelo pogosto so poročali o hipokalcemiji po aplikaciji denosumaba, predvsem v prvih 2 tednih po aplikaciji. Hipokalcemija je lahko huda in simptomatska (glejte poglavje 4.8 Opis izbranih neželenih učinkov). Znižanje kalcija v serumu so na splošno ustrezno odpravili z dodatki kalcija in vitamina D. Najbolj pogosti neželeni učinki denosumaba so mišično-skeletne bolečine. Pri bolnikih, ki prejemajo denosumab, so pogosto opazili primere osteonekroze čeljustnice (glejte poglavji 4.4 in 4.8 – Opis izbranih neželenih učinkov).

Seznam neželenih učinkov

Za razvrstitev neželenih učinkov, ki temeljijo na stopnjah incidence v štirih kliničnih študijah faze III, dveh kliničnih študijah faze II in iz izkušenj v obdobju trženja zdravila (glejte preglednico 1), je uporabljen naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in pogostnost neznana (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti in vsakem organskem sistemu so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1. Neželeni učinki, poročani pri bolnikih z napredujočimi malignomi, ki so zajeli kosti, diseminiranim plazmocitomom ali z gigantomcelularnim kostnim tumorjem

Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	pogosti	novonastali primarni malignom ¹
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivost na zdravilo ¹
	redki	anafilaktična reakcija ¹
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	hipokalcemija ^{1,2}
	pogosti	hipofosfatemija
	občasni	hiperkalcemija po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantomcelularnim kostnim tumorjem ³
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	zelo pogosti	dispneja
Bolezni prebavil	zelo pogosti	driska
	pogosti	ekstrakcija zoba
Bolezni kože in podkožja	pogosti	hiperhidroza
	občasni	z zdravilom povezane lihenoidne erupcije ¹
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	mišično-skeletna bolečina ¹
	pogosti	osteonekroza čeljustnice ¹
	občasni	atipični zlom stegenice ¹
	pogostnost neznana	osteonekroza zunanega slušnega kanala ^{3,4}

¹ Glejte poglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

² Glejte poglavje Druge posebne skupine bolnikov.

³ Glejte poglavje 4.4.

⁴ Učinek skupine.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

V kliničnih preskušanjih preprečevanja skeletnih dogodkov so opazili večjo pojavnost hipokalcemije med bolniki, zdravljenimi z denosumabom, kot med bolniki, zdravljenimi z zoledronsko kislino.

Največjo pojavnost hipokalcemije so opazili v preskušanju faze III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. O hipokalcemiji so poročali pri 16,9 % bolnikih, zdravljenih z denosumabom, in pri 12,4 % bolnikih, zdravljenih z zoledronsko kislino. Znižanje koncentracije kalcija v serumu 3. stopnje se je pojavilo pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih z denosumabom, in pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino. Znižanje koncentracije kalcija v serumu 4. stopnje se je pojavilo pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z denosumabom, in pri 0,1 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino.

V treh kliničnih preskušanjih faze III, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napredujočimi malignomi, ki so zajeli kosti, so poročali o hipokalcemiji pri 9,6 % bolnikov, ki so prejeli denosumab, in pri 5,0 % bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino.

Znižanje koncentracije kalcija v serumu 3. stopnje se je pojavilo pri 2,5 % bolnikov, zdravljenih z denosumabom, in pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino. Znižanje koncentracije kalcija v serumu 4. stopnje se je pojavilo pri 0,6 % bolnikov, zdravljenih z denosumabom, in pri 0,2 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino (glejte poglavje 4.4).

V dveh kliničnih preskušanjih faze II z eno samo skupino pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem so poročali o hipokalcemiji pri 5,7 % bolnikov. Noben od teh neželenih dogodkov ni bil ocenjen za resnega.

V obdobju trženja zdravila so poročali o hudi simptomatski hipokalcemiji (vključno s smrtnimi primeri), večina primerov se je pojavila v prvih tednih po uvedbi zdravljenja. Med kliničnimi manifestacijami hude simptomatske hipokalcemije so bili podaljšanje intervala QT, tetanija, konvulzije in spremenjeno duševno stanje (vključno s komo) (glejte poglavje 4.4). Simptomi hipokalcemije v kliničnih študijah so vključevali parestezije ali otrdelost mišic, trzanje, spazme in mišične krče.

Osteonekroza čeljustnice

V kliničnih preskušanjih je bila incidenca osteonekroze čeljustnice večja med daljšo izpostavljenostjo. Osteonekrozo čeljustnice so ugotavljali tudi po prenehanju zdravljenja z denosumabom, in sicer se je večina teh primerov pojavila v 5 mesecih po zadnjem odmerku. Bolniki z anamnezo osteonekroze čeljustnice ali osteomielitisa čeljustnice, aktivno zobno ali čeljustno boleznijo, ki zahteva kirurški poseg v ustih, nezaklenjenim stanjem po zobnem/ustnem kirurškem posegu ali katerim koli načrtovanim invazivnim zobozdravstvenim posegom niso bili vključeni v klinična preskušanja.

V kliničnih preskušanjih preprečevanja skeletnih dogodkov so opazili večjo pojavnost osteonekroze čeljustnice med bolniki, zdravljenimi z denosumabom, kot med bolniki, zdravljenimi z zoledronsko kislino. Največjo pojavnost osteonekroze čeljustnice so opazili v preskušanju faze III pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom. V dvojno slepi fazi zdravljenja v tem preskušanju je bila osteonekroza čeljustnice potrjena pri 5,9 % bolnikov, zdravljenih z denosumabom (mediana izpostavljenost 19,4 meseca; razpon od 1 do 52), in pri 3,2 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino. Ob dokončanju dvojno slepe faze zdravljenja v tem preskušanju je bila na bolnik-leto preračunana pojavnost potrjene osteonekroze čeljustnice v skupini z denosumabom (mediana izpostavljenost 19,4 meseca, razpon od 1 do 52) 2,0 na 100 bolnik-let v prvem letu zdravljenja, 5,0 v drugem letu in 4,5 pozneje. Mediani čas do osteonekroze čeljustnice je bil 18,7 meseca (razpon: od 1 do 44).

V fazi primarnega zdravljenja v treh kliničnih preskušanjih faze III, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napredujočimi malignomi, ki so zajeli kosti, so osteonekrozo čeljustnice potrdili pri 1,8 % bolnikov, zdravljenih z denosumabom (mediana izpostavljenost 12,0 mesecev; razpon: 0,1 – 40,5), in pri 1,3 % bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino. Klinične značilnosti teh primerov so bile med

zdravljenimi skupinami podobne. Med bolniki s potrjeno osteonekrozo čeljustnice je imela večina (81 % v obeh terapevtskih skupinah) anamnezo ekstrakcije zoba, slabe ustne higiene in/ali uporabe zobne proteze. Večina bolnikov je trenutno ali pred tem prejela kemoterapijo.

Preskušanja pri bolnicah z rakom dojke ali bolnikih z rakom prostate so obsegala podaljšano fazo zdravljenja z denosumabom (mediana celotna izpostavljenost 14,9 meseca; razpon: 0,1 – 67,2). Osteonekroza čeljustnice je bila med podaljšano fazo zdravljenja potrjena pri 6,9 % bolnic z rakom dojke in bolnikov z rakom prostate.

Celotna, za bolnik-leta korigirana incidenca potrjene osteonekroze čeljustnice je bila 1,1 na 100 bolnik-let v prvem letu zdravljenja, 3,7 v drugem letu in 4,6 pozneje. Mediana čas do osteonekroze čeljustnice je bil 20,6 meseca (razpon: 4 – 53).

