

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Osenvelt 120 mg injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 120 mg denosumab i 1,7 ml lösning (70 mg/ml).

Denosumab är en human monoklonal IgG2-antikropp producerad i en cellinje från däggdjur (ovarieceller från kinesisk hamster) med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt

1,7 ml lösning innehåller 79,9 mg sorbitol (E420), vilket motsvarar 47 mg/ml, och 0,17 mg polysorbat 20 (E432), vilket motsvarar 0,1 mg/ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektionsvätska).

Klar, färglös till svagt gul, lösning med pH 5,2.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av skelettrelaterade händelser (patologisk fraktur, strålbehandling av skelettet, ryggmärgskompression eller skelettkirurgi) hos vuxna med avancerade maligniteter som involverar skelettet (se avsnitt 5.1).

Behandling av vuxna och skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet som är inoperabel eller där en kirurgisk resektion troligen leder till kraftigt försämrad hälsa.

4.2 Dosering och administreringssätt

Denosumab ska administreras under läkarens ansvar.

Dosering

Alla patienter ska ges kompletterande tillskott av minst 500 mg kalcium och 400 IE vitamin D dagligen, såvida inte patienten lider av hyperkalcemi (se avsnitt 4.4).

Patienter som behandlas med denosumab ska förses med bipacksedel samt påminnelsekort.

Förebyggande av skelettrelaterade händelser hos vuxna med avancerade maligniteter som involverar skelettet

Den rekommenderade dosen är 120 mg givet som subkutan injektion i singeldos en gång var 4:e vecka i låret, buken eller överarmen.

Jättecellstumör i skelettet

Den rekommenderade dosen denosumab är 120 mg givet som subkutan injektion i singeldos en gång var 4:e vecka i låret, buken eller överarmen med ytterligare doser om 120 mg på behandlingsdag 8 och 15 under den första behandlingsmånaden.

Patienter i fas II-studien som genomgick en fullständig resektion av jättecellstumör i skelettet behandlades i ytterligare 6 månader efter operationen i enlighet med studieprotokollet.

Patienter med jättecellstumör i skelettet ska gå på regelbundna kontroller för att avgöra om de fortfarande har nytta av behandlingen. Hos patienter vars sjukdom hålls under kontroll med hjälp av denosumab har effekten av en tillfälligt eller fullständigt avbruten behandling inte utvärderats, men en begränsad mängd data från dessa patienter tyder inte på att sjukdomen försämras då behandlingen avslutas.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 för rekommendationer angående kontroller av kalciumhalter, 4.8 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Denosumabs effekt och säkerhet har inte studerats hos patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Äldre patienter (ålder ≥ 65)

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för denosumab har inte fastställts hos barn (<18 år) förutom hos skelettmogna ungdomar (mellan 12 och 17 år) med jättecellstumör i skelettet.

Osenvelt rekommenderas inte till barn (<18 år) förutom till skelettmogna ungdomar (mellan 12 och 17 år) med jättecellstumör i skelettet (se avsnitt 4.4).

Behandling av skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet som är inoperabel eller där en kirurgisk resektion troligen leder till kraftigt försämrad hälsa: samma dosering som hos vuxna.

I djurstudier har hämning av RANK/RANK-ligand (RANKL) kopplats till hämning av bentillväxt och avsaknad av tanderupton. Dessa förändringar var delvis reversibla då hämningen av RANKL upphörde (se avsnitt 5.3).

Administreringssätt

För subkutan användning.

Instruktioner för användning, hantering och kassering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Uttalad hypokalcemi som är obehandlad (se avsnitt 4.4).

Sår som inte läkt efter tand- eller munkirurgi.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Tillskott av kalcium och vitamin D

Alla patienter ska ges ett kompletterande tillskott av kalcium och vitamin D, såvida inte patienten lider av hyperkalcemi (se avsnitt 4.2).

Hypokalcemi

En pågående hypokalcemi måste behandlas innan behandling med denosumab inleds. Hypokalcemi kan uppträda när som helst under behandlingen med denosumab. Kontroll av kalciumhalten ska utföras (i) före den första dosen denosumab, (ii) inom två veckor efter den första dosen, (iii) om det förekommer symtom som tyder på hypokalcemi (symtom beskrivs i avsnitt 4.8). Ytterligare kontroller av kalciumhalten ska övervägas för patienter med riskfaktorer för hypokalcemi eller om patientens kliniska tillstånd motiverar en sådan kontroll.

Patienterna ska uppmanas att rapportera symtom som tyder på hypokalcemi. Om patienten drabbas av hypokalcemi under behandlingen med denosumab kan det bli nödvändigt med ytterligare behandling med kalciumtillskott samt ytterligare kontroller.

Efter marknadsintroduktionen har allvarliga fall av symtomatisk hypokalcemi (även med dödlig utgång) rapporterats (se avsnitt 4.8). De flesta av dessa fall har inträffat under de första behandlingsveckorna, men det kan förekomma efter denna period.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) eller som behandlas med dialys löper ökad risk att utveckla hypokalcemi. Riskerna för att utveckla hypokalcemi med åtföljande förhöjda halter av paratyreoideahormon (PTH) ökar med ökande grad av nedsatt njurfunktion. Regelbundna kontroller av kalciumnivån är särskilt viktiga för dessa patienter.

Osteonekros i käken (ONJ)

ONJ har rapporterats som vanligt förekommande hos patienter som behandlas med denosumab (se avsnitt 4.8).

Starten på behandlingen/ny behandlingskur bör skjutas upp för patienter med ej läkta, öppna mjukdelssår i munnen. Före behandling med denosumab rekommenderas en tandundersökning med förebyggande åtgärd och en individuell nytta-riskbedömning.

Följande riskfaktorer bör övervägas då patienter bedöms för risken att utveckla ONJ:

- potensen hos läkemedlet som hämmar benresorption (högre risk för högpotenta substanser), administreringssätt (högre risk vid parenteral administrering) och den kumulativa dosen av den benresorberande behandlingen.
- cancer, andra samtidiga sjukdomstillstånd (t.ex. anemi, koagulopati, infektion), rökning.
- samtidiga behandlingar: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling mot huvud och hals.
- dålig munhygien, parodontal sjukdom, tandproteser med dålig passform, befintliga tandrelaterade sjukdomstillstånd, invasiva tandingrepp (t.ex. tandutdragningar).

Alla patienter bör uppmanas att iaktta god munhygien, gå på regelbundna tandkontroller samt omedelbart rapportera eventuella orala symtom som tandrörlighet, smärta, svullnad eller sår som inte läker eller utsöndrar vätska under behandlingen med denosumab. Under behandlingen bör invasiva

tandingrepp endast utföras efter noggrant övervägande och bör undvikas under tidsperioden nära inpå administreringen av denosumab.

Behandlingsplanen för patienter som utvecklar ONJ bör utarbetas i nära samarbete mellan den behandlande läkaren och en tandläkare/käkkirurg med specialistkunskap om ONJ. Tillfälliga avbrott i behandlingen av denosumab bör övervägas tills tillståndet förbättras och bidragande riskfaktorer begränsas om möjligt.

Osteonekros i yttre hörselgången

Osteonekros i yttre hörselgången har rapporterats vid användning av denosumab. Möjliga riskfaktorer för osteonekros i yttre hörselgången är bland annat behandling med kortikosteroider och kemoterapi och/eller lokala riskfaktorer såsom infektion eller trauma. Risken för osteonekros i yttre hörselgången bör övervägas hos patienter som får denosumab och som uppvisar symtom från öronen såsom kroniska öroninfektioner.

Atypiska lårbensfrakturer

Atypiska lårbensfrakturer har rapporterats hos patienter som får denosumab (se avsnitt 4.8). Atypiska lårbensfrakturer kan inträffa med små eller inga skador i subtrokantär- och diafysregionerna. Särskilda röntgenfynd karakteriserar dessa händelser. Atypiska lårbensfrakturer har också rapporterats hos patienter med vissa samtidiga sjukdomstillstånd (t.ex. vitamin D-brist, reumatoid artrit, hypofosfatasi) eller som använder vissa läkemedel (t.ex. bisfosfonater, glukokortikoider, protonpumpshämmare). Dessa händelser har också förekommit i frånvaro av antiresorptiv behandling. Liknande frakturer som rapporterades i samband med bisfosfonater är ofta bilaterala. På grund av detta ska kontralaterala femur undersökas hos patienter som behandlas med denosumab och som drabbats av en fraktur i lårbensskaftet. I avvaktan på en nytta-riskbedömning för varje enskild patient ska det övervägas om behandlingen med denosumab ska avbrytas hos patienter som misstänkts ha en atypisk lårbensfraktur. Under behandlingen med denosumab ska patienterna uppmanas att rapportera nytillkommen eller ovanlig smärta i lår, höft eller lumske. Patienter som uppvisar sådana symtom bör utredas för partiell lårbensfraktur.

