

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

EVENTITY 105 mg injekční roztok v předplněném peru
EVENTITY 105 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

EVENTITY 105 mg injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje romosozumabum 105 mg v 1,17 ml roztoku (90 mg/ml).

EVENTITY 105 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje romosozumabum 105 mg v 1,17 ml roztoku (90 mg/ml).

Romosozumabum je humanizovaná monoklonální protilátka IgG2 vyráběná za použití technologie rekombinantní DNA v buňkách vaječníků čínských křečků (CHO).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce)

Čirý až opalescentní, bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek EVENTITY je indikován k léčbě těžké osteoporózy u postmenopauzálních žen s vysokým rizikem zlomenin (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit a sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi s léčbou osteoporózy.

Dávkování

Doporučená dávka romosozumabu je 210 mg (podávaná ve formě dvou subkutánních injekcí po 105 mg) jednou měsíčně po dobu 12 měsíců.

Pacientkám má být před a během léčby adekvátně doplňován vápník a vitamin D (viz body 4.3 a 4.4).

Pacientky léčené přípravkem EVENTITY vždy obdrží příbalovou informaci a Výstražnou kartu pacientky.

Po ukončení léčby romosozumabem se doporučuje přechod na antiresorpční léčbu, aby se prodloužil přínos dosažený romosozumabem i po 12 měsících.

Vynechané dávky

Pokud dojde k vynechání dávky romosozumabu, podejte ji ihned, jakmile to bude možné. Další dávka romosozumabu pak nemá být podána dříve než za jeden měsíc po poslední dávce.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientek není nutná úprava dávkování (viz také bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientek s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin nebo na dialýze má být sledována sérová hladina vápníku (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení vlivu poruchy funkce jater (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost romosozumabu u pediatrických pacientů (věk < 18 let) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání

K podání dávky 210 mg se použijí 2 subkutánní injekce romosozumabu, které se podávají do oblasti břicha, stehna nebo horní části paže. Druhá injekce se podává okamžitě po první, ale do jiného místa.

Aplikaci má provádět osoba, která byla vyškolená v injekčních technikách.

Návod k manipulaci a likvidaci viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 (viz bod 4.4)
- Hypokalcémie (viz bod 4.4)
- Infarkt myokardu nebo cévní mozková příhoda v anamnéze (viz bod 4.4)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Infarkt myokardu a cévní mozková příhoda

V údajích z randomizovaných kontrolovaných studií byl pozorován vyšší výskyt závažných kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) u pacientek léčených romosozumabem ve srovnání s kontrolními skupinami (viz bod 4.8).

Romosozumab je kontraindikován u pacientek s předchozím infarktem myokardu nebo cévní mozkovou příhodou (viz bod 4.3).

Při rozhodování, zda použít romosozumab u konkrétní pacientky, se má zvážit riziko zlomenin pro nadcházející rok a riziko kardiovaskulární příhody u této pacientky na základě rizikových faktorů (např. zjištěné kardiovaskulární onemocnění, hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření, těžká porucha funkce ledvin, věk). Romosozumab se má použít pouze v případě, že předepisující lékař

a pacientka souhlasí, že přínos převyšuje riziko. Pokud dojde u pacientky během léčby k infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhodě, je nutné léčbu romosozumabem ukončit.

Hypokalcémie

U pacientek léčených romosozumabem byla pozorována přechodná hypokalcémie.

Hypokalcémie musí být korigována před zahájením léčby romosozumabem a pacientky je třeba sledovat pro případný výskyt známek a příznaků hypokalcémie. Pokud se u pacientek objeví suspektní příznaky hypokalcémie během léčby (viz bod 4.8), je třeba měřit hladiny vápníku. Pacientkám má být adekvátně doplňován vápník a vitamin D (viz body 4.3 a 4.8).

Pacientky s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] 15 až 29 ml/min/1,73 m²) nebo na dialýze jsou vystaveny většímu riziku vzniku hypokalcémie a bezpečnostní údaje pro tyto pacientky jsou omezené. U těchto pacientek mají být sledovány hladiny vápníku.