Nerandomizirana, retrospektivna, opazovalna študija, ki je vključevala 2877 bolnikov z rakom, zdravljenih z denosumabom ali zoledronsko kislino, na Švedskem, Danskem in Norveškem je pokazala, da sta bila deleža 5-letne incidence medicinsko potrjene osteonekroze čeljustnice 5,7 % (95 % IZ: 4,4, 7,3; mediani čas spremljanja je bil 20 mesecev [razpon od 0,2 do 60]) v kohorti bolnikov, ki so prejeli denosumab, in 1,4 % (95 % IZ: 0,8, 2,3; mediani čas spremljanja je bil 13 mesecev [razpon od 0,1 do 60]) v ločeni kohorti bolnikov, ki so prejeli zoledronsko kislino. Delež 5-letne incidence osteonekroze čeljustnice pri bolnikih, pri katerih so zdravljenje z zoledronsko kislino zamenjali z zdravljenjem z denosumabom, je bil 6,6 % (95 % IZ: 4,2, 10,0; mediani čas spremljanja je bil 13 mesecev [razpon od 0,2 do 60]).

V preskušanju faze III pri bolnikih z nemetastatskim rakom prostate (populacija bolnikov, za katere denosumab ni indiciran) med dolgotrajnejšo izpostavljenostjo zdravilu do 7 let je bila za bolnik-letu korigirana incidenca potrjene osteonekroze čeljustnice 1,1 na 100 bolnik-let prvo leto zdravljenja, 3,0 drugo leto zdravljenja in zatem 7,1.

V dolgoročnem odprtem kliničnem preskušanju faze II pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem (študija 6, glejte poglavje 5.1) so osteonekrozo čeljustnice potrdili pri 6,8 % bolnikov, vključno z enim mladostnikom (mediano število 34 odmerkov; razpon od 4 do 116). Po končanem preskušanju je bil mediani čas vključenosti v preskušanje, vključno s fazo spremljanja, 60,9 meseca (razpon: 0–112,6). Pojavnost potrjene osteonekroze čeljustnice, preračunana na bolnik-leta, je bila skupno 1,5 na 100 bolnik-let (0,2 na 100 bolnik-let v prvem letu zdravljenja, 1,5 v drugem letu, 1,8 v tretjem letu, 2,1 v četrtem letu, 1,4 v petem letu in 2,2 pozneje). Mediani čas do osteonekroze čeljustnice je bil 41 mesecev (razpon: 11–96).

Študija 7 je bila izvedena za nadaljnje spremljanje preiskovancev z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so bili zdravljeni v študiji 6, še dodatnih 5 let ali več. O osteonekrozi čeljustnice so poročali pri 6 bolnikih (11,8 %) od 51 izpostavljenih bolnikov z mediano 42 skupno prejetih odmerkov denosumaba. Trije od teh primerov osteonekroze čeljustnice so bili medicinsko potrjeni.

Z zdravilom povezane preobčutljivostne reakcije

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih, ki prejemale denosumab, poročali o primerih preobčutljivosti, vključno z redkimi primeri anafilaktičnih reakcij.

Atipični zlomi stegenice

V celotnem programu kliničnih preskušanj so pri bolnikih, zdravljenih z denosumabom, občasno poročali o atipičnih zlomih stegenice, tveganje pa se je povečalo z daljšim časom trajanja zdravljenja. Dogodki so se pojavili med zdravljenjem in do 9 mesecev po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

V programu kliničnih preskušanj za gigantocelularni kostni tumor so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom denosumabom, pogosto poročali o atipičnih zlomih stegenice. V študiji 6 je incidenca potrjenih atipičnih zlomov stegenice pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem znašala 0,95 % (5/526). V spremljevalni študiji 7 je incidenca potrjenih atipičnih zlomov stegenice pri bolnikih, izpostavljenih denosumabu, znašala 3,9 % (2/51).

Mišično-skeletna bolečina

Med obdobjem trženja zdravila so pri bolnikih, ki so dobivali denosumab, poročali o mišično-skeletni bolečini, vključno s hudimi primeri. V kliničnih preskušanjih je bila mišično-skeletna bolečina zelo pogosta tako v skupini z denosumabom kot v skupini z zoledronsko kislino. Mišično-skeletna bolečina, ki bi povzročila prenehanje uporabe preskušane zdravila, je bila občasna.

Novonastali primarni malignomi

V fazah dvojno slepega primarnega zdravljenja v štirih kliničnih preskušanjih faze III, kontroliranih z učinkovino, pri bolnikih z napreduvalimi malignomi, ki so zajeli kosti, so novonastale primarne malignome potrdili pri 54/3691 (1,5 %) bolnikov, zdravljenih z denosumabom (mediana izpostavljenost 13,8 meseca; razpon: 1,0 – 51,7) in 33/3688 (0,9 %) bolnikov, zdravljenih z zoledronsko kislino (mediana izpostavljenost 12,9 meseca; razpon: 1,0 – 50,8).

Kumulativna incidenca je pri enem letu znašala 1,1 % za denosumab in 0,6 % za zoledronsko kislino.

Pri posameznih rakih ali skupinah rakov ni bilo mogoče razbrati nobenega vzorca, povezanega z zdravljenjem.

Pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem je incidenca novonastalih malignomov, vključno z malignomi znotraj in zunaj kosti, v študiji 6 znašala 3,8 % (20/526). V spremljevalni študiji 7 je incidenca bolnikov, izpostavljenih denosumabu, znašala 11,8 % (6/51).

Z zdravilom povezane lihenoidne erupcije

V obdobju trženja zdravila so pri bolnikih poročali o z zdravilom povezanih lihenoidnih erupcijah (npr. reakcije, podobne lichen planusu).

Pediatrična populacija

Denosumab so raziskali v odprtem preskušanju, ki je zajelo 28 skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Na podlagi teh omejenih podatkov se zdijo značilnosti neželenih dogodkov podobne kot pri odraslih.

O klinično pomembni hiperkalcemiji po prenehanju zdravljenja so v obdobju trženja poročali pri pediatričnih bolnikih (glejte poglavje 4.4).

Druge posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

V klinični študiji pri bolnikih brez napreduvala raka in s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) ali bolnikih na dializi, je bilo tveganje za pojav hipokalcemije večje v odsotnosti dodatkov kalcija. Tveganje za pojav hipokalcemije je med zdravljenjem z denosumabom večje z napredujočo stopnjo okvare ledvic. V klinični študiji pri bolnikih brez napreduvala raka se je hipokalcemija kljub dodajanju kalcija pojavila pri 19 % bolnikov s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) in pri 63 % bolnikov na dializi. Celotna incidenca klinično pomembne hipokalcemije je bila 9 %.

Pri bolnikih, ki so dobivali denosumab in so imeli hudo okvaro ledvic ali so bili na dializi, so opažali tudi spremljajoče zvišanje paratiroidnega hormona. Kontrole koncentracije kalcija in ustrezen vnos kalcija in vitamina D so posebej pomembni za bolnike z okvaro ledvic (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj s prevelikim odmerjanjem iz kliničnih študij ni. Denosumab so v kliničnih študijah uporabljali v odmerkih do 180 mg na 4 tedne in 120 mg na teden 3 tedne.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje bolezni kosti – druga zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, oznaka ATC: M05BX04

Zdravilo Osenvelt je podobno biološko zdravilo. Podrobne informacije so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizem delovanja

RANKL obstaja kot transmembranska ali topna beljakovina. RANKL je nujen za nastajanje, delovanje in preživetje osteoklastov, edine vrste celic, odgovorne za resorpcijo kosti. Povečana aktivnost osteoklastov, ki jo spodbuja RANKL, je ključni posrednik razgradnje kosti pri metastatski bolezni kosti in diseminiranem plazmocitomu. Denosumab je humano monoklonsko protitelo (IgG2). Usmerjeno je na RANKL, na katerega se veže z veliko afiniteto ter zelo specifično. Tako prepreči pojav interakcije RANKL/RANK ter zmanjša število in delovanje osteoklastov, s čimer zmanjša resorpcijo kosti in z rakom povzročeno razgradnjo kosti.

