

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

EVENTITY 105 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere  
EVENTITY 105 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

EVENTITY 105 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere

Každé naplnené pero obsahuje 105 mg romosozumabu v 1,17 ml roztoku (90 mg/ml).

EVENTITY 105 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Každá naplnená injekčná striekačka obsahuje 105 mg romosozumabu v 1,17 ml roztoku (90 mg/ml).

Romosozumab je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG2 vyrábaná technológiou rekombinantnej DNA v línii cicavčích buniek ovária čínskeho škrečka (CHO).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok (injekcia)

Číry až opalizujúci, bezfarebný až svetložltý roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Liek EVENTITY je indikovaný na liečbu závažnej osteoporózy u žien po menopauze s vysokým rizikom zlomenín (pozri časť 5.1).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú začať a vykonávať dohľad nad ňou odborní lekári so skúsenosťami v oblasti liečby osteoporózy.

#### Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 210 mg romosozumabu (podávaná ako dve subkutánne 105 mg injekcie) raz mesačne počas 12 mesiacov.

Pacientky majú pred liečbou a počas liečby užívať adekvátne množstvo vápnika a vitamínu D (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pacientky liečené liekom EVENTITY majú dostať písomnú informáciu pre používateľa a pohotovostnú kartu pre pacientku.

Po dokončení liečby romosozumabom sa odporúča prechod na antiresorpčnú liečbu, aby sa predĺžili prínosy získané liečbou romosozumabom na dlhšie ako 12 mesiacov.

#### *Vynechané dávky*

Ak sa vynechá dávka romosozumabu, podajte ju hneď, ako je to možné. Ďalšia dávka romosozumabu má byť potom podaná najskôr mesiac po podaní poslednej dávky.

#### *Osobitné skupiny pacientov*

##### *Starší pacienti*

U starších pacientok nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri tiež časť 5.2).

##### *Porucha funkcie obličiek*

U pacientok s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

U pacientok so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pacientok na dialýze musia byť sledované sérové hladiny vápnika (pozri časť 4.4).

##### *Porucha funkcie pečene*

Nevykonalí sa žiadne klinické skúšania na vyhodnotenie vplyvu poruchy funkcie pečene (pozri časť 5.2).

##### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť romosozumabu u pediatrických pacientov (vek < 18 rokov) neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

#### Spôsob podávania

##### *Subkutánne použitie*

Na podanie 210 mg dávky sa majú podať 2 subkutánne injekcie romosozumabu do brucha, stehna alebo paže. Druhá injekcia sa má podať okamžite po prvej, ale do iného miesta podania injekcie.

Podanie injekcie má vykonať osoba vyškolená na techniku podávania injekcie.

Pokyny na zaobchádzanie a likvidáciu lieku, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo (liečivá) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 (pozri časť 4.4)
- Hypokalcémia (pozri časť 4.4)
- Infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda v anamnéze (pozri časť 4.4)

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

##### *Infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda*

Podľa randomizovaných kontrolovaných skúšaní bol pozorovaný zvýšený výskyt závažných kardiovaskulárnych udalostí (infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda) u pacientov liečených romosozumabom v porovnaní s kontrolnými skupinami (pozri časť 4.8).

Romosozumab je kontraindikovaný u pacientok s infarktom myokardu alebo cievnu mozgovou príhodou v anamnéze (pozri časť 4.3).

Pri posudzovaní vhodnosti romosozumabu pre konkrétnu pacientku je potrebné zvážiť jej riziko vzniku fraktúr v najbližšom roku a jej riziko výskytu kardiovaskulárnej udalosti na základe rizikových faktorov (napr. preukázané kardiovaskulárne ochorenie, hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie, závažná porucha funkcie obličiek, vek). Romosozumab sa má užívať, iba ak sa predpisujúci lekár a pacientka zhodnú na tom, že jeho prínos prevláda nad rizikom. Ak sa u pacientky počas liečby vyskytne infarkt myokardu alebo mozgová príhoda, liečbu romosozumabom je potrebné ukončiť.

