

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EVENITY 105 mg soluzione iniettabile in penna preriempita
EVENITY 105 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EVENITY 105 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita contiene 105 mg di romosozumab in 1,17 ml di soluzione (90 mg/ml).

EVENITY 105 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 105 mg di romosozumab in 1,17 ml di soluzione (90 mg/ml).

Romosozumab è un anticorpo monoclonale IgG2 umanizzato prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Eccipienti con effetto noto

Ogni penna preriempita e ogni siringa preriempita contiene 0,07 mg di polisorbato 20.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (per iniezione)

Soluzione da incolore a giallo chiaro, da limpida ad opalescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EVENITY è indicato per il trattamento dell'osteoporosi severa in donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da medici specialisti con esperienza nella gestione dell'osteoporosi.

Posologia

La dose raccomandata è di 210 mg di romosozumab (sommestirati come due iniezioni sottocutanee da 105 mg ciascuna) una volta al mese per 12 mesi.

Le pazienti devono assumere un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D prima e durante il trattamento (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Alle pazienti in trattamento con EVENITY deve essere fornito il foglio illustrativo e la scheda di allerta per la paziente.

Una volta completata la terapia con romosozumab, si raccomanda il passaggio ad una terapia con farmaci anti-riassorbitivi al fine di prolungare il beneficio ottenuto con romosozumab oltre i 12 mesi.

Dosi dimenticate

Se la dose di romosozumab viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile. In seguito, la dose successiva di romosozumab non deve essere somministrata prima di un mese dopo l'ultima dose.

Popolazioni speciali

Anziani

Nelle pazienti anziane non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere anche paragrafo 5.2)

Compromissione renale

Per le pazienti con compromissione renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2). Nelle pazienti con compromissione renale severa o sottoposte a dialisi occorre monitorare i livelli sierici di calcio (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non sono state condotte sperimentazioni cliniche per valutare l'effetto della compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di romosozumab nelle pazienti pediatriche (età <18 anni) non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Per somministrare la dose di 210 mg, devono essere effettuate 2 iniezioni sottocutanee di romosozumab nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. La seconda iniezione deve essere effettuata immediatamente dopo la prima, ma in una diversa sede di iniezione.

La somministrazione deve essere effettuata da una persona che sia stata addestrata sulle tecniche di iniezione.

Per le istruzioni sulla manipolazione e lo smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 (vedere paragrafo 4.4)
- Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4)
- Anamnesi di infarto miocardico o ictus (vedere paragrafo 4.4)

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infarto miocardico e ictus

Negli studi randomizzati controllati, è stato osservato un aumento degli eventi cardiovascolari gravi (infarto miocardico e ictus) in pazienti trattate con romosozumab rispetto ai controlli (vedere paragrafo 4.8).

Romosozumab è controindicato in pazienti con pregresso infarto miocardico o ictus (vedere paragrafo 4.3).

Nel decidere se utilizzare romosozumab, è opportuno prendere in considerazione per ciascuna singola paziente il suo rischio di frattura nel corso dell'anno successivo e i suoi fattori di rischio cardiovascolare (ad es. accertata patologia cardiovascolare, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, tabagismo, insufficienza renale severa, età). E' opportuno che romosozumab venga utilizzato quando il prescrittore e la paziente convengono che il beneficio è superiore al rischio. Se una paziente manifesta infarto miocardico o ictus durante la terapia, il trattamento con romosozumab deve essere interrotto.

Ipocalcemia

In pazienti trattate con romosozumab sono stati riscontrati casi di ipocalcemia transitoria. L'ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con romosozumab e le pazienti devono essere monitorate per lo sviluppo di segni e sintomi di ipocalcemia. Se una paziente presenta sintomi sospetti di ipocalcemia durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8), occorre valutare i livelli di calcio. Le pazienti devono assumere un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Le pazienti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata [eGFR] 15-29 ml/min/1,73 m²) o sottoposte a dialisi sono a maggior rischio di sviluppare ipocalcemia ed i dati di sicurezza per queste pazienti sono limitati. In queste pazienti, i livelli di calcio devono essere monitorati.