Hyperkalcemi efter avslutad behandling hos patienter med jättecellstumör i skelettet och hos patienter med växande skelett

Kliniskt signifikant hyperkalcemi som kräver sjukhusvård och som leder till akut njurskada har rapporterats förekomma hos denosumabbehandlade patienter med jättecellstumör i skelettet i veckor till månader efter avslutad behandling.

Efter avslutad behandling ska patienterna övervakas för att upptäcka tecken och symtom på hyperkalcemi. Överväg att regelbundet kontrollera kalciumhalterna i serum och på nytt utvärdera patientens behov av kompletterande tillskott av kalcium och vitamin D (se avsnitt 4.8).

Denosumab rekommenderas inte för patienter med växande skelett (se avsnitt 4.2). Kliniskt signifikant hyperkalcemi har också rapporterats förekomma hos denna patientgrupp i veckor till månader efter avslutad behandling.

Övrigt

Patienter som behandlas med denosumab ska inte samtidigt behandlas med andra läkemedel som innehåller denosumab (för osteoporosindikation).

Patienter som behandlas med denosumab ska inte samtidigt behandlas med bisfosfonater.

Uppträdande av tumörer vid jättecellstumör i skelettet eller progression till metastaserande sjukdom är ovanligt och en känd risk för patienter med jättecellstumör i skelettet. Patienter ska övervakas med hjälp av röntgenundersökningar för tecken på tumörer, ny radiolucens eller osteolys. Tillgängliga kliniska data tyder inte på ökad risk för tumörer hos patienter med jättecellstumör i skelettet som behandlas med denosumab.

Varningar beträffande hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 79,9 mg sorbitol i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 47 mg/ml. Additiv effekt av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 120 mg dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 0,17 mg polysorbat 20 i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 0,1 mg/ml. Polysorbat kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

I kliniska prövningar har denosumab administrerats tillsammans med standardbehandlingar av cancer och till försökspersoner som tidigare behandlats med bisfosfonater. Konkurrent kemoterapi och/eller hormonterapi eller tidigare intravenös bisfosfonatbehandling orsakade inte några kliniskt relevanta förändringar i serumkoncentrationens halvtid eller av denosumabs farmakodynamiska egenskaper (kreatininkorrigerat N-telopeptid i urin, uNTX/Cr).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av denosumab hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Denosumab rekommenderas inte till gravida kvinnor eller till kvinnor i fertil ålder som inte använder preventivmedel. Kvinnor bör rådas att inte bli gravida under, och i minst 5 månader efter, behandling med denosumab. Eventuella effekter av denosumab är troligen högre under graviditetens andra och tredje trimester eftersom monoklonala antikroppar transporteras genom placentan på ett linjärt sätt allteftersom graviditeten framskrider, och där den största delen överförs under den tredje trimestern.

Amning

Det är inte känt om denosumab utsöndras i bröstmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Studier på knockoutmöss tyder på att avsaknad av RANKL under graviditet kan påverka utmognaden av bröstkörteln, vilket leder till nedsatt laktation efter förlossningen (se avsnitt 5.3). Ett beslut måste fattas om kvinnan ska avstå från amning eller avstå från behandling med denosumab efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data gällande denosumabs påverkan på fertilitet hos människa. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på fertiliteten (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Denosumab har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den övergripande säkerhetsprofilen är densamma för samtliga godkända indikationer för denosumab.

Hypokalcemi har rapporterats som mycket vanligt förekommande efter administrering av denosumab, framför allt inom de två första veckorna. Hypokalcemi kan vara allvarligt och symtomatiskt (se avsnitt 4.8 – Beskrivning av valda biverkningar). Sänkningarna av kalciumhalterna i serum kunde i allmänhet behandlas med bra resultat med hjälp av tillskott av kalcium och vitamin D. De vanligaste biverkningarna med denosumab är muskuloskeletal smärta. Fall av osteonekros i käken (se avsnitt 4.4 och 4.8 – Beskrivning av valda biverkningar) har rapporterats som vanliga hos patienter som tar denosumab.

Tabell över biverkningar

Följande definitioner har använts för klassificering av biverkningar, baserat på incidensfrekvensen i fyra kliniska fas III-studier, två fas II-studier samt efter marknadsintroduktionen (se tabell 1): mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Biverkningarna presenteras för varje organsystemklass och frekvenskategori efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1. Biverkningar rapporterade hos patienter med avancerade maligniteter som involverar skelettet, multipelt myelom eller med jättecellstumör i skelettet

Organsystemklass enligt MedDRA	Frekvenskategori	Biverkning
Neoplasier: benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)	Vanliga	Ny primär malignitet ¹
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighet mot läkemedel ¹
	Sällsynta	Anafylaktisk reaktion ¹
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Hypokalcemi ^{1,2}
	Vanliga	Hypofosfatemi
	Mindre vanliga	Hyperkalcemi efter avslutad behandling hos patienter med jättecellstumör i skelettet ³
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Dyspné
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré
	Vanliga	Tandextraktion
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hyperhidros
	Mindre vanliga	Likenoida utslag orsakade av läkemedel ¹
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskuloskeletal smärta ¹
	Vanliga	Osteonekros i käken ¹
	Mindre vanliga	Atypisk lårbensfraktur ¹
	Ingen känd frekvens	Osteonekros i yttre hörselgången ^{3,4}

¹ Se avsnitt Beskrivning av valda biverkningar

² Se avsnitt Andra särskilda populationer

³ Se avsnitt 4.4

⁴ Klasseffekt

Beskrivning av valda biverkningar

Hypokalcemi

Högre incidens av hypokalcemi bland försökspersoner som behandlats med denosumab jämfört med zoledronsyra har observerats i kliniska prövningar med syfte att förebygga skelettrelaterade händelser.

Högst incidens av hypokalcemi observerades i en fas III-prövning bland patienter med multipelt myelom. Hypokalcemi rapporterades hos 16,9 % av patienterna som behandlats med denosumab och 12,4 % av patienterna som behandlats med zoledronsyra. En minskning av kalciumnivåerna (grad 3) i

serum sågs hos 1,4 % av patienterna som behandlades med denosumab och hos 0,6 % av patienterna som behandlats med zoledronsyra. En minskning av kalciumnivåerna (grad 4) i serum sågs hos 0,4 % av patienterna som behandlades med denosumab och hos 0,1 % av patienterna som behandlats med zoledronsyra.

I tre aktivt kontrollerade kliniska fas III-prövningar med patienter med avancerad cancer med skelettengagemang rapporterades hypokalcemi hos 9,6 % av patienterna som behandlades med denosumab och hos 5,0 % av patienterna som behandlades med zoledronsyra.

Hos 2,5 % av patienterna som behandlades med denosumab sågs en grad 3-sänkning av kalciumnivåerna i serum. Bland patienterna som behandlades med zoledronsyra var motsvarande siffra 1,2 %. Hos 0,6 % av patienterna som behandlades med denosumab sågs en grad 4-sänkning av kalciumnivåerna i serum. Bland patienterna som behandlades med zoledronsyra var motsvarande siffra 0,2 % (se avsnitt 4.4).

I två kliniska fas II-prövningar med en behandlingsgrupp med patienter med jättecellstumör i skelettet rapporterades hypokalcemi hos 5,7 % av patienterna. Ingen av biverkningarna ansågs vara allvarlig.

Efter marknadsintroduktionen har allvarliga fall av symtomatisk hypokalcemi (även med dödlig utgång) rapporterats. De flesta av dessa fall har inträffat under de första behandlingsveckorna. Exempel på kliniska tecken på allvarlig symtomatisk hypokalcemi är förlängt QT-intervall, tetani, anfall och förändrad mental status (däribland koma) (se avsnitt 4.4). Symtomen på hypokalcemi i kliniska studier var bland annat parestesi eller muskelstelhet, ryckningar, spasmer och muskelkramper.