#### *Hypokalciémia*

U pacientok dostávajúcich romosozumab sa pozorovala prechodná hypokalciémia. Hypokalciémia sa má upraviť pred začatím liečby romosozumabom a je potrebné sledovať, či sa u pacientok nevyskytujú prejavy a príznaky hypokalciémie. Ak je u ktorejkoľvek pacientky počas liečby podozrenie na príznaky hypokalciémie (pozri časť 4.8), majú sa stanoviť hladiny vápnika. Pacientkam treba podávať adekvátne množstvo vápnika a vitamínu D (pozri časti 4.3 a 4.8).

Pacientky so závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie [eGFR] od 15 do 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) alebo pacientky na dialýze majú vyššie riziko vzniku hypokalciémie a údaje o bezpečnosti u týchto pacientok sú obmedzené. U týchto pacientok sa majú sledovať hladiny vápnika.

#### *Precitlivosť*

V skupine používajúcej romosozumab v rámci klinických skúšaní sa prejavili klinicky významné reakcie z precitlivosti vrátane angiodému, multiformného erytému a urtikárie. Ak dôjde k anafylaktickej alebo inej klinicky významnej alergickej reakcii, má sa začať vhodná liečba a používanie romosozumabu sa má prerušiť (pozri časti 4.3 a 4.8).

#### *Osteonekróza čeľuste*

Osteonekróza čeľuste (Osteonecrosis of the jaw, ONJ) sa u pacientov používajúcich romosozumab hlásila zriedkavo. Pri vyhodnocovaní toho, či pacientke hrozí riziko vzniku ONJ, je potrebné zobrať do úvahy nasledujúce faktory:

- sila lieku inhibujúceho resorpciu kostí (riziko sa zvyšuje pomerne k sile antiresorpčnej sily liečiva) a kumulatívna dávka liečby resorpcie kostí,
- rakovina, komorbidné stavy (t. j. anémia, koagulopatie, infekcia), fajčenie,
- súbežné liečby: kortikosteroidy, chemoterapia, inhibítory angiogenézy, rádioterapia hlavy a krku,
- nedostatočná orálna hygiena, periodontálna choroba, nesprávne padnúca zubná protéza, stomatologické ochorenie v anamnéze, invazívny stomatologický výkon, napr. extrakcia zubu.

Všetkým pacientkám je potrebné odporučiť, aby počas liečby romosozumabom dodržiavali správnu ústnu hygienu, chodili na pravidelné zubné prehliadky a okamžite hlásili všetky príznaky v ústnej dutine, ako je kývanie zubov, bolesť alebo opuch, nehojace sa vriedky alebo výtok.

Pacientky, u ktorých je podozrenie, že trpia ONJ alebo u nich počas liečby romosozumabom vznikla ONJ, má ošetriť zubár alebo stomatochirurg špecializujúci sa na ONJ. Vysadenie romosozumabu je potrebné zvážiť až do vyliečenia daného stavu a zmiernenia prispievajúcich rizikových faktorov všade, kde je to možné.

#### *Atypické femorálne fraktúry*

Atypická femorálna fraktúra z nedostatku energie alebo v dôsledku malého poranenia, ku ktorej môže dôjsť spontánne, sa u pacientov používajúcich romosozumab hlásila zriedkavo. U každej pacientky, u ktorej sa prejaví nová alebo nezvyčajná bolesť v stehne, bedre alebo slabínach, treba zobrať do úvahy atypickú fraktúru a treba ju vyšetriť, aby sa vylúčila nekompletná femorálna fraktúra. U pacientky s atypickou femorálnou fraktúrou treba tiež vyhodnotiť príznaky a prejavy fraktúry v kontralaterálnej končatine. Prerušenie liečby romosozumabom treba zvážiť na základe individuálneho vyhodnotenia prínosu a rizika.