Ipersensibilità

Negli studi clinici, nel gruppo romosozumab si sono verificate reazioni di ipersensibilità clinicamente significative, compresi angioedema, eritema multiforme e orticaria. Qualora si verifichi una reazione anafilattica o un'altra reazione allergica clinicamente significativa, deve essere iniziata l'opportuna terapia e deve essere interrotto l'uso di romosozumab (vedere paragrafi 4.3 e 4.8).

Osteonecrosi della mascella/mandibola

L'osteonecrosi della mascella/mandibola (ONJ) è stata riportata raramente nelle pazienti trattate con romosozumab. I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di una paziente di sviluppare ONJ:

- la potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (il rischio aumenta con la potenza anti-riassorbitiva del composto) e la dose cumulativa della terapia anti-riassorbitiva stessa;
- tumore, condizioni di comorbilità (es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo;
- terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia della regione testa-collo;
- scarsa igiene orale, malattia parodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, anamnesi di malattia dentaria, procedure dentarie invasive, es. estrazioni dentarie.

Tutte le pazienti devono essere incoraggiate a mantenere una buona igiene orale, a sottoporsi a controlli dentali periodici e segnalare immediatamente qualsiasi sintomo a livello orale come mobilità dentale, dolore o gonfiore o la mancata guarigione di ulcere o perdite durante il trattamento con romosozumab.

Le pazienti che si sospetta presentino ONJ o che sviluppano ONJ mentre assumono romosozumab devono ricorrere alle cure di un dentista o rivolgersi a un chirurgo del cavo orale esperto di ONJ. È necessario valutare l'interruzione della terapia con romosozumab fino a quando la condizione non si sarà risolta e i fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere saranno stati mitigati, ove possibile.

Fratture atipiche del femore

In pazienti trattate con romosozumab è stata riportata raramente la frattura atipica a bassa energia o da trauma lieve della diafisi femorale, che può verificarsi spontaneamente. Per qualsiasi paziente che manifesti dolore di nuova insorgenza o insolito a livello della coscia, dell'anca o dell'inguine bisogna sospettare una possibile frattura atipica e la paziente deve essere valutata per escludere una frattura femorale incompleta. Le pazienti che presentano una frattura femorale atipica devono essere valutate anche per eventuali segni e sintomi di frattura nell'arto controlaterale. Deve essere considerata l'interruzione della terapia con romosozumab, in base a una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio..

Eccipienti

Questo medicinale contiene 0,070 mg di polisorbato 20 in ogni penna preriempita e in ogni siringa preriempita. I polisorbati possono causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d’interazione

Non sono stati effettuati studi d’interazione farmacologica con romosozumab. Non si prevedono interazioni farmacocinetiche con romosozumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Romosozumab non è indicato nelle donne in età fertile o in gravidanza. Non vi sono dati sull’uso di romosozumab nelle donne in gravidanza. In un unico studio su romosozumab nei ratti (vedere paragrafo 5.3) è stata osservata una bassa incidenza di malformazioni scheletriche (fra cui sindattilia e polidattilia) (vedere paragrafo 5.3). Il rischio di malformazioni delle dita nella fase di sviluppo del feto umano in seguito all’esposizione a romosozumab è basso, in quanto nell’uomo la formazione delle dita avviene nel primo trimestre, periodo durante il quale il trasferimento placentare delle immunoglobuline è limitato.

Allattamento

Non è indicato l’uso di romosozumab nelle donne durante l’allattamento al seno.

Non sono disponibili dati sull’escrezione di romosozumab nel latte materno. È noto che le IgG umane vengono escrete nel latte materno nei primissimi giorni dopo il parto, riducendosi in basse concentrazioni subito dopo; di conseguenza, in questo breve periodo, non si può escludere un rischio per il neonato allattato al seno.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull’effetto di romosozumab sulla fertilità umana. Studi sugli animali condotti su maschi e femmine di ratto non hanno mostrato alcun effetto sugli endpoint di fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull’uso di macchinari

Romosozumab non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni erano rinofaringite (13,6%) e artralgia (12,4%). Reazioni correlate a ipersensibilità si sono verificate nel 6,7% delle pazienti trattate con romosozumab.

