

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EVENTITY 105 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
EVENTITY 105 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

EVENTITY 105 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

Varje förfylld injektionspenna innehåller 105 mg romosozumab i 1,17 ml lösning (90 mg/ml).

EVENTITY 105 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Varje förfylld spruta innehåller 105 mg romosozumab i 1,17 ml lösning (90 mg/ml).

Romosozumab är en humaniserad IgG2 monoklonal antikropp som produceras med rekombinant DNA-teknologi i äggstocksceller från kinesisk hamster (Chinese Hamster Ovary, CHO).

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje förfylld injektionspenna och varje förfylld spruta innehåller 0,07 mg polysorbat 20.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning (injektion)

Klar till opaliserande, färglös till ljusgul lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

EVENTITY är indicerat för behandling av svår osteoporos hos postmenopausala kvinnor med hög risk för fraktur (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen ska sättas in och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av osteoporosbehandling.

Dosering

Rekommenderad dos är 210 mg romosozumab (administreras som två subkutana injektioner på 105 mg vardera) en gång per månad i 12 månader.

Patienter ska ges adekvat tillskott med kalcium och D-vitamin innan och under behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Patienter som behandlas med EVENTITY ska förses med bipacksedeln och patientkortet.

Efter slutförd behandling med romosozumab rekommenderas övergång till antiresorptiv behandling för att förlänga effekten som erhållits med romosozumab utöver 12 månader.

Uteblivna doser

Om en dos med romosozumab uteblir ska den ges så snart som det är möjligt. Nästa dos ska inte ges tidigare än en månad efter den senaste dosen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering är nödvändig för äldre patienter (se även avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Serumkalций ska övervakas hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller som får dialys (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska prövningar har genomförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för romosozumab hos pediatrika patienter (i åldern < 18 år) har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Subkutan användning

En dos om 210 mg romosozumab ska administreras som 2 subkutana injektioner i buken, låret eller överarmen. Den andra injektionen ska ges direkt efter den första, men på ett annat injektionsställe.

Administrering ska utföras av en person som utbildats i injektionsteknik.

Anvisningar om hantering och kassering av läkemedlet finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 (se avsnitt 4.4)
- Hypokalcemi (se avsnitt 4.4)
- Tidigare hjärtinfarkt eller stroke (se avsnitt 4.4).

4.4 Varningar och försiktighet

Hjärtinfarkt och stroke

I randomiserade kontrollerade studier har en ökad förekomst av allvarliga kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt och stroke) observerats hos patienter som behandlas med romosozumab jämfört med kontrollpatienter (se avsnitt 4.8).

Romosozumab är kontraindicerat hos patienter med tidigare hjärtinfarkt eller stroke (se avsnitt 4.3).

När man avgör om romosozumab ska användas för en viss patient ska man beakta risken för fraktur under nästa år och den kardiovaskulära risken baserat på riskfaktorer (t.ex. befintlig kardiovaskulär sjukdom, hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning, svårt nedsatt njurfunktion, ålder). Romosozumab ska endast användas om förskrivaren och patienten är överens om att fördelarna överväger riskerna. Om en patient får en hjärtinfarkt eller stroke under behandlingen, ska behandlingen med romosozumab sättas ut.

Hypokalcemi

Övergående hypokalcemi har observerats hos patienter som får romosozumab. Hypokalcemi ska korrigeras innan behandling med romosozumab påbörjas och patienter ska övervakas för tecken och symtom på hypokalcemi. Om en patient uppvisar misstänkta symtom på hypokalcemi under behandling (se avsnitt 4.8) ska kalciumnivåer mätas. Patienter ska få adekvat tillskott med kalcium och D-vitamin (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Patienter med svårt nedsatt njurfunktion (uppskattad glomerulär filtrationshastighet, eGFR, 15 till 29 ml/min/1,73 m²) eller som får dialys löper högre risk att utveckla hypokalcemi. Säkerhetsdata för dessa patienter är begränsade och kalciumnivåer ska övervakas.