#### *Obsah sodíka*

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie s romosozumabom. Pri romosozumabe sa neočakávajú žiadne farmakokinetické liekové interakcie.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Romosozumab nie je indikovaný na použitie u žien vo fertilnom veku alebo gravidných žien. Nie sú k dispozícii údaje o použití romosozumabu u gravidných žien. V jednej štúdi romosozumabu boli u potkanov pozorované malformácie kostry (vrátane syndaktýlie a polydaktýlie), a to s nízkym výskytom (pozri časť 5.3). Po expozícii romosozumabu je riziko vzniku malformácií vyvíjajúcich sa prstov ľudských plodov nízke vzhľadom na čas, pretože prsty sa u ľudí vyvíjajú v prvom trimestri, teda v období, kedy je prenos imunoglobulínov cez placentu obmedzený.

##### Dojčenie

Romosozumab nie je indikovaný na použitie u dojčiacich žien.

Nie sú k dispozícii údaje o vylučovaní romosozumabu do ľudského mlieka. Je známe, že ľudské imunoglobulíny typu G sa vylučujú do materského mlieka počas niekoľkých prvých dní od pôrodu, pričom ich koncentrácia následne rýchlo klesá, a preto počas tohto krátkeho obdobia nemožno vylúčiť riziko pre dojčatá.

##### Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku romosozumabu na ľudskú fertilitu. Štúdie na zvieratách so samicami a samcami potkanov nepreukázali žiadne účinky na koncové ukazovatele fertility (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Romosozumab nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Medzi najčastejšie nežiaduce reakcie patrili nazofaryngitída (13,6 %) a artralgia (12,4 %). Reakcie precitlivosti sa vyskytli u 6,7 % pacientov liečených romosozumabom.

Hypokalciémia sa hlásila menej často (0,4 % pacientov liečených romosozumabom). V randomizovaných kontrolovaných skúšaní bolo u pacientov liečených romosozumabom pozorované zvýšenie závažných kardiovaskulárnych udalostí (infarkt myokardu a mozgová príhoda) v porovnaní s kontrolami (pozri časť 4.4 a súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke).

## Súhrn nežiaducich reakcií v tabuľke

Na klasifikáciu nežiaducich reakcií sa použila nasledujúca konvencia:

veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií a triedy orgánových systémov sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Nežiaduca reakcia	Katégoria frekvencie
<i>Infekcie a nákazy</i>	Nazofaryngitída	Veľmi časté
	Sínusitída	Časté
<i>Poruchy imunitného systému</i>	Precitlivenosť <sup>a</sup>	Časté
	Vyrážka	Časté
	Dermatitída	Časté
	Žihľavka	Menej časté
	Angioedém	Zriedkavé
	Multiformný erytém	Zriedkavé
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>	Hypokalcémia <sup>b</sup>	Menej časté
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy	Časté
	Cievna mozgová príhoda <sup>c</sup>	Menej časté
<i>Poruchy oka</i>	Katarakta	Menej časté
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>	Infarkt myokardu <sup>c</sup>	Menej časté
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	Bolesti kĺbov	Veľmi časté
	Bolesť krku	Časté
	Svalové kŕče	Časté
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	Reakcie v mieste vpichu injekcie <sup>e</sup>	Časté

a. Pozri časti 4.3 a 4.4.

b. Definovaná ako hodnota sérovej hladiny vápnika upravená na albumín, ktorá bola pod spodnou hranicou normálu. Pozri časti 4.3 a 4.4.

c. Pozri nižšie uvedenú časť „Infarkt myokardu a cievna mozgová príhoda“.

d. Najčastejšími reakciami v mieste vpichu injekcie boli bolesť a erytém.

