

1. LÆGEMIDLETS NAVN

EVENTITY 105 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
EVENTITY 105 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

EVENTITY 105 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

Hver fyldt pen indeholder 105 mg romosozumab i 1,17 ml opløsning (90 mg/ml).

EVENTITY 105 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

Hver fyldt sprøjte indeholder 105 mg romosozumab i 1,17 ml opløsning (90 mg/ml).

Romosozumab er et humaniseret monoklonalt IgG2-antistof fremstillet ved brug af rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller hos kinesiske hamstre (CHO).

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver fyldt pen og hver fyldt sprøjte indeholder 0,07 mg polysorbat 20.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektion)

Klar til opaliserende, farveløs til lysegul opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

EVENTITY er indiceret til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder med høj risiko for fraktur (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i behandling af osteoporose.

Dosering

Den anbefalede dosis er 210 mg romosozumab (administreret som to subkutane injektioner hver med 105 mg) en gang om måneden i 12 måneder.

Patienterne skal have passende tilskud med calcium og D-vitamin inden og under behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Patienter i behandling med EVENITY skal have udleveret indlægssedlen og patientinformationskortet med vigtige sikkerhedsinformationer.

Efter afsluttet behandling med romosozumab anbefales overgang til antiresorptiv behandling for at forlænge fordelen opnået med romosozumab ud over 12 måneder.

Glemte doser

Hvis en dosis af romosozumab glemmes, skal den administreres, så snart det er muligt. Herefter bør den næste dosis af romosozumab ikke gives før tidligst en måned efter den sidste dosis.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se også pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Serumcalcium bør overvåges hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller patienter, som får dialysebehandling (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført kliniske studier til evaluering af påvirkningen af nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Romosozumabs sikkerhed og virkning hos pædiatriske patienter (i alderen < 18 år) er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Subkutan anvendelse

For at administrere dosen på 210 mg skal der gives 2 subkutane injektioner af romosozumab i maven, låret eller overarmen. Den anden injektion skal gives umiddelbart efter den første, men på et andet injektionssted.

Administrationen skal foretages af en person, som er blevet undervist i injektionsteknikker.

For instruktioner om håndtering og bortskaffelse af lægemidlet, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 (se pkt. 4.4)
- Hypocalcæmi (se pkt. 4.4)
- Tilfælde af myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen (se pkt. 4.4)

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Myokardieinfarkt eller apopleksi

En stigning i alvorlige kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt og apopleksi) er blevet observeret i randomiserede kontrollerede studier med patienter, som er blevet behandlet med romosozumab, sammenlignet med kontrolpersoner (se pkt. 4.8).

Romosozumab er kontraindiceret hos patienter med myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen (se pkt. 4.3).

Når det skal afgøres, om romosozumab skal anvendes hos den enkelte patient, skal hendes risiko for fraktur i det følgende år samt hendes kardiovaskulære risikofaktorer (f.eks. kendt kardiovaskulær sygdom, hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning, svært nedsat nyrefunktion, alder) overvejes. Romosozumab bør kun anvendes, hvis den ordinerende læge og patienten er enige om, at fordelene opvejer risikoen. Hvis en patient får myokardieinfarkt eller apopleksi under behandlingen, skal behandling med romosozumab seponeres.

Hypocalcæmi

Forbigående hypocalcæmi er blevet observeret hos patienter, som får romosozumab. Hypocalcæmi bør korrigeres inden initiering af behandlingen med romosozumab, og patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på hypocalcæmi. Hvis en patient får symptomer, som tyder på hypocalcæmi, under behandlingen (se pkt. 4.8), skal calciumniveauet måles. Patienterne skal have passende tilskud med calcium og D-vitamin (se pkt. 4.3 og 4.8).

Patienter med svært nedsat nyrefunktion (estimeret glomerulær filtrationshastighed [eGFR] på 15 til 29 ml/min/1,73 m²) eller patienter, som får dialysebehandling, har større risiko for at udvikle hypocalcæmi, og sikkerhedsdata for disse patienter er begrænset. Calciumniveauer skal overvåges hos disse patienter.