L'ipocalcemia è stata riportata raramente (0,4% delle pazienti trattate con romosozumab). In studi randomizzati controllati, è stato osservato un aumento degli eventi cardiovascolari seri (infarto miocardico e ictus) nelle pazienti trattate con romosozumab rispetto ai controlli (vedere paragrafo 4.4 e le informazioni di seguito).

Tabella delle reazioni avverse

Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la seguente convenzione:
molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100, < 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$),
raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$) e molto raro ($< 1/10.000$). All'interno di ciascuna categoria di frequenza e ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazione avversa	Categoria di frequenza
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Rinofaringite	Molto comune
	Sinusite	Comune
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Ipersensibilità ^a	Comune
	Eruzione cutanea	Comune
	Dermatite	Comune
	Orticaria	Non comune
	Angioedema	Raro
	Eritema multiforme	Raro
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>	Ipocalcemia ^b	Non comune
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Comune
	Ictus ^c	Non comune
<i>Patologie dell'occhio</i>	Cataratta	Non comune
<i>Patologie cardiache</i>	Infarto miocardico ^c	Non comune
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Artralgia	Molto comune
	Dolore al collo	Comune
	Spasmi muscolari	Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Reazioni in sede di iniezione ^d	Comune

a. Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

b. Definita come livello sierico di calcio corretto per l'albumina che era al di sotto del limite inferiore della norma. Vedere paragrafi 4.3 e 4.4.

c. Vedere paragrafo "Infarto miocardico e ictus" di seguito.

d. Le reazioni più frequenti in sede di iniezione erano dolore ed eritema.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Immunogenicità

Nelle donne in post-menopausa trattate con dosi mensili di romosozumab, l'incidenza di anticorpi anti-romosozumab era del 18,6% (1.162 su 6.244) per gli anticorpi leganti e dello 0,9% (58 su 6.244) per gli anticorpi neutralizzanti. I primi anticorpi anti-romosozumab sono comparsi 3 mesi dopo la prima somministrazione. Nella maggior parte dei casi, le risposte antincorpali erano transitorie.

La presenza di anticorpi leganti anti-romosozumab ha ridotto l'esposizione a romosozumab fino al 25%. In presenza di anticorpi anti-romosozumab non è stato riscontrato alcun impatto sull'efficacia di romosozumab. Un numero limitato di dati sulla sicurezza indica che l'incidenza delle reazioni in sede di iniezione è risultata numericamente maggiore in pazienti donne con anticorpi neutralizzanti.

Infarto miocardico, ictus e mortalità

Nella sperimentazione su romosozumab verso controllo attivo per il trattamento dell'osteoporosi severa in donne in post-menopausa, durante il trattamento di 12 mesi in doppio cieco, 16 donne (0,8%) hanno avuto un infarto miocardico nel braccio romosozumab rispetto a 5 donne (0,2%) nel braccio alendronato e 13 (0,6%) hanno avuto un ictus nel braccio romosozumab rispetto a 7 (0,3%) nel braccio alendronato. Questi eventi si sono manifestati in pazienti con e senza anamnesi di infarto miocardico o ictus. La morte cardiovascolare è stata registrata in 17 donne (0,8%) nel gruppo romosozumab e in 12 (0,6%) donne nel gruppo alendronato. Il numero di donne con eventi avversi cardiaci maggiori (MACE = morte cardiovascolare confermata positivamente, infarto miocardico o ictus) era 41 (2,0%) nel gruppo romosozumab e 22 (1,1%) nel gruppo alendronato, con un rapporto di rischio (Hazard Ratio, HR) di 1,87 (intervallo di confidenza al 95% [1,11; 3,14]) per romosozumab rispetto ad alendronato. La mortalità per qualsiasi causa si è registrata in 30 donne (1,5%) nel gruppo romosozumab e 22 donne (1,1%) nel gruppo alendronato.