## Opis vybraných nežiaducich reakcií

### Imunogenicita

U žien po menopauze, ktorým bol romosozumab podávaný mesačne, bol výskyt protilátok proti romosozumabu 18,6 % (1 162 zo 6 244) pre viažuce sa protilátky a 0,9 % (58 zo 6 244) pre neutralizujúce protilátky. Najskoršia tvorba protilátok proti romosozumabu bola 3 mesiace po podaní prvej dávky. Väčšina protilátkových odpovedí bola prechodná.

Prítomnosť viažucich sa protilátok proti romosozumabu znížila expozíciu romosozumabu o najviac 25 %. V prítomnosti protilátok proti romosozumabu sa nepozoroval žiadny vplyv na účinnosť romosozumabu. Podľa obmedzených údajov o bezpečnosti bol výskyt reakcií v mieste podania injekcie počtom vyšší u žien s neutralizujúcimi protilátkami.

### Infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda a úmrtnosť

V aktívne kontrolovanom skúšaní romosozumabu na liečbu závažnej osteoporózy u žien po menopauze počas 12-mesačnej fázy dvojito zaslepenej liečby romosozumabom malo 16 žien (0,8 %) infarkt myokardu v skupine používajúcej romosozumab oproti 5 ženám (0,2 %) v skupine používajúcej alendronát a 13 žien (0,6 %) v skupine užívajúcom romosozumab malo cievnu mozgovú príhodu oproti 7 ženám (0,3 %) v skupine užívajúcom alendronát. Tieto udalosti sa vyskytli u pacientok s anamnézou infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody i u pacientok bez tejto anamnézy. Ku kardiovaskulárnej smrti došlo u 17 žien (0,8 %) v skupine s romosozumabom a 12 (0,6 %) žien v skupine s alendronátom. Počet žien so závažnými nežiaducimi srdcovými príhodami

(MACE = pozitívne vyhlásená kardiovaskulárna smrť, infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) bol 41 (2,0 %) v skupine s romosozumabom a 22 (1,1 %) v skupine s alendronátom, čo viedlo k pomeru rizika 1,87 (95 % interval spoľahlivosti [1,11, 3,14]) pre romosozumab v porovnaní s alendronátom. K smrti došlo u 30 žien (1,5 %) v skupine s romosozumabom a 22 (1,1 %) žien v skupine s alendronátom.

V placebom kontrolovanom skúšaní romosozumabu na liečbu osteoporózy u žien po menopauze (vrátane žien so závažnou a menej závažnou osteoporózou) počas 12-mesačnej fázy dvojito zaslepenej liečby romosozumabom nedošlo k žiadnemu rozdielu v pozitívne posudzovanom MACE; 30 (0,8 %) sa vyskytlo v skupine s romosozumabom a 29 (0,8 %) v skupine s placebom. K smrti došlo u 29 žien (0,8 %) v skupine s romosozumabom a 24 (0,7 %) žien v skupine s placebom.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

## **4.9 Predávkovanie**

Neexistujú žiadne skúsenosti s predávkovaním v klinických skúšaníach. Nie je známa protilátka proti romosozumabu alebo špecifická liečba v prípade predávkovania. V prípade predávkovania sa odporúča, aby bola pacientka pozorne sledovaná, a aby jej bola poskytnutá vhodná liečba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Liečivá na liečbu ochorení kostí, liečivá ovplyvňujúce stavbu a mineralizáciu kostí, ATC kód: M05BX06.

#### Mechanizmus účinku

Romosozumab je humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG2), ktorá viaže a inhibuje sklerostín, čím zvyšuje tvorbu kostného tkaniva aktivovaním buniek tvoriacich výstelku kostí, zvyšuje produkciu kostnej hmoty pomocou osteoblastov a rekrutáciu osteoprogenitorových buniek. Romosozumab má tiež vplyv na zmeny v expresii osteoklastových mediátorov, čím znižuje resorpciu kostí. Spoločne tento duálny účinok zvyšovania tvorby kostí a znižovania resorpcie kostí vedie k rýchlemu nárastu kostnej hmoty trabekulárnych a kortikálnych kostí, zlepšeniu stavby kostí a ich sily.