Hypersenzitivita

V klinických studiích ve skupině s romosozumabem se vyskytly klinicky významné hypersenzitivní reakce, včetně angioedému, multifonního erytému a urtikárie. Pokud dojde k anafylaktické nebo jiné klinicky významné alergické reakci, musí být zahájena vhodná léčba a ukončeno podávání romosozumabu (viz body 4.3 a 4.8).

Osteonekróza čelisti

Osteonekróza čelisti (ONJ) byla vzácně hlášena u pacientek léčených romosozumabem. Při hodnocení rizika vzniku ONJ u pacientky mají být vzaty v úvahu následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje resorpci kostí (riziko se zvyšuje s antiresorpční účinností sloučeniny), a kumulativní dávka terapie kostní resorpce.
- nádorové onemocnění, komorbidity (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- souběžné terapie: kortikosteroidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- špatná ústní hygiena, periodontální onemocnění, špatné zubní protézy, anamnéza zubního onemocnění, invazivní zubní postupy, např. extrakce zubů.

Všem pacientkám má být doporučeno, aby udržovaly dobrou hygienu ústní dutiny, chodily pravidelně na zubní prohlídky a okamžitě hlásily jakékoliv ústní příznaky, jako je pohyblivost zubů, bolest, otok nebo nehojící se vředy či výtok během léčby romosozumabem.

Pacientky, u kterých existuje podezření, že mají ONJ nebo se u nich vyvinula během podávání romosozumabu, mají vyhledat péči dentisty nebo zubního chirurga s odbornými znalostmi ONJ. Přerušování léčby romosozumabem má být zváženo, dokud onemocnění neodezní a dokud nejsou zmírněny rizikové faktory, je-li to možné.

Atypické zlomeniny femuru

U pacientek léčených romosozumabem byla vzácně hlášena atypická zlomenina krčku femuru spojená s malým traumatem (tzv. low-energy trauma fracture), která se může vyskytnout i spontánně. U každé pacientky, která se dostaví s novými nebo neobvyklými bolestmi stehna, kyčle nebo třísla, má být podezření na atypickou zlomeninu a pacientka má být vyšetřena, aby se vyloučila neúplná zlomenina femuru. Pacientka, která se dostaví s atypickou zlomeninou femuru, má být rovněž vyšetřena na symptomy a známky zlomeniny v kontralaterální končetině. Na základě individuálního posouzení přínosu a rizika se má zvážit přerušování léčby romosozumabem.

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

S romosozumabem nebyly provedeny žádné studie interakcí. U romosozumabu nejsou očekávány žádné farmakokinetické interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Romosozumab není indikován k použití u žen ve fertilním věku a těhotných žen. Údaje o podávání romosozumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Byly pozorovány malformace skeletu (včetně syndaktylie a polydaktylie) s nízkou incidencí v jediné studii s romosozumabem u potkanů (viz bod 5.3). Riziko malformací vyvíjejících se prstů u lidského plodu je po expozici romosozumabu nízké vzhledem k době vývoje prstů u člověka v prvním trimestru, což je období, kdy je přenos imunoglobulinů přes placentu omezený.

Kojení

Romosozumab není indikován k použití u kojících žen.

Informace o vylučování romosozumabu do mateřského mléka nejsou známy. Je známo, že lidské IgG se vylučují do mateřského mléka během prvních dnů po narození a krátce poté jejich koncentrace poklesnou na nízké hodnoty; proto riziko pro kojene dítě v tomto krátkém období nelze vyloučit.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádná data o účincích romosozumabu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech u samic a samců potkanů neprokázaly žádné účinky na cílové parametry fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Romosozumab nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Nejčastější nežádoucí účinky byly nazofaryngitida (13,6 %) a artralgie (12,4 %). Reakce související s hypersenzitivitou se vyskytly u 6,7 % pacientek léčených romosozumabem. Hypokalcémie byla hlášena méně často (u 0,4 % pacientek léčených romosozumabem). V randomizovaných kontrolovaných studiích bylo pozorováno zvýšení vzniku závažných kardiovaskulárních příhod (infarkt myokardu a cévní mozková příhoda) u pacientek léčených romosozumabem v porovnání s kontrolními skupinami (viz bod 4.4 a níže uvedené informace).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Pro klasifikaci nežádoucích účinků byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$) a velmi vzácné ($< 1/10\ 000$). V každé skupině četností a třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Nežádoucí účinek	Frekvence
<i>Infekce a infestace</i>	Nazofaryngitida	Velmi časté
	Sinusitida	Časté
<i>Poruchy imunitního systému</i>	Hypersenzitivita ^a	Časté
	Vyrážka	Časté
	Dermatitida	Časté
	Kopřivka	Méně časté
	Angioedém	Vzácné
	Erythema multiforme	Vzácné
<i>Poruchy metabolismu a výživy</i>	Hypokalcémie ^b	Méně časté
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolest hlavy	Časté
	Cévní mozková příhoda ^c	Méně časté
<i>Poruchy oka</i>	Katarakta	Méně časté
<i>Srdeční poruchy</i>	Infarkt myokardu ^c	Méně časté
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</i>	Artralgie	Velmi časté
	Bolest šije	Časté
	Svalové křeče	Časté
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	Reakce v místě injekce ^d	Časté