Osteonekros i käken (ONJ)

I kliniska studier var incidensen av ONJ högre vid längre exponeringstid. ONJ har också diagnostiserats efter avslutad denosumab-behandling, där de flesta fall inträffat inom 5 månader efter den sista dosen. Patienter som tidigare har haft ONJ eller osteomyelit i käken, ett aktivt tand- eller käkproblem som krävde munkirurgi, sår efter tand- eller munkirurgi som ännu inte läkt, eller med inplanerade invasiva tandingrepp uteslöts från de kliniska prövningarna.

Högre incidens av ONJ bland försökspersoner som behandlats med denosumab jämfört med zoledronsyra har observerats i kliniska prövningar med syfte att förebygga skelettrelaterade händelser. Högst incidens av ONJ observerades i en fas III-prövning bland patienter med multipelt myelom. I den dubbelblinda behandlingsfasen i denna prövning konstaterades ONJ hos 5,9 % av patienterna som behandlats med denosumab (median exponeringstid på 19,4 månader; intervall 1–52) och hos 3,2 % av patienterna som behandlats med zoledronsyra. Efter den dubbelblinda behandlingsfasen i denna prövning var incidensen 2,0 (justerad per patientår) per 100 patientår för konstaterad ONJ i denosumab-gruppen (median exponeringstid på 19,4 månader; intervall 1–52) under det första behandlingsåret, 5,0 under det andra året och därefter 4,5. Mediantiden till ONJ var 18,7 månader (intervall; 1–44).

I den primära behandlingsfasen av tre aktivt kontrollerade kliniska fas III-studier på patienter med avancerad cancer med skelettengagemang konstaterades ONJ hos 1,8 % av patienterna som behandlades med denosumab (median exponeringstid på 12,0 månader; intervall: 0,1–40,5) och hos 1,3 % av patienterna som behandlades med zoledronsyra. Kliniska karakteristika för dessa fall var likvärdiga i de båda behandlingsgrupperna. Bland patienterna med konstaterad ONJ hade de flesta (81 % i båda behandlingsgrupperna) en anamnes med tandextraktion, dålig munhygien och/eller användning av tandhjälpmedel. De flesta av dessa patienter genomgick eller hade genomgått kemoterapi.

I studierna på patienter med bröst- eller prostatacancer ingick en fas med utökad behandlingstid med denosumab (total median exponeringstid på 14,9 månader; intervall: 0,1–67,2). ONJ konstaterades hos 6,9 % av patienterna med bröst- eller prostatacancer under den utökade behandlingstiden.

Den totala incidensen av konstaterad ONJ var 1,1 (justerad per patientår) per 100 patientår under det första behandlingsåret, 3,7 under det andra året och 4,6 därefter. Mediantiden till ONJ var 20,6 månader (intervall 4–53).

En icke-randomiserad, retrospektiv observationsstudie på 2 877 patienter med cancer behandlade med denosumab eller zoledronsyra i Sverige, Danmark och Norge visade att den femåriga kumulativa incidensen av medicinskt konstaterad ONJ var 5,7 % (95 % KI: 4,4, 7,3; medianuppföljningstid 20 månader [intervall 0,2–60]) i en patientgrupp som fick denosumab och 1,4 % (95 % KI: 0,8, 2,3; medianuppföljningstid 13 månader [intervall 0,1–60]) i en separat patientgrupp som fick zoledronsyra. Den femåriga kumulativa incidensen för ONJ hos patienter som bytte från zoledronsyra till denosumab var 6,6 % (95 % KI: 4,2, 10,0; medianuppföljningstid 13 månader [intervall 0,2–60]).

I en fas III-prövning med patienter med icke-metastaserande prostatacancer (en patientgrupp för vilken denosumab inte är indicerad) som genomgått långtidsbehandling på upp till 7 år var incidensen av konstaterad ONJ (justerad per patientår) 1,1 per 100 patientår under det första behandlingsåret, 3,0 under det andra året och därefter 7,1.

I en öppen, långsiktig, klinisk fas II-prövning bland patienter med jättecellstumör i skelettet (studie 6, se avsnitt 5.1) konstaterades ONJ hos 6,8 % av patienterna, varav en ungdom (medianantal på 34 doser; intervall: 4 till 116). Vid prövningens slut var dess mediantid inklusive säkerhetsuppföljningsfasen 60,9 månader (intervall: 0 till 112,6). Incidensen av konstaterad ONJ (justerad per patientår) var totalt 1,5 per 100 patientår (0,2 per 100 patientår under det första behandlingsåret, 1,5 under det andra året, 1,8 under det tredje året, 2,1 under det fjärde året, 1,4 under det femte året och 2,2 därefter). Mediantiden tills ONJ uppträdde var 41 månader (intervall: 11 till 96).

Läkemedelsrelaterade överkänslighetsreaktioner

Efter marknadsintroduktionen har fall av överkänslighet, däribland sällsynta fall av anafylaktiska reaktioner, rapporterats hos patienter som fått denosumab.

Atypiska lårbensfrakturer

I det kliniska prövningsprogrammet för osteoporos har atypiska lårbensfrakturer rapporterats som mindre vanligt förekommande hos patienter som behandlades med denosumab och risken ökade vid längre behandlingstid. Dessa händelser har förekommit under behandling och upp till 9 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4).

Muskuloskeletal smärta

Muskuloskeletal smärta, däribland svåra fall, har rapporterats hos patienter som fått denosumab efter marknadsintroduktionen. I kliniska prövningar var muskuloskeletal smärta mycket vanligt i både denosumab- och zoledronsyragruppen. Muskuloskeletal smärta som ledde till att behandlingen avbröts var ovanlig.

Ny primär malignitet

I den primära dubbelblinda behandlingsfasen av fyra aktivt kontrollerade kliniska fas III-studier på patienter med avancerad cancer med skelettengagemang rapporterades en ny primär malignitet hos 54/3 691 (1,5 %) av patienterna som behandlades med denosumab (median exponeringstid på 13,8 månader; intervall: 1,0–51,7) och 33/3 688 (0,9 %) av patienterna som behandlades med zoledronsyra (median exponeringstid på 12,9 månader; intervall: 1,0–50,8).

Den kumulativa incidensen efter ett år var 1,1 % för denosumab respektive 0,6 % för zoledronsyra.

Inget behandlingsrelaterat mönster för enskilda cancerformer eller cancergrupper kunde ses.

Likenoida utslag orsakade av läkemedel

Likenoida utslag orsakade av läkemedel (t.ex. lichen planus-liknande reaktioner) har rapporterats hos patienter efter marknadsintroduktionen.

Pediatrisk population

Denosumab studerades i en öppen prövning med 28 skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet. Baserat på denna mängd begränsade data verkar biverkningsprofilen vara densamma som hos vuxna.

Kliniskt signifikant hyperkalcemi efter avslutad behandling har rapporterats förekomma hos barn efter marknadsintroduktionen (se avsnitt 4.4).

Andra särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk studie med patienter som inte hade avancerad cancer, men en gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller som behandlades med dialys, fanns en högre risk att utveckla hypokalcemi om de inte fick kalciumtillskott. Risken för att utveckla hypokalcemi under behandlingen med denosumab är högre med ökande grad av nedsatt njurfunktion. I en klinisk studie med patienter som inte hade långt avancerad cancer utvecklade 19 % av patienterna med kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) och 63 % som behandlades med dialys hypokalcemi, trots att de tog kalciumtillskott. Den totala incidensen av kliniskt signifikant hypokalcemi var 9 %.

Medföljande öknings av paratyreoideahormon (PTH) har också observerats hos patienter som behandlas med denosumab och som har kraftigt nedsatt njurfunktion eller som behandlas med dialys. Övervakning av kalciumnivåerna samt adekvat intag av kalcium och vitamin D är särskilt viktigt för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns inga erfarenheter av överdosering i kliniska studier. Denosumab har i kliniska studier givits i doser upp till 180 mg var 4:e vecka och 120 mg varje vecka under 3 veckor.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar – övriga medel som påverkar benvävnad och mineralisering, ATC-kod: M05BX04

Osenvelt tillhör gruppen ”biosimilars”. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Verkningsmekanism

RANKL förekommer som ett transmembranprotein eller som ett lösligt protein. RANKL behövs för osteoklasters bildning, funktion och överlevnad. Osteoklasterna är den enda celltypen som ansvarar för benresorption. Ökad osteoklastaktivitet, som stimuleras av RANKL, har en nyckelroll vid den skelettnedbrytning som sker vid metastaser i skelettet och multipelt myelom. Denosumab är en human monoklonal antikropp (IgG2) som binder med hög affinitet och specificitet till RANKL och förhindrar interaktionen mellan RANKL och RANK. Det leder i sin tur till en minskning av antalet osteoklasterna och en försämrad osteoklastfunktion, varvid benresorption och cancerinducerad skelettdestruktion minskar.