#### Farmakodynamické účinky

U žien po menopauze s osteoporózou romosozumab zvýšil marker novotvorby kostí N-terminálny propeptid (P1NP) prokolagénu typu 1 v ranom štádiu liečby, s maximálnym nárastom o približne 145 % v porovnaní s placebom 2 týždne po začatí liečby, po čom nasledoval návrat na úroveň placeba v 9. mesiaci a pokles o približne 15 % pod hodnotu placeba v 12. mesiaci. Romosozumab znížil marker resorpcie kostí C-telopeptid (CTX) – terminálny telopeptidový fragment kolagénu typu 1 s maximálnym znížením o približne 55 % v porovnaní s placebom 2 týždne po začatí liečby. Hladiny CTX zostali pod hladinou placeba a boli približne o 25 % pod hladinou placeba v 12. mesiaci.

Po prerušení liečby romosozumabom u žien po menopauze s osteoporózou sa hladiny P1NP vrátili na východiskovú hodnotu do 12 mesiacov, hladina CTX sa zvýšila nad východiskové hladiny v priebehu 3 mesiacov a smerom k východiskovým hodnotám sa vrátila do 12. mesiaca, čo odráža zvrátiteľnosť účinku. Po opakovanej liečbe romosozumabom (obmedzený počet pacientov) po 12 mesiacoch liečby placebom boli nárast hladín P1NP a zníženie CTX vyvolané romosozumabom podobné tým, ktoré sa pozorovali počas úvodnej liečby.

### Účinnosť v klinických skúšaníach

#### Liečba osteoporózy u žien po menopauze

Účinnosť a bezpečnosť romosozumabu sa vyhodnotili v dvoch pivotných štúdiách, štúdiu kontrolovanej alendronátom (ARCH) a štúdiu kontrolovanej placebom (FRAME).

#### Štúdia 20110142 (ARCH)

Účinnosť a bezpečnosť romosozumabu v liečbe osteoporózy u žien po menopauze bola vyhodnotená v multicentrickej, medzinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdiu superiority kontrolovanej alendronátom, ktorej sa zúčastnilo 4 093 žien po menopauze vo veku od 55 do 90 rokov (priemerný vek bol 74,3 roka) s predchádzajúcimi fraktúrami v dôsledku krehkosti kostí.

Ženy zaradené do štúdie mali T-skóre BMD (Bone Mineral Density, minerálna hustota kostí) v celkovom bedre alebo krčku stehennej kosti  $\leq -2,50$  a buď aspoň 1 stredne závažnú alebo závažnú vertebrálnu fraktúru, alebo aspoň 2 mierne vertebrálne fraktúry, alebo T-skóre BMD v celkovom bedre alebo krčku stehennej kosti  $\leq -2,00$  a buď aspoň 2 stredne závažné alebo závažné vertebrálne fraktúry, alebo fraktúru proximálneho femuru, ku ktorej došlo v období od 3 do 24 mesiacov pred randomizáciou.

Priemerné východiskové T-skóre BMD pre lumbálnu chrbticu bolo  $-2,96$ , pre celé bedro  $-2,80$  a krčok stehennej kosti  $-2,90$ . 96,1 % žien malo pri východiskovom vyšetrení vertebrálnu fraktúru a 99,0 % malo predchádzajúcu osteoporotickú fraktúru. Ženy boli randomizované (v pomere 1:1) buď na liečbu subkutánnymi injekciami romosozumabu podávanými jedenkrát mesačne, alebo na liečbu alendronátom podávaným perorálne každý týždeň zaslepeným spôsobom počas 12 mesiacov. Po 12 mesiacoch dvojito zaslepeného obdobia štúdie prešli ženy v oboch skupinách na liečbu alendronátom, zostali však zaslepené voči ich úvodnej liečbe. Primárna analýza sa vykonala, keď všetky ženy absolvovali návštevu v rámci štúdie v 24. mesiaci a klinické udalosti fraktúr sa potvrdili aspoň pre 330 žien a došlo k nim v strednom čase ďalšieho sledovania približne 33 mesiacov v štúdiu. Ženy denne užívali doplnky vápnika a vitamínu D.