Nella sperimentazione su romosozumab verso placebo per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa (incluse le donne con osteoporosi severa e meno severa), durante il trattamento di 12 mesi in doppio cieco, non vi era alcuna differenza nei MACE confermati positivamente; 30 (0,8%) si sono manifestati nel gruppo romosozumab e 29 (0,8%) nel gruppo placebo. La mortalità per qualsiasi causa si è registrata in 29 donne (0,8%) nel gruppo romosozumab e 24 donne (0,7%) nel gruppo placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).**

4.9 Sovradosaggio

Non vi è alcuna esperienza di sovradosaggio nelle sperimentazioni cliniche. Non esiste un antidoto noto per romosozumab né un trattamento specifico per il sovradosaggio. In caso di sovradosaggio, si raccomanda un attento monitoraggio delle pazienti e la somministrazione di un trattamento adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali per il trattamento delle malattie delle ossa, medicinali che agiscono sulla struttura ossea e mineralizzazione, codice ATC: M05BX06.

Meccanismo d'azione

Romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG2) che si lega alla sclerostina inibendola, aumentando di conseguenza la formazione ossea a seguito dell'attivazione delle cellule del rivestimento osseo, aumentando la produzione di matrice ossea da parte degli osteoblasti, e il reclutamento di cellule osteoprogenitrici. Inoltre, romosozumab altera l'espressione dei mediatori osteoclastici, riducendo pertanto il riassorbimento osseo. Complessivamente, questo duplice effetto di aumento della formazione ossea e riduzione del riassorbimento osseo comporta rapidi aumenti nella massa ossea trabecolare e corticale, miglioramenti nella struttura e nella resistenza ossea.

Effetti farmacodinamici

Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, romosozumab ha aumentato i livelli del marcatore di formazione ossea pro-peptide N-terminale del pro-collagene di tipo 1 (P1NP) nelle fasi precoci del trattamento, con un picco di incremento pari a circa il 145% rispetto al placebo 2 settimane dopo

l'inizio del trattamento, seguito da un ritorno ai livelli del placebo al mese 9 e una riduzione a circa il 15% al di sotto del livello del placebo al mese 12. Romosozumab ha ridotto i livelli del marcatore di riassorbimento osseo telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1 (CTX) con una riduzione massima di circa il 55% rispetto al placebo 2 settimane dopo l'inizio del trattamento. I livelli di CTX si sono mantenuti al di sotto del placebo e al mese 12 erano di circa il 25% inferiori rispetto al placebo.

Dopo l'interruzione della terapia con romosozumab nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, i livelli di P1NP sono ritornati al valore basale entro 12 mesi; i livelli di CTX sono aumentati oltre i livelli basali entro 3 mesi e ritornati verso valori basali entro il mese 12, riflettendo la reversibilità dell'effetto. Una volta ripreso il trattamento con romosozumab (in un numero limitato di pazienti) dopo 12 mesi di trattamento con placebo, l'aumento di P1NP e la riduzione di CTX indotti da romosozumab presentavano livelli simili a quelli osservati durante il trattamento iniziale.

Efficacia e sicurezza clinica

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa

L'efficacia e la sicurezza di romosozumab sono state valutate in due studi pivotal, uno studio controllato con alendronato (ARCH) e uno controllato con placebo (FRAME).

Studio 20110142 (ARCH)

L'efficacia e la sicurezza di romosozumab nel trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa sono state valutate in uno studio di superiorità multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con alendronato su 4.093 donne in post-menopausa di età compresa tra 55 e 90 anni (età media di 74,3 anni) con precedenti fratture da fragilità.

Le donne arruolate presentavano valori di densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD) espressi in T-score di $\leq -2,50$ a livello del femore totale o del collo femorale e almeno 1 frattura vertebrale moderata o severa; o almeno 2 fratture vertebrali lievi; o valori di BMD espressi in T-score di $\leq -2,00$ a livello del femore totale o del collo femorale e almeno 2 fratture vertebrali moderate o severe; oppure una frattura del femore prossimale verificatasi nei 3-24 mesi precedenti la randomizzazione.