Jättecellstumörer i skelettet kännetecknas av neoplastiska stromaceller som uttrycker RANK-liganden samt osteoklastliknande jätteceller som uttrycker RANK. Hos patienter med jättecellstumör i skelettet binder denosumab till RANK-liganden, vilket signifikant minskar eller eliminerar de osteoklastliknande jättecellerna. Därmed minskar osteolysen och proliferativ tumörstroma ersätts med icke-proliferativ, differentierad, ny tät benväv.

Farmakodynamisk effekt

I kliniska fas II-prövningar med patienter med avancerad cancer med skelettengagemang gavs subkutana doser av denosumab antingen var 4:e vecka eller var 12:e vecka. Resultatet visade på snabbt sjunkande markörer för benresorption (uNTX/Cr, serum CTx), med ett medianvärde för sänkningen på omkring 80 % för uNTX/Cr inom 1 vecka, oavsett tidigare bisfosfonatbehandling eller utgångsvärdet för uNTX/Cr. I kliniska fas III-prövningar bland patienter med avancerade maligniteter som involverade skelettet upprätthölls genomsnittliga (medianvärden) sänkningar av uNTX/Cr på omkring 80 % efter 49 veckors denosumab-behandling (120 mg var 4:e vecka).

Immunogenicitet

Under behandling med denosumab kan antikroppar mot denosumab utvecklas. Ingen uppenbar korrelation mellan antikroppsutveckling och farmakokinetik, kliniskt svar eller biverkning har observerats.

Klinisk effekt och säkerhet hos patienter med skelettmetastaser från solida tumörer

Effekt och säkerhet vid administrering av 120 mg denosumab subkutant var 4:e vecka eller 4 mg zoledronsyra (dosjusterad vid nedsatt njurfunktion) intravenöst var 4:e vecka jämfördes i tre randomiserade, dubbelblindade, aktivt kontrollerade studier hos patienter med avancerad cancer med skelettmetastaser och som var behandlingsnaiva för intravenösa bisfosfonater: vuxna med bröstcancer (studie 1), andra solida tumörer eller multipelt myelom (studie 2) och kastratresistent prostatacancer (studie 3). I dessa kliniska prövningar med aktiv kontroll utvärderades säkerheten hos 5 931 patienter. Patienter med en anamnes av ONJ eller osteomyelit i käken, pågående tand- eller käkbesvär som krävde käkkirurgi, oläkta sår efter tand- eller käkkirurgi eller med ett inplanerat invasivt tandingrepp fick inte delta i dessa studier. De primära och sekundära effektmåten utvärderade förekomst av en eller flera skelettrelaterade händelser (SRE). I studier där denosumab visade sig vara mer effektivt än zoledronsyra erbjöds patienterna deltagande i en på förhand specificerad fas med utökad denosumab-behandling på 2 år. En SRE definierades som något av följande: patologisk fraktur (kot- eller icke-kotfraktur), strålbehandling av skelettet (inklusive användning av radioisotoper), skelettkirurgi eller ryggmärgskompression.

Denosumab minskade risken för att utveckla en SRE och utveckla flera SRE (första och efterföljande) hos patienter med skelettmetastaser från solida tumörer (se tabell 2).

Tabell 2. Effekt hos patienter med avancerade maligniteter som involverar skelettet

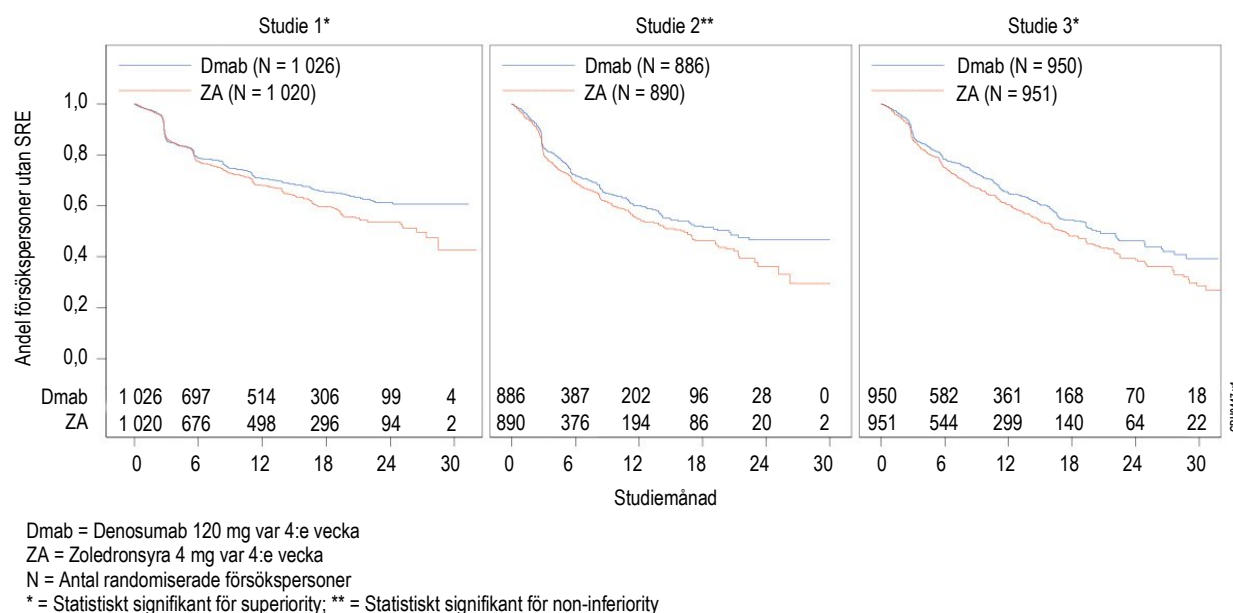
	Studie 1 bröstcancer		Studie 2 andra solida tumörer** eller multipelt myelom		Studie 3 prostatacancer		Kombinerad avancerad cancer	
	denosumab	zoledron- syra	denosumab	zoledron- syra	denosumab	zoledron- syra	denosumab	zoledron- syra
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
Första SRE								
Mediantid (månader)	NR	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Skillnad i mediantid (månader)	NA		4,2		3,5		8,2	

	Studie 1 bröstcancer		Studie 2 andra solida tumörer** eller multipelt myelom		Studie 3 prostatacancer		Kombinerad avancerad cancer	
	denosumab	zoledron- syra	denosumab	zoledron- syra	denosumab	zoledron- syra	denosumab	zoledron- syra
N	1 026	1 020	886	890	950	951	2 862	2 861
HR (95 % KI)/ 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	
p-värden för non-inferiority/ superiority	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Andel individer (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Första och efterföljande SRE*								
Medeltal/patient	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Rate ratio (95 % KI)/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	
p-värde för superiority	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
SMR per år	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Första SRE eller HCM								
Mediantid (månader)	NR	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
HR (95 % KI)/ 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	
p-värde för superiority	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Första strålbehandling av skelettet								
Mediantid (månader)	NR	NR	NR	NR	NR	28,6	NR	33,2
HR (95 % KI)/ 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	
p-värde för superiority	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

NR = ej uppnådd; NA = ej tillgänglig; HCM = hyperkalcemi p.g.a. malignitet; SMR = skelettmorbiditetskvot; HR = riskkvot; RRR = relativ riskreduktion [†]Justerade p-värden presenteras för studier 1, 2 och 3 (första SRE och effektmått för första och efterföljande SRE); *Motsvarar samtliga skelettrelaterade händelser över tid; endast händelser som inträffar ≥ 21 dagar efter den tidigare händelsen räknas.

** Inklusive NSCLC, njurcellscancer, kolorektalcancer, småcellig lungcancer, blåscancer, huvud- och halscancer, gastrointestinal/urogenital cancer och andra, exklusive bröst- och prostatacancer.

Figur 1. Kaplan-Meier-kurvor, tid till första SRE i studien



Sjukdomsprogression och total överlevnad med skelettmetastaser från solida tumörer

I samtliga tre studier var sjukdomsprogressionen densamma för denosumab och zoledronsyra. Så var också fallet för den i förväg specificerade analysen av de tre studierna tillsammans.