Overfølsomhed

Klinisk signifikante overfølsomhedsreaktioner, inklusive angioødem, erythema multiforme og urticaria forekom hos romosozumabgruppen i kliniske studier. Hvis der forekommer en anafylaktisk eller anden klinisk signifikant allergisk reaktion, skal passende behandling indledes og brug af romosozumab seponeres (se pkt. 4.3 og 4.8).

Osteonekrose af kæben

Der er blevet rapporteret sjældne tilfælde af osteonekrose af kæben hos patienter, som får romosozumab. De følgende risikofaktorer skal tages i betragtning ved evaluering af en patients risiko for at udvikle osteonekrose af kæben:

- styrken af det lægemiddel, som hæmmer knogleresorption (risikoen stiger med stoffets antiresorptive potensitet), og kumuleret dosis af knogleresorptionsbehandling.
- kræft, komorbide lidelser (f.eks. anæmi, koagulopati, infektion), rygning.
- samtidige behandlinger: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenesehæmmere, strålebehandling af hoved og hals.
- dårlig mundhygiejne, paradentose, dårligt tilpassede tandproteser, anamnese med tandsygdom, invasive tandprocedurer f.eks. tandudtrækning.

Alle patienter bør opfordres til at opretholde en god mundhygiejne, gå til regelmæssige tandeftersyn og til straks at indberette eventuelle orale symptomer, som f.eks. tandmobilitet, smerter eller hævelse, vedvarende sår eller sekretion under behandling med romosozumab.

Patienter, som udvikler eller formodes at have osteonekrose af kæben under behandling med romosozumab, bør behandles af en tandlæge eller tandkirurg med erfaring i osteonekrose af kæben. Midlertidig seponering af behandlingen med romosozumab bør overvejes, indtil tilstanden er afhjulpet, og bidragende risikofaktorer så vidt muligt er mindsket.

Atypiske femurfrakturer

Der er blevet rapporteret sjældne tilfælde af atypiske lavenergi- eller lavtraumefrakturer i femurskafet, hvilket kan forekomme spontant, hos patienter, der får behandling med romosozumab. Det bør overvejes, om en patient, som får nye eller usædvanlige smerter i lår, hofte eller lyske, kan have en atypisk fraktur og patienten bør evalueres for at udelukke en ufuldstændig femurfraktur. En patient, som har en atypisk femurfraktur, bør også evalueres for tegn og symptomer på en fraktur i det modsatte ben. Afbrydelse af behandling med romosozumab bør overvejes baseret på en individuel benefit/risk-vurdering.

Hjælpemidler

Dette lægemiddel indeholder 0,070 mg polysorbat 20 i hver fyldt pen og hver fyldt sprøjte. Polysorbater kan forårsage allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med romosozumab. Der forventes ingen farmakokinetiske lægemiddelinteraktioner med romosozumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Romosozumab er ikke indiceret til fertile kvinder eller gravide kvinder. Der er ingen data fra brug af romosozumab hos gravide kvinder. Der blev observeret en lav forekomst af skeletale misdannelser (inklusive syndaktyli og polydaktyli) i et enkelt studie med romosozumab hos rotter (se pkt. 5.3). Risikoen for misdannelser i udviklingen af fingre og tæer hos humane fostre som følge af eksponering for romosozumab i det første trimester er lav, da dette er en periode, hvor placentar overførsel af immunoglobuliner er begrænset.

Amning

Romosozumab er ikke indiceret til ammende kvinder.

Der er ingen tilgængelige data vedrørende udskillelse af romosozumab i human mælk. Humane IgG'er udskilles i modermælken i de første dage efter fødslen og falder til lave koncentrationer hurtigt derefter. Derfor kan en risiko for det diende spædbarn ikke udelukkes i denne korte periode.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af romosozumab på fertilitet hos mennesker. Dyreforsøg med hun- og hanrotter viste ingen påvirkning af endepunkter for fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Romosozumab påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var nasopharyngitis (13,6 %) og artralgi (12,4 %). Overfølsomhedsrelaterede reaktioner forekom hos 6,7 % af patienterne, som blev behandlet med romosozumab. Indberetning af tilfælde af hypocalcæmi var ikke almindeligt (0,4 % af patienterne, som blev behandlet med romosozumab). En stigning i alvorlige kardiovaskulære hændelser (myokardieinfarkt og apopleksi) er blevet observeret i randomiserede kontrollerede studier hos patienter, som er blevet behandlet med romosozumab, sammenlignet med kontrolpersoner (se pkt. 4.4 og nedenstående oplysninger).