I valori medi della BMD espressi in T-score al basale a livello della colonna lombare, del femore totale e del collo femorale erano rispettivamente -2,96, -2,80 e -2,90. Il 96,1% delle donne presentava una frattura vertebrale al basale e il 99,0% delle donne aveva avuto una precedente frattura osteoporotica. Le donne sono state randomizzate (1:1) a ricevere in cieco per 12 mesi iniezioni sottocutanee di romosozumab una volta al mese o alendronato per via orale una volta a settimana. Dopo il periodo di studio in doppio cieco di 12 mesi, le donne in entrambi i bracci sono passate alla terapia con alendronato, rimanendo in cieco rispetto al loro trattamento iniziale. L'analisi primaria è stata eseguita quando tutte le donne avevano completato la visita al mese 24 dello studio, le fratture cliniche erano state confermate per almeno 330 donne e si erano verificate dopo un periodo di follow-up mediano di circa 33 mesi nel corso dello studio. Le donne hanno ricevuto un'integrazione giornaliera di calcio e vitamina D.

Gli endpoint di efficacia primari erano l'incidenza di nuove fratture vertebrali fino al mese 24 e l'incidenza di fratture cliniche (fratture non vertebrali e fratture vertebrali cliniche) all'analisi primaria.

Effetto su nuove fratture vertebrali, cliniche, non vertebrali, del femore ed osteoporotiche maggiori
Come illustrato nella Tabella 1, romosozumab ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali fino al mese 24 (valore p corretto $< 0,001$) e l'incidenza di fratture cliniche all'analisi primaria (valore p corretto $< 0,001$), nonché l'incidenza delle fratture non vertebrali all'analisi primaria (valore p corretto = 0,040) rispetto al trattamento con alendronato in monoterapia. La Tabella 1 riporta anche la riduzione del rischio di fratture non vertebrali, del femore e osteoporotiche maggiori fino all'analisi primaria, al mese 12 e al mese 24.

Tabella 1. Effetto di romosozumab sull'incidenza e sul rischio di nuove fratture vertebrali, cliniche, non vertebrali, del femore e osteoporotiche maggiori in donne in post-menopausa con osteoporosi

	Percentuale di donne con fratture		Riduzione del rischio assoluto (%) (IC 95%)	Riduzione del rischio relativo (%) (IC 95%)
	Alendronato/ Alendronato (%)	Romosozumab/ Alendronato (%)		
<i>Nuove fratture vertebrali</i>				
Fino al mese 12	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51; 3,17)	36 (11; 54)
Fino al mese 24 ^a	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50; 5,57)	50 (34; 62)
<i>Cliniche^b</i>				
Fino al mese 12	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5; 3,1)	28 (4; 46)
Analisi primaria (follow-up mediano di circa 33 mesi)	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	NA ^c	27 (12; 39)
<i>Non vertebrali</i>				
Fino al mese 12	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1,4 (0,1; 2,6)	26 (-1; 46)
Analisi primaria (follow-up mediano di circa 33 mesi)	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	NA ^c	19 (1; 34)
<i>Del femore</i>				
Fino al mese 12	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 (-0,3; 0,9)	36 (-26; 67)
Analisi primaria (follow-up mediano di circa 33 mesi)	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	NA ^c	38 (8; 58)
<i>Osteoporotiche maggiori^d</i>				
Fino al mese 12	85/2047 (4,2)	61/2046 (3,0)	1,4 (0,3; 2,5)	28 (-1; 48)
Analisi primaria (follow-up mediano di circa 33 mesi)	209/2047 (10,2)	146/2046 (7,1)	NA ^c	32 (16; 45)

^a La riduzione del rischio assoluto e la riduzione del rischio relativo si basano sul metodo di Mantel-Haenszel corretto per fasce di età, punteggio T-score della BMD al basale relativo al femore totale ($\leq -2,5$, $> -2,5$) e presenza di fratture vertebrali severe al basale. I confronti fra trattamenti si basano sul modello di regressione logistica corretto.

^b Le fratture cliniche includono tutte le fratture sintomatiche, comprese fratture non vertebrali e vertebrali dolorose. I confronti fra trattamenti si basano sul modello dei rischi proporzionali di Cox.

^c NA: non disponibile in quanto i soggetti presentano varie esposizioni all'analisi primaria.

^d Le fratture osteoporotiche maggiori includono l'anca, l'avambraccio, l'omero e le fratture cliniche vertebrali.

Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)

Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, romosozumab assunto per 12 mesi seguito da alendronato assunto per 12 mesi ha determinato un aumento della BMD rispetto ad alendronato in monoterapia al mese 12 e 24 (valore p < 0,001) (vedere Tabella 2).