Överkänslighet

Kliniskt signifikanta överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem, erythema multiforme och urtikaria inträffade i romosozumabgruppen i kliniska prövningar. Om sådan reaktion uppstår, ska lämplig behandling påbörjas och romosozumab sättas ut (se avsnitt 4.3 och 4.8).

Osteonekros i käken

Osteonekros i käken (Osteonecrosis of the jaw, ONJ) har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som får romosozumab. Följande riskfaktorer ska övervägas när man utvärderar en patients risk för att utveckla ONJ:

- läkemedlets förmåga att hämma benresorption (risken ökar med läkemedlets antiresorptiva förmåga) och kumulativ dos av antiresorptiv behandling
- cancer, samtida sjukdomstillstånd (t.ex. anemi, koagulopatier, infektion), rökning
- samtida behandlingar: kortikosteroider, kemoterapi, angiogeneshämmare, strålbehandling av huvud och hals
- dålig munhygien, parodontal sjukdom, tandproteser med dålig passform, tidigare tandsjukdom, invasiva tandingrepp t.ex. tandutdragningar.

Alla patienter ska uppmuntras att upprätthålla en god munhygien, gå på regelbundna kontroller hos tandläkaren och omedelbart rapportera orala symtom som t.ex. lösa tänder, smärta, svullnad eller sår som inte läker eller sekretion under behandling med romosozumab.

Patienter som misstänks ha eller håller på att utveckla ONJ under tiden de får romosozumab ska erhålla vård av en tandläkare eller tandkirurg med specialistkunskap om ONJ. Avbrytande av behandling med romosozumab ska övervägas tills tillståndet återgår till det normala och bidragande riskfaktorer begränsats så mycket som möjligt.

Atypiska lårbensfrakturer

Atypiska lågenergi- eller lågtraumafrakturer i lårbensskافتet, som kan uppträda spontant, har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som får romosozumab. Alla patienter med nyttillkommen eller ovanlig smärta i låret, höften eller lumsken ska misstänkas ha en atypisk fraktur och undersökas för att utesluta en partiell lårbensfraktur. Hos patienter med en atypisk lårbensfraktur ska även andra lårbenet undersökas för symtom och tecken på fraktur. Avbrytande av behandling med romosozumab ska övervägas utgående från en individuell bedömning av läkemedlets nytta-risk-förhållande.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller 0,070 mg polysorbat 20 per förfylld injektionspenna och förfylld spruta. Polysorbater kan orsaka allergiska reaktioner.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med romosozumab. Inga farmakokinetiska läkemedelsinteraktioner förväntas med romosozumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Romosozumab är inte indicerat för användning hos fertila eller gravida kvinnor. Det finns inga data från användning av romosozumab hos gravida kvinnor. En låg incidens av skelettmissbildningar (inklusive syndaktyli och polydaktyli) observerades i en studie där romosozumab gavs till råttor (se avsnitt 5.3). Hos människa är risken för liknande missbildningar efter romosozumab-exponering låg på grund av att fostrets fingrar bildas under den första trimestern, en period när överföring av immunglobuliner från moderkakan är begränsad.

Amning

Romosozumab är inte indicerat för användning hos ammande kvinnor.

Det finns inga tillgängliga data om utsöndring av romosozumab i bröstmjölks. Det är känt att humana IgG-antikroppar utsöndras i bröstmjölks under de första dagarna efter födsel, vilket sjunker till låga koncentrationer strax därefter. En risk för det ammade spädbarnet kan därmed inte uteslutas under denna korta period.

Fertilitet

Det finns inga tillgängliga data om effekten av romosozumab på fertilitet hos människa. Djurstudier på hon- och hanråttor visade ingen påverkan avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var nasofaryngit (13,6 %) och artralgi (12,4 %). Överkänslighetsrelaterade reaktioner förekom hos 6,7 % av patienter som behandlades med romosozumab. Hypokalcemi rapporterades i mindre vanliga fall (0,4 % av patienter som behandlades med romosozumab). I randomiserade kontrollerade studier observerades en ökning av allvarliga kardiovaskulära händelser (hjärtinfarkt och stroke) hos patienter som behandlades med romosozumab jämfört med kontrollpatienter (se avsnitt 4.4 och informationen nedan).