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er klassificeret i henhold til følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$). Inden for hver hyppighedsgruppe og systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

MedDRA-systemorganklasse	Bivirkning	Hyppighed
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Nasopharyngitis Sinusitis	Meget almindelig Almindelig
<i>Immunsystemet</i>	Overfølsomhed ^a Udslæt Dermatitis Urticaria Angioødem Erythema multiforme	Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Sjælden Sjælden
<i>Metabolisme og ernæring</i>	Hypocalcæmi ^b	Ikke almindelig
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine Apopleksi ^c	Almindelig Ikke almindelig
<i>Øjne</i>	Katarakt	Ikke almindelig
<i>Hjerte</i>	Myokardieinfarkt ^c	Ikke almindelig
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>	Artralgi Nakkesmerter Muskelspasmer	Meget almindelig Almindelig Almindelig
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	Reaktioner på injektionsstedet ^d	Almindelig

a. Se pkt. 4.3 og 4.4.

b. Defineret som albumin-justeret serumcalcium, som var under den nedre normalgrænse. Se pkt. 4.3 og 4.4.

c. Se afsnittet "Myokardieinfarkt og apopleksi" nedenfor.

d. De hyppigste reaktioner på injektionsstedet var smerte og erytem.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Immunogenicitet

Hos postmenopausale kvinder doseret med romosozumab en gang om måneden var forekomsten af anti-romosozumab antistoffer 18,6 % (1.162 ud af 6.244) for bindende antistoffer og 0,9 % (58 ud af 6.244) for neutraliserende antistoffer. Den tidligste debut af anti-romosozumab antistoffer var 3 måneder efter første dosering. De fleste antistofreaktioner var forbigående.

Tilstedeværelsen af anti-romosozumab bindende antistoffer reducerede eksponering for romosozumab med op til 25 %. Der blev ikke observeret påvirkning af virkningen af romosozumab ved tilstedeværelse af anti-romosozumab antistoffer. Begrænsede sikkerhedsdata viser, at forekomsten af reaktioner på injektionsstedet var numerisk højere hos kvindelige patienter med neutraliserende antistoffer.

Myokardieinfarkt, apopleksi og mortalitet

I det aktivt kontrollerede studie med romosozumab til behandling af svær osteoporose hos postmenopausale kvinder i løbet af en 12-måneders dobbeltblindet behandlingsfase, fik 16 kvinder (0,8 %) myokardieinfarkt i romosozumabarmen *versus* 5 kvinder (0,2 %) i alendronatarmen, og 13 kvinder (0,6 %) fik apopleksi i romosozumabarmen *versus* 7 kvinder (0,3 %) i alendronatarmen. Disse hændelser forekom hos patienter med og uden myokardieinfarkt eller apopleksi i anamnesen. Kardiovaskulær død forekom hos 17 kvinder (0,8 %) i romosozumabarmen og 12 (0,6 %) kvinder i alendronatarmen. Antallet af kvinder med større kardielle bivirkninger (MACE = positivt adjudikeret kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi) var 41 (2,0 %) i romosozumabarmen og 22 (1,1 %) i alendronatarmen, hvilket giver et risikoforhold på 1,87 (95 % konfidensinterval [1,11; 3,14]) for romosozumab sammenlignet med alendronat. Død uanset årsag forekom hos 30 kvinder (1,5 %) i romosozumabarmen og 22 (1,1 %) kvinder i alendronatarmen.

I det placebokontrollerede studie med romosozumab til behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder (herunder kvinder med svær og mindre svær osteoporose) i løbet af den 12-måneders dobbeltblindede behandlingsfase var der ingen forskel i positivt adjudikeret MACE, 30 (0,8 %) forekom i

romosozumabarmen og 29 (0,8 %) i placeboarmen. Død uanset årsag forekom hos 29 kvinder (0,8 %) i romosozumabarmen og 24 (0,7 %) kvinder i placeboarmen.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Der er ingen kendt antidot mod romosozumab eller en specifik behandling for overdosering. I tilfælde af overdosering anbefales det, at patienterne overvåges nøje og passende behandling gives.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af knoglesygdomme, lægemidler med virkning på knoglestruktur og mineralisering, ATC-kode: M05BX06.