Dopo 12 mesi di trattamento, romosozumab ha determinato un aumento della BMD a livello della colonna lombare rispetto al basale nel 98% delle donne in post-menopausa.

Tabella 2. Variazione percentuale media nella BMD dal basale al mese 12 e al mese 24 in donne in post-menopausa con osteoporosi

	Alendronato/Alendronato Media (IC 95%) N = 2047^a	Romosozumab/Alendronato Media (IC 95%) N = 2046^a	Differenza di trattamento rispetto ad alendronato/alendronato
Al mese 12			
Colonna lombare	5,0 (4,8; 5,2)	12,4 (12,1; 12,7)	7,4 ^b (7,0; 7,8)
Femore totale	2,9 (2,7; 3,1)	5,8 (5,6; 6,1)	2,9 ^b (2,7; 3,2)
Collo femorale	2,0 (1,8; 2,2)	4,9 (4,6; 5,1)	2,8 ^b (2,5; 3,2)
Al mese 24			
Colonna lombare	7,2 (6,9; 7,5)	14,0 (13,6; 14,4)	6,8 ^b (6,4; 7,3)
Femore totale	3,5 (3,3; 3,7)	6,7 (6,4; 6,9)	3,2 ^b (2,9; 3,6)
Collo femorale	2,5 (2,3; 2,8)	5,7 (5,4; 6,0)	3,2 ^b (2,8; 3,5)

Medie e intervalli di confidenza si basano su pazienti con dati disponibili. Basata sul modello ANCOVA; i valori mancanti del basale BMD e del cambiamento di percentuale BMD dal basale al mese 12 e al mese 24 sono stati attribuiti tramite modello basato su controllo.

a Numero di donne randomizzate

b Valore p <0,001

La differenza significativa nella BMD ottenuta nei primi 12 mesi si è mantenuta fino al mese 36 al momento della transizione/continuazione ad alendronato. Differenze tra i trattamenti sono state osservate a 6 mesi a livello della colonna lombare, del femore totale e del collo femorale.

Studio 20070337 (FRAME)

L'efficacia e la sicurezza di romosozumab nel trattamento dell'osteoporosi in post-menopausa sono state valutate in uno studio multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli su 7.180 donne in post-menopausa di età compresa tra 55 e 90 anni (età media di 70,9 anni). Il 40,8% delle donne arruolate presentava al basale osteoporosi severa con una precedente frattura.

Gli endpoint di efficacia co-primari erano l'incidenza di nuove fratture vertebrali fino al mese 12 e fino al mese 24.

Romosozumab ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali fino al mese 12 (riduzione del rischio assoluto: 1,3% [IC 95%: 0,79; 1,80], riduzione del rischio relativo: 73% [IC 95%: 53; 84], valore p corretto < 0,001) e dopo la transizione a denosumab fino al mese 24 (riduzione del rischio assoluto: 1,89% [IC 95%: 1,30; 2,49], riduzione del rischio relativo: 75% [IC 95%: 60; 84], valore p corretto < 0,001).

Donne provenienti da terapia a base di bifosfonati

Studio 20080289 (STRUCTURE)

La sicurezza e l'efficacia di romosozumab in donne in post-menopausa con osteoporosi severa provenienti da terapia a base di bifosfonati (il 92,7% nel gruppo teriparatide e l'88,1% nel gruppo romosozumab avevano precedentemente assunto alendronato durante gli ultimi 3 anni) sono state valutate in uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto condotto su 436 donne in post-menopausa di età compresa tra 56 e 90 anni (età media di 71,5 anni) rispetto a teriparatide.

La variabile dell'efficacia primaria era la variazione percentuale della BMD a livello del femore totale dal basale al mese 12. Romosozumab ha aumentato in maniera significativa la BMD a livello del femore totale rispetto a teriparatide al mese 12 (differenza media del trattamento rispetto a teriparatide: 3,4% [IC 95%: 2,8; 4,0], valore $p < 0,0001$). Lo studio non era disegnato per valutare l'effetto sulle fratture, ma sono state riscontrate sette fratture nel braccio romosozumab e nove fratture nel braccio teriparatide.

