

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

EVENTITY 105 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym
EVENTITY 105 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

EVENTITY 105 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny zawiera 105 mg romosozumabu w 1,17 ml roztworu (90 mg/ml).

EVENTITY 105 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułkostrzykawka zawiera 105 mg romosozumabu w 1,17 ml roztworu (90 mg/ml).

Romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG2 wytwarzane przy użyciu technologii rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie).

Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do bledożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lek EVENTITY jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać i nadzorować przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w leczeniu osteoporozy.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 210 mg romosozumabu (podawana w dwóch podskórnych wstrzyknięciach po 105 mg) raz w miesiącu przez 12 miesięcy.

Pacjentki powinny otrzymywać wystarczające ilości wapnia i witaminy D przed i w trakcie leczenia (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Pacjentki leczone za pomocą leku EVENITY powinny otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę ostrzeżeń pacjenta.

Po zakończeniu leczenia romosozumabem zalecane jest zastosowanie leczenia antyresorpcyjnego w celu utrzymania korzyści uzyskanych w leczeniu romosozumabem przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki romosozumabu należy ją przyjąć tak szybko jak tylko możliwe. Kolejnej dawki romosozumabu nie należy przyjmować wcześniej niż jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Populacje szczególne

Pacjentki w podeszłym wieku

Dostosowywanie wielkości dawki u pacjentek w podeszłym wieku nie jest konieczne (patrz również punkt 5.2).

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowywanie wielkości dawki u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne (patrz punkt 5.2). U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializie należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi (patrz punkt 4.4).

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących wpływu na zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności romosozumabu u dzieci i młodzieży (w wieku <18 lat). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne

W celu podania dawki 210 mg należy wykonać 2 podskórne wstrzyknięcia romosozumabu w brzuch, udo lub górną część ramienia. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać natychmiast po pierwszym, ale w innym miejscu podania.

Lek powinna podawać osoba przeszkolona w sposobach wykonywania wstrzyknięć.

Instrukcje dotyczące właściwego obchodzenia się z lekiem i jego usuwaniem przedstawiono w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (patrz punkt 4.4)
- Hipokalcemia (patrz punkt 4.4)
- Przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu (patrz punkt 4.4)

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawał mięśnia sercowego i udar mózgu

W randomizowanych kontrolowanych badaniach, u pacjentów leczonych romosozumabem obserwowano wzrost liczby ciężkich zdarzeń naczyniowo-sercowych (zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu) w porównaniu z grupą kontrolną (patrz punkt 4.8).

Stosowanie romosozumabu jest przeciwwskazane u pacjentek, u których uprzednio wystąpił zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu (patrz punkt 4.3).

Podejmując decyzję o zastosowaniu romosozumabu u poszczególnych pacjentek, należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia złamań w kolejnym roku oraz ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych na podstawie czynników ryzyka (np. zdiagnozowanej choroby sercowo-naczyniowej, nadciśnienia tętniczego, hiperlipidemii, cukrzycy, palenia tytoniu, ciężkiego zaburzenia czynności nerek, wieku). Romosozumab należy stosować wyłącznie w sytuacjach, w których lekarz przepisując produkt leczniczy i pacjentka zgadzają się, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli u pacjentki wystąpi zawał mięśnia sercowego lub udar w trakcie leczenia, należy przerwać leczenie romosozumabem.

Hipokalcemia

U pacjentów otrzymujących romosozumab zaobserwowano występowanie przemijającej hipokalcemii. Przed rozpoczęciem leczenia romosozumabem należy skorygować hipokalcemię i pacjentki należy obserwować pod kątem oznak i objawów hipokalcemii. Jeżeli w trakcie leczenia u pacjentki pojawią się objawy sugerujące hipokalcemię (patrz punkt 4.8), należy zmierzyć stężenie wapnia. Pacjentki powinny otrzymywać wystarczające ilości wapnia i witaminy D (patrz punkty 4.3 i 4.8).

U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego [estimated glomerular filtration rate, eGFR] wynoszący 15 do 29 ml/min/1,73 m²) lub poddawanych dializie ryzyko wystąpienia hipokalcemii jest większe, a dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania w przypadku tych pacjentów są ograniczone. Należy monitorować stężenie wapnia u tych pacjentek.