Virkningsmekanisme

Romosozumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG2), som binder og hæmmer sclerostin, hvorigennem det fremmer knogledannelse på grund af aktiveringen af knoglebeklædende celler, der øger osteoblasternes produktion af knoglematrix og rekrutteringen af osteoprogenitorceller. Endvidere resulterer romosozumab i ændringer i osteoklast-mediatorers ekspression, hvorved knogleresorption reduceres. Sammen resulterer denne dobbelteffekt med øget knogledannelse og reduceret knogleresorption i hurtige stigninger i trabekulær og kortikal knoglemasse, forbedringer i knoglestruktur og -styrke.

Farmakodynamisk virkning

Hos postmenopausale kvinder med osteoporose øgede romosozumab markøren for knogledannelse prokollagen type 1 N-terminal propeptid (P1NP) tidligt i behandlingen med en maksimal stigning på cirka 145 % i forhold til placebo 2 uger efter initiering af behandling efterfulgt af en tilbagevenden til placebo-niveauer efter 9 måneder og en nedgang til cirka 15 % under placebo efter 12 måneder. Romosozumab reducerede markøren for knogleresorption type-1 kollagen C-telo-peptid (CTX) med en maksimal reduktion på cirka 55 % i forhold til placebo 2 uger efter initiering af behandling. CTX-niveauer forblev under placebo og var cirka 25 % under placebo efter 12 måneder.

Efter seponering af behandling med romosozumab hos postmenopausale kvinder med osteoporose, returnerede P1NP-niveauer til *baseline* inden for 12 måneder; CTX steg til over *baseline*-niveauer inden for 3 måneder og returnerede i retning af *baseline*-niveauer efter 12 måneder, hvilket viste reversibilitet af

effekt. Efter genbehandling med romosozumab (hos et begrænset antal patienter) efter 12 måneders behandling med placebo, svarede niveauerne af stigningen i PINP og reduktionen i CTX med romosozumab til dem, som blev observeret under den indledende behandling.

Virkning i kliniske studier

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder

Virkning og sikkerhed af romosozumab blev vurderet i to pivotale studier, et alendronatkontrolleret studie (ARCH) og et placebokontrolleret studie (FRAME).

Studie 20110142 (ARCH)

Virkningen og sikkerheden af romosozumab ved behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder blev evalueret i et multicenter, multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet, alendronatkontrolleret, superioritetsstudie med 4.093 postmenopausale kvinder i alderen 55 til 90 år (gennemsnitsalder på 74,3 år) med tidligere frakturer relateret til knogleskørhed.

Inkluderede kvinder havde enten en T-score for knoglemineraltæthed (bone mineral density, BMD) i total hofte eller femurhals på $\leq -2,50$, og enten mindst 1 moderat eller svær vertebral fraktur; eller mindst 2 lette vertebrale frakturer; eller en BMD T-score i total hofte eller femurhals på $\leq -2,00$, og enten mindst 2 moderate eller svære vertebrale frakturer; eller en proksimal femurfraktur, der forekom inden for 3 til 24 måneder inden randomisering.

De gennemsnitlige BMD T-scorer ved *baseline* for lændehviler, total hofte og femurhals var henholdsvis -2,96, -2,80 og -2,90, 96,1 % af kvinderne havde en vertebral fraktur ved *baseline*, og 99,0 % af kvinderne havde tidligere haft en osteoporotisk fraktur. Kvinderne blev randomiseret (1:1) til at få enten subkutane injektioner af romosozumab en gang om måneden eller peroral alendronat en gang om ugen på blindet vis i 12 måneder. Efter den dobbeltblindede studieperiode på 12 måneder overgik kvinderne i begge behandlingsarme til alendronat, mens de forblev blindede over for deres indledningsvis behandling. Den primære analyse blev foretaget, efter alle kvinderne havde fuldført studiebesøget ved 24. måned og hændelser af klinisk fraktur var bekræftet for mindst 330 kvinder, og de forekom efter en gennemsnitlig opfølgningstid på cirka 33 måneder i studiet. Kvinderne fik dagligt tilskud af calcium og D-vitamin.