Za gigantocelularne kostne tumorje so značilne neoplastične celice strome z izraženim RANK-ligandom in osteoklastom podobne gigantske celice z izraženim RANK. Pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem se denosumab veže na RANK-ligand in znatno zmanjša ali odstrani osteoklastom podobne gigantske celice. Posledično se osteoliza zmanjša in proliferacijsko tumorsko stromo nadomesti neproliferacijsko, diferencirano, gosto novo kostno tkivo.

Farmakodinamični učinki

V kliničnih študijah faze II pri bolnikih z napredujočimi malignomi, ki so zajeli kosti, je subkutana (s.c.) uporaba denosumaba, aplicirana bodisi na 4 tedne bodisi na 12 tednov, povzročila hitro znižanje označevalcev resorpcije kosti (uNTX/kreatinin, serumski CTx). Približno 80-odstotno mediano znižanje razmerja uNTX/kreatinin se je pojavilo v 1 tednu, ne glede na predhodno zdravljenje z bisfosfonati ali izhodiščno raven uNTX/kreatinin. V kliničnih preskušanjih faze III bolnikov z napredujočimi malignomi, ki so zajeli kosti, se je približno 80-odstotno mediano znižanje uNTX/Cr ohranilo do 49. tedna zdravljenja z denosumabom (120 mg na vsake 4 tedne).

Imunogenost

Med zdravljenjem z denosumabom se lahko pojavijo protitelesa proti denosumabu. Očitne povezave med pojavom protiteles in farmakokinetiko, kliničnim odzivom ali neželenim dogodkom niso opazili.

Klinična učinkovitost in varnost pri bolnikih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev

Učinkovitost in varnost 120 mg denosumaba s.c. na 4 tedne ali 4 mg zoledronske kisline (odmerek prilagojen na zmanjšano delovanje ledvic) i.v. na 4 tedne so primerjali v treh randomiziranih, dvojno slepih, z učinkovino kontroliranih študijah bolnikov, ki še niso dobivali intravenskega bisfosfonata in so imeli napredovale malignome, ki so zajeli kosti: odrasle z rakom dojke (študija 1), drugimi solidnimi tumorji ali diseminiranim plazmocitomom (študija 2) in proti kastraciji odpornim rakom prostate (študija 3). V okviru teh kliničnih študij, kontroliranih z učinkovino, so varnost ocenjevali pri 5931 bolnikih. Za vključitev v te študije niso bili primerni bolniki s predhodno anamnezo

osteonekroze čeljustnice ali osteomielitisa čeljustnice, aktivno zobno ali čeljustno boleznijo, ki je zahtevala kirurški poseg v ustih, nezaceljenim stanjem po zobnem/ustnem kirurškem posegu ali katerim koli načrtovanim invazivnim zobozdravstvenim posegom. Primarni in sekundarni opazovani dogodek sta ocenjevala pojav enega ali več skeletnih dogodkov (SRE – Skeletal Related Events). V študijah, ki so pokazale superiornost denosumaba pred zoledronsko kislino, so bolnikom ponudili odprto uporabo denosumaba v vnaprej opredeljeni fazi 2-letnega podaljšanega zdravljenja. Skeletni dogodek je bil opredeljen kot kar koli od naslednjega: patološki zlom (vretenčni ali nevretenčni), obsevalno zdravljenje kosti (vključno z uporabo radioizotopa), operacija kosti ali kompresija hrbtne mozga.

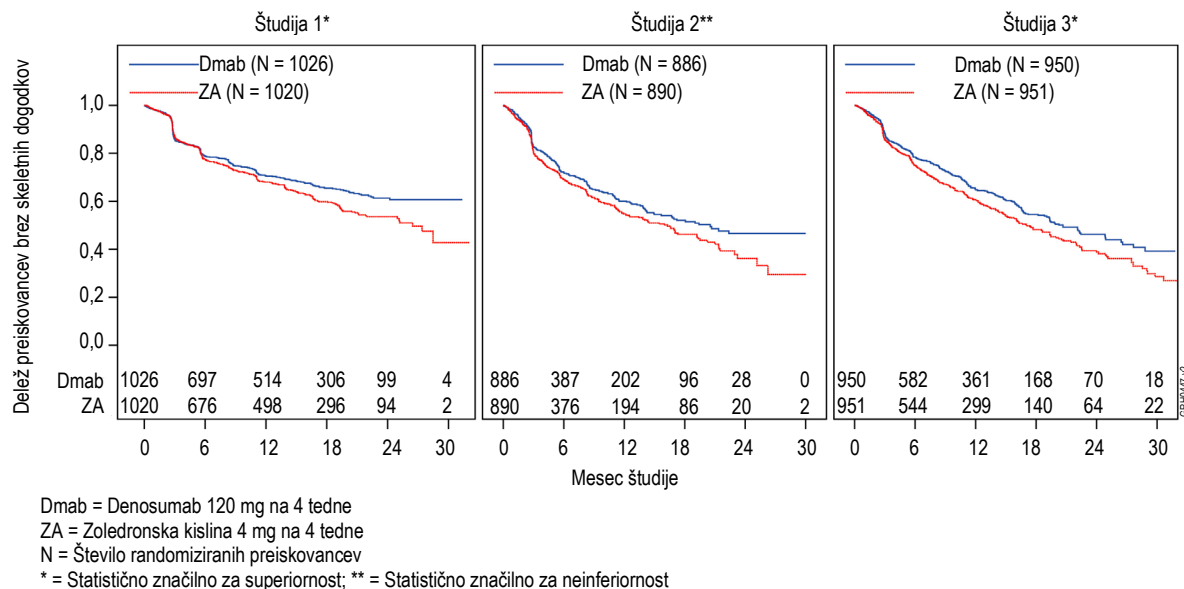
Denosumab je bolnikom s kostnimi metastazami solidnih tumorjev zmanjšal tveganje za pojav SRE in pojav (prvih ali nadaljnjih) multiplih SRE (glejte preglednico 2).

Preglednica 2. Rezultati učinkovitosti pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti

ND = ni doseženo, NP = ni podatka, HKM = hiperkalcemija zaradi malignoma, DSO = stopnja skeletne obolevnosti, HR = razmerje ogroženosti (HR – Hazard Ratio), RRR = zmanjšanje relativnega tveganja (RRR - Relative Risk Reduction). [†]

Korigirane vrednosti p so prikazane za študijo 1, 2 in 3 (opazovani dogodek prvega SRE ter prvega in nadaljnjih SRE). * Zajema vse skeletne dogodke skozi čas; upoštevani so le dogodki, ki so se pojavili ≥ 21 dni po prejšnjem dogodku. ** Vključno z nedrobnoceličnim pljučnim rakom, rakom ledvičnih celic, kolorektalnim rakom, drobnoceličnim pljučnim rakom, rakom mehurja, rakom glave in vratu, rakom gastrointestinalnega/genitourinarnega sistema in drugimi, izključujoč raka dojke in raka prostate.