Primárnymi koncovými ukazovateľmi boli výskyt novej vertebrálnej fraktúry v 24. mesiaci a výskyt klinickej fraktúry (nevertebrálnej fraktúry a klinickej vertebrálnej fraktúry) pri primárnej analýze.

#### *Účinok na nové vertebrálne, klinické, nevertebrálne, bedrové a veľké osteoporotické fraktúry*

Ako je uvedené v tabuľke č. 1, romosozumab znížil výskyt novej vertebrálnej fraktúry v 24. mesiaci (upravená hodnota  $p < 0,001$ ) a výskyt klinickej fraktúry pri primárnej analýze (upravená hodnota  $p < 0,001$ ) ako aj výskyt nevertebrálnych fraktúr v primárnej analýze (upravená hodnota  $p = 0,040$ ) oproti liečbe samotným alendronátom. Tabuľka č. 1 tiež zobrazuje zníženie rizika nevertebrálnej, bedrovej a veľkej osteoporotickej fraktúry pri primárnej analýze, v 12. mesiaci a 24. mesiaci.

**Tabuľka č. 1 Účinnok romosozumabu na výskyt a riziko novej vertebrálnej, klinickej, nevertebrálnej, bedrovej a veľkej osteoporotickej fraktúry u žien po menopauze s osteoporózou**

	Podiel žien s fraktúrou		Zníženie absolútneho rizika (%) (95 % IS)	Zníženie relatívneho rizika (%) (95 % IS)
	alendronát/ alendronát (%)	romosozumab/ alendronát (%)		
<b>Nová vertebrálna</b>				
Do 12. mesiaca	85/1 703 (5,0)	55/1 696 (3,2)	1,84 (0,51; 3,17)	36 (11, 54)
Do 24. mesiaca <sup>a</sup>	147/1 834 (8,0)	74/1 825 (4,1)	4,03 (2,50; 5,57)	50 (34, 62)
<b>Klinická<sup>b</sup></b>				
Do 12. mesiaca	110/2 047 (5,4)	79/2 046 (3,9)	1,8 (0,5; 3,1)	28 (4, 46)
Primárna analýza (stredný čas ďalšieho sledovania pribl. 33 mesiacov)	266/2 047 (13,0)	198/2 046 (9,7)	Irelevantné <sup>c</sup>	27 (12, 39)
<b>Nevertebrálna</b>				
Do 12. mesiaca	95/2 047 (4,6)	70/2 046 (3,4)	1,4 (0,1; 2,6)	26 (-1, 46)
Primárna analýza (stredný čas ďalšieho sledovania pribl. 33 mesiacov)	217/2 047 (10,6)	178/2 046 (8,7)	Irelevantné <sup>c</sup>	19 (1, 34)
<b>Bedro</b>				
Do 12. mesiaca	22/2 047 (1,1)	14/2 046 (0,7)	0,3 (-0,3; 0,9)	36 (-26, 67)
Primárna analýza (stredný čas ďalšieho sledovania pribl. 33 mesiacov)	66/2 047 (3,2)	41/2 046 (2,0)	Irelevantné <sup>c</sup>	38 (8, 58)
<b>Veľká osteoporotická fraktúra<sup>d</sup></b>				
Do 12. mesiaca	85/2 047 (4,2)	61/2 046 (3,0)	1,4 (0,3; 2,5)	28 (-1, 48)
Primárna analýza (stredný čas ďalšieho sledovania pribl. 33 mesiacov)	209/2 047 (10,2)	146/2 046 (7,1)	Irelevantné <sup>c</sup>	32 (16, 45)

<sup>a</sup> Zníženie absolútneho rizika a relatívneho rizika na základe Mantel-Haenszelovej metódy upravenej pre vekovú skupinu, východiskové T-skóre BMD celého bedra ( $\leq -2,5$ ,  $> -2,5$ ) a prítomnosť závažnej vertebrálnej fraktúry pri východiskovom vyšetrení. Porovnania liečby sú založené na upravenom modeli logistickej regresie.