a. Viz body 4.3 a 4.4.

b. Definováno jako sérový vápník korigovaný na albumin, který byl pod dolní hranicí normálu. Viz body 4.3 a 4.4.

c. Viz bod „Infarkt myokardu a cévní mozková příhoda“ níže.

d. Nejčastějšími reakcemi v místě vpichu byly bolest a erytém.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Imunogenicitá

U postmenopauzálních žen, kterým byl podáván romosozumab měsíčně, byla incidence protilátek proti romosozumabu 18,6 % (1 162 z 6 244) pro vazebné protilátky a 0,9 % (58 z 6 244) pro neutralizační protilátky. Nejrychlejší nástup protilátek proti romosozumabu byl 3 měsíce po podání první dávky. Většina protilátkových reakcí byla přechodná.

Přítomnost vazebných protilátek proti romosozumabu snižovala expozici romosozumabu až o 25 %. Nebyl pozorován žádný vliv na účinnost romosozumabu v přítomnosti protilátek proti romosozumabu. Omezené údaje o bezpečnosti ukazují, že výskyt reakcí v místě vpichu byl početně vyšší u pacientek s neutralizujícími protilátkami.

Infarkt myokardu, cévní mozková příhoda a mortalita

V klinickém hodnocení s kontrolním léčivým přípravkem, které hodnotilo romosozumab v léčbě těžké osteoporózy u postmenopauzálních žen během 12měsíční, dvojité zaslepené fáze léčby romosozumabem, mělo 16 žen (0,8 %) infarkt myokardu v rameni s romosozumabem v porovnání s 5 ženami (0,2 %) v rameni s alendronátem a 13 žen (0,6 %) mělo cévní mozkovou příhodu v rameni s romosozumabem v porovnání se 7 ženami (0,3 %) v rameni s alendronátem. Tyto příhody se vyskytly u pacientek s anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody i u pacientek bez této anamnézy. K úmrtí z kardiovaskulárních příčin došlo u 17 (0,8 %) žen ve skupině léčené romosozumabem a 12 (0,6 %) žen ve skupině léčené alendronátem. Počet žen se závažnými kardiálními nežádoucími účinky (MACE = potvrzené úmrtí z kardiovaskulárních příčin, v důsledku infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) činil 41 (2,0 %) žen ve skupině léčené romosozumabem a 22 (1,1 %) žen ve skupině léčené alendronátem, což poskytuje poměr rizika 1,87 (95% interval spolehlivosti [1,11; 3,14]) pro romosozumab v porovnání s alendronátem. K úmrtí ze všech příčin došlo u 30 (1,5 %) žen ve skupině léčené romosozumabem a 22 (1,1 %) žen ve skupině léčené alendronátem.

V placebem kontrolovaném klinickém hodnocení romosozumabu v léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen (včetně žen s těžkou a méně těžkou osteoporózou) během 12měsíční, dvojitě zaslepené fáze léčby romosozumabem nebyl zaznamenán žádný rozdíl z hlediska potvrzených MACE; ve skupině léčené romosozumabem se jich vyskytlo 30 (0,8 %) a ve skupině léčené placebem 29 (0,8 %). K úmrtí ze všech příčin došlo u 29 žen (0,8 %) ve skupině léčené romosozumabem a 24 (0,7 %) žen ve skupině léčené placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

V klinických hodnoceních nebyly žádné zkušenosti s předávkováním. Není známe žádné antidotum k romosozumabu ani specifická léčba předávkování. V případě předávkování se doporučuje, aby byly pacientky pečlivě sledovány a aby jim byla podána odpovídající léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí, jiná léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kostí, ATC kód: M05BX06.