De primære virkningsendepunkter var forekomsten af ny vertebral fraktur til og med måned 24 og forekomsten af klinisk fraktur (ikke-vertebral fraktur og klinisk vertebral fraktur) ved primær analyse.

Virkning på nye vertebrale frakturer, kliniske frakturer, ikke-vertebrale frakturer, hoftefrakturer og større osteoporotiske frakturer

Som vist i tabel 1 reducerede romosozumab forekomsten af ny vertebral fraktur til og med måned 24 (justeret p-værdi $< 0,001$) og forekomsten af klinisk fraktur ved primær analyse (justeret p-værdi $< 0,001$) såvel som forekomsten af ikke-vertebrale frakturer ved primær analyse (justeret p-værdi = 0,040) *versus* behandling med alendronat alene. Tabel 1 viser også risikoreduktion af ikke-vertebrale frakturer, hoftefrakturer og større osteoporotiske frakturer gennem primær analyse efter 12 og 24 måneder.

Tabel 1. Virkningen af romosozumab på forekomsten og risikoen for nye vertebrale frakturer, kliniske frakturer, ikke-vertebrale frakturer, hoftefrakturer og større osteoporotiske frakturer hos postmenopausale kvinder med osteoporose

	Andelen af kvinder med fraktur		Absolut risikoreduktion (%) (95 % KI)	Relativ risikoreduktion (%) (95 % KI)
	Alendronat/ Alendronat (%)	Romosozumab/ Alendronat (%)		
Ny vertebral				
Til og med måned 12	85/1.703 (5,0)	55/1.696 (3,2)	1,84 (0,51; 3,17)	36 (11; 54)
Til og med måned 24 ^a	147/1.834 (8,0)	74/1.825 (4,1)	4,03 (2,50; 5,57)	50 (34; 62)
Klinisk ^b				
Til og med måned 12	110/2.047 (5,4)	79/2.046 (3,9)	1,8 (0,5; 3,1)	28 (4; 46)
Primær analyse (gennemsnitlig opfølgning ca. 33 måneder)	266/2.047 (13,0)	198/2.046 (9,7)	IR ^c	27 (12; 39)
Ikke-vertebral				
Til og med måned 12	95/2.047 (4,6)	70/2.046 (3,4)	1,4 (0,1; 2,6)	26 (-1; 46)
Primær analyse (gennemsnitlig opfølgning ca. 33 måneder)	217/2.047 (10,6)	178/2.046 (8,7)	IR ^c	19 (1; 34)
Hofte				
Til og med måned 12	22/2.047 (1,1)	14/2.046 (0,7)	0,3 (-0,3; 0,9)	36 (-26; 67)
Primær analyse (gennemsnitlig opfølgning ca. 33 måneder)	66/2.047 (3,2)	41/2.046 (2,0)	IR ^c	38 (8; 58)
Større osteoporotisk ^d				
Til og med måned 12	85/2.047 (4,2)	61/2.046 (3,0)	1,4 (0,3; 2,5)	28 (-1; 48)
Primær analyse (gennemsnitlig opfølgning ca. 33 måneder)	209/2.047 (10,2)	146/2.046 (7,1)	IR ^c	32 (16; 45)

^a Absolut risikoreduktion og relativ risikoreduktion baseret på Mantel-Haenszel-metoden justeret for aldersstrata, BMD T-score i hofte ved *baseline* ($\leq -2,5$; $> -2,5$), og tilstedeværelse af svær vertebral fraktur ved *baseline*. Sammenligninger af behandling er baseret på en justeret logistisk regressionsmodel.

^b Kliniske frakturer inkluderer alle symptomatiske frakturer, inklusive ikke-vertebrale og smertefulde vertebrale frakturer. Sammenligninger af behandling er baseret på Cox proportional hazards-modellen.

- ^c IR: ikke tilgængelig, da deltagere har forskellig eksponering ved primær analyse.
^d Større osteoporotiske frakturer inkluderer hofte, underarm, humerus og klinisk vertebral.