Lista över biverkningar i tabellform

Följande definitioner har använts för klassificering av biverkningarna: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$). Inom varje frekvenskategori och organsystem presenteras biverkningar enligt fallande svårighetsgrad.

MedDRA-klassificering av organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
<i>Infektioner och infestationer</i>	Nasofaryngit Bihåleinflammation	Mycket vanliga Vanliga
<i>Immunsystemet</i>	Överkänslighet ^a Utslag Dermatit Urtikaria Angioödem Erythema multiforme	Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta Sällsynta
<i>Metabolism och nutrition</i>	Hypokalcemi ^b	Mindre vanliga
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk Stroke ^c	Vanliga Mindre vanliga
<i>Ögon</i>	Katarakt	Mindre vanliga
<i>Hjärtat</i>	Hjärtinfarkt ^c	Mindre vanliga
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>	Artralgi Nacksmärta Muskelspasmer	Mycket vanliga Vanliga Vanliga
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	Reaktioner på injektionsstället ^d	Vanliga

a. Se avsnitt 4.3 och 4.4.

b. Definierat som albuminjusterat serumkalcium under den lägre gränsen för normalvärde. Se avsnitt 4.3 och 4.4.

c. Se avsnitt "Hjärtinfarkt och stroke" nedan

d. De vanligast förekommande reaktionerna på injektionsstället var smärta och erytem.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Immunogenicitet

Hos postmenopausala kvinnor som fick månatlig dos med romosozumab var incidensen för anti-romosozumab antikroppar 18,6 % (1162 av 6244) för bindande antikroppar och 0,9 % (58 av 6244) för neutraliserande antikroppar. Den tidigaste förekomsten av anti-romosozumab antikroppar var 3 månader efter den första doseringen. Majoriteten av antikroppsresponser var övergående. Förekomsten av anti-romosozumab bindande antikroppar minskade exponeringen för romosozumab med upp till 25 %. Ingen påverkan på effekt för romosozumab observerades i närvaro av anti-romosozumab antikroppar. Begränsade säkerhetsdata visar att incidensen av reaktioner vid injektionsstället var numeriskt högre hos kvinnliga patienter med neutraliserande antikroppar.

Hjärtinfarkt, stroke och mortalitet

Under den 12 månader långa behandlingsfasen i den aktivt kontrollerade prövningen av romosozumab för behandling av svår osteoporos hos postmenopausala kvinnor fick 16 kvinnor (0,8 %) en hjärtinfarkt i romosozumabgruppen jämfört med 5 kvinnor (0,2 %) i alendronatgruppen. Totalt 13 kvinnor (0,6 %) fick stroke i romosozumabgruppen jämfört med 7 kvinnor (0,3 %) i alendronatgruppen. Dessa händelser inträffade hos patienter oavsett tidigare hjärtinfarkt eller stroke. Kardiovaskulära dödsfall inträffade hos 17 kvinnor (0,8 %) i romosozumabgruppen och 12 (0,6 %) kvinnor i alendronatgruppen. Antalet kvinnor med allvarliga kardiovaskulära händelser (MACE = bekräftad kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) var 41 (2,0 %) i romosozumabgruppen och 22 (1,1 %) i alendronatgruppen, vilket gav en riskkvot på 1,87 (95 % konfidensintervall [1,11; 3,14]) för romosozumabgruppen jämfört med alendronat. Dödsfall oberoende av orsak inträffade hos 30 kvinnor (1,5 %) i romosozumabgruppen och 22 kvinnor (1,1 %) i alendronatgruppen.

I den placebokontrollerade prövningen av romosozumab för behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor (vilken innefattade kvinnor med svår och mindre svår osteoporos), fanns det ingen skillnad i bekräftade MACE; 30 fall (0,8 %) inträffade i romosozumabgruppen och 29 (0,8 %) i placebogruppen under den 12 månader långa dubbelblinda behandlingsfasen med romosozumab. Dödsfall oberoende av orsak inträffade hos 29 kvinnor (0,8 %) i romosozumabgruppen och 24 kvinnor (0,7 %) i placebogruppen.