I studier 1, 2 och 3 var den totala överlevnaden balanserad mellan denosumab och zoledronsyra bland patienter med avancerad cancer som engagerar skelettet: patienter med bröstcancer (riskkvot och 95 % KI var 0,95 [0,81, 1,11]), patienter med prostatacancer (riskkvot och 95 % KI var 1,03 [0,91, 1,17]) och patienter med andra solida tumörer eller multipelt myelom (riskkvot och 95 % KI var 0,95 [0,83, 1,08]). Vid en post-hoc-analys i studie 2 (patienter med andra solida tumörer eller multipelt myelom) undersöktes total överlevnad för de tre tumörtyper som användes för stratifiering (icke-småcellig lungcancer, multipelt myelom och övriga). Total överlevnad var längre för denosumab vid icke-småcellig lungcancer (riskkvot [95 % KI] på 0,79 [0,65, 0,95]; n = 702) och längre för zoledronsyra vid multipelt myelom (riskkvot [95 % KI] på 2,26 [1,13, 4,50]; n = 180) och ungefär densamma för denosumab och zoledronsyra vid övriga tumörtyper (riskkvot [95 % KI] på 1,08 [0,90, 1,30]; n = 894). Vid denna studie beaktades inte prognostiska faktorer eller behandling med cytostatika. I en i förväg specificerad kombinerad analys från studie 1, 2 och 3 var den totala överlevnaden ungefär densamma för denosumab och zoledronsyra (riskkvot och 95 % KI 0,99 [0,91, 1,07]).

Effekt på smärta

Tiden fram till en förbättrad smärtsituation (dvs. ≥ 2 punkters minskning av värsta smärta från baseline i BPI-SF-frågeformuläret) var liknande för denosumab och zoledronsyra i var och en av studierna och i de kombinerade analyserna. I en post-hoc-analys av det kombinerade datasetet var mediantiden till en försämrad smärtsituation (> 4 punkter för värsta smärta) hos patienter med lindrig eller ingen smärta vid baseline längre för denosumab jämfört med zoledronsyra (198 jämfört med 143 dagar) ($p = 0,0002$).

Klinisk effekt hos patienter med multipelt myelom

Denosumab utvärderades i en internationell, randomiserad (1:1), dubbelblind, aktivt kontrollerad studie som jämförde denosumab med zoledronsyra hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom, studie 4.

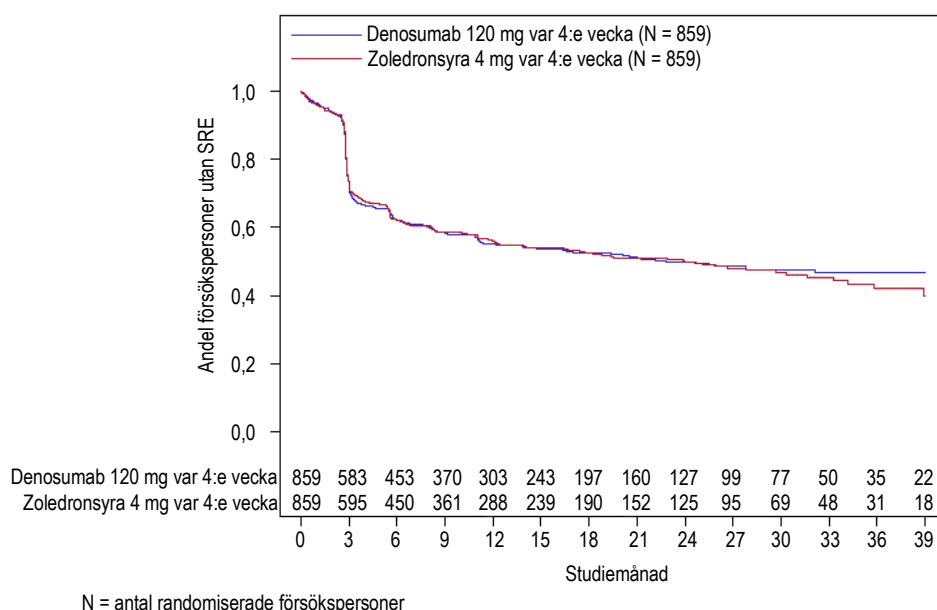
I denna studie randomiserades 1718 patienter med multipelt myelom och minst en skelettleSION till att få 120 mg denosumab subkutant var 4:e vecka eller 4 mg zoledronsyra intravenöst (i.v.) var 4:e vecka (dosjusterad för njurfunktion). Det primära effektmåttet var att påvisa non-inferiority för tiden till den första skelettrelaterade händelsen (SRE) i studien jämfört med zoledronsyra. De sekundära effektmåttin innefattade superiority för tiden till en första SRE, superiority för tiden till en första och efterföljande SRE, samt total överlevnad. En SRE definierades som något av följande: patologisk fraktur (kot- eller icke-kotfraktur), strålbehandling av skelettet (inklusive användning av radioisotoper), skelettkirurgi eller ryggmärgskompression.

Över båda studiearmarna var autolog PBSC-transplantation planerad för 54,5 % av patienterna, ett nytt myelomläkemedel (nya läkemedel inkluderar bortezomib, lenalidomid eller talidomid) användes av eller var planerat för 95,8 % av patienterna som förstalinjens behandling, och 60,7 % av patienterna hade tidigare haft en SRE. Över båda studiearmarna var antalet patienter med ISS stadium 1, stadium II och stadium III vid tidpunkten för diagnosen 32,4 %, 38,2 % respektive 29,3 %.

Medianantalet administrerade doser var 16 för denosumab och 15 för zoledronsyra.

Effektresultatet från studie 4 visas i figur 2 och tabell 3.

Figur 2. Kaplan-Meier-plot för tiden till en första SRE i studien hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom



Tabell 3. Effektnresultat för denosumab jämfört med zoledronsyra hos patienter med nydiagnostiserat multipelt myelom

	Denosumab (N = 859)	Zoledronsyra (N = 859)
Första SRE		
Antal patienter med SRE (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Mediantid till SRE (månader)	22,8 (14,7, NE)	23,98 (16,56, 33,31)
Risikkvot (95 % CI)	0,98 (0,85, 1,14)	
Första och efterföljande SRE		
Genomsnittligt antal händelser/patient	0,66	0,66
Incidenskvot (95 % CI)	1,01 (0,89, 1,15)	
Skelettmorbiditetsincidens per år	0,61	0,62
Första SRE eller HCM		
Mediantid (månader)	22,14 (14,26, NE)	21,32 (13,86, 29,7)
Risikkvot (95 % CI)	0,98 (0,85, 1,12)	
Första strålbehandling av skelettet		
Risikkvot (95 % CI)	0,78 (0,53, 1,14)	
Total överlevnad		
Risikkvot (95 % CI)	0,90 (0,70, 1,16)	

NE = kan ej beräknas

HCM = hyperkalcemi p.g.a. malignitet

Klinisk effekt och säkerhet hos vuxna och skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet

Säkerheten och effekten av denosumab studerades i två öppna fas II-prövningar med en behandlingsgrupp (studie 5 och 6) med 554 patienter med jättecellstumör i skelettet som var inoperabla eller där kirurgi skulle leda till kraftigt försämrad hälsa. Patienterna fick 120 mg denosumab subkutant var 4:e vecka och en ytterligare dos om 120 mg på dag 8 och dag 15. Patienter som avslutade denosumab-behandlingen ingick sedan i säkerhetsuppföljningsfasen i minst 60 månader. Återbehandling med denosumab under säkerhetsuppföljningen tilläts för patienter som initialt uppvisat ett svar på denosumab (t.ex. vid återkommande sjukdom).

I studie 5 ingick 37 vuxna patienter med histologiskt konstaterade inoperabla eller återkommande jättecellstumör i skelettet. Prövningens huvudsakliga effektmått var svarsfrekvensen, definierad som antingen minst 90 % eliminering av jättecellerna i förhållande till baseline (eller fullständig eliminering av jättecellerna i fall där jätteceller utgjorde < 5 % av tumörcellerna) eller ingen progression av den aktuella lesionen enligt röntgenmätningar i fall där inte histopatologisk undersökning var tillgänglig. Av de 35 patienter som ingick i effekttanalysen uppvisade 85,7 % (95% KI: 69,7, 95,2) ett behandlingssvar på denosumab. Samtliga 20 patienter (100 %) som utvärderats histologiskt uppfyllde svarskriterierna. Av de kvarvarande 15 patienterna uppvisade 10 (67 %) röntgenmätningar inte någon progression av den aktuella lesionen.