Virkning på knoglemineraltæthed (bone mineral density, BMD)

Hos postmenopausale kvinder med osteoporose øgede romosozumab, givet i 12 måneder efterfulgt af alendronat i 12 måneder, BMD sammenlignet med alendronat alene efter 12 og 24 måneder (p-værdi < 0,001) (se tabel 2).

Efter 12 måneders behandling øgede romosozumab BMD i lændehviler i forhold til *baseline* hos 98 % af postmenopausale kvinder.

Tabel 2. Gennemsnitlig procentvis ændring i BMD i forhold til *baseline* til og med måned 12 og måned 24 hos postmenopausale kvinder med osteoporose

	Alendronat/Alendronat Gennemsnit (95 % KI) N = 2.047^a	Romosozumab/Alendronat Gennemsnit (95 % KI) N = 2.046^a	Behandlingsforskel fra alendronat-til- alendronat
<i>Efter 12 måneder</i>			
Lændehviler	5,0 (4,8; 5,2)	12,4 (12,1; 12,7)	7,4 ^b (7,0; 7,8)
Total hofte	2,9 (2,7; 3,1)	5,8 (5,6; 6,1)	2,9 ^b (2,7; 3,2)
Femurhals	2,0 (1,8; 2,2)	4,9 (4,6; 5,1)	2,8 ^b (2,5; 3,2)
<i>Efter 24 måneder</i>			
Lændehviler	7,2 (6,9; 7,5)	14,0 (13,6; 14,4)	6,8 ^b (6,4; 7,3)
Total hofte	3,5 (3,3; 3,7)	6,7 (6,4; 6,9)	3,2 ^b (2,9; 3,6)
Femurhals	2,5 (2,3; 2,8)	5,7 (5,4; 6,0)	3,2 ^b (2,8; 3,5)

Gennemsnit og konfidensintervaller er baseret på patienter med tilgængelige data. Baseret på en ANCOVA-model blev manglende værdier for BMD ved *baseline* og procentvis ændring i BMD fra *baseline* ved måned 12 og måned 24 imputeret i henhold til en kontrolbaseret beregning.

^a Antal kvinder randomiseret

^b p-værdi < 0,001

Den signifikante forskel i BMD opnået i de første 12 måneder, blev opretholdt til og med måned 36 efter overgang til/fortsættelse af behandling med alendronat. Behandlingsforskelle blev observeret efter 6 måneder i lændehviler, total hofte og femurhals.

Studie 20070337 (FRAME)

Virkningen og sikkerheden af romosozumab ved behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder blev evalueret i et multicenter, multinationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie med 7.180 postmenopausale kvinder i alderen 55 til 90 år (gennemsnitsalder på 70,9 år). 40,8 % af de inkluderede kvinder havde svær osteoporose med en tidligere fraktur ved *baseline*.

De koprime effektendepunkter var forekomst af nye vertebrale frakturer til og med måned 12 og til og med måned 24.

Romosozumab reducerede forekomsten af nye vertebrale frakturer til og med måned 12 (absolut risikoreduktion: 1,3 % [95 % KI: 0,79; 1,80], relativ risikoreduktion: 73 % [95 % KI: 53; 84], justeret p-værdi < 0,001) og efter overgang til denosumab til og med måned 24 (absolut risikoreduktion: 1,89 % [95 % KI: 1,30; 2,49], relativ risikoreduktion: 75 % [95 % KI: 60; 84], justeret p-værdi < 0,001).

Kvinder, som overgår fra behandling med bisfosfonat

Studie 20080289 (STRUCTURE)

Sikkerheden og virkningen af romosozumab hos postmenopausale kvinder med svær osteoporose, som overgår fra behandling med bisfosfonat (92,7 % i teriparatidgruppen og 88,1 % i romosozumabgruppen var blevet behandlet med alendronat inden for de seneste 3 år) blev evalueret i et multicenter, randomiseret, åbent studie med 436 postmenopausale kvinder i alderen 56 til 90 år (gennemsnitsalder på 71,5 år) *versus* teriparatid.