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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga erfarenheter av överdosering i kliniska prövningar. Det finns ingen känd antidot mot romosozumab eller någon specifik överdosbehandling. I händelse av en överdos rekommenderas noggrann övervakning av patienten och lämplig behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av skelettsjukdomar, medel som påverkar benvävnad och mineralisering, ATC-kod: M05BX06.

Verkningsmekanism

Romosozumab är en humaniserad monoklonal antikropp (IgG2) som binder och hämmar sklerostin, vilket medför ökad benbildning genom aktivering av benets ytceller, ökad benmatrixproduktion via osteoblaster och rekrytering av osteoprogenitorceller. Dessutom leder romosozumab till förändringar i uttrycket hos osteoklastiska mediatorer och därigenom minskad benresorption. Tillsammans leder dessa effekter av ökad benbildning samt minskad benresorption till snabba öknings av trabekulär och kortikal benmassa, förbättrad benstruktur och styrka.

Farmakodynamisk effekt

Hos postmenopausala kvinnor med osteoporos ökade romosozumab benbildningsmarkören prokollagen typ 1 N terminal propeptid (P1NP) tidigt under behandling, på ungefär 145 % som mest jämfört med placebo 2 veckor efter påbörjad behandling. Detta åtföljdes av en återgång till placebonivåer vid månad 9 och en minskning till ungefär 15 % under placebo vid månad 12. Romosozumab minskade benresorptionsmarkören typ-1 kollagen C-telopeptid (CTX) med en maximal minskning på ungefär 55 % jämfört med placebo 2 veckor efter påbörjad behandling. CTX-nivåer förblev lägre än placebo och var ungefär 25 % lägre än placebo vid månad 12.

Efter avbrytande av behandling med romosozumab hos postmenopausala kvinnor med osteoporos, återgick P1NP-nivåerna till baslinjen inom 12 månader; CTX ökade till över baslinjenivå inom 3 månader och återvände till baslinjenivå vid månad 12 vilket återspeglar en reversibel effekt. Vid upprepade behandling med romosozumab (hos ett begränsat antal patienter) efter 12 månaders behandling med placebo var ökningen av P1NP-nivåer och minskningen av CTX-nivåer på grund av romosozumab liknande med dem som observerades under den initiala behandlingen.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor

Effekt och säkerhet för romosozumab undersöktes i två pivotala studier, en alendronatkontrollerad (ARCH) och en placebokontrollerad studie (FRAME).

Studie 20110142 (ARCH)

Effekt och säkerhet för romosozumab vid behandling av osteoporos hos postmenopausala kvinnor utvärderades i en multinationell, randomiserad, dubbelblind, alendronatkontrollerad, multicenterstudie där syftet var att visa bättre effekt än kontrollen. I studien deltog 4093 postmenopausala kvinnor i åldern 55 till 90 år (genomsnittlig ålder på 74,3 år) med tidigare benskörhetsfrakturer.

Kvinnor som deltog i studien hade antingen en bentäthet (BMD) T-score i total höft eller lårbenshals på $\leq -2,50$ och antingen minst 1 måttlig eller svår kotfraktur eller minst 2 lindriga kotfrakturer, eller en BMD T-score i total höft eller lårbenshals på $\leq -2,00$ och antingen minst 2 måttliga eller svåra kotfrakturer eller en proximal femurfraktur som uppstått inom 3 till 24 månader innan randomisering.