<sup>b</sup> Klinické fraktúry zahŕňajú všetky symptomatické fraktúry vrátane nevertebrálnych a bolestivých vertebrálnych fraktúr. Porovnania liečby sú založené na Coxovom modeli proporcionálneho rizika.

<sup>c</sup> Irelevantné: nie je k dispozícii, pretože účastníci mali rôznu expozíciu pri primárnej analýze.

<sup>d</sup> Medzi veľké osteoporotické fraktúry patria fraktúry bedrového kĺbu, predlaktia, ramennej kosti a klinické vertebrálne fraktúry.

### Učinnosť na minerálnu hustotu kostí (BMD)

U žien po menopauze s osteoporózou zvýšilo podávanie romosozumabu počas 12 mesiacov nasledované alendronátom počas 12 mesiacov hodnotu BMD v porovnaní so samotným alendronátom v 12. a 24. mesiaci (hodnota  $p < 0,001$ ) (pozri tabuľku č. 2).

Po 12 mesiacoch liečby zvýšil romosozumab hodnotu BMD v lumbálnej chrbtici v porovnaní s východiskovými hodnotami u 98 % žien po menopauze.

**Tabuľka č. 2 Priemerná percentuálna zmena v hodnote BMD od východiskovej hodnoty do 12. mesiaca a 24. mesiaca u žien po menopauze s osteoporózou**

	<b>Alendronát/alendronát – priemerná hodnota (95 % IS) N = 2047<sup>a</sup></b>	<b>Romosozumab/alendronát – priemerná hodnota (95 % IS) N = 2046<sup>a</sup></b>	<b>Rozdiel v liečbe pri prechode z alendronátu na alendronát</b>
<b>V 12. mesiaci</b>			
Lumbálna chrbtica	5,0 (4,8; 5,2)	12,4 (12,1; 12,7)	7,4 <sup>b</sup> (7,0; 7,8)
Celý bedrový kĺb	2,9 (2,7; 3,1)	5,8 (5,6; 6,1)	2,9 <sup>b</sup> (2,7; 3,2)
Krčok stehennej kosti	2,0 (1,8; 2,2)	4,9 (4,6; 5,1)	2,8 <sup>b</sup> (2,5; 3,2)
<b>V 24. mesiaci</b>			
Lumbálna chrbtica	7,2 (6,9; 7,5)	14,0 (13,6; 14,4)	6,8 <sup>b</sup> (6,4; 7,3)
Celý bedrový kĺb	3,5 (3,3; 3,7)	6,7 (6,4; 6,9)	3,2 <sup>b</sup> (2,9; 3,6)
Krčok stehennej kosti	2,5 (2,3; 2,8)	5,7 (5,4; 6,0)	3,2 <sup>b</sup> (2,8; 3,5)

Priemerné hodnoty a intervaly spoľahlivosti vychádzajú z pacientov s dostupnými údajmi. Založené na modeli ANCOVA; chýbajúce hodnoty východiskovej hodnoty BMD a percentuálnej zmeny BMD oproti východiskovej hodnote v 12. a 24. mesiaci boli doplnené podľa imputačného vzoru založeného na kontrole.