Den primære effektvariabel var procentvis ændring i total hofte BMD i forhold til *baseline* efter 12 måneder. Romosozumab forøgede BMD signifikant i total hofte sammenlignet med teriparatid efter 12 måneder (gennemsnitlig behandlingsforskel i forhold til teriparatid: 3,4 % [95 % KI: 2,8; 4,0], *p*-værdi < 0,0001). Studiet havde ikke til formål at estimere virkningen på frakturer, men der var syv frakturer i romosozumabarmen og ni frakturer i teriparatidarmen i studiet.

Knoglehistologi og histomorfometri

I et knoglehistologi substudie blev der udtaget i alt 154 biopsiprøver fra crista iliaca hos 139 postmenopausale kvinder med osteoporose efter 2 måneder og 12 måneder (i FRAME-studiet). Kvalitative histologiske vurderinger viste normal knoglestruktur og -kvalitet på alle tidspunkter, normal lamellær knogle uden tegn på mineraliseringsdefekter, ikke-lamellær knogle, marvfibrose eller klinisk signifikant abnormitet i marven hos patienter behandlet med romosozumab.

Vurderinger af histomorfometri på biopsier efter 2 og 12 måneder viste en øgning i knogleformationsparametre og en sænkning i knogleresorptionsparametre, mens knoglevolumen og trabekulær tykkelse blev øget i romosozumabgruppen sammenlignet med placebogruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med romosozumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af osteoporose. Se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den gennemsnitlige tid til maksimal romosozumabkoncentration ($t_{\max}$) var 5 dage (interval: 2 til 7 dage). Efter en subkutan dosis på 210 mg var biotilgængeligheden 81 %.

Biotransformation

Romosozumab er et humaniseret monoklonalt antistof (IgG2) med høj affinitet og specifitet for sclerostin, og som derfor elimineres via en elimineringsvej, der hurtigt mættes (dvs. målmedieret ikke-lineær clearance, medieret ved nedbrydning af romosozumab-sclerostin-komplekset) og via en langsom ikke-specifik elimineringsvej medieret af det retikuloendoteliale system.

Elimination

Efter $C_{\max}$ aftog serumniveauet med en gennemsnitlig effektiv halveringstid på 12,8 dage. *Steady-state* blev generelt nået efter 3 måneder med mindre end dobbelt akkumulering efter dosering en gang om måneden.

Linearitet/non-linearitet

Efter subkutan administration udviser romosozumab ikke-lineær farmakokinetik som følge af binding til sclerostin. Multiple administrerede doser varierede fra 70 til 210 mg.

Nedsat nyrefunktion

Efter en dosis af romosozumab på 210 mg i et klinisk studie med 16 patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 30 ml/min.) eller nyresygdom i slutstadiet (end-stage renal disease, ESRD), som fik hæmodialyse, var gennemsnitligt $C_{\max}$ og AUC 29 % og 44 % højere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion sammenlignet med raske forsøgspersoner. Gennemsnitlig eksponering for romosozumab var tilsvarende hos patienter med ESRD, som fik hæmodialysebehandling sammenlignet med raske forsøgspersoner.

Populationsfarmakokinetisk analyse viste en stigning i eksponering for romosozumab med stigende sværhedsgrad af nedsat nyrefunktion. Baseret på en eksponering-respons-model for ændringer i BMD og sammenligning med eksponering opnået ved tolererede kliniske doser, anbefales dosisjustering dog ikke hos disse patienter. Det anbefales at overvåge for hypocalcæmi hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller hos patienter, som får dialyse (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke blevet udført kliniske studier til evaluering af påvirkningen af nedsat leverfunktion. Nedsat leverfunktion forventes ikke at påvirke farmakokinetikken af romosozumab, da leveren ikke er et vigtigt organ for metabolisme eller udskillelse af romosozumab.

Ældre

Farmakokinetikken af romosozumab var ikke påvirket af alder fra 20 år til 89 år.

Legemsvægt

Eksponering for romosozumab aftog med stigende legemsvægt. Denne reduktion havde dog minimal effekt på forøgelse af BMD i lændehviler baseret på eksponering-responsanalyse og er ikke klinisk betydningsfuld. Baseret på en farmakokinetisk populationsanalyse er den forventede *steady-state* AUC middelværdi for en patient, som vejer henholdsvis 61 kg og 114 kg, 558 µg.dag/ml og 276 µg.dag/ml efter en månedlig subkutan dosis på 210 mg romosozumab.