Den genomsnittliga BMD T-scorerna avseende ländkotor, total höft och lårbenshals var -2,96, -2,80, respektive -2,90; 96,1 % av kvinnorna hade en kotfraktur vid baslinjen och 99,0 % av kvinnorna hade en tidigare osteoporotisk fraktur. Kvinnorna randomiserades (1:1) att få antingen månatliga subkutana injektioner med romosozumab eller oralt veckovist alendronat på ett blindat sätt i 12 månader. Efter den 12 månader långa dubbelblinda studieperioden övergick kvinnorna i båda grupperna till alendronat alltmedan de förblev blindade till sin initiala behandling. Den primära analysen genomfördes när alla kvinnorna hade deltagit i uppföljningsbesöket vid 24 månader och kliniska frakturhändelser hade bekräftats för minst 330 kvinnor. Detta inträffade efter en medianuppföljningstid på ungefär 33 månader i studien. Kvinnorna fick dagligt tillskott av kalcium och D-vitamin.

De primära effektmåten var incidensen av nya kotfrakturer fram till och med månad 24 och incidensen av klinisk fraktur (icke-kotfraktur eller klinisk kotfraktur) vid primär analys.

Effekt på nya kotfrakturer, kliniska frakturer, icke-kotfrakturer, höftfrakturer och större osteoporotiska frakturer

Som visas i tabell 1, minskade romosozumab förekomsten av nya kotfrakturer fram till och med månad 24 (justerat p-värde $< 0,001$) och incidensen av kliniska frakturer vid primär analys (justerat p-värde $< 0,001$) samt incidensen av icke-kotfrakturer vid primär analys (justerat p-värde = 0,040) jämfört med behandling med endast alendronat. Tabell 1 visar även riskreduktionen för icke-kotfraktur, höftfraktur och större osteoporotiska frakturer fram till och med primär analys, månad 12 och månad 24.

Tabell 1. Effekten av romosozumab på incidensen och risken för nya kotfrakturer, kliniska frakturer, icke-kotfrakturer, höftfrakturer och större osteoporotiska frakturer hos postmenopausala kvinnor med osteoporos

	Andel kvinnor med fraktur		Absolut riskreduktion (%) (95 % KI)	Relativ riskreduktion (%) (95 % KI)	
	Alendronat/ alendronat (%)	Romosozumab/ alendronat (%)			
Ny kotfraktur					
Till och med månad 12	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51, 3,17)	36 (11, 54)	
Till och med månad 24 ^a	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50, 5,57)	50 (34, 62)	
Klinisk fraktur ^b					
Till och med månad 12	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5, 3,1)	28 (4, 46)	
Primär analys (medianuppföljning ungefär 33 månader)	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	ET ^c	27 (12, 39)	

	Andel kvinnor med fraktur		Absolut riskreduktion (%) (95 % KI)	Relativ riskreduktion (%) (95 % KI)	
	Alendronat/ alendronat (%)	Romosozumab/ alendronat (%)			
Icke-kotfraktur					
Till och med månad 12	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1,4 (0,1, 2,6)	26 (-1, 46)	
Primär analys (medianuppföljning ungefär 33 månader)	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	ET ^c	19 (1, 34)	
Höftfraktur					
Till och med månad 12	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 (-0,3, 0,9)	36 (-26, 67)	
Primär analys (medianuppföljning ungefär 33 månader)	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	ET ^c	38 (8, 58)	
Större osteoporotisk fraktur^d					
Till och med månad 12	85/2047 (4,2)	61/2046 (3,0)	1,4 (0,3, 2,5)	28 (-1, 48)	
Primär analys (medianuppföljning ungefär 33 månader)	209/2047 (10,2)	146/2046 (7,1)	ET ^c	32 (16, 45)	

^a Absolut riskreduktion och relativ riskreduktion baserat på Mantel-Haenszels metod justerad för åldersskikt, BMD T-score i total höft vid baslinjen ($\leq -2,5$, $> -2,5$) och närvaro av svåra kotfrakturer vid baslinjen. Behandlingsjämförelser är baserade på justerad logistisk regressionsmodell.

^b Kliniska frakturer inkluderar alla symtomatiska frakturer, inklusive icke-kotfrakturer och smärtsamma kotfrakturer. Behandlingsjämförelser är baserade på Cox proportionella hasardmodell.

^c ET: ej tillgänglig eftersom patienterna har varierande exponering vid primär analys.

^d Större osteoporotiska frakturer inkluderar höftfrakturer, underarmsfrakturer, humerusfrakturer och kliniska kotfrakturer.