Slika 1. Kaplan-Meierjevi prikazi časa do prvega SRE med študijo



Napredovanje bolezni in celokupno preživetje pri bolnikih s kostnimi metastazami solidnih tumorjev

Napredovanje bolezni je bilo podobno pri denosumabu in zoledronski kislini v vseh treh študijah in v vnaprej opredeljeni analizi vseh treh študij skupaj.

V študijah 1, 2 in 3 je bilo celokupno preživetje pri bolnikih z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, med uporabo denosumaba in zoledronske kisline uravnoteženo: bolnice z rakom dojke (razmerje ogroženosti in 95 % IZ 0,95 [0,81, 1,11]), bolniki z rakom prostate (razmerje ogroženosti in 95 % IZ 1,03 [0,91, 1,17]) in bolniki z drugimi solidnimi tumorji ali diseminiranim plazmocitomom (razmerje ogroženosti in 95 % IZ 0,95 [0,83, 1,08]). Post hoc analiza v študiji 2 (bolniki z drugimi solidnimi tumorji ali diseminiranim plazmocitomom) je raziskala celokupno preživetje pri 3 vrstah tumorjev, uporabljenih za stratifikacijo (nedrobnocelični pljučni rak, diseminirani plazmocitom in drugi). Celokupno preživetje je bilo z denosumabom daljše pri nedrobnoceličnem pljučnem raku (razmerje ogroženosti [95 % IZ] 0,79 [0,65, 0,95], n = 702), z zoledronsko kislino daljše pri diseminiranem plazmocitomu (razmerje ogroženosti [95 % IZ] 2,26 [1,13, 4,50], n = 180) in podobno z denosumabom in zoledronsko kislino pri drugih vrstah tumorjev (razmerje ogroženosti [95 % IZ] 1,08 [0,90, 1,30], n = 894). V študiji ni bilo prilagoditve („kontrolne“) za prognostične dejavnike in antineoplastična zdravljenja. V kombinirani, vnaprej opredeljeni analizi študij 1, 2 in 3 je bilo celokupno preživetje med uporabo denosumaba in zoledronske kisline podobno (razmerje ogroženosti in 95 % IZ 0,99 [0,91, 1,07]).

Vpliv na bolečine

Čas do zmanjšanja bolečine (tj. zmanjšanje za ≥ 2 točki v primerjavi z izhodiščem po BPI-SF skali najslabše ocene bolečin) je bil z denosumabom in zoledronsko kislino podoben v vsaki študiji zase in v skupnih analizah. V post hoc analizi kombiniranega nabora podatkov je bila mediana čas do poslabšanja bolečin (> 4 -točkovna najslabša ocena bolečin) pri bolnikih, ki izhodiščno niso imeli bolečin ali so imeli blage, z denosumabom daljši kot z zoledronsko kislino (198 dni v primerjavi s 143 dnevi, p = 0,0002).

Klinična učinkovitost pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom

Denosumab so ocenili v mednarodni, randomizirani (1:1), dvojno slepi, z učinkovino kontrolirani študiji, ki je primerjala denosumab z zoledronske kisline pri bolnikih z novodiagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom, študija 4.

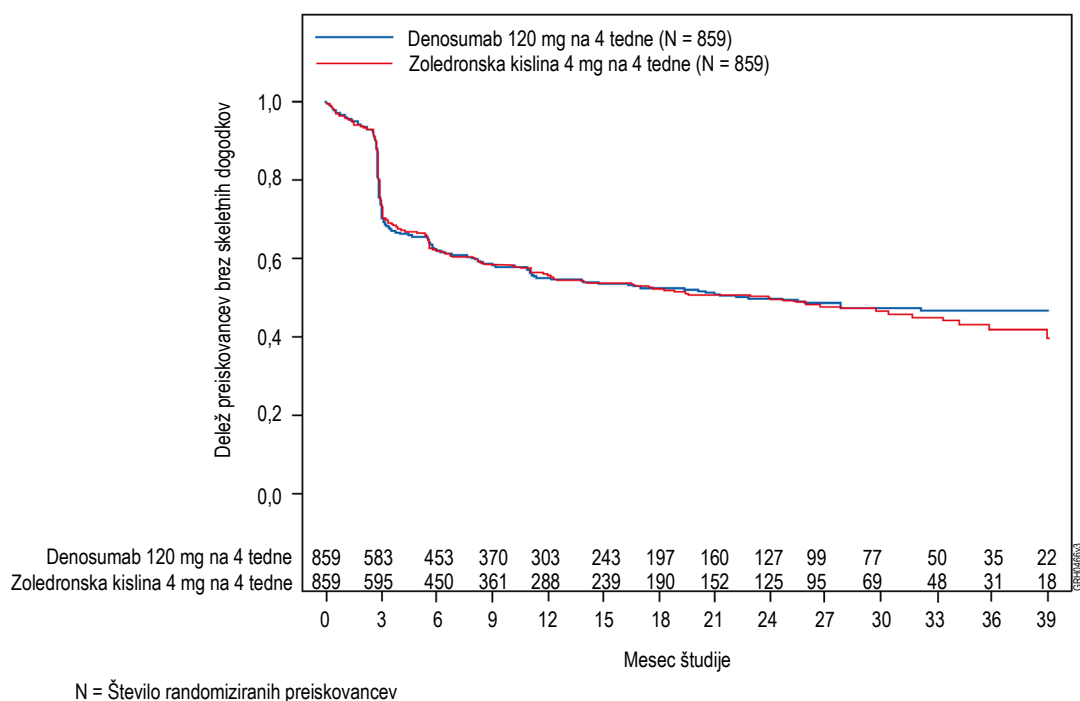
V tej študiji so 1718 bolnikov z diseminiranim plazmocitomom z vsaj eno kostno lezijo randomizirali na prejemanje 120 mg denosumaba subkutano na 4 tedne ali 4 mg zoledronske kisline intravensko (i.v.) na 4 tedne (s prilagoditvijo odmerka glede na delovanje ledvic). Primarno merilo izida je bil dokaz neinferiornosti časa do prvega skeletnega dogodka med študijo v primerjavi z zoledronske kisline. Med sekundarnimi merili izida so bili superiornost časa do prvega skeletnega dogodka, superiornost časa do prvega in nadaljnjih skeletnih dogodkov in celokupno preživetje. Skeletni dogodek je bil opredeljen kot kar koli od naslednjega: patološki zlom (vretenčni ali nevretenčni), obsevalno zdravljenje kosti (vključno z uporabo radioizotopa), operacija kosti ali kompresija hrbtne mozga.

V obeh skupinah študije je imelo 54,5 % bolnikov predvideno avtologno presaditev matičnih celic periferne krvi, 95,8 % bolnikov je uporabljalo/načrtovalo uporabo inovativnega antimielomskega zdravila (inovativna zdravila obsegajo bortezomib, lenalidomid ali talidomid) v zdravljenju prve linije in 60,7 % bolnikov je predhodno imelo skeletni dogodek. V obeh študijskih skupinah je bil delež bolnikov, ki so imeli ob diagnozi stadij I po ISS 32,4 %, stadij II 38,2 % in stadij III 29,3 %.

Mediano število uporabljenih odmerkov denosumaba je bilo 16 in zoledronske kisline 15.

Rezultati učinkovitosti iz študije 4 so prikazani na sliki 2 in preglednici 3.