I studie 6 ingick 535 vuxna eller skelettmogna ungdomar med jättecellstumör i skelettet. Av dessa patienter var 28 mellan 12 och 17 år. Patienterna fördelades i tre grupper: i grupp 1 ingick patienter med inoperabel sjukdom (t.ex. sakrala, spinala eller multipla lesioner, inbegripet lungmetastaser), i grupp 2 ingick patienter med operabel sjukdom där den planerade operationen skulle leda till kraftigt försämrad hälsa (t.ex. ledresektion, extremitetsamputation eller hemipelvektomi) och i grupp 3 ingick patienter som tidigare deltagit i studie 5 och övergick till denna studie. Det primära målet var att utvärdera säkerhetsprofilen för denosumab hos patienter med jättecellstumör i skelettet. Studiens

sekundära effektmått innefattade tiden till sjukdomsprogression (enligt prövarens bedömning) för grupp 1 och andelen patienter som inte hade opererats efter 6 månader för grupp 2.

I den slutliga analysen hade 28 av de 260 behandlade patienterna (10,8 %) i grupp 1 sjukdomsprogression. I grupp 2 hade 219 av de 238 (92,0 %, 95 % KI: 87,8 %, 95,1 %) utvärderingsbara patienterna som behandlats med denosumab inte opererats efter 6 månader. Av de 239 patienterna i grupp 2 som inte hade den aktuella lesionen i lungor eller mjukvävnad vid baseline eller under studien kunde totalt 82 personer (34,3 %) undvika operation under studien. Totalt sett liknade effektresultaten för skelettmogna ungdomar dem som observerades för vuxna.

Effekt på smärta

I den slutliga analysen av både grupp 1 och grupp 2 rapporterades en kliniskt betydande minskning av den värsta smärtan (dvs. ≥ 2 poängs minskning från baseline) hos 30,8 % av patienterna med risk (dvs. de med poäng för värsta smärta ≥ 2 vid baseline) inom 1 veckas behandling och hos ≥ 50 % efter 5 veckor. Denna förbättring av smärtan kvarstod vid samtliga efterföljande undersökningar.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för denosumab för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggandet av skelettrelaterade händelser hos patienter med skelettmetastaser och grupper av den pediatrika populationen under 12 år för behandling av jättecellstumör i skelettet (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

I studie 6 har denosumab studerats i en patientgrupp av 28 ungdomar (mellan 13 och 17 år) med jättecellstumör i skelettet och som nått skelettmognad, vilket definierades av att minst 1 av de långa benen mognat (t.ex. slutet tillväxtplatta i överarmsbenet) samt en kroppsvikt ≥ 45 kg. En ungdom med inoperabel sjukdom (N = 14) hade ett sjukdomsåterfall under den inledande behandlingen. Tretton av de 14 patienterna med operabel sjukdom där den planerade operationen skulle leda till kraftigt försämrad hälsa hade inte opererats efter 6 månader.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering var biotillgängligheten 62 %.

Metabolism

Denosumab består uteslutande av aminosyror och kolhydrater, så som ett naturligt immunglobulin, och elimineras sannolikt inte via metabola mekanismer i levern. Dess metabolism och eliminering förväntas följa vägarna för clearance av immunglobulin och resultera i nedbrytning till små peptider och enskilda aminosyror.

Eliminering

Hos patienter med långt avancerad cancer som erhöll upprepad dosering med 120 mg var 4:e vecka observerades ungefär en 2-faldig ackumulering i serumkoncentrationerna av denosumab och steady-state uppnåddes efter 6 månader. Detta överensstämmer med en tidsberoende farmakokinetik. Hos patienter med multipelt myelom som fick 120 mg var 4:e vecka varierade medianvärdet för dalkoncentrationen mindre än 8 % mellan månad 6 och 12. Hos patienter med jättecellstumör i skelettet som fick 120 mg var 4:e vecka samt ytterligare doser på dag 8 och dag 15 uppnåddes steady-state-nivåer inom den första behandlingsmånaden. Mellan vecka 9 och 49 varierade medianvärdet för dalkoncentrationen med mindre än 9 %. Hos patienter som avbröt behandlingen med 120 mg var 4:e vecka var den genomsnittliga halveringstiden 28 dagar (mellan 14 och 55 dagar).

En farmakokinetisk populationsanalys påvisade inte några kliniskt signifikanta förändringar i den systemiska exponeringen av denosumab vid steady-state med avseende på ålder (18 till 87 år), ras/etnicitet (svarta, latinamerikaner, asiater och kaukasier undersöktes), kön eller typ av solid tumör eller patienter med multipelt myelom. Ökande kroppsvikt var förknippad med minskande systemisk exponering och tvärtom. Förändringarna betraktades inte som kliniskt relevanta, eftersom farmakodynamiska effekter baserade på markörer för skelettsättning var oförändrade inom ett brett kroppsviktintervall.

Linjäritet/icke-linjäritet

Denosumab uppvisade icke-linjär farmakokinetik för doser över ett brett dosintervall, men ungefär dosproportionella ökning i exponering för doser på 60 mg (eller 1 mg/kg) och högre. Denna icke-linjära farmakokinetik beror sannolikt på en eliminationsväg som medieras av en mål molekyl som kan mätas, vilket är av betydelse vid låga koncentrationer.

Nedsatt njurfunktion

I studie av denosumab (60 mg, n = 55 och 120 mg, n = 32) med patienter utan avancerad cancer men med varierande grad av njurfunktion, inklusive patienter som behandlas med dialys, påverkades inte denosumabs farmakokinetik av graden av nedsatt njurfunktion. Det krävs därför inte någon dosjustering på grund av nedsatt njurfunktion. Kontroller av njurfunktion behövs inte vid dosering av denosumab.

Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier på patienter med nedsatt leverfunktion har utförts. I allmänhet elimineras monoklonala antikroppar inte via metabola mekanismer i levern. Denosumabs farmakokinetik förväntas inte påverkas av leverfunktionsnedsättning.

Äldre

Inga övergripande skillnader i säkerhet och effekt observerades mellan geriatriska patienter och yngre patienter. Kontrollerade kliniska studier med denosumab och patienter över 65 år med avancerad cancer med skelettengagemang påvisade liknande effekt och säkerhet hos äldre och yngre patienter. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter.

Pediatrik population

För skelettmogna ungdomar (mellan 12 och 17 år) med jättecellstumör i skelettet som fick 120 mg var 4:e vecka och en ytterligare dos om 120 mg på dag 8 och dag 15 liknade denosumabs farmakokinetik den som observerades för vuxna patienter med jättecellstumör i skelettet.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Denosumabs biologiska aktivitet hos djur är specifik för icke-mänskliga primater. Därför användes genmodifierade (knockout) möss eller andra biologiska hämmare av RANK/RANKL-reaktionsvägen, såsom OPG-Fc och RANK-Fc, för att utvärdera denosumabs farmakodynamiska egenskaper i modeller hos gnagare.

I musmodeller av skelettmetastaser från östrogenreceptorpositiv och -negativ human bröstcancer, prostatacancer och icke-småcellig lungcancer, minskade OPG-Fc osteolytiska, osteoblastiska och osteolytiska/osteoblastiska förändringar, fördröjde bildningen av nya skelettmetastaser och minskade tillväxten av skelettmetastaser. OPG-Fc i kombination med hormonterapi (tamoxifen) eller kemoterapi (docetaxel) i dessa modeller gav förstärkt inhibering av skelettmetastastillväxt vid bröst-, prostata- respektive lungcancer. I en musmodell för att inducera bröstkörteltumörer, minskade RANK-Fc hormoninducerad proliferation i bröstkörteltelepitel och fördröjde tumörutveckling.

Standardtester för att undersöka potentiell gentoxicitet av denosumab har inte utförts eftersom sådana tester inte är relevanta för denna molekyl. På grund av dess karakteristika är det osannolikt att denosumab har någon gentoxisk effekt.

Karcinogen potential för denosumab har inte utvärderats i långtidsstudier på djur.

I toxicitetsstudier med enstaka och upprepade doser till cynomolgusapor så hade denosumabdoser som gav 2,7 till 15 gånger högre systemisk exponering än den rekommenderade dosen till människa ingen effekt på kardiovaskulär fysiologi, reproduktion hos män och kvinnor, eller specifik organtoxicitet.