Effekt på bentäthet (benmineraldensitet, BMD)

Hos postmenopausala kvinnor med osteoporos ökade romosozumab i 12 månader följt av alendronat i 12 månader BMD jämfört med enbart alendronat vid månad 12 och 24 (p-värde $< 0,001$) (se tabell 2).

Efter 12 månader med behandling ökade romosozumab BMD i ländkotor från baslinjen hos 98 % av de postmenopausala kvinnorna.

Tabell 2. Genomsnittlig procentuell ändring av BMD från baslinjen till och med månad 12 och månad 24 hos postmenopausala kvinnor med osteoporos

	Alendronat/alendronat Medelvärde (95 % KI) N = 2047 ^a	Romosozumab/alendronat Medelvärde (95 % KI) N = 2046 ^a	Behandlingsskillnad från alendronat till alendronat
Vid månad 12			
Ländkotor	5,0 (4,8, 5,2)	12,4 (12,1, 12,7)	7,4 ^b (7,0, 7,8)
Total höft	2,9 (2,7, 3,1)	5,8 (5,6, 6,1)	2,9 ^b (2,7, 3,2)
Lårbenshals	2,0 (1,8, 2,2)	4,9 (4,6, 5,1)	2,8 ^b (2,5, 3,2)
Vid månad 24			
Ländkotor	7,2 (6,9, 7,5)	14,0 (13,6, 14,4)	6,8 ^b (6,4, 7,3)
Total höft	3,5 (3,3, 3,7)	6,7 (6,4, 6,9)	3,2 ^b (2,9, 3,6)
Lårbenshals	2,5 (2,3, 2,8)	5,7 (5,4, 6,0)	3,2 ^b (2,8, 3,5)

Medelvärden och konfidensintervall är baserade på patienter med tillgängliga data. Baserat på en ANCOVA-modell; saknade värden för BMD vid baslinjen och procentuell ändring av BMD från baslinjen vid månad 12 och månad 24 ersattes med hjälp av kontrollbaserad mönsterimputation.

^a Antal randomiserade kvinnor

^b p-värde $< 0,001$

Den signifikanta skillnaden i BMD som uppnåddes under de första 12 månaderna behölls fram till och med månad 36 vid övergång till/fortsättning med alendronat. Behandlingsskillnader observerades vid 6 månader i ländkotor, total höft samt lårbenshals.

Studie 20070337 (FRAME)

Effekt och säkerhet med romosozumab vid behandling av postmenopausal osteoporos utvärderades i en multicenter, multinationell, randomiserad, dubbelblind placebokontrollerad, parallellgruppstudie av 7180 postmenopausala kvinnor i åldern 55 till 90 år (genomsnittlig ålder på 70,9 år). 40,8 % av de rekryterade kvinnorna hade svår osteoporos med en tidigare faktur vid baslinjen.

De samprimära resultatmått för effekt var incidensen av nya kotfrakturer fram till och med månad 12 och fram till och med månad 24.

Romosozumab minskade incidensen av nya kotfrakturer fram till och med månad 12 (absolut riskreduktion: 1,3 % [95 % KI: 0,79; 1,80], relativ riskreduktion: 73 % [95 % KI: 53; 84], justerat p-värde < 0,001) och efter övergången till denosumab fram till och med månad 24 (absolut riskreduktion: 1,89 % [95 % KI: 1,30; 2,49], relativ riskreduktion: 75 % [95 % KI: 60, 84], justerat p-värde < 0,001).

Kvinnor som övergår från bisfosfonatbehandling

Studie 20080289 (STRUCTURE)

Säkerhet och effekt för romosozumab hos postmenopausala kvinnor med svår osteoporos som övergår från behandling med bisfosfonat (92,7 % i teriparatidgruppen och 88,1 % i romosozumabgruppen och som tidigare hade använt alendronat under de senaste 3 åren) utvärderades i en randomiserad, öppen multicenterstudie med 436 postmenopausala kvinnor i åldern 56 till 90 år (genomsnittlig ålder på 71,5 år) jämfört med teriparatid.