Mechanismus účinku

Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG2), která váže a inhibuje sklerostin, čímž se zvyšuje tvorba kosti v důsledku aktivace buněk kostní výstelky, zvyšuje produkci kostní hmoty osteoblasty a nábor osteoprogenitorových buněk. Navíc romosozumab vede ke změnám v expresi mediátorů osteoklastů, čímž se snižuje resorpce kosti. Společně tento dvojitý účinek na zvýšení tvorby kostí a snížení resorpce kosti má za následek rychlý nárůst trabekulární a kortikální kostní hmoty, zlepšení struktury a pevnosti kostí.

Farmakodynamické účinky

U postmenopauzálních žen s osteoporózou romosozumab zvýšil marker tvorby kostí, N terminální propeptid prokolagenu typu 1 (P1NP), již na začátku léčby, s maximálním nárůstem přibližně 145 % ve srovnání s placebem 2 týdny po zahájení léčby, následovaný návratem na hladiny placeba v 9. měsíci a poklesem na přibližně o 15 % níže než u placeba ve 12. měsíci. Romosozumab snižoval marker resorpce kostí C-telopeptid kolagenu typu 1 (CTX) s maximálním snížením přibližně o 55 % ve srovnání s placebem 2 týdny po zahájení léčby. Hladiny CTX zůstaly pod hladinou pro placebo a byly ve 12. měsíci přibližně o 25 % nižší než u placeba.

Po ukončení léčby romosozumabem u postmenopauzálních žen s osteoporózou se hladiny P1NP vrátily na výchozí hodnoty během 12 měsíců; CTX se během 3 měsíců zvýšil nad výchozí hodnoty a vrátil se k výchozím hodnotám do 12. měsíce, což odráží reverzibilitu účinku. Po opakované léčbě romosozumabem (u omezeného počtu pacientek) po 12 měsících léčby placebem byly hladiny zvýšeny P1NP a snížení CTX účinkem romosozumabu podobné účinkům pozorovaným během počáteční léčby.

Účinnost v klinických studiích

Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen

Účinnost a bezpečnost romosozumabu byla hodnocena ve dvou pivotních studiích, studii kontrolované alendronátem (ARCH) a studii kontrolované placebem (FRAME).

Studie 20110142 (ARCH)

Účinnost a bezpečnost romosozumabu při léčbě osteoporózy u postmenopauzálních žen byla hodnocena v multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojitě zaslepené, alendronátem kontrolované superioritní studii u 4 093 postmenopauzálních žen ve věku 55 až 90 let (průměrný věk 74,3 let) s předchozími nízkotraumatickými zlomeninami (fragility fracture).

Zařazené ženy měly buď T-skóre BMD (minerální denzita kostí, bone mineral density) celkového proximálního femuru nebo krčku femuru $\leq -2,50$ a buď alespoň 1 středně těžkou nebo těžkou zlomeninu obratlů, nebo alespoň 2 lehké vertebrální zlomeniny; nebo T-skóre BMD celkového proximálního femuru nebo krčku femuru $\leq -2,00$ a buď alespoň 2 středně těžké nebo těžké vertebrální zlomeniny, nebo zlomeninu proximálního femuru, ke které došlo během 3 až 24 měsíců před randomizací.

Průměrná výchozí hodnota T-skóre BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru a krčku femuru byla -2,96, -2,80, resp. -2,90, 96,1 % žen mělo na počátku vertebrální zlomeninu a 99,0 % žen mělo předchozí osteoporotickou zlomeninu. Ženy byly randomizovány (v poměru 1:1) k podávání buď subkutánní injekce romosozumabu jednou za měsíc, nebo alendronátu perorálně jednou týdně, zaslepeným způsobem po dobu 12 měsíců. Po 12měsíčním dvojitě zaslepeném období studie byly ženy v obou ramenech převedeny na alendronát, zatímco zůstaly zaslepené ke své počáteční léčbě. Primární analýza byla provedena, když všechny ženy dokončily studijní návštěvu ve 24. měsíci a klinické příznaky zlomeniny byly potvrzeny u nejméně 330 žen a vyskytly se po mediánu doby sledování přibližně 33 měsíců studie. Ženy užívaly denně dávky vápníku a vitamínu D.