Nadwrażliwość

W badaniach klinicznych w grupie pacjentów otrzymujących romosozumab występowały klinicznie istotne reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy oraz pokrzywka. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej klinicznie istotnej reakcji alergicznej należy podjąć odpowiednie leczenie i przerwać stosowanie romosozumabu (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Martwica kości szczęki

U pacjentów otrzymujących romosozumab przypadki wystąpienia martwicy kości szczęki (osteonecrosis of the jaw, ONJ) odnotowywano rzadko. Przy ocenianiu ryzyka wystąpienia u pacjentki ONJ należy uwzględnić następujące czynniki ryzyka:

- siłę działania produktu leczniczego, który hamuje resorpcję kości (ryzyko zwiększa się wraz z siłą przeciworesorpcyjnego działania związku), oraz wielkość kumulatywnej dawki zastosowanej w terapii antyresorpcyjnej;
- występowanie raka, współistnienie schorzeń (np. niedokrwistość, koagulopatia, zakażenia), palenie tytoniu;
- terapie towarzyszące: kortykosteroidy, chemioterapia, inhibitory angiogenezy, radioterapia głowy i szyi;
- niedostateczna higiena jamy ustnej, choroba przyzębia, źle dopasowane protezy, występowanie w przeszłości chorób zębów, inwazyjne zabiegi dentystryczne, np. usunięcie zębów.

Wszystkie pacjentki powinny być zachęcane, aby w trakcie leczenia za pomocą romosozumabu utrzymywały dobrą higienę jamy ustnej, poddawały się rutynowym badaniom stomatologicznym i natychmiast zgłaszały wszelkie objawy występujące w jamie ustnej, takie jak ruchomość zębów, ból, obrzęk, niegojenie się ran lub obecność wydzieliny.

Pacjentkom, w przypadku których istnieje podejrzenie o występowanie lub rozwijanie się ONJ w trakcie przyjmowania romosozumabu, należy zapewnić opiekę stomatologa lub chirurga szczękowego specjalizującego się w ONJ. Należy rozważyć przerwanie leczenia romosozumabem do czasu ustąpienia problemu i zminimalizowaniu przyczyniających się do niego czynników ryzyka tam, gdzie to możliwe.

Atypowe złamania kości udowej

U pacjentów otrzymujących romosozumab rzadko odnotowywano przypadki wystąpienia nietypowego niskoenergetycznego lub niskourazowego złamania trzonu kości udowej, które mogą występować spontanicznie. Jeżeli u pacjentki pojawi się nowy lub nietypowy ból w udzie, biodrze lub pachwinie, należy podejrzewać u niej atypowe złamanie i należy ją zbadać w celu sprawdzenia, czy nie doszło u niej do niepełnego złamania kości udowej. Pacjentki z atypowym złamaniem kości udowej należy również zbadać pod kątem objawów i oznak złamania drugiej kończyny dolnej. Należy rozważyć przerwanie leczenia romosozumabem, jeżeli wyniki oceny stosunku korzyści do ryzyka w danym przypadku za tym przemawiają.

Zawartość sodu

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji romosozumabu z innymi produktami leczniczymi. Nie oczekuje się występowania interakcji farmakokinetycznych z romosozumabem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Romosozumab nie jest wskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym lub u kobiet w ciąży. Nie ma żadnych danych dotyczących stosowania romosozumabu u kobiet w ciąży. Tylko w jednym badaniu dotyczącym stosowania romosozumabu u szczurów rzadko odnotowano przypadki występowania wad rozwojowych w układzie kostnym (w tym syndaktylię i polidaktylię) (patrz punkt 5.3). Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych w rozwijających się palcach ludzkiego płodu po ekspozycji na romosozumab jest małe w związku z tym, że u ludzi formowanie się palców ma miejsce w pierwszym tryestrze, w okresie gdy przenikanie immunoglobulin przez łożysko jest ograniczone.

Karmienie piersią

Romosozumab nie jest wskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią.

Nie ma żadnych danych dotyczących przenikania romosozumabu do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny G przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w pierwszych kilku dniach po porodzie, po czym ich stężenie szybko maleje; w konsekwencji w tym krótkim okresie nie można wykluczyć ryzyka dla niemowlęcia karmionego piersią.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu romosozumabu na płodność u ludzi. Badania na samicach i samcach szczurów nie wykazały żadnego wpływu na punkty końcowe dotyczące płodności (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Zarys profilu bezpieczeństwa stosowania

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli (13,6%) i bóle stawów (12,4%). Reakcje związane z nadwrażliwością wystąpiły u 6,7% pacjentów leczonych romosozumabem. Hipokalcemię odnotowywano niezbyt często (0,4% pacjentów leczonych romosozumabem). W randomizowanych, kontrolowanych badaniach u pacjentów leczonych romosozumabem obserwowano wzrost liczby ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych (zawałów serca i udarów mózgu) w porównaniu z grupą kontrolną (patrz punkt 4.4. oraz informacje podane poniżej).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W klasyfikacji działań niepożądanych użyto następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania oraz klasie układów i narządów działania niepożądane wymienione są zgodnie ze zmniejszającym się ich znaczeniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Kategoria częstości
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>	Zapalenie nosogardzieli	Bardzo często
	Zapalenie zatok	Często
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Nadwrażliwość ^a Wysypka Zapalenie skóry	Często
	Pokrzywka	Niezbyt często
	Obrzęk naczynioruchowy Rumień wielopostaciowy	Rzadko
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Hipokalcemia ^b	Niezbyt często
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Ból głowy	Często
	Udar mózgu ^c	Niezbyt często
<i>Zaburzenia oka</i>	Zaćma	Niezbyt często
<i>Zaburzenia serca</i>	Zawał mięśnia sercowego ^c	Niezbyt często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Bóle stawów	Bardzo często
	Ból szyi Skurcze mięśni	Często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Reakcje w miejscu wkłucia ^d	Często

a. Patrz punkty 4.3 i 4.4.