Det primära effektmåttet var procentuell förändring i bentäthet (BMD) i total höft från baslinjen vid månad 12. Romosozumab ökade signifikant BMD i total höft i förhållande till teriparatid vid månad 12 (genomsnittlig behandlingsskillnad jämfört med Teriparatide: 3,4 % [95 % KI: 2,8; 4,0], p-värde < 0,0001). Prövningen hade inte för syfte att uppskatta effekten på frakturer men sju frakturer inträffade i romosozumabgruppen och nio frakturer i studiens teriparatidgrupp.

Benhistologi och histomorfometri

I en benhistologi-substudie togs totalt 154 biopsier från höftbenskammen (crisabiopsier) från 139 postmenopausala kvinnor med osteoporos vid månad 2 och 12 (i FRAME-studien). Kvalitativa histologiundersökningar visade normal benarkitektur och benkvalitet vid alla tidpunkter, med normalt lamellärt ben utan tecken på mineraliseringsdefekter, filtben, mörkfibros eller kliniskt signifikant mörkgavvikelse hos patienter som behandlades med romosozumab.

Histomorfometriska undersökningar av biopsier vid månad 2 och 12 hos kvinnor visade en ökning i parametrar för benbildning och en minskning i parametrar för benresorptions medan benvolym och trabekeltjocklek ökade i romosozumabgruppen jämfört med placebogruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för romosozumab för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av osteoporos (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Mediantiden till maximal romosozumab koncentration (t_{max}) var 5 dagar (intervall: 2 till 7 dagar). Efter en subkutan dos med 210 mg var biotillgängligheten 81 %.

Metabolism

Romosozumab är en humaniserad monoklonal antikropp (IgG2) med en hög affinitet och specificitet för sklerostin och elimineras därför via en snabbt mättnadsbar elimineringsväg (dvs. målmedierad icke-linjär clearance [target mediated nonlinear clearance], som medieras genom nedbrytning av romosozumab-sklerostinkomplexet) och via en långsam, icke-specifik elimineringsväg som medieras av det retikuloendoteliala systemet.

Eliminering

Efter C_{max} minskade serumnivåer med en genomsnittlig effektiv halveringstid på 12,8 dagar. Jämviktskoncentration (steady-state) uppnåddes i allmänhet vid månad 3 med mindre än en 2-faldig ackumulering efter månatlig dosering.

Linjäritet/icke-linjäritet

Efter subkutan administrering uppvisar romosozumab icke-linjär farmakokinetik som ett resultat av att det binder till sklerostin. Administrerade multipla doser låg i intervallet 70 till 210 mg.

Nedsatt njurfunktion

I en klinisk prövning med 16 patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller njursjukdom i slutstadiet (som fick hemodialys var C_{max} och AUC 29 % och 44 % högre hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner efter en dos med 210 mg av romosozumab. Genomsnittlig romosozumabexponering var liknande hos dessa njursjuka patienter jämfört med friska försökspersoner.

Farmakokinetisk populationsanalys påvisade en ökning av romosozumabexponering med ökad svårighetsgrad av nedsatt njurfunktion. Emellertid rekommenderas ingen dosjustering hos dessa patienter baserat på en exponering-responsmodell för BMD-förändringar och jämförelser med exponeringar som erhöles vid tolererade kliniska doser. Övervakning av hypokalcemi hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion eller som står på dialys rekommenderas (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska prövningar har genomförts för att undersöka effekten av nedsatt leverfunktion. Nedsatt leverfunktion förväntas inte påverka farmakokinetiken hos romosozumab eftersom romosozumab varken metaboliseras eller utsöndras via levern.

Äldre personer

Farmakokinetiken för romosozumab påverkades inte av ålder från 20 år till 89 år.