Slika 2. Kaplan-Meierjevi prikaz časa do prvega skeletnega dogodka med študijo pri bolnikih z novodiagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom



Preglednica 3. Rezultati učinkovitosti denosumaba v primerjavi z zoledrsko kislino pri bolnikih z novodiagnosticiranim diseminiranim plazmocitomom

	Denosumab (N = 859)	Zoledronska kislina (N = 859)
Prvi skeletni dogodek		
Število bolnikov, ki so imeli skeletni dogodek (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediani čas do skeletnega dogodka (mesece)	22,8 (14,7, NO)	23,98 (16,56, 33,31)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,98 (0,85, 1,14)	
Prvi in nadaljnji skeletni dogodki		
Povprečno število dogodkov/bolnika	0,66	0,66
Razmerje deležev (95 % IZ)	1,01 (0,89, 1,15)	
Deleže skeletne obolevnosti na leto	0,61	0,62
Prvi skeletni dogodek ali HCM		
Mediani čas (mesece)	22,14 (14,26, NO)	21,32 (13,86, 29,7)
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,98 (0,85, 1,12)	
Prvo obsevanje kosti		
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,78 (0,53, 1,14)	
Celokupno preživetje		
Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	0,90 (0,70, 1,16)	

NO = ni ocenljivo

HCM (hypercalcaemia of malignancy) = hiperkalcemija zaradi malignoma

Klinična učinkovitost in varnost pri odraslih in skeletno dozorelih mladostnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem

Varnost in učinkovitost denosumaba so raziskali v dveh odprtih preskušanjih faze II z eno samo skupino (študiji 5 in 6), ki sta zajeli 554 bolnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki je bil inoperabilen, ali je bil takšen, da bi kirurški poseg spremljala huda obolevnost, in v prospektivni, multicentrični, odprti študiji faze IV (študija 7), ki je zagotovila dolgoročno spremljanje varnosti za bolnike, ki so dokončali študijo 6. Bolniki so subkutano dobivali 120 mg denosumaba na 4 tedne in polnilni odmerek 120 mg 8. in 15. dan. Bolniki, ki so prenehali prejemati denosumab, so nato za najmanj 60 mesecev vstopili v fazo spremljanja varnosti. Ponovno zdravljenje z denosumabom v fazi spremljanja varnosti je bilo nato dovoljeno za bolnike, ki so se sprva odzvali na denosumab (npr. pri recidivni bolezni).

Študija 5 je zajela 37 odraslih bolnikov s histološko potrjenim inoperabilnim ali recidivnim gigantocelularnim kostnim tumorjem. Glavno merilo izida preskušanja je bil delež odziva, opredeljen bodisi kot najmanj 90 % odprava celic velikank glede na izhodišče (ali popolna odprava celic velikank v primerih, ko celice velikanke predstavljajo < 5 % tumorskih celic) bodisi kot odsotnost napredovanja ciljne lezije po radiografskih meritvah v primerih, ko histopatološki izvid ni bil na voljo. Od 35 bolnikov, vključenih v analizo učinkovitosti, se jih je 85,7 % (95 % IZ: 69,7, 95,2) odzvalo na zdravljenje z denosumabom. Merila odziva je izpolnjevalo vseh 20 bolnikov (100 %), ki so imeli opravljeno histološko oceno. Pri preostalih 15 bolnikih 10 (67 %) radiografskih meritev ni pokazalo napredovanja ciljne lezije.

Študija 6 je zajela 535 odraslih ali skeletno dozorelih mladostnikov z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Od teh bolnikov jih je bilo 28 starih od 12 do 17 let. Bolnike so dodelili v eno od treh kohort: 1. kohorta je vključevala bolnike s kirurško nerešljivo boleznijo (npr. sakralna, spinalna ali multiple lezije, vključno z metastazami na pljučih); 2. kohorta je vključevala bolnike s kirurško rešljivo boleznijo, pri katerih je bil načrtovani kirurški poseg povezan s hudo obolevnostjo (npr.

resekcija sklepov, amputacija udov ali hemipelvektomija); 3. kohorta je vključevala bolnike, ki so bili pred tem vključeni v študijo 5 in so jih prestavili v to študijo. Primarni cilj je bil ocena varnostnega profila denosumaba pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem. Sekundarna merila izida študije so vključevala čas do napredovanja bolezni (po oceni raziskovalca) pri 1. kohorti in delež bolnikov brez operacije v 6. mesecu pri 2. kohorti.

V 1. kohorti je ob končni analizi bolezen napredovala pri 28 od 260 zdravljenih bolnikov (10,8 %). V 2. kohorti do 6. meseca ni bilo operiranih 219 od 238 (92,0 %: 95 % IZ: 87,8 %, 95,1 %) ocenljivih bolnikov, zdravljenih z denosumabom. Od 239 bolnikov v 2. kohorti z mestom ciljne lezije ob izhodišču ali med študijo, ki ni bilo v pljučih ali mehkih tkivih, se je lahko operaciji med študijo izognilo 82 preiskovancev (34,3 %). Skupno so bili rezultati učinkovitosti pri skeletno dozorelih mladostnikih podobni rezultatom, zabeleženim pri odraslih.

Študija 7 je zajela 85 odraslih bolnikov, ki so bili pred tem zajeti v študijo 6 in so jo dokončali. Bolniki so lahko prejemali zdravljenje z denosumabom za gigantocelularni kostni tumor in vsi bolniki so bili spremljani 5 let. Primarni cilj je bil ocena dolgoročnega varnostnega profila denosumaba pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem.

Vpliv na bolečino

V končni analizi združenih kohort 1 in 2 so o klinično pomembnem zmanjšanju najhujše bolečine (tj. ≥ 2 točki manjše od izhodišča) poročali pri 30,8 % bolnikov s tveganjem (tj. tistih, ki so imeli izhodiščno oceno najhujše bolečine ≥ 2) v 1. tednu zdravljenja in ≥ 50 % v 5. tednu. To izboljšanje bolečine se je ohranilo pri vseh nadaljnjih ocenah.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z denosumabom za vse podskupine pediatrične populacije za preprečevanje skeletnih dogodkov pri bolnikih s kostnimi metastazami in za skupine pediatrične populacije, mlajše od 12 let, za zdravljenje gigantocelularnega kostnega tumorja (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

V študiji 6 so denosumab ocenjevali v podskupini 28 mladostnikov (starih 13 - 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so že dosegli kostno zrelost, opredeljeno kot vsaj 1 zrela dolga kost (npr. zaprta epifizna rastna ploščica nadlahtnice) in so imeli telesno maso ≥ 45 kg. Bolezen se je med začetnim zdravljenjem ponovila pri enem v študijo vključenem mladostniku s kirurško nerešljivo boleznijo (N = 14). Do 6. meseca ni bilo operiranih 13 od 14 bolnikov s kirurško rešljivo boleznijo, pri katerih je bila načrtovana operacija povezana s hudo obolevnostjo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutani uporabi je bila biološka uporabnost 62 %.

Biotransformacija

Denosumab je kot naraven imunoglobulin sestavljen zgolj iz aminokislin in ogljikovih hidratov. Odstranjevanje z jetrnimi presnovnimi mehanizmi zato ni verjetno. Pričakovati je, da njegova presnova in izločanje potekata po poteh očistka imunoglobulinov, ki vodijo v razgradnjo do majhnih peptidov in posameznih aminokislin.

Izločanje

Pri bolnikih z napredujočim rakom, ki so dobili večkratne odmerke 120 mg na 4 tedne so ugotovili približno 2-kratno kopičenje koncentracije denosumaba v serumu; stanje dinamičnega ravnovesja je

bilo doseženo do 6 meseca, kar se sklada s farmakokinetiko, neodvisno od časa. Pri bolnikih z diseminiranim plazmocitomom, ki so prejeli 120 mg na 4 tedne, se je mediana najnižja koncentracija od 6. do 12. meseca razlikovala za manj kot 8 %. Pri bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so dobivali 120 mg na 4 tedne in polnilni odmerek 8. in 15. dan, je bila koncentracija v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v prvem mesecu zdravljenja. Med 9. in 49. tednom je mediana najnižja koncentracija variirala za manj kot 9 %. Pri bolnikih, ki so prenehali prejemati 120 mg na 4 tedne, je bil povprečni razpolovni čas 28 dni (razpon: od 14 do 55 dni).