b. Definiowana jako niższe niż dolna granica normy stężenia wapnia w surowicy krwi korygowane o stężenie albumin. Patrz punkty 4.3 i 4.4.

c. Patrz ustęp „Zawał mięśnia sercowego i udar mózgu i śmiertelność” poniżej.

d. Najczęściej występującymi reakcjami w miejscu wkłucia były ból i rumień.

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Immunogenność

Odsetek kobiet po menopauzie przyjmujących co miesiąc romosozumab, u których występowały przeciwciała przeciwko romosozumabowi, wynosił 18,6% (1162 z 6244) w przypadku przeciwciał wiążących oraz 0,9% (58 z 6244) w przypadku przeciwciał neutralizujących. Przeciwciała przeciwko romosozumabowi zaczęły najwcześniej występować 3 miesiące po podaniu pierwszej dawki leku. Większość przypadków występowania przeciwciał była przemijająca.

Obecność przeciwciał wiążących przeciwko romosozumabowi zmniejszała ekspozycję na lek o nawet 25%. W przypadkach obecności przeciwciał przeciwko romosozumabowi nie zaobserwowano żadnego wpływu na skuteczność leku. Z ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania wynika, że odsetek występowania reakcji w miejscu wkłucia był ponadto liczbowo wyższy u pacjentek, u których występowały przeciwciała neutralizujące.

Zawał mięśnia sercowego, udar mózgu i śmiertelność

W badaniu dotyczącym stosowania romosozumabu w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupą kontrolną otrzymującą aktywny komparator, w trakcie 12-miesięcznej fazy leczenia romosozumabem prowadzonej z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, u 16 kobiet (0,8%) w grupie otrzymującej romosozumab wystąpił zawał mięśnia sercowego w porównaniu z 5 kobietami (0,2%) w grupie kontrolnej otrzymującej alendronian. Udar mózgu wystąpił u 13 kobiet (0,6%) w grupie otrzymującej romosozumab w porównaniu z 7 kobietami (0,3%) w grupie otrzymującej alendronian. Te zdarzenia wystąpiły u pacjentek z zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie lub bez. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych wystąpił u 17 kobiet (0,8%) w grupie otrzymującej romosozumab i u 12 kobiet (0,6%) w grupie otrzymującej alendronian. Liczba kobiet z ciężkimi niepożądanymi zdarzeniami sercowymi (orzeczony zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu) wynosiła 41 (2,0%) w grupie otrzymującej romosozumab i u 22 (1,1%) w grupie otrzymującej alendronian, co daje współczynnik ryzyka na poziomie 1,87 (95% przedział ufności [1,11; 3,14]) dla romosozumabu w porównaniu z alendronianem. Zgon z dowolnej przyczyny wystąpił u 30 kobiet (1,5%) w grupie otrzymującej romosozumab i u 22 kobiet (1,1%) w grupie otrzymującej alendronian.

W badaniu dotyczącym stosowania romosozumabu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie (w tym u kobiet z ciężką i mniej ciężką osteoporozą) z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w trakcie 12-miesięcznej fazy leczenia romosozumabem prowadzonej z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, nie było różnic w występowaniu ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowych, 30 (0,8%) takich zdarzeń wystąpiło w grupie otrzymującej romosozumab i 29 (0,8%) w grupie otrzymującej placebo. Zgon z dowolnej przyczyny wystąpił u 29 kobiet (0,8%) w grupie otrzymującej romosozumab i u 24 kobiet (0,7%) w grupie otrzymującej placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309,
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie występowały przypadki przedawkowania. Nie jest znane żadne antidotum na romosozumab ani konkretne leczenie przedawkowania. W przypadku przedawkowania zaleca się uważne monitorowanie pacjentek i podjęcie odpowiedniego leczenia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, produkty lecznicze wpływające na strukturę kości i mineralizację, kod ATC: M05BX06.