Primárními cílovými parametry účinnosti byly výskyt nové vertebrální zlomeniny do 24. měsíce a výskyt klinické zlomeniny (nevertebrální zlomenina a klinická vertebrální zlomenina) při primární analýze.

Účinky na nové vertebrální, klinické, nevertebrální zlomeniny, zlomeniny proximálního femuru a hlavní osteoporotické zlomeniny

Jak je uvedeno v tabulce 1, romosozumab snížil výskyt nové vertebrální zlomeniny do 24. měsíce (upravená p-hodnota $< 0,001$) a výskyt klinické zlomeniny při primární analýze (upravená p-hodnota $< 0,001$) a rovněž výskyt nevertebrálních zlomenin v primární analýze (upravená p-hodnota = 0,040) oproti léčbě samotným alendronátem. Tabulka 1 rovněž ukazuje snížení rizika nevertebrálních zlomenin, zlomenin proximálního femuru a hlavních osteoporotických zlomenin až do primární analýzy ve 12. a 24. měsíci.

Tabulka 1. Účinek romosozumabu na výskyt a riziko nových vertebrálních, klinických, nevertebrálních zlomenin, zlomenin proximálního femuru a hlavních osteoporotických zlomenin u postmenopauzálních žen s osteoporózou

	Podíl žen se zlomeninou		Snížení absolutního rizika (%) (95% CI)	Snížení relativního rizika (%) (95% CI)
	Alendronát/ Alendronát (%)	Romosozumab/ Alendronát (%)		
Nové vertebrální				
Až do 12. měsíce	85/1 703 (5,0)	55/1 696 (3,2)	1,84 (0,51; 3,17)	36 (11; 54)
Až do 24. měsíce ^a	147/1 834 (8,0)	74/1 825 (4,1)	4,03 (2,50; 5,57)	50 (34; 62)
Klinické^b				
Až do 12. měsíce	110/2 047 (5,4)	79/2 046 (3,9)	1,8 (0,5; 3,1)	28 (4; 46)
Primární analýza (medián sledování přibližně 33 měsíců)	266/2 047 (13,0)	198/2 046 (9,7)	NA ^c	27 (12; 39)
Nevertebrální				
Až do 12. měsíce	95/2 047 (4,6)	70/2 046 (3,4)	1,4 (0,1; 2,6)	26 (-1; 46)
Primární analýza (medián sledování přibližně 33 měsíců)	217/2 047 (10,6)	178/2 046 (8,7)	NA ^c	19 (1; 34)
Proximálního femuru				
Až do 12. měsíce	22/2 047 (1,1)	14/2 046 (0,7)	0,3 (-0,3; 0,9)	36 (-26; 67)
Primární analýza (medián sledování přibližně 33 měsíců)	66/2 047 (3,2)	41/2 046 (2,0)	NA ^c	38 (8; 58)
Hlavní osteoporotické^d				
Až do 12. měsíce	85/2 047 (4,2)	61/2 046 (3,0)	1,4 (0,3; 2,5)	28 (-1; 48)
Primární analýza (medián sledování přibližně 33 měsíců)	209/2 047 (10,2)	146/2 046 (7,1)	NA ^c	32 (16; 45)

^{a.} Snížení absolutního rizika a snížení relativního rizika založené na Mantel-Haenszelově metodě upravené na věkové skupiny, výchozí hodnota BMD T-skóre celkového proximálního femuru ($\leq -2,5$, $> -2,5$) a výskyt závažných zlomenin obratlů na počátku léčby. Porovnání léčby vychází z upraveného logistického regresního modelu.

^{b.} Klinické zlomeniny zahrnují všechny symptomatické zlomeniny včetně nevertebrálních zlomenin a bolestivých zlomenin obratlů. Porovnání léčby vychází z Coxova modelu proporcionálních rizik.

^{c.} NA: není k dispozici, protože subjekty mají při primární analýze různou expozici.

^{d.} Hlavní osteoporotické zlomeniny zahrnují zlomeniny proximálního femuru, předloktí, humeru a klinické vertebrální zlomeniny.