Kroppsvikt

Exponering för romosozumab minskade med ökad kroppsvikt, denna minskning hade emellertid en minimal inverkan på ökad BMD i ländkotor baserat på exponering-responsanalysen och är inte kliniskt betydelsefull. Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys är förväntade median-AUC vid steady state för en patient som väger 61 kg och 114kg 558 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ respektive 276 $\mu\text{g}\cdot\text{dag}/\text{ml}$ efter en subkutan dos på 210 mg romosozumab givet en gång i månaden.

Etnicitet och kön

Ingen dosjustering är nödvändig för eventuella specifika patientegenskaper. Baserat på en farmakokinetisk populationsanalys hade kön och ras (japansk jämfört med icke-japansk) ingen kliniskt betydelsefull inverkan på romosozumabs farmakokinetik (< 20 % förändring i exponering vid jämviktsskoncentration).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet eller brensäkerhetsstudier visade inte några särskilda risker för människa.

I en karcinogenicitetsstudie administrerades doser upp till 50 mg/kg/vecka via subkutan injektion till Sprague-Dawley han- och honrättor från 8 veckors ålder under upp till 98 veckor. Dessa doser resulterade i systemisk exponering som var upp till 19 gånger högre än den systemiska exponering som observerades hos människor efter en månatlig, subkutan dos med 210 mg romosozumab (baserat på AUC-jämförelser). Romosozumab ledde till en dosberoende ökning av benmassa med makroskopisk benförtjockning vid alla doser. Det förekom inga effekter av romosozumab på mortalitet eller förekomst av tumörer hos han- eller honrättor.

Studier på han- och honrättor visade inte några romosozumab-relaterade effekter på parning, fertilitet eller på handjurens reproduktiva bedömningar (parametrar för sperma eller organvikter) och inga effekter på östruscykeln eller parametrar för äggstockar eller livmoder sågs vid exponeringar cirka 54 gånger högre än klinisk exponering.

Skelettmissbildningar, inklusive syndaktyli och polydaktyli observerades med låg incidens hos 1 av 75 kullar vid exponeringar cirka 30 gånger högre än klinisk exponering efter administrering av romosozumab till rättor under organogenesen. Inga negativa effekter på postnatal tillväxt och utveckling sågs.

Sklerostin antas ha en roll vid bildandet av fingrar, men eftersom bildandet av fingrar hos människa inträffar under den första trimestern när överföring av immunglobuliner från moderkakan är begränsad är risken för liknande fynd hos människa låg (se avsnitt 4.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumacetat
Ättiksyra, koncentrerad
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Sackaros
Polysorbat 20
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

När EVENITY tas ut ur kylskåpet för att användas får det inte ställas tillbaka i kylskåpet men kan förvaras i rumstemperatur (upp till 25 °C) upp till 30 dagar i originalförpackningen. Om produkten inte används inom denna period ska den slängas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan eller förfyllda pennan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

EVENTITY 105 mg injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

En mekanisk injektionsenhet för engångsbruk som är förmonterad med förfylld spruta som innehåller 1,17 ml lösning. Sprutan i injektionspennan är tillverkad av cykloolefinpolymerplast med en propp (klorobutyl) och ingjuten rostfri stålnål med elastomeriskt nålskydd (syntetiskt gummi).

Förpackning med 2 förfyllda injektionspennor.

Multiförpackning som innehåller 6 (3 förpackningar med 2) förfyllda injektionspennor.

EVENTITY 105 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

En förfylld spruta för engångsbruk som innehåller 1,17 ml lösning. Sprutan är tillverkad av cykloolefinpolymerplast med en propp (klorobutyl) och ingjuten rostfri stålnål med elastomeriskt nålskydd (syntetiskt gummi).

Förpackning med 2 förfyllda sprutor.

Multiförpackning som innehåller 6 (3 förpackningar med 2) förfyllda sprutor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning innan administrering. EVENTITY ska inte användas om lösningen är missfärgad, grumlig eller innehåller partiklar.

Innan subkutan administrering ska romosozumab förvaras i rumstemperatur under minst 30 minuter innan injektion. Detta gör injektionen mer behaglig. Romosozumab ska inte värmas på något annat sätt.

Skaka inte.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 09 december 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 22 augusti 2024

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22 augusti 2024

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