Mechanizm działania

Romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, wzmagając w ten sposób proces kościotworzenia w związku z aktywowaniem komórek wyściółki kości, wzmagając wytwarzanie macierzy międzykomórkowej kości przez osteoblasty i rekrutowanie komórek osteoprogenitorowych. Ponadto romosozumab zmienia ekspresję mediatorów tworzenia osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Rezultatem tego podwójnego efektu procesu kościotworzenia i zmniejszania resorpcji kości jest szybki wzrost w masie kości bełeczkwatych i korowych oraz poprawa struktury i wytrzymałości kości.

Działania farmakodynamiczne

U kobiet po menopauzie z osteoporozą stosowanie romosozumabu zwiększało na wczesnym etapie leczenia stężenie markera kościotwórczego, N-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (P1NP), przy czym największy wzrost wynoszący 145% w stosunku do grupy otrzymującej placebo miał miejsce 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia, po czym w 9. miesiącu następował powrót do stężenia obserwowanego w grupie otrzymującej placebo, a następnie spadek w 12. miesiącu do około 15% poniżej poziomu resorpcji kości obserwowanego w grupie otrzymującej placebo. Stosowanie romosozumabu zmniejszało stężenie markera C-telopeptydu kolagenu typu I (CTX), zmniejszając go maksymalnie do około 55% w stosunku do poziomu obserwowanego w 2. tygodniu po rozpoczęciu leczenia w grupie otrzymującej placebo. Stężenie CTX pozostawało poniżej stężenia obserwowanego w grupie otrzymującej placebo i w 12. miesiącu było około 25% mniejsze od stężenia obserwowanego w grupie otrzymującej placebo.

Po zakończeniu leczenia romosozumabem u kobiet po menopauzie z osteoporozą stężenie P1NP wróciło do stężenia wyjściowego w ciągu 12 miesięcy; stężenie CTX wzrosło ponad stężenie wyjściowe w ciągu 3 miesięcy i wróciło do stężenia wyjściowego do 12. miesiąca, wskazując na odwracalność uzyskanych wyników. Po wznowieniu leczenia romosozumabem (u ograniczonej liczby pacjentów), po 12 miesiącach stosowania placebo, wzrost stężenia P1NP i spadek stężenia CTX wskutek stosowania romosozumabu były podobne do tych zaobserwowanych w czasie początkowego okresu leczenia.

Skuteczność w badaniach klinicznych

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania romosozumabu oceniane było w dwóch badaniach pilotażowych – badaniu z grupą kontrolną otrzymującą alendronian (ARCH) oraz badaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (FRAME).

Badanie 20110142 (ARCH)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania romosozumabu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie zostały poddane ocenie w badaniu wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby mającym na celu wykazanie wyższości badanego produktu leczniczego, z grupą kontrolną otrzymującą alendronian, z udziałem 4093 kobiet po menopauzie w wieku od 55 do 90 lat (średnia wieku 74,3 lat) z wcześniejszymi złamaniami z powodu kruchości kości.

U kobiet włączonych do badania wskaźnik T dla mineralnej gęstości kości [Bone Mineral Density, BMD] w całym bliższym odcinku trzonowej kości udowej (ang. total hip) lub szyjki kości udowej wynosił $\leq -2,50$ i występowało u nich przynajmniej 1 umiarkowane lub ciężkie złamanie kręgu lub przynajmniej 2 lekkie złamanie kręgu lub też wskaźnik T dla BMD w całym bliższym odcinku trzonowej kości udowej lub szyjki kości udowej wynosił $\leq -2,00$ i występowały u nich

przynajmniej 2 umiarkowane lub ciężkie złamania kręgu lub złamanie proksymalnej części kości udowej, które nastąpiło w okresie od 3 do 24 miesięcy przed randomizacją.

Średnie wyjściowe wskaźniki T dla BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa, całego bliższego odcinka trzonowego kości udowej i szyjki kości udowej wynosiły 2,96; - 2,80 i - 2,90, odpowiednio, u 96,1% kobiet występowało złamanie kręgu w punkcie wyjściowym, a u 99,0% kobiet występowało wcześniejsze złamanie osteoporotyczne. Kobiety zostały zrandomizowane (w stosunku 1:1) do otrzymywania co miesiąc podskórnych wstrzyknięć romosozumabu lub przyjmowania co tydzień alendronianu w zaślepionej próbie przez 12 miesięcy. Po 12-miesięcznym okresie badania prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby kobiety w obu grupach przeszły na leczenie alendronianem, w dalszym ciągu nie znając szczegółów dotyczących początkowego okresu ich leczenia. Główna analiza została przeprowadzona, gdy wszystkie kobiety odbyły wizytę w 24. miesiącu badania. W jej wyniku potwierdzono wystąpienie złamań klinicznych u przynajmniej 330 kobiet, których mediana czasu wystąpienia przypadła po około 33. miesiącu obserwacji w badaniu. Kobiety otrzymywały codziennie suplementy wapnia i witaminy D.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi skuteczności był odsetek występowania nowych złamań kręgu w okresie do 24. miesiąca oraz odsetek występowania złamań klinicznych (złamań innych niż złamanie kręgu oraz złamań klinicznych kręgu) w czasie przeprowadzania głównej analizy.