Populacijska farmakokinetična analiza ni pokazala klinično pomembnih sprememb sistemske izpostavljenosti denosumabu v stanju dinamičnega ravnovesja glede na starost (od 18 do 87 let), raso/etnično pripadnost (raziskani črnci, hispani, azijci in belci), spol ali vrsto solidnega tumorja ali bolnikov z diseminiranim plazmocitomom. Povečevanje telesne mase je bilo povezano z zmanjšanjem sistemske izpostavljenosti in obratno. Teh sprememb niso ocenili za klinično pomembne, ker so bili farmakodinamski učinki, ocenjeni z označevalci presnove kostnega tkiva, podobni pri zelo različnih telesnih masah.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika denosumaba je bila v širokem razponu odmerkov nelinearna, a povečanja izpostavljenosti so bila približno odmerku sorazmerna za odmerke 60 mg (ali 1 mg/kg) in večje. Nelinearnost je verjetno posledica saturabilne, s ciljem posredovane poti odstranjevanja, ki je pomembna pri nizkih koncentracijah.

Okvara ledvic

V študijah z denosumabom (60 mg, n = 55, in 120 mg, n = 32) pri bolnikih brez napredovalega raka, a z različno stopnjo delovanja ledvic, vključno z bolniki na dializi, stopnja okvare ledvic ni vplivala na farmakokinetiko denosumaba, zato bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Med odmerjanjem denosumaba kontroliranje ledvic ni potrebno.

Okvara jeter

Specifičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter ni bilo. Na splošno se monoklonska protitelesa ne odstranijo z jetrnimi presnovnimi mehanizmi. Ni pričakovati, da bi okvara jeter vplivala na farmakokinetiko denosumaba.

Starejši

V celoti niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti med geriatričnimi bolniki in mlajšimi. Kontrolirane klinične študije denosumaba pri bolnikih nad 65. letom starosti z napredovalimi malignomi, ki so zajeli kosti, so pri starejših in mlajših bolnikih pokazale podobno učinkovitost in varnost. Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Pri skeletno dozorelih mladostnikih (starih od 12 do 17 let) z gigantocelularnim kostnim tumorjem, ki so dobivali 120 mg na 4 tedne in polnilni odmerek 8. in 15. dan, je bila farmakokinetika denosumaba podobna, kot je bila zabeležena pri odraslih bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker je biološka aktivnost denosumaba pri živalih specifična za ne-humane primare, so za oceno farmakodinamičnih lastnosti denosumaba pri glodalcih uporabili genetsko spremenjene („knockout“) miši ali druge biološke zaviralce poti RANK/RANKL poti, npr. OPG-Fc in RANK-Fc.

V mišjih modelih kostnih metastaz pri človeškem raku dojke, pozitivnem in negativnem za estrogenske receptorje, raku prostate in nedrobnoceličnem pljučnem raku je OPG-Fc zmanjšal osteolitične, osteoblastne in osteolitične/osteoblastne lezije, upočasnil nastajanje kostnih metastaz *de novo* in zmanjšal rast skeletnih tumorjev. Če je bil OPG-Fc v teh modelih kombiniran s hormonskim zdravljenjem (tamoksifen) ali kemoterapijo (docetaksel), so ugotovili dodatno zavrtje skeletne tumorske rasti pri raku dojke, prostate in pljuč. V mišjem modelu indukcije mamarnih tumorjev je RANK-Fc zmanjšal hormonsko izzvano proliferacijo mamarnega epitelija in je zakasnil nastanek tumorjev.

Standardni testi za preučevanje genotoksičnega potenciala denosumaba niso bili opravljeni, ker takšni testi za to molekulo niso pomembni. Vendar glede na značilnosti denosumaba ni verjetno, da bi bil genotoksičen.

Kancerogenega potenciala denosumaba v dolgoročnih študijah na živalih niso ocenili.

Odmerki denosumaba, ki so povzročili od 2,7- do 15-krat večjo sistemsko izpostavljenost od priporočenega odmerka za človeka, v študijah toksičnosti enkratnega in ponavljajočih se odmerkov pri opicah cynomolgus niso vplivali na kardiovaskularno fiziologijo ali na reprodukcijsko sposobnost samcev in samic; prav tako niso povzročili specifičnih toksičnih učinkov na ciljnih organih.

V študiji na opicah cynomolgus, ki so prejemale denosumab med obdobjem, ki ustreza prvemu trimesečju nosečnosti, odmerki denosumaba, ki so povzročili 9-krat večjo sistemsko izpostavljenost kot priporočeni odmerek za človeka, niso povzročili maternalne toksičnosti ali škode za plod med obdobjem, ustreznim prvemu trimesečju, vendar pa niso raziskali bezgavk plodov.

V drugi študiji na opicah cynomolgus, ki so med nosečnostjo prejemale toliko denosumaba, da je bila sistemsko izpostavljenost 12-krat višja kot z odmerkom za človeka, so ugotovili več mrtvorojenosti in večjo poporodno umrljivost, nenormalno rast kosti, ki je povzročila manjšo moč kosti, zmanjšano hematopoezo in neuravnanost zob, odsotnost perifernih bezgavk in upočasnjeno neonatalno rast. Ravni odmerka brez ugotovljenih neželenih učinkov niso ugotovili. Med 6-mesečnim obdobjem po rojstvu so se kostne spremembe popravile in vpliva na izraščanje zob ni bilo. Toda vpliv na bezgavke in neuravnanost zob je ostal, pri eni živali pa so ugotovili minimalno do zmerno mineralizacijo v več tkivih (povezanost z zdravljenjem je negotova). Znakov škodljivosti za samice-matere pred porodom ni bilo; neželeni učinki za samice-matere so se v redkih primerih pojavili med porodom. Razvoj mlečnih žlez pri samicah-materah je bil normalen.

V predkliničnih študijah kakovosti kosti pri opicah, ki so dolgoročno dobivale denosumab, je bilo zmanjšanje kostne preнове povezano z večjo čvrstostjo kosti in njihovo normalno histologijo.

Pri mišjih samcih z genskoinženirsko doseženim izražanjem huRANKL (t. i. knock-in miši), ki so jim povzročili transkortikalni zlom, je denosumab v primerjavi s primerjalnimi živalmi zakasnil odstranjevanje hrustanca in preoblikovanje kalusa zloma, biomehanična čvrstost pa ni bila prizadeta.

V predkliničnih študijah knockout miši brez RANK ali RANKL niso imele laktacije zaradi zavrtja dozorevanja mlečnih žlez (razvoj lobulo-alveolarnih žlez med brejostjo) in so imele okvarjeno nastajanje bezgavk. Novoskotene RANK/RANKL knockout miši so imele manjšo telesno maso, upočasnjeno rast kosti, spremenjene rastne ploščice in niso jim izrasli zobje. V študijah novorojenih podgan, ki so prejemale zaviralce RANKL, so ugotovili tudi zmanjšano kostno rast, spremenjene rastne ploščice in pomanjkanje izraščanja zob; te spremembe so bile delno reverzibilne, ko se je prekinila uporaba zaviralca RANKL. Pri adolescentnih primatih, ki so dobivali denosumab v odmerkih 2,7- in 15-kratne (odmerek 10 in 50 mg/kg) klinične izpostavljenosti, so ugotovili nenormalne rastne ploščice. Zdravljenje z denosumabom torej lahko prizadene rast kosti pri otrocih z odprtimi rastnimi ploščicami in lahko zavre izraščanje zob.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

ocetna kislina*

natrijev acetat trihidrat (za uravnavanje pH)*

sorbitol (E420)

polisorbat 20 (E432)

voda za injekcije

* acetatni pufer nastane z mešanjem ocetne kisline z natrijevim acetatom trihidratom

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po odvzemu iz hladilnika se zdravilo Osenvelt lahko shranjuje pri temperaturi do največ 30 °C za enkratno obdobje do 63 dni, v originalni ovojnini, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. Če je potrebno, se lahko zdravilo Osenvelt v tem obdobju do 63 dni enkrat shrani nazaj v hladilnik in se tam hrani do originalnega datuma izteka roka uporabnosti.