Účinky na minerální denzitu kostí (BMD)

U postmenopauzálních žen s osteoporózou zvýšil romosozumab podávaný 12 měsíců s následným podáváním alendronátu po dobu 12 měsíců BMD ve srovnání se samotným alendronátem ve 12. a 24. měsíci (p-hodnota < 0,001) (viz tabulka 2).

Po 12 měsících léčby zvýšil romosozumab hodnotu BMD bederní páteře oproti výchozímu stavu u 98 % postmenopauzálních žen.

Tabulka 2. Průměrná procentuální změna BMD od výchozího stavu do 12. a 24. měsíce u postmenopauzálních žen s osteoporózou

	Alendronát/alendronát Průměr (95% CI) n = 2 047 ^a	Romosozumab/alendronát Průměr (95% CI) n = 2 046 ^a	Rozdíl v léčbě při změně z alendronátu na alendronát
Ve 12. měsíci			
Bederní páteř	5,0 (4,8; 5,2)	12,4 (12,1; 12,7)	7,4 ^b (7,0; 7,8)
Celkový proximální femur	2,9 (2,7; 3,1)	5,8 (5,6; 6,1)	2,9 ^b (2,7; 3,2)
Krček femuru	2,0 (1,8; 2,2)	4,9 (4,6; 5,1)	2,8 ^b (2,5; 3,2)
Ve 24. měsíci			
Bederní páteř	7,2 (6,9; 7,5)	14,0 (13,6; 14,4)	6,8 ^b (6,4; 7,3)
Celkový proximální femur	3,5 (3,3; 3,7)	6,7 (6,4; 6,9)	3,2 ^b (2,9; 3,6)
Krček femuru	2,5 (2,3; 2,8)	5,7 (5,4; 6,0)	3,2 ^b (2,8; 3,5)

Průměry a intervaly spolehlivosti vycházejí od pacientek s dostupnými údaji. Na základě modelu ANCOVA byly vloženy chybějící hodnoty výchozí BMD a procentuální změna BMD od výchozího stavu ve 12. a 24. měsíci podle imputačního vzoru založeného na kontrole.

^a Počet randomizovaných žen

^b p-hodnota < 0,001

Významný rozdíl v BMD dosažený během prvních 12 měsíců byl udržován až do 36. měsíce po přechodu na / pokračování užívání alendronátu. Rozdíly v léčbě byly pozorovány v 6. měsíci v bederní páteři, celkovém proximálním femuru a krčku femuru.

Studie 20070337 (FRAME)

Účinnost a bezpečnost romosozumabu při léčbě postmenopauzální osteoporózy byla hodnocena v multicentrické, mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s paralelními skupinami u 7 180 postmenopauzálních žen ve věku 55 až 90 let (průměrný věk 70,9 let). 40,8 % zařazených žen mělo na začátku studie závažnou osteoporózu s předchozím výskytem zlomeniny.

Koprimární cílové parametry účinnosti byly výskyt nových vertebrálních zlomenin do 12. měsíce a do 24. měsíce.

Romosozumab snížil výskyt nových vertebrálních zlomenin do 12. měsíce (snížení absolutního rizika: 1,3 % [95% CI: 0,79; 1,80], snížení relativního rizika: 73 % [95% CI: 53; 84], upravená p-hodnota < 0,001) a po převedení na denosumab do 24. měsíce (snížení absolutního rizika: 1,89 % [95% CI: 1,30; 2,49], snížení relativního rizika: 75 % [95% CI: 60; 84], upravená p-hodnota < 0,001).

Ženy přecházející z léčby bisfosfonáty

Studie 20080289 (STRUCTURE)

Bezpečnost a účinnost romosozumabu u postmenopauzálních žen se závažnou osteoporózou přecházejících z léčby bisfosfonáty (92,7 % ve skupině teriparatidu a 88,1 % ve skupině romosozumabu v předchozích 3 letech užívalo alendronát) byly hodnoceny v multicentrické,

randomizované, otevřené studii u 436 postmenopauzálních žen ve věku 56 až 90 let (průměrný věk 71,5 let) oproti teriparatidu.