Wpływ na nowe złamania kręgu, złamania kliniczne, złamania inne niż złamania kręgu, złamania biodra i duże złamania osteoporotyczne

Jak to pokazano w Tabeli 1, stosowanie romosozumabu zmniejszyło odsetek występowania nowych złamań kręgu w okresie do 24. miesiąca (skorygowana wartość $p < 0,001$) oraz odsetek występowania złamań klinicznych w czasie przeprowadzania głównej analizy (skorygowana wartość $p < 0,001$) oraz występowanie złamań innych niż złamanie kręgu w głównej analizie (skorygowana wartość $p = 0,040$) w porównaniu z leczeniem samym alendronianem. Tabela 1 pokazuje również zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań innych niż złamanie kręgu, złamań biodra i dużych złamań osteoporotycznych w czasie przeprowadzenia głównej analizy, do 12. i 24. miesiąca.

Tabela 1. Wpływ stosowania romosozumabu na odsetek występowania i ryzyko wystąpienia nowych złamań kręgu, złamań klinicznych, złamań innych niż złamania kręgu, złamań biodra i dużych złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie z osteoporozą

	Odsetek kobiet ze złamaniami		Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI (przedział ufności, ang. confidence interval))	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)
	Alendronian/ alendronian (%)	Romosozumab/ alendronian (%)		
<i>Nowe złamania kręgu</i>				
Do 12. miesiąca	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51; 3,17)	36 (11; 54)
Do 24. miesiąca ^a	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50; 5,57)	50 (34; 62)
<i>Złamania kliniczne^b</i>				
Do 12. miesiąca	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5; 3,1)	28 (4; 46)
Analiza główna (średniowy punkt czasowy okresu kontrolnego – ok. 33. miesiąc)	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	ND ^c	27 (12; 39)
<i>Złamania inne niż złamania kręgu</i>				
Do 12. miesiąca	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1,4 (0,1, 2,6)	26 (-1, 46)
Analiza główna (średniowy punkt czasowy okresu kontrolnego – ok. 33. miesiąc)	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	ND ^c	19 (1; 34)
<i>Złamania biodra</i>				
Do 12. miesiąca	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 (-0,3; 0,9)	36 (-26; 67)
Analiza główna (średniowy punkt czasowy okresu kontrolnego – ok. 33. miesiąc)	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	ND ^c	38 (8; 58)
<i>Duże złamania osteoporotyczne^d</i>				
Do 12. miesiąca	85/2047 (4,2)	61/2046 (3,0)	1,4 (0,3; 2,5)	28 (-1; 48)

	Odsetek kobiet ze złamaniami		Bezwzględne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI (przedział ufności, ang. confidence interval))	Względne zmniejszenie ryzyka [%] (95% CI)
	Alendronian/ alendronian (%)	Romosozumab/ alendronian (%)		
Analiza główna (średniowy punkt czasowy okresu kontrolnego – ok. 33. miesiąc)	209/2047 (10,2)	146/2046 (7,1)	ND ^c	32 (16; 45)

- a Bezwzględne i względne zmniejszenie ryzyka określone metodą Mantela-Haenszela z uwzględnieniem grupy wiekowej, wyjściowego wskaźnika T dla BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej (ang. total hip) ($\leq -2,5$; $> -2,5$) oraz obecności ciężkich złamań kręgu w punkcie wyjściowym. Porównania pomiędzy grupami leczenia przeprowadzono przy użyciu skorygowanego modelu regresji logistycznej.
- b Złamania kliniczne obejmują wszystkie złamania objawowe, w tym złamania inne niż złamania kręgu oraz bolesne złamania kręgu. Porównania pomiędzy grupami leczenia przeprowadzono przy użyciu modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa.
- c ND: nie dotyczy, ponieważ w czasie przeprowadzania głównej analizy okres ekspozycji uczestniczek na leki był różny.
- d Duże złamania osteoporotyczne obejmują złamania biodra, przedramienia, kości ramiennej oraz kliniczne złamania kręgu.

Wpływ na gęstość mineralną kości (BMD)

W 12. i 24. miesiącu stosowania romosozumabu u kobiet po menopauzie z osteoporozą przez 12 miesięcy po leczeniu alendronianem przez 12 miesięcy wartość BMD zwiększyła się w porównaniu z grupą otrzymującą alendronian (wartość $p < 0,001$) (patrz Tabela 2).

Po 12 miesiącach leczenia z zastosowaniem romosozumabu, BMD w rejonie odcinka lędźwiowego kręgosłupa zwiększyło się w stosunku do punktu wyjściowego u 98% kobiet po menopauzie.