Zdravilo Osenvelt je treba zavreči, če se ne uporabi v enkratnem obdobju do 63 dni zunaj hladilnika ali do originalnega datuma izteka roka uporabnosti, odvisno od tega, kaj nastopi prej.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,7 ml raztopine v viali iz stekla tipa I z zamaškom iz (butilne) gume in aluminijastim tesnilom s odstranljivo zaporko.

Velikost pakiranj po ena, tri ali štiri viale.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

- Raztopino zdravila Osenvelt je treba pred uporabo vizualno pregledati. Raztopine ne smete injicirati, če vsebuje vidne delce, je motna ali obarvana.
- Ne stresajte.
- Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da viala pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 30 °C), zdravilo pa je treba injicirati počasi.
- Injicirajte celotno vsebino vial.
- Za injiciranje denosumaba je priporočljivo uporabiti iglo številka 27.
- V vialo se ne sme poseči več kot enkrat.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

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

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 14 februar 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN
PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).
- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora zagotoviti uvedbo opozorilne kartice za bolnika v zvezi z osteonekrozo čeljustnice.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA ZA VIALO****1. IME ZDRAVILA**

Osenvelt 120 mg raztopina za injiciranje
denosumab

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (70 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol (E420), polisorbat 20 (E432), voda za injekcije.

Za več informacij glejte navodilo za uporabo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje.

1 viala za enkratno uporabo

3 viala za enkratno uporabo

4 viala za enkratno uporabo

120 mg/1,7 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za subkutano uporabo
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest,

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Madžarska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/24/1904/001 1 viala

EU/1/24/1904/002 3 viala

EU/1/24/1904/003 4 viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA ZA VIALO

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Osenvelt 120 mg injekcija
denosumab
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

120 mg/1,7 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Osenvelt 120 mg raztopina za injiciranje denosumab

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zdravnik vam bo dal opozorilno kartico za bolnika. Ta vsebuje pomembne varnostne informacije, s katerimi morate biti seznanjeni pred in med zdravljenjem z zdravilom Osenvelt.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Osenvelt in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Osenvelt
3. Kako uporabljati zdravilo Osenvelt
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Osenvelt
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Osenvelt in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Osenvelt vsebuje denosumab. Denosumab je beljakovina (monoklonsko protitelo), ki deluje tako, da upočasni razgradnjo kosti, nastalo zaradi širjenja raka v kost (kostne metastaze) ali zaradi gigantomcelularnega kostnega tumorja.

Zdravilo Osenvelt se uporablja pri odraslih bolnikih z napredovalim rakom za preprečitev resnih zapletov, ki jih povzročijo kostne metastaze (npr. zlomov, pritiska na hrbtenjačo ali potrebe po obsevanju ali operaciji).

Pri odraslih in pri mladostnikih, pri katerih se je kostna rast končala, se zdravilo Osenvelt uporablja tudi za zdravljenje gigantomcelularnega kostnega tumorja, ki ga ni mogoče zdraviti z operacijo, ali če operacija ni najboljša možnost.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Osenvelt

Ne uporabljajte zdravila Osenvelt

- če ste alergični na denosumab ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Zdravnik vam zdravila Osenvelt ne bo injiciral, če imate zelo nizko koncentracijo kalcija v krvi in to stanje ni bilo zdravljeno.

Zdravnik vam zdravila Osenvelt ne bo injiciral, če imate nezaceljene rane po zobnih ali ustnih kirurških posegih.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Osenvelt se posvetujte z zdravnikom.

Dodajanje kalcija in vitamina D

Med zdravljenjem z zdravilom Osenvelt morate prejemati dodatke kalcija in vitamina D, razen če imate visoko koncentracijo kalcija v krvi. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami. Če imate nizko koncentracijo kalcija v krvi, se zdravnik lahko odloči za dajanje dodatkov kalcija še pred začetkom zdravljenja z zdravilom Osenvelt.

Nizka koncentracija kalcija v krvi

Zdravniku morate takoj povedati, če imate med zdravljenjem z zdravilom Osenvelt spazme, trzanje ali krče v mišicah in/ali omtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust in/ali napade krčev, zmedenost ali izgubite zavest. Morda imate nizko koncentracijo kalcija v krvi.

Okvara ledvic

Zdravniku morate tudi povedati, če imate ali ste kdaj imeli hude težave z ledvicami, ledvično odpoved ali ste potrebovali dializo; vse to lahko poveča vaše tveganje za pojav nizke koncentracije kalcija v krvi, še posebej, če ne jemljete dodatkov kalcija.

Težave z usti, zobmi ali čeljustjo

Pri bolnikih, ki so dobivali injekcije denosumaba zaradi bolezni, povezanih z rakom, so pogosto (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) poročali o neželenem učinku, ki ga imenujemo osteonekroza čeljustnice (odmiranje kosti v čeljusti). Osteonekroza čeljustnice se lahko pojavi tudi po končanju zdravljenja.

Pomembno si je prizadevati, da bi preprečili nastanek osteonekroze čeljustnice, ker gre za stanje, ki lahko boli in ga je težko zdraviti. Da boste zmanjšali tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice, morate upoštevati nekatere previdnostne ukrepe.

- Preden dobite zdravilo, morate zdravniku ali medicinski sestri (zdravstvenemu delavcu) povedati, če imate kakšne težave v ustih ali z zobmi. Zdravnik bo zakasnil začetek zdravljenja, če imate v ustih nezaceljene rane po zobnih posegih ali ustnih kirurških posegih. Zdravnik vam bo morda svetoval, da pred začetkom zdravljenja z zdravilom Osenvelt opravite zobozdravniški pregled.
- Med zdravljenjem morate vzdrževati dobro ustno higieno in opravljati redne zobozdravniške preglede. Če imate zobno protezo, morate preveriti, da se dobro prilega.
- Če se trenutno zdravite pri zobozdravniku ali imate predviden kirurški poseg v ustni votlini (npr. izdrtje zob), obvestite zdravnika o zobnem zdravljenju, zobozdravniku pa povejte, da se zdravite z zdravilom Osenvelt.
- Takoj se posvetujte z zdravnikom in zobozdravnikom, če se vam med zdravljenjem ali potem, ko je zdravnik končal vaše zdravljenje, pojavijo težave z usti ali zobmi, kot so majanje zob, bolečina ali oteklina, razjede, ki se ne celijo, ali izcedek, saj so to lahko znaki osteonekroze čeljustnice.

Bolniki, ki prejemajo kemoterapijo in/ali radioterapijo, jemljejo steroide ali antiangiogena zdravila (uporabljajo se za zdravljenje raka), imajo zobozdravstven kirurški poseg, niso deležni redne zobozdravstvene oskrbe, imajo bolezen dlesni ali so kadilci, imajo lahko večje tveganje za nastanek osteonekroze čeljustnice.