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna v BMD celkového proximálního femuru od výchozího stavu ve 12. měsíci. Romosozumab významně zvýšil BMD celkového proximálního femuru ve srovnání s teriparatidem ve 12. měsíci (průměrný léčebný rozdíl oproti teriparatidu: 3,4 % [95% CI: 2,8; 4,0], p-hodnota < 0,0001). Cílem klinického hodnocení nebylo odhadnout vliv na vznik fraktur, avšak v ramenu léčeném romosozumabem bylo pozorováno sedm fraktur a v ramenu léčeném teriparatidem bylo zaznamenáno devět fraktur během klinického hodnocení.

Kostní histologie a histomorfometrie

V podstudii s kostní histologií bylo od 139 postmenopauzálních žen s osteoporózou ve 2. měsíci a 12. měsíci (studie FRAME) odebráno celkem 154 vzorků transiliakální kostní biopsie z hřebene kosti kyčelní. Kvalitativní histologická hodnocení ukázala normální kostní architekturu a kvalitu ve všech časových bodech, normální lamelární kost, která nevykazovala žádné defekty mineralizace, pletivové kosti, fibrózy dřene nebo klinicky významnou abnormalitu kostní dřene u pacientek léčených romosozumabem.

Histomorfometrická hodnocení biopsií ve 2. a 12. měsíci u žen vykazovala zvýšení parametrů kostní formace a snížení parametrů kostní resorpce, přičemž došlo ke zvýšení objemu kostní hmoty a tloušťky trabekul ve skupině s romosozumabem oproti skupině s placebem.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s romosozumabem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě osteoporózy. Informace o použití u dětí viz bod 4.2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Střední doba do dosažení maximální koncentrace romosozumabu (t_{max}) byla 5 dní (rozmezí: 2 až 7 dní). Po subkutánní dávce 210 mg byla biologická dostupnost 81 %.

Biotransformace

Romosozumab je humanizovaná monoklonální protilátka (IgG2) s vysokou afinitou a specificitou ke sklerostinu, a proto je vylučována rychlým saturovatelným eliminačním mechanismem (tj. cílovou látkou zprostředkovanou nelineární clearance, zprostředkovanou rozpadem komplexu romosozumab-sklerostin) a pomalým nespecifickým eliminačním mechanismem zprostředkovaným retikuloendoteliálním systémem.

Eliminace

Po dosažení C_{max} poklesly sérové hladiny s průměrným efektivním poločasem eliminace 12,8 dnů. Ustálený stav byl obecně dosažen do 3. měsíce s méně než dvojnásobnou akumulací po měsíčním podávání.

Linearita/nelinearita

Po subkutánním podání vykazuje romosozumab nelineární farmakokinetiku v důsledku vazby na sklerostin. Podávané vícečetné dávky byly v rozmezí od 70 do 210 mg.

Porucha funkce ledvin

Po podání dávky 210 mg romosozumabu v klinickém hodnocení s 16 pacientkami s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo v koncové fázi renální nemoci (ESRD), které absolvovaly hemodialýzu, byla průměrná hodnota C_{max} a AUC o 29 % a o 44 % vyšší u pacientek s těžkou poruchou funkce ledvin ve srovnání se zdravými subjekty. Průměrná expozice romosozumabu byla u pacientek na hemodialýze s ESRD podobná ve srovnání se zdravými subjekty.

Populační farmakokinetická analýza ukázala zvýšení expozice romosozumabu při zvyšující se závažnosti poruchy funkce ledvin. Na základě modelu změny BMD reakce na expozice a srovnání expozice získané při tolerovaných klinických dávkách se u těchto pacientek úprava dávky nedoporučuje. U pacientek s těžkou renální poruchou nebo pacientek podstupujících dialýzu se doporučuje sledování hypokalcémie (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Nebyla provedena žádná klinická hodnocení sledující poruchu funkce jater. Neočekává se, že porucha funkce jater ovlivní farmakokinetiku romosozumabu, protože játra nejsou hlavním orgánem metabolismu ani vylučování romosozumabu.

Starší pacienti

Farmakokinetika romosozumabu nebyla ovlivněna věkem v rozmezí 20 až 89 let.

Tělesná hmotnost

Expozice romosozumabu se s rostoucí tělesnou hmotností snížila, tento pokles však měl jen minimální dopad na přírůstek BMD bederní páteře založený na analýze expozice a reakce a není klinicky významný. Na základě FK analýzy populace je očekávaný medián AUC v ustáleném stavu pro 61kg pacientku 558 $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ a pro 114kg pacientku 276 $\mu\text{g}\cdot\text{den}/\text{ml}$ po měsíční subkutánní dávce 210 mg romosozumabu.