Tabela 2. Średnia procentowa zmiana w BMD w okresie od punktu wyjściowego do 12. i 24. miesiąca u kobiet po menopauzie z osteoporozą

	Alendronian/Alendronian Wartość średnia (95% CI) N = 2047 ^a	Romosozumab/Alendronian Wartość średnia (95% CI) N = 2046 ^a	Różnica w wynikach leczenia w porównaniu z grupą kontynuującą leczenie alendronianem
W 12. Miesiącu			
Lędźwiowy odcinek kręgosłupa	5,0 (4,8; 5,2)	12,4 (12,1; 12,7)	7,4 ^b (7,0; 7,8)
Cały bliższy odcinek trzonowy kości udowej	2,9 (2,7; 3,1)	5,8 (5,6; 6,1)	2,9 ^b (2,7; 3,2)
Szyjka kości udowej	2,0 (1,8; 2,2)	4,9 (4,6; 5,1)	2,8 ^b (2,5; 3,2)
W 24. Miesiącu			

Lędźwiowy odcinek kręgosłupa	7,2 (6,9; 7,5)	14,0 (13,6; 14,4)	6,8 ^b (6,4; 7,3)
Cały bliższy odcinek trzonowy kości udowej	3,5 (3,3; 3,7)	6,7 (6,4; 6,9)	3,2 ^b (2,9; 3,6)
Szyjka kości udowej	2,5 (2,3; 2,8)	5,7 (5,4; 6,0)	3,2 ^b (2,8; 3,5)

Wartości średnie i przedziały ufności dotyczą pacjentek, w przypadku których dostępne są dane. Na podstawie modelu ANCOVA brakująca zmiana w zakresie wartości podstawowego BMD i odsetka BMD w porównaniu z wartością w punkcie wyjściowym w miesiącu 12. i 24. została wprowadzona przy zastosowaniu imputacji statystycznej z grupą kontrolną.

a Liczba zrandomizowanych kobiet

b Wartość $p < 0,001$

Znaczna różnica w BMD zaobserwowana w pierwszych 12 miesiącach utrzymywała się po przejściu na leczenie alendronianem/kontynuowaniu leczenia alendronianem do 36. miesiąca. Różnice w wynikach leczenia w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa, całego bliższego odcinka trzonowego kości udowej i szyjki kości udowej widoczne były po 6 miesiącach.

Badanie 20070337 (FRAME)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania romosozumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej zostały poddane ocenie w badaniu wieloośrodkowym, międzynarodowym, randomizowanym, prowadzonym w grupach równoległych metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, z udziałem 7180 kobiet po menopauzie w wieku od 55 do 90 lat (średnia wieku 70,9 lat). U 40,8% kobiet włączonych do badania wystąpiła ciężka osteoporoza z wcześniejszym złamaniem w punkcie wyjściowym.

Dodatkowymi głównymi punktami końcowymi skuteczności były odsetki występowania nowych złamań kręgu w okresie do 12. i 24. miesiąca.

Stosowanie romosozumabu zmniejszyło odsetek występowania nowych złamań kręgu w okresie do 12. miesiąca (bezwzględne zmniejszenie ryzyka: 1,3% [95% CI: 0,79; 1,80], względne zmniejszenie ryzyka: 73% [95% CI: 53; 84], skorygowana wartość $p < 0,001$) i po przejściu na leczenie denosumabem do 24. miesiąca (bezwzględne zmniejszenie ryzyka: 1,89% [95% CI: 1,30; 2,49], względne zmniejszenie ryzyka: 75% [95% CI: 60; 84], skorygowana wartość $p < 0,001$).

Kobiety przechodzące z leczenia bisfosfonianami

Badanie 20080289 (STRUCTURE)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność romosozumabu było badane u kobiet po menopauzie z ciężką osteoporozą i przechodzących z leczenia bisfosfonianami (92,7% w grupie otrzymującej teryparatyd i 88,1% w grupie otrzymującej romosozumab przyjmowało wcześniej alendronian w ciągu ostatnich 3 lat) w badaniu wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby w porównaniu do teryparatydu z udziałem 436 kobiet po menopauzie w wieku od 56 do 90 lat (średnia wieku 71,5 lat).

Pierwszorzędową zmienną skuteczności stosowania była procentowa zmiana ogólnej wartości wskaźnika BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w 12. miesiącu w porównaniu z wartością w punkcie początkowym. Romosozumab istotnie zwiększał wartość wskaźnika BMD w całym bliższym odcinku trzonowym kości udowej w porównaniu do teriparatydu w 12. miesiącu (średnia różnica w leczeniu w porównaniu z teriparatydem: 3,4% [95% CI: 2,8; 4,0], wartość p

< 0,0001). Celem badania nie było sprawdzenie wpływu na występowanie złamań, lecz w grupie otrzymującej romosozumab wystąpiło siedem złamań, a w grupie otrzymującej teriparatyd – dziewięć.