Istologia ossea e istomorfometria

In un sottostudio sull'istologia ossea, su 139 donne in post-menopausa con osteoporosi è stato ottenuto un totale di 154 campioni di biopsia ossea della cresta transiliaca ai mesi 2 e 12 (studio FRAME). Le valutazioni istologiche qualitative mostravano un'architettura e una qualità ossee normali in tutti i momenti di osservazione, tessuto osseo lamellare normale senza alcuna evidenza di difetti nella mineralizzazione, tessuto osseo a fibre intrecciate, fibrosi midollare o anomalie midollari clinicamente significative nelle pazienti trattate con romosozumab.

Le valutazioni istomorfometriche sulle biopsie a 2 e 12 mesi nelle donne hanno evidenziato un aumento dei parametri di formazione ossea e una riduzione dei parametri di riassorbimento osseo, mentre il volume delle ossa e lo spessore trabecolare sono risultati aumentati nel gruppo romosozumab rispetto al gruppo placebo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con romosozumab in uno o più sottogruppi di pazienti pediatrici in trattamento per l'osteoporosi. Vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il tempo mediano al raggiungimento della concentrazione massima di romosozumab (t_{max}) era di 5 giorni (intervallo: 2-7 giorni). Dopo una dose sottocutanea di 210 mg, la biodisponibilità era dell'81%.

Biotrasformazione

Romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG2) con elevata affinità e specificità per la sclerostina, pertanto viene eliminato attraverso una via di eliminazione rapida saturabile (ovvero, clearance non lineare mediata dal target, mediata dalla degradazione del complesso romosozumab-sclerostina) e attraverso una via di eliminazione lenta non specifica mediata dal sistema reticoloendoteliale.

Eliminazione

Una volta raggiunta la C_{max} , i livelli sierici sono diminuiti con un'emivita media di 12,8 giorni. Lo stato stazionario è stato raggiunto generalmente entro il 3° mese con un accumulo inferiore a 2 volte in seguito a somministrazione mensile.

Linearità/Non linearità

Una volta somministrato per via sottocutanea, romosozumab mostra una farmacocinetica non lineare a seguito del legame con la sclerostina. Le dosi multiple somministrate andavano da 70 a 210 mg.

Compromissione renale

Dopo somministrazione di una dose di romosozumab di 210 mg in una sperimentazione clinica su 16 pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) o nefropatia allo stadio terminale (ESRD) sottoposti a emodialisi, la C_{max} e l'AUC (area sotto la curva) medie erano del 29% e 44% più alte nei pazienti con compromissione renale severa rispetto ai soggetti sani. L'esposizione media a romosozumab era simile nei pazienti con ESRD sottoposti a emodialisi rispetto ai soggetti sani.

L'analisi farmacocinetica di popolazione indicava un aumento nell'esposizione a romosozumab proporzionale alla gravità della compromissione renale. Tuttavia, in base a un modello di esposizione-risposta delle variazioni nella BMD e al confronto con le esposizioni ottenute a dosi cliniche tollerate, non sono raccomandati aggiustamenti della dose in questi pazienti. Nelle pazienti con compromissione renale severa o sottoposte a dialisi si raccomanda il monitoraggio dell'ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non sono state condotte sperimentazioni cliniche per valutare l'effetto della compromissione epatica. La compromissione epatica non dovrebbe influire sulla farmacocinetica di romosozumab in quanto il fegato non è l'organo maggiormente coinvolto nel metabolismo o nell'escrezione di romosozumab.

Anziani

La farmacocinetica di romosozumab non è risultata influenzata dall'età nell'intervallo compreso tra 20 e 89 anni.

Peso corporeo

L'esposizione a romosozumab è diminuita con l'aumento del peso corporeo; tuttavia, tale diminuzione ha avuto un impatto minimo sull'aumento della BMD a livello della colonna lombare in base all'analisi di esposizione-risposta e non è clinicamente significativo. In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, la previsione per l'AUC mediana dello stato stazionario per una paziente di 61 kg e una di 114 kg è rispettivamente di 558 µg/die/ml e di 276 µg/die/ml in seguito a una dose mensile di 210 mg di romosozumab.