Etnicitet og køn

Justering af dosis er ikke nødvendig baseret for nogen patientkarakteristika. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse havde køn og race (japansk *versus* ikke-japansk) ingen klinisk betydningsfuld effekt på farmakokinetikken af romosozumab (< 20 % ændring i eksponering ved *steady-state*).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, karcinogenicitet eller studier af knoglesikkerhed.

I et karcinogenicitetsstudie blev doser på op til 50 mg/kg/uge administreret via subkutan injektion til Sprague-Dawley han- og hunrotter fra 8 ugers alderen i op til 98 uger. Disse doser resulterede i systemisk eksponering, som var op til 19 gange højere end den systemiske eksponering observeret hos mennesker efter en månedlig subkutan dosis af romosozumab på 210 mg (baseret på sammenligninger af AUC). Romosozumab forårsagede en dosisafhængig stigning i knoglemasse med makroskopisk fortykkelse af knogler ved alle doser. Der var ingen effekt af romosozumab på dødelighed eller tumorforekomst hos han- eller hunrotter.

Forsøg med han- og hunrotter viste ingen romosozumabrelaterede effekter på parring, fertilitet eller vurderinger af hannens reproduktivitet (sædparametre eller organvægt), og der var ingen effekt på østralcyklus eller ovarie- eller uterine parametre ved eksponeringer på omkring 54 gange den kliniske eksponering.

Skeletale misdannelser, inklusive syndaktyli og polydaktyli, blev observeret ved en lav forekomst hos 1 ud af 75 kuld ved doser på omkring 30 gange den kliniske dosis efter administration af romosozumab til rotter under organogeneseperioden. Der var ingen negative virkninger på postnatal vækst og udvikling.

Der er en formodning om, at sclerostin spiller en rolle i dannelsen af fingre og tæer, men da dannelsen af fingre og tæer hos mennesker sker i det første trimester, hvor den placentale overførsel af immunoglobuliner er begrænset, er risikoen for lignende fund hos mennesker lav (se pkt. 4.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Calciumacetat
Iseddikesyre
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Saccharose
Polysorbat 20
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter EVENITY er taget ud af køleskabet til brug, må det ikke lægges tilbage i køleskabet, men det kan opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 30 dage i den originale beholder. Hvis lægemidlet ikke anvendes inden for denne periode, skal produktet bortskaffes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C). Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte sprøjte eller den fyldte pen i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

EVENITY 105 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

En håndholdt, mekanisk injektionsanordning til engangsbrug formonteret med en fyldt sprøjte, som indeholder 1,17 ml opløsning. Sprøjten inde i pennen er lavet af cyklisk olefin-polymerplastik med en prop (chlorbutyl) og indstøbt kanyler af rustfrit stål med en kanylehætte af elastomer (syntetisk gummi).

Pakningsstørrelse med 2 fyldte penne.

Multipakning med 6 (3 pakninger a 2) fyldte penne.

EVENITY 105 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte

En fyldt sprøjte til engangsbrug, som indeholder 1,17 ml opløsning. Sprøjten er lavet af cyklisk olefin-polymerplastik med en prop (chlorbutyl) og indstøbt kanyler af rustfrit stål med en kanylehætte af elastomer (syntetisk gummi).

Pakningsstørrelse med 2 fyldte sprøjter.

Multipakning med 6 (3 pakninger a 2) fyldte sprøjter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Opløsningen skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning forud for administration. EVENITY må ikke anvendes, hvis opløsningen er misfarvet, grumset eller indeholder partikler.

Inden subkutan administration bør romosozumab opbevares ved stuetemperatur i mindst 30 minutter inden injektion. Det vil hjælpe med at gøre injektionen mere behagelig. Den må ikke opvarmes på nogen anden måde.

Må ikke omrystes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 9. december 2019

Dato for seneste fornyelse: 22. august 2024

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

22. august 2024

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside
<http://www.ema.europa.eu>