Histologia i histomorfometria kości

W sub-badaniu związanym z histologią kości pobrano łącznie drogą biopsji 154 próbki z talerza kości biodrowej od 139 kobiet po menopauzie z osteoporozą w 2. i 12. miesiącu badania (badanie FRAME). Histologiczne oceny jakościowe próbek wykazywały prawidłową architekturę i jakość kości we wszystkich punktach czasowych, prawidłową tkankę blaszkową bez obecności defektów mineralizacji, tkanki grubowłóknistej, zwłóknienia szpiku i klinicznie istotnych nieprawidłowości szpiku u pacjentek leczonych romosozumabem.

Oceny histomorfometryczne bioptatów pobranych od kobiet w miesiącach 2. i 12. wykazywały zwiększenie się parametrów określających tworzenie się kości i zmniejszenie parametrów określających resorpcję kości wraz ze zwiększeniem się objętości kości i grubości kości beleczkowatych w grupie otrzymującej romosozumab, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań romosozumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu osteoporozy (stosowanie u dzieci i młodzieży: patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średni czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia romosozumabu (t_{max}) wynosił 5 dni (zakres: 2 do 7 dni). Po podaniu podskórnie dawki 210 mg biodostępność wynosiła 81%.

Metabolizm

Romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG2) o wysokim powinowactwie i swoistości wobec sklerostyny, w związku z czym wydalany jest w drodze szybkiej wysycalnej eliminacji (tj. celowanego nieliniowego klirensu związanego z degradacją kompleksu romosozumab-sklerostyna) oraz w drodze powolnej nieswoistej eliminacji, w której pośredniczy układ siateczkowo-śródbłonkowy.

Eliminacja

Po osiągnięciu C_{max} , stężenie w surowicy krwi opadało ze średnim efektywnym okresem półtrwania wynoszącym 12,8 dnia. Stan stacjonarny osiągany był na ogół do 3. miesiąca, przy czym akumulacja leku pozostawała na poziomie niższym niż 2-krotny po comiesięcznym podawaniu leku.

Liniowość lub nieliniowość

Po podaniu podskórnym romosozumab wykazuje nieliniowe właściwości farmakokinetyczne w wyniku wiązania się ze sklerostyną. Wielkość podawanych dawek wahała się w granicach od 70 do 210 mg.

Zaburzenia czynności nerek

Po podaniu dawki 210 mg romosozumabu w badaniu klinicznym z udziałem 16 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min) lub schyłkową niewydolnością nerek (end-stage renal disease, ESRD) poddawanych hemodializie średnie wartości C_{max} i AUC były o 29% i 44% wyższe u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek niż u zdrowych uczestników.

Średnia ekspozycja na romosozumab była w przypadku pacjentów z ESRD poddawanych hemodializie podobna jak u zdrowych uczestników.

Wyniki analizy farmakokinetycznej populacyjnej wskazywały na zwiększanie się ekspozycji na romosozumab ze zwiększającym się stopniem ciężkości zaburzeń czynności nerek. Na podstawie modelu ekspozycja-odpowiedź dla zmian w BMD i porównania ze stopniem ekspozycji obserwowanym w przypadku tolerowanych klinicznie wielkościach dawki można jednak stwierdzić, że w przypadku tych pacjentów nie należy dostosowywać wielkości dawki. Zaleca się, aby pacjentki z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializie monitorować pod kątem hipokalcemii (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących wpływu zaburzeń czynności wątroby. Nie oczekuje się, że występowanie zaburzeń czynności wątroby będzie miało wpływ na właściwości farmakokinetyczne romosozumabu, ponieważ wątroba nie jest głównym narządem uczestniczącym w metabolizmie lub wydalaniu romosozumabu.

Pacjentki w podeszłym wieku

Na właściwości farmakokinetyczne romosozumabu nie miał wpływu wiek w przedziale od 20 do 89 lat.

Waga ciała

Ekspozycja na romosozumab zmniejszała się wraz ze zwiększeniem masy ciała, jednak z analizy ekspozycja-odpowiedź wynika, że zmniejszenie to miało minimalny wpływ na wzrost BMD w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa i nie miało to klinicznego znaczenia. Z populacyjnych analiz PK wynika, że oczekiwana średnia wartość AUC w stanie stacjonarnym w przypadku pacjentów o wadze 61 kg i 114 kg wynosi odpowiednio 558 µg.doba/ml i 276 µg.doba/ml po comiesięcznym podawaniu podskórnie dawki 210 mg romosozumabu.