Etnický původ a pohlaví

U žádné charakteristiky pacientky není nutná úprava dávky. Na základě populační farmakokinetické analýzy neměly pohlaví a rasa (japonský původ oproti jinému než japonskému) klinicky významný vliv na farmakokinetiku romosozumabu (< 20% změna expozice v rovnovážném stavu).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, hodnocení kancerogenního potenciálu nebo ve studiích kostní bezpečnosti neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve studii kancerogenity byly dávky až do 50 mg/kg/týden podávány subkutánní injekcí samicům a samicím krys Sprague Dawley od 8 týdnů věku po dobu až 98 týdnů. Tyto dávky vedly k systémové expozici, která byla až 19násobně vyšší než systémová expozice pozorovaná u člověka po měsíčně podávané subkutánní dávce 210 mg romosozumabu (na základě srovnání AUC). Romosozumab způsobil zvýšení kostní hmoty v závislosti na dávce s makroskopickým zesílením kosti ve všech dávkách. Nebyly zjištěny žádné účinky romosozumabu na mortalitu nebo výskyt nádorů u samic nebo samic potkanů.

Studie u samic a samců potkanů nevykázaly žádné účinky související s romosozumabem na páření, fertilitu nebo hodnocení samčí reprodukce (parametry spermatu nebo hmotnosti orgánů)

a nevyskytovaly se žádné účinky na estrální cyklus nebo parametry vaječníků či dělohy při asi 54násobných expozicích oproti klinické expozici.

Malformace skeletu, včetně syndaktylie a polydaktylie, byly pozorovány s nízkou incidencí u 1 ze 75 vrhů při asi 30násobných expozicích oproti klinické expozici po podávání romosozumabu potkanům během období organogeneze. Neobjevily se žádné nežádoucí účinky na postnatální růst a vývoj.

Předpokládá se, že sklerostin hraje roli při formování prstů, jelikož však k formování prstů u člověka dochází v prvním trimestru, kdy je přechod imunoglobulinů přes placentu omezený, riziko podobného nálezu u člověka je nízké (viz bod 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kalcium-acetát
Ledová kyselina octová
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)
Sacharosa
Polysorbát 20
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po vyjmutí z chladničky pro použití se přípravek EVENITY nesmí do chladničky vrátit, ale může být uchováván v původním obalu při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dnů. Není-li použit do této doby, přípravek musí být zlikvidován.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku nebo předplněné pero v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

EVENITY 105 mg injekční roztok v předplněném peru

Jednorázové ruční mechanické injekční zařízení na jedno použití předem sestavené s předplněnou stříkačkou obsahující 1,17 ml roztoku. Plastová injekční stříkačka uvnitř pera je vyrobena z cykloolefinového polymeru se zátkou (chlorbutyl) a s vloženou jehlou z lisované nerezové oceli s elastomerovým chráničem jehly (syntetická pryž).

Velikosti balení 2 předplněná pera.

Vícečetné balení 6 (3 balení po 2) předplněných per.

EVENTITY 105 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Jednorázová předplněná injekční stříkačka na jedno použití obsahující 1,17 ml roztoku. Plastová injekční stříkačka je vyrobena z cykloolefinového polymeru se zátkou (chlorbutyl) a s vloženou jehlou z lisované nerezové oceli a elastomerovým chráničem jehly (syntetická pryž).

Velikosti balení 2 předplněné injekční stříkačky.

Vícečetné balení 6 (3 balení po 2) předplněných injekčních stříkaček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním je třeba roztok vizuálně zkontrolovat, zda se v něm nenacházejí částice nebo zda roztok neztratil svou barvu. Přípravek EVENTITY se nesmí používat, pokud je roztok zabarvený, zakalený nebo obsahuje částice.

Před subkutánním podáním se má romosozumab nechat ustálit při pokojové teplotě po dobu alespoň 30 minut před injekcí. Pomáhá to učinit podání injekce příjemnější. Nesmí být ohřívána žádným jiným způsobem.

Neprotřepávejte.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

12/10/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.