I en studie på cynomolgusapor som gavs denosumab under den period som motsvarar graviditetens första trimester inducerade denosumabdoser som gav upphov till 9 gånger högre systemisk exponering än den rekommenderade dosen till människa inte någon maternell toxicitet eller fosterskador under en period motsvarande den första trimestern. Fetala lymfkörtlar undersöktes emellertid inte.

I en annan studie på cynomolgusapor som gavs denosumab under hela dräktigheten i doser som resulterade i en systemisk exponering som var 12 gånger högre än dosen till människa observerades en ökad frekvens av dödfödselar och postnatal mortalitet, abnorm bentillväxt som ledde till minskad benstyrka, minskad hematopoes och felställda tänder, frånvaro av perifera lymfkörtlar samt reducerad neonatal tillväxt. Gränsvärde för observerade biverkningar på reproduktionen kunde inte fastställas. 6 månader efter födelsen påvisades normalisering av benrelaterade förändringar och ingen effekt på tanderuptjonen observerades. Effekterna på lymfkörtlarna och tändernas felställning kvarstod dock och hos ett djur sågs minimal till måttlig mineralisering i flera vävnader (osäkert samband med behandlingen). Det fanns inga tecken på maternell skada före förlossningen; i sällsynta fall uppträdde negativa maternella effekter under förlossningen. Maternell mjölkörtelutveckling var normal.

I prekliniska studier av benkvaliteten hos apor vid långtidsbehandling med denosumab medförde minskningar av benomsättningen en förbättrad benstyrka och tillkomst av en normal benhistologi.

Hos hanmöss som genmodifierats för att uttrycka huRANKL (knockinmöss) och som utsattes för en transkortikal fraktur fördröjde denosumab avlägsnandet av brosk och remodeleringen av kallus jämfört med kontroller, men den biomekaniska styrkan påverkades inte negativt.

I prekliniska studier på knockoutmöss som helt saknade RANK eller RANKL observerades avsaknad av laktation på grund av hämmad bröstörtelutveckling (lobulo-alveolär körtelutveckling under dräktighet). Dessa möss uppvisade också en försämrad utveckling av lymfkörtlar. Neonatala knockoutmöss som saknade RANK/RANKL uppvisade minskad kroppsvikt, försämrad bentillväxt, förändrade tillväxtplattor och avsaknad av tanderuption. Försämrad bentillväxt, förändrade tillväxtplattor och försämrad tanderuption observerades också i studier där neonatala råttor gavs RANKL-hämmare och dessa förändringar var delvis reversibla när administreringen av RANKL-hämmare avslutades. Uppväxande primater som gavs denosumab i doser som gav 2,7 och 15 gånger (dos om 10 och 50 mg/kg) så hög exponering som den kliniska exponeringen hade onormala tillväxtplattor. Således kan behandling med denosumab nedsätta bentillväxten hos barn med öppna tillväxtzoner och hämma tanderuption.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ättiksyra*

Natriumacetattrihydrat (för pH-justering)*

Sorbitol (E420)

Polysorbat 20 (E432)

Vatten för injektionsvätskor

* Acetatbuffert bildas genom att blanda ättiksyra med natriumacetattrihydrat

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

42 månader.

När Osenvelt tagits ut från kylskåpet kan det förvaras vid rumstemperatur (upp till 25 °C) i upp till 30 dagar i originalförpackningen. Ställ inte tillbaka läkemedlet i kylskåpet. Osenvelt måste användas inom dessa 30 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1,7 ml lösning i injektionsflaska för engångsbruk av typ 1glas med en (butyl)gummipropp och en aluminiumförsegling med ett snäpplock.

Förpackningsstorlekar med en, tre eller fyra injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

- Före administrering ska Osenvelt-lösningen inspekteras visuellt. Injicera inte lösningen om den innehåller synliga partiklar eller är grumlig eller missfärgad.
- Får ej skakas.
- För att undvika obehag vid injektionsstället, tillåt injektionsflaskan anta rumstemperatur (upp till 25 °C) före injektionen samt injicera långsamt.
- Allt innehåll i injektionsflaskan ska injiceras.
- För administrering av denosumab rekommenderas en 27 gauge nål.
- Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungern

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1904/001

EU/1/24/1904/002

EU/1/24/1904/003

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 14 februari 2025

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens hemsida <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG
OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

CELLTRION, Inc.
20, Academy-ro 51 beon-gil,
Yeonsu-gu, Incheon, 22014
Republiken Korea

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan,

RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av europeiska läkemedelsmyndigheten;
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska säkerställa att ett påminnelsekort med säkerhetsinformation om osteonekros i käken utarbetas och införs.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTRE KARTONG FÖR INJEKTIONSFLASKA****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Osenvelt 120 mg injektionsvätska, lösning
denosumab

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 120 mg denosumab i 1,7 ml lösning (70 mg/ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: ättiksyra, natriumacetattrihydrat, sorbitol (E420), polysorbat 20 (E432), vatten för injektionsvätskor.

Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.

1 injektionsflaska för engångsbruk

3 injektionsflaskor för engångsbruk

4 injektionsflaskor för engångsbruk

1,7 ml = 120 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Subkutan användning.

Får ej skakas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1904/001 1 injektionsflaska
EU/1/24/1904/002 3 injektionsflaskor
EU/1/24/1904/003 4 injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Osenvelt 120 mg injektionsvätska
denosumab
s.c.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

1,7 ml = 120 mg

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användare

Osenvelt 120 mg injektionsvätska, lösning denosumab

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Läkaren kommer att ge dig ett påminnelsekort med viktig säkerhetsinformation som du behöver känna till före och under behandlingen med Osenvelt.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Osenvelt är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Osenvelt
3. Hur du använder Osenvelt
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Osenvelt ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Osenvelt är och vad det används för

Osenvelt innehåller denosumab, ett protein (monoklonal antikropp) som verkar genom att bromsa skelettbrytning orsakad av att cancer sprider sig till skelettet (skelettmetastaser) eller av jättecellstumör i skelettet.

Osenvelt används av vuxna patienter med framskriden cancer för att förhindra de allvarliga komplikationer som skelettmetastaser kan orsaka (till exempel frakturer, tryck på ryggmärgen, eller behovet av strålbehandling eller kirurgi).

Osenvelt används också för att behandla jättecellstumör i skelettet som inte kan opereras, eller då en operation inte är det bästa behandlingsalternativet hos vuxna och ungdomar vars skelett har slutat att växa.

2. Vad du behöver veta innan du använder Osenvelt

Använd inte Osenvelt

- om du är allergisk mot denosumab eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Vårdpersonalen kommer inte att ge dig Osenvelt om du har mycket låga kalciumhalter i blodet som inte har behandlats.

Vårdpersonalen kommer inte att ge dig Osenvelt om du har oläkta sår efter en tand- eller munoperation.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du använder Osenvelt.

Tillskott av kalcium och vitamin D

När du behandlas med Osenvelt ska du ta tillskott av kalcium och vitamin D om du inte har höga halter av kalcium i blodet. Din läkare kommer att diskutera detta med dig. Om halten av kalcium i blodet är låg kan din läkare ge dig kalciumtillskott innan du börjar behandlingen med Osenvelt.

Låga halter av kalcium i blodet

Tala omgående om för din läkare om du drabbas av spasmer, ryckningar eller kramper i musklerna och/eller domningar eller stickningar i fingrar, tår eller runt munnen och/eller anfall, förvirring eller förlorat medvetande medan du behandlas med Osenvelt. Det är då möjligt att du har låga kalciumhalter i blodet.

Nedsatt njurfunktion

Tala om för din läkare om du har eller har haft svåra njurproblem, njursvikt eller behövt behandlas med dialys. Detta kan nämligen öka risken för att du drabbas av låga kalciumhalter i blodet, särskilt om du inte tar kalciumtillskott.

Problem med munnen, tänderna eller käken

En biverkning som kallas osteonekros i käken (skelettskador i käken) har rapporterats som vanligt förekommande (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer) hos patienter som får denosumab-injektioner mot cancerrelaterade tillstånd. Osteonekros i käken kan också uppträda då behandlingen är avslutad.