Przynależność etniczna i płeć

Nie jest konieczne dostosowywanie wielkości dawki ze względu na jakiegokolwiek cechy osobowe pacjentki. Z populacyjnej analizy farmakokinetycznej wynika, że płeć i rasa (Japończycy w porównaniu z innymi rasami) nie miały żadnego klinicznego wpływu na właściwości farmakokinetyczne romosozumabu (zmiana w ekspozycji na lek w stanie stacjonarnym <20%).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po wielokrotnym podaniu oraz rakotwórczości, pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych lub badań kości dotyczących bezpieczeństwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniu dotyczącym rakotwórczości podawano samcom i samicom szczurów Sprague-Dawley w wieku od 8 tygodni drogą wstrzyknięć podskórnych dawki o wielkości do 50 mg/kg mc./tydzień przez okres do 98 tygodni. Rezultatem podawania tych dawek była ogólnoustrojowa ekspozycja 19 razy wyższa niż ogólnoustrojowa ekspozycja obserwowana u ludzi po comiesięcznym podawaniu podskórnie dawki 210 mg romosozumabu (na podstawie porównań AUC). Romosozumab powodował zależny od dawki wzrost w masie kostnej przy makroskopowo widocznym pogrubieniu się kości we wszystkich dawkach. Nie zaobserwowano wpływu romosozumabu na śmiertelność ani na występowanie guzów u samców i samic szczurów.

Badania na samicach i samcach szczurów nie wykazały żadnego wpływu przyjmowania romosozumabu na wyniki ocen dotyczących spółkowania, płodności lub zdolności reprodukcyjnych samców (parametrów dotyczących nasienia oraz wagi organów) i nie stwierdzono żadnego wpływu na

cykl rujowy ani na jakiegokolwiek parametry dotyczące jajników lub macicy przy ekspozycji na lek w dawkach około 54 razy wyższych niż stosowane w warunkach klinicznych.

Rzadkie przypadki występowania wad rozwojowych w układzie kostnym, w tym syndaktylii i polidaktylii, odnotowano w przypadku 1 miotu na 75 przy ekspozycji na lek w dawkach około 30 razy wyższych niż stosowane w warunkach klinicznych, po podawaniu romosozumabu szczurom w okresie organogenezy. Nie stwierdzono żadnego niekorzystnego wpływu na wzrost i rozwój w okresie postnatalnym.

Sugerowano, że sklerostyna odgrywa pewną rolę w formowaniu się palców, ponieważ jednak formowanie się palców u ludzi ma miejsce w pierwszym trymestrze, gdy przenikanie immunoglobulin przez łożysko jest ograniczone, ryzyko wystąpienia podobnych problemów u ludzi jest małe (patrz punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia octan
Lodowaty kwas octowy
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Sacharoza
Polisorbat 20
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań zgodności.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po wyjęciu leku EVENITY™ z lodówki w celu użycia nie należy go wkładać z powrotem do lodówki, ale można go przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) przez okres do 30 dni w oryginalnym opakowaniu. Jeżeli produkt nie zostanie wykorzystany w tym czasie, należy go wyrzucić.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać ampułkostrzykawkę lub wstrzykiwacz półautomatyczny w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

EVENITY 105 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym

Urządzenie przenośne do jednorazowego użytku do wykonywania wstrzyknięć z zamontowaną ampułko-strzykawką zawierającą 1,17 ml roztworu. Strzykawka wewnątrz wstrzykiwacza wykonana jest z polimeru cykloolefinowego i wyposażona w korek (chlorobutyłowy) oraz formowaną igłę ze stali nierdzewnej z osłoną igły z elastomeru (gumy syntetycznej).

Opakowanie zawiera 2 wstrzykiwacze półautomatyczne.
Wielopak zawierający 6 (3 opakowania po 2) wstrzykiwaczy półautomatycznych.

EVENTITY 105 mg w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Ampułko-strzykawka do jednorazowego użytku zawierająca 1,17 ml roztworu. Strzykawka wykonana jest z polimeru cykloolefinowego i wyposażona w korek (chlorobutyłowy) oraz formowaną igłę ze stali nierdzewnej i osłonę igły z elastomeru (gumy syntetycznej).

Opakowanie zawiera 2 ampułko-strzykawki.

Wielopak zawierający 6 (3 opakowania po 2) ampułko-strzykawk.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem roztwór należy sprawdzić wizualnie pod kątem obecności cząsteczek stałych i przebarwienia. Leku EVENTITY nie należy używać, jeżeli roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera cząsteczki stałe.

Przed podaniem podskórnym należy romosozumab pozostawić w temperaturze pokojowej przez co najmniej 30 minut przed jego wstrzyknięciem. Dzięki temu podanie będzie bardziej komfortowe. Nie należy go ogrzewać w żaden inny sposób.

Nie wstrząsać.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche, 60
B-1070 Bruxelles
Belgia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/19/1411/001
EU/1/19/1411/002
EU/1/19/1411/003
EU/1/19/1411/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 grudnia 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.