Etnia e sesso

Non sono necessari aggiustamenti della dose per alcuna caratteristica della paziente. In base a un'analisi farmacocinetica di popolazione, sesso e razza (giapponese vs non giapponese) non hanno avuto alcun impatto clinicamente significativo sulla farmacocinetica di romosozumab (variazione < 20% nell'esposizione allo stato stazionario).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, potenziale cancerogeno né tantomeno negli studi sulla sicurezza ossea.

In uno studio di cancerogenicità, dosi fino a 50 mg/kg/settimana sono state somministrate mediante iniezione sottocutanea a maschi e femmine di ratto Sprague-Dawley di 8 settimane di vita per un massimo di 98 settimane. Queste dosi hanno comportato esposizioni sistemiche fino a 19 volte più alte dell'esposizione sistematica osservata negli esseri umani dopo una dose sottocutanea mensile di romosozumab di 210 mg (in base al confronto dell'AUC). Romosozumab ha indotto un aumento dose-dipendente della massa ossea con ispessimento osseo macroscopico a tutte le dosi. Non sono stati riscontrati effetti di romosozumab né sulla mortalità né sull'incidenza di tumori nei maschi o nelle femmine di ratto.

Gli studi condotti su ratti maschi e femmine non hanno evidenziato effetti correlati a romosozumab sulle valutazioni di accoppiamento, fertilità o capacità riproduttiva maschile (parametri relativi allo sperma o peso degli organi), inoltre non sono insorti effetti sul ciclo estrale o in qualsiasi parametro ovarico o uterino a un'esposizione pari a circa 54 volte l'esposizione clinica.

Dopo somministrazione di romosozumab nei ratti durante il periodo dell'organogenesi, malformazioni scheletriche, fra cui sindattilia e polidattilia, sono state osservate con bassa incidenza in 1 cucciola su 75 a esposizioni circa 30 volte superiori all'esposizione clinica. Non si sono manifestati eventi avversi su crescita e sviluppo post-natali.

Si ritiene che la sclerostina svolga un ruolo importante nella formazione delle dita; tuttavia, poiché la formazione delle dita nell'uomo si verifica durante il primo trimestre, quando il trasferimento placentare delle immunoglobuline è limitato, il rischio di effetti sulla formazione delle dita nell'uomo è basso (vedere paragrafo 4.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio acetato
Acido acetico glaciale
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Saccarosio
Polisorbato 20
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta tolto dal frigorifero per l'uso, EVENITY non deve essere riposto nuovamente in frigorifero, ma può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un massimo di 30 giorni nella confezione originale. Se non utilizzato entro questo periodo, il medicinale deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere la siringa preriempita o la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

EVENITY 105 mg soluzione iniettabile in penna preriempita

Dispositivo meccanico di iniezione portatile, monouso, usa e getta, pre-assemblato con siringa preriempita contenente 1,17 ml di soluzione. La siringa all'interno della penna è prodotta in polimero plastico di cicloolefina dotata di tappo (clorobutile) e ago in acciaio inossidabile a inserto sagomato con protezione dell'ago elastomerica (gomma sintetica).

Confezione contenente 2 penne preriempite.

Confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) penne preriempite.

EVENITY 105 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

Siringa preriempita monouso, usa e getta, contenente 1,17 ml di soluzione. La siringa è costituita da polimero plastico di cicloolefina con tappo (clorobutile) e ago in acciaio inossidabile a inserto sagomato e protezione dell'ago elastomerica (gomma sintetica).

Confezione da 2 siringhe preriempite.

Confezione multipla contenente 6 (3 confezioni da 2) siringhe preriempite.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione deve essere ispezionata visivamente per verificare l'eventuale presenza di particelle e cambiamento di colore prima della somministrazione. EVENITY non deve essere usato se la soluzione ha cambiato colore, è torbida o contiene particelle.

Prima della somministrazione sottocutanea, romosozumab deve essere lasciato a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima di essere iniettato. Questo contribuirà a rendere l'iniezione più confortevole. Non deve essere riscaldato con nessun'altra modalità.

Non agitare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 dicembre 2019

Data dell'ultimo rinnovo: 22 agosto 2024

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

22 agosto 2024

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali <http://www.ema.europa.eu>