Det är viktigt att försöka förhindra osteonekros i käken från att utvecklas, eftersom det kan vara ett smärtsamt tillstånd som är svårt att behandla. För att minska risken för osteonekros i käken bör du iaktta följande försiktighetsåtgärder:

- Före behandlingen ska du tala om för läkaren eller sjuksköterskan (vårdpersonal) om du har några mun- eller tandrelaterade problem. Läkaren ska skjuta upp behandlingsstarten om du har oläkta sår i munnen på grund av en tand- eller munoperation. Din läkare kan rekommendera en tandundersökning innan du får börja behandlingen med Osenvelt.
- Under behandlingen bör du hålla god munhygien och gå på regelbundna tandkontroller. Om du använder en tandprotes bör du se till att den sitter bra.
- Om du får någon typ av tandvård eller ska genomgå en tandoperation (t.ex. dra ut en tand) ska du informera läkaren och tala om för tandläkaren att du behandlas med Osenvelt.
- Kontakta läkare och tandläkare omgående om du drabbas av några problem med munnen eller tänderna, till exempel lösa tänder, smärta eller svullnad, sår som inte läker eller vätskar, eftersom detta kan vara tecken på osteonekros i käken.

Patienter som får kemoterapi och/eller strålbehandling, använder steroider eller angiogeneshämmare (används för att behandla cancer), genomgår en tandoperation, inte går på regelbundna tandkontroller, har en tandköttsjukdom eller som är rökare, kan ha en högre risk att drabbas av osteonekros i käken.

Ovanliga lårbensfrakturer

Några människor har drabbats av ovanliga lårbensfrakturer då de behandlats med denosumab. Kontakta läkare om du drabbas av ny eller ovanlig smärta i höft, lumske eller lår.

Höga halter av kalcium i blodet efter avslutad behandling med denosumab

Vissa patienter med jättecellstumör i skelettet har fått höga halter av kalcium i blodet i veckor till månader efter avslutad behandling. Läkaren kommer att följa upp dig för att upptäcka tecken och symtom på höga halter av kalcium efter att du har slutat ta Osenvelt.

Barn och ungdomar

Osenvelt rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år förutom ungdomar med jättecellstumör i skelettet och vars skelett har slutat att växa. Användning av Osenvelt har inte undersökts hos barn och ungdomar med andra cancerformer som har spridit sig till skelettet.

Andra läkemedel och Osenvelt

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit, eller kan tänkas ta andra läkemedel. Det gäller även receptfria läkemedel. Det är särskilt viktigt att du talar om för läkaren om du behandlas med

- ett annat läkemedel som innehåller denosumab
- ett bisfosfonat

Du ska inte använda Osenvelt tillsammans med andra läkemedel som innehåller denosumab eller bisfosfonater.

Graviditet och amning

Osenvelt har inte testats på gravida kvinnor. Det är viktigt att du berättar för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid. Det rekommenderas inte att du använder Osenvelt om du är gravid. Kvinnor i fertil ålder ska använda en effektiv preventivmetod när de behandlas med Osenvelt och i minst 5 månader efter att behandlingen med Osenvelt har avslutats.

Om du blir gravid under behandling med Osenvelt eller inom 5 månader efter att behandlingen med Osenvelt har avslutats, ska du tala om det för din läkare.

Det är inte känt om Osenvelt utsöndras i bröstmjolk. Det är viktigt att du berättar för läkaren om du ammar eller planerar att göra det. Läkaren kommer att hjälpa dig att besluta om du ska sluta att amma eller sluta att ta Osenvelt med hänsyn tagen till barnets nytta av att ammas och din nytta av Osenvelt.

Om du ammar under behandling med Osenvelt ska du tala om det för din läkare.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Osenvelt har ingen eller försumbar effekt på förmågan att köra och använda maskiner.

Osenvelt innehåller sorbitol (E420)

Detta läkemedel innehåller 79,9 mg sorbitol per injektionsflaska.

Osenvelt innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 120 mg dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Osenvelt innehåller polysorbat 20 (E432)

Detta läkemedel innehåller 0,17 mg polysorbat 20 i varje injektionsflaska, vilket motsvarar 0,1 mg/ml. Polysorbat kan orsaka allergiska reaktioner. Tala om för din läkare om du har några kända allergier.

3. Hur du använder Osenvelt

Osenvelt ska administreras under läkarens ansvar.

Rekommenderad dos Osenvelt är 120 mg var 4:e vecka som en enskild injektion under huden (subkutant). Osenvelt kan injiceras i låret, buken eller överarmen. Om du behandlas för jättecellstumör i skelettet kommer du att få ytterligare doser 1 vecka samt 2 veckor efter den första dosen.

Läkemedlet får ej skakas.

Du bör också ta tillskott av kalcium och vitamin D under behandlingen med Osenvelt, om du inte har ett överskott av kalcium i blodet. Din läkare kommer att diskutera detta med dig.

Om du har ytterligare frågor om användningen av detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Tala omedelbart om för din läkare om du utvecklar något av följande symtom medan du behandlas med Osenvelt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- spasmer, ryckningar, kramper i musklerna, domningar eller stickningar i fingrar, tår eller runt munnen och/eller anfall, förvirring eller förlorat medvetande. Sådana symtom kan vara tecken på att du har låga kalciumhalter i blodet. Låga kalciumhalter i blodet kan också leda till en förändrad hjärtrytm som kallas förlängt QT-intervall, vilket observeras med hjälp av elektrokardiografi (EKG).

Tala omedelbart om för din läkare och tandläkare om du drabbas av något av följande symtom medan du behandlas med Osenvelt eller efter avslutad behandling (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- ihållande smärta i munnen och/eller käken, och/eller svullnad eller oläkta sår i munnen eller käken, varbildning, domningar eller en tung känsla i käken, eller lösa tänder kan vara tecken på skelettskada i käken (osteonekros).

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- smärta i skelettet, lederna eller musklerna, som ibland kan vara kraftig
- andnöd
- diarré

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- låga halter av fosfat i blodet (hypofosfatemi)
- tandutdragning
- kraftig svettning
- för patienter med avancerad cancer: utveckling av en annan typ av cancer

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer):

- höga halter av kalcium i blodet (hyperkalcemi) efter avslutad behandling hos patienter med jättecellstumör i skelettet
- ny eller ovanlig smärta i höft, lumske eller lår (detta kan vara tidiga tecken på en eventuell lårbensfraktur)
- utslag som kan uppstå på huden eller sår i munnen (likenoida utslag orsakade av läkemedel)

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer):

- allergiska reaktioner (däribland väsljud eller andningssvårigheter; svullnad i ansiktet, på läpparna, på tungan, i svalget eller andra delar av kroppen; utslag, klåda eller nässelutslag på huden). I sällsynta fall kan allergiska reaktioner vara allvarliga.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- Kontakta läkare om du får ont i öronen, om det rinner vätska från örat och/eller om du drabbas av öroninflammation. Detta kan vara tecken på skelettskador i örat.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Osenvelt ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara i kylskåp (2°C–8°C).

Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i yttre kartongen. Ljuskänsligt.

Du kan låta injektionsflaskan ligga utanför kylskåpet så att den når rumstemperatur (upp till 25 °C) före injektionen. Detta gör injektionen behagligare. När injektionsflaskan har tagits ut ur kylskåpet och antagit rumstemperatur (upp till 25 °C), får den inte sättas tillbaka i kylskåpet och måste användas inom 30 dagar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är denosumab. Varje injektionsflaska innehåller 120 mg denosumab i 1,7 ml lösning (vilket motsvarar 70 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är ättiksyra, natriumacetattrihydrat, sorbitol (E420), polysorbit 20 (E432) och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Osenvelt är en injektionsvätska, lösning (injektion).

Osenvelt är en klar, färglös till svagt gul, lösning.

Varje förpackning innehåller en, tre eller fyra injektionsflaskor för engångsbruk. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Ungern

Tillverkare

Nuvisan France S.A.R.L

2400 Route des Colles,

Biot, 06410

Frankrike

Tillverkare

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

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

España

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

Polska

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Celltrion Sweden AB
contact_se@celltrionhc.com

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns tillgänglig på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

- Före administrering ska Osenvelt-lösningen inspekteras visuellt. Injicera inte lösningen om den innehåller synliga partiklar eller är grumlig eller missfärgad.
- Får ej skakas.
- För att undvika obehag vid injektionsstället, låt injektionsflaskan anta rumstemperatur (upp till 25 °C) före injektionen och injicera långsamt.
- Allt innehåll i injektionsflaskan ska injiceras.
- För administrering av denosumab rekommenderas en 27 gauge nål.
- Injektionsflaskan är endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska hanteras enligt gällande anvisningar.