Neobičajni zlomi stegenice

Pri nekaterih ljudeh so se med zdravljenjem z denosumabom pojavili neobičajni zlomi stegenice. Če se vam pojavi nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu, se posvetujte z zdravnikom.

Visoka raven kalcija v krvi po prenehanju zdravljenja z denosumabom

Pri nekaterih bolnikih z gigantocelularnim kostnim tumorjem so se visoke ravni kalcija v krvi pojavljale še tedne do mesece po prenehanju zdravljenja. Ko boste zdravilo Osenvelt prenehali jemati, vas bo vaš zdravnik spremljal glede pojava znakov in simptomov visokih ravni kalcija.

Otroci in mladostniki

Uporaba zdravila Osenvelt ni priporočljiva pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, razen pri mladostnikih, ki imajo gigantocelularni kostni tumor in so jim kosti že nehale rasti. Uporaba zdravila Osenvelt ni raziskana pri otrocih in mladostnikih z drugimi vrstami raka, ki so se razširili v kosti.

Druga zdravila in zdravilo Osenvelt

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila, ki ste jih dobili brez recepta. Posebej pomembno je, da zdravniku poveste, če se zdravite:

- s kakšnim drugim zdravilom, ki vsebuje denosumab,
- z bisfosfonatom.

Zdravila Osenvelt ne smete jemati skupaj z drugimi zdravili, ki vsebujejo denosumab, ali z bisfosfonati.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Osenvelt ni preizkušeno pri nosečnicah. Pomembno je, da zdravniku poveste, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev. Če ste noseči, uporaba zdravila Osenvelt ni priporočljiva. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Osenvelt in vsaj še 5 mesecev po koncu zdravljenja s tem zdravilom uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Osenvelt ali manj kot 5 mesecev po koncu zdravljenja z zdravilom Osenvelt, o tem obvestite zdravnika.

Ni znano, ali se zdravilo Osenvelt izloča v materino mleko. Pomembno je, da zdravniku poveste, če dojite ali če nameravate dojit. Na podlagi upoštevanja koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Osenvelt za mater vam bo zdravnik pomagal pri odločitvi, ali prenehati z dojenjem ali prenehati z jemanjem zdravila Osenvelt.

Če med zdravljenjem z zdravilom Osenvelt dojite, o tem obvestite zdravnika.

Preden vzamete katero koli zdravilo, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Osenvelt nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Osenvelt vsebuje sorbitol (E420)

To zdravilo vsebuje 79,9 mg sorbitola v eni viali.

Zdravilo Osenvelt vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 120-mg odmerek, kar v bistvu pomeni „brez natrija“.

Zdravilo Osenvelt vsebuje polisorbata 20 (E432)

To zdravilo vsebuje 0,17 mg polisorbata 20 v eni viali, kar ustreza 0,1 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije. Povejte zdravniku, če imate kakršno koli poznano alergijo.

3. Kako uporabljati zdravilo Osenvelt

Zdravilo Osenvelt mora injicirati zdravstveni delavec.

Priporočeni odmerek zdravila Osenvelt je 120 mg, ki ga prejmete enkrat na 4 tedne v obliki enkratne injekcije pod kožo (subkutano). Zdravilo Osenvelt vam bodo injicirali v stegno, trebuh ali nadlaket. Če se zdravite zaradi gigantomcelularnega kostnega tumorja, boste dobili dodaten odmerek 1 teden in 2 tedna po prvem odmerku.

Ne stresajte.

Med zdravljenjem z zdravilom Osenvelt morate jemati dodatke kalcija in vitamina D, razen če imate preveč kalcija v krvi. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku morate takoj povedati, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Osenvelt pojavi kateri od naslednjih simptomov (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- spazmi, trzanje, krči v mišicah, omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust in/ali napadi krčev, zmedenost ali izguba zavesti. To so lahko znaki, da imate nizko koncentracijo kalcija v krvi. Nizek kalcij v krvi lahko povzroči spremembo srčnega ritma, imenovano podaljšanje QT, ki je vidna na elektrokardiogramu (EKG).

Zdravniku in zobozdravniku morate takoj povedati, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Osenvelt ali po končanju vašega zdravljenja, pojavi kateri od naslednjih simptomov (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- trajna bolečina v ustih in/ali čeljustnici, in/ali oteklost ali neceljenje razjed v ustih ali čeljustnici, izcedek, omrtvičenost ali občutek teže v čeljusti ali majanje zob so lahko znaki okvare kosti v čeljusti (osteonekroze).

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- bolečina v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki je včasih huda,
- kratka sapa,
- driska.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka koncentracija fosfata v krvi (hipofosfatemija),
- izdrtje zoba,
- čezmerno znojenje,
- pri bolnikih z napredovalim rakom: razvoj druge oblike raka.

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- visoka raven kalcija v krvi (hiperkalcemija) po prenehanju zdravljenja pri bolnikih z gigantomcelularnim kostnim tumorjem,
- nova ali neobičajna bolečina v kolku, dimljah ali stegnu (to je lahko zgođen znak možnega zloma stegenice),
- izpuščaj na koži ali razjede v ustih (z zdravilom povezane lihenoidne erupcije).

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)

- alergijske reakcije (npr. piskajoče dihanje ali oteženo dihanje; oteklost obraza, ustnic, jezika, grla ali drugih delov telesa; izpuščaj, srbenje ali koprivnica na koži). V redkih primerih so alergijske reakcije lahko hude.

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- V primeru pojava bolečine v ušesu, izcedka iz ušesa in/ali okužbe ušesa se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe kosti v ušesu.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Osenvelt

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pred injiciranjem lahko vialo pustite zunaj hladilnika, da doseže sobno temperaturo (do 30 °C). Tako bo injiciranje manj neprijetno. Ko viala doseže sobno temperaturo (do 30 °C), jo lahko shranite pri sobni temperaturi za enkratno obdobje do 63 dni, vendar ne dlje od originalnega datuma izteka roka uporabnosti. Če je potrebno, se lahko viala v tem obdobju do 63 dni enkrat shrani nazaj v hladilnik in se tam hrani do originalnega datuma izteka roka uporabnosti.

Vialo je treba zavreči, če se ne uporabi v enkratnem obdobju do 63 dni zunaj hladilnika ali do originalnega datuma izteka roka uporabnosti, odvisno od tega, kaj nastopi prej.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Osenvelt

- Učinkovina je denosumab. Ena viala vsebuje 120 mg denosumaba v 1,7 ml raztopine (kar ustreza 70 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so očetna kislina, natrijev acetat trihidrat, sorbitol (E420), polisorbit 20 (E432) in voda za injekcije.

Izgled zdravila Osenvelt in vsebina pakiranja

Zdravilo Osenvelt je raztopina za injiciranje (injekcija).

Zdravilo Osenvelt je bistra, brezbarvna do blede rumena raztopina.

Eno pakiranje vsebuje eno, tri ali štiri viala za enkratno uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest,
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Madžarska

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

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

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

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

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

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

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

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

Malta
Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

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

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

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

Norge
Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

contact_fi@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANEΞ A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

- Pred uporabo je treba raztopino zdravila Osenvelt vizualno pregledati. Raztopine ne smete dajati, če vsebuje vidne delce, je motna ali obarvana.
- Ne stresajte.
- Za preprečitev nelagodja na mestu dajanja je treba zagotoviti, da viala pred injiciranjem doseže sobno temperaturo (do 30 °C), zdravilo pa je treba injicirati počasi.
- Injicirajte celotno vsebino vial.
- Za dajanje denosumaba je priporočljivo uporabiti iglo številka 27.
- V vialo se ne sme poseči več kot enkrat.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.