<sup>a</sup> Počet randomizovaných žien

<sup>b</sup> Hodnota  $p < 0,001$

Výrazný rozdiel v hodnote BMD, ktorý sa dosiahol v prvých 12 mesiacoch sa udržal do 36. mesiaca po prechode na/pokračovaní v liečbe alendronátom. Rozdiely v liečbe sa pozorovali po 6 mesiacoch v lumbálnej chrbtici, celom bedrovom kĺbe a krčku stehennej kosti.

### Štúdia 20070337 (FRAME)

Účinnosť a bezpečnosť romosozumabu pri liečbe osteoporózy u žien po menopauze bola vyhodnotená v multicentrickej, medzinárodnej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii s paralelnými skupinami, ktorej sa zúčastnilo 7 180 žien po menopauze vo veku od 55 do 90 rokov (priemerný vek bol 70,9 roka). 40,8 % zaradených žien malo závažnú osteoporózu a pri východiskovom vyšetrení v minulosti fraktúru.

Spoločným primárnym koncovým ukazovateľom bol výskyt nových vertebrálnych fraktúr do 12. a do 24. mesiaca.

Romosozumab znížil výskyt nových vertebrálnych fraktúr do 12. mesiaca (zníženie absolútneho rizika: 1,3 % [95 % IS: 0,79; 1,80], zníženie relatívneho rizika: 73 % [95 % IS: 53; 84]), upravená hodnota  $p < 0,001$ ) a po prechode na denosumab až do 24. mesiaca (zníženie absolútneho

rizika: 1,89 % [95 % IS: 1,30; 2,49], zníženie relatívneho rizika: 75 % [95 % IS: 60; 84], upravená hodnota  $p < 0,001$ ).

### Ženy prechádzajúce z liečby bisfosfonátmi

#### *Štúdia 20080289 (STRUCTURE)*

Bezpečnosť a účinnosť romosozumabu u žien po menopauze so závažnou osteoporózou, ktoré prešli z liečby bisfosfonátmi (92,7 % v skupine s teriparatidom a 88,1 % v skupine s romosozumabom bolo v minulosti liečených alendronátom počas predchádzajúcich 3 rokov) sa hodnotili v multicentrickej, randomizovanej, nezaslepanej štúdií, ktorej sa zúčastnilo 436 žien po menopauze vo veku od 56 do 90 rokov (priemerný vek 71,5 roka) v porovnaní s teriparatidom.

Primárnou premennou účinnosti bola percentuálna zmena hodnoty BMD pre celý bedrový kĺb v porovnaní s východiskovou hodnotou v 12. mesiaci. Romosozumab významne zvýšil hodnotu BMD pri celom bedrovom kĺbe v 12. mesiaci pri porovnaní s teriparatidom (priemerný liečebný rozdiel oproti teriparatidu: 3,4 % [95 % IS: 2,8; 4,0], hodnota  $p < 0,0001$ ). Skúšanie nebolo určené na odhad účinku na fraktúry, ale v skupine s romosozumabom sa vyskytlo sedem fraktúr a skupine s teriparatidom deväť fraktúr.

### Histológia a histomorfometria kosti

Vo vedľajšom skúšaní zameranom na histológiu kostí bolo v 2. a 12. mesiaci získaných celkom 154 biopsií cez hrebeň bedrovej kosti od 139 žien po menopauze s osteoporózou (v štúdií FRAME). Kvalitatívne histologické hodnotenia ukázali normálnu stavbu a kvalitu kosti vo všetkých časových bodoch, normálnu lamelovú kosť bez dôkazu defektov mineralizácie, vláknitej kosti, fibrózy drene, či klinicky významnej abnormality drene u pacientov liečených romosozumabom.

Histomorfometrické hodnotenia biopsie v 2. a 12. mesiaci u žien preukázali zvýšenie parametrov tvorby kostí a zníženie parametrov resorpcie kostí, pričom objem kostí a trabekulárna hustota boli zvýšené v skupine užívajúcej romosozumab oproti skupine užívajúcej placebo.

### Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s romosozumabom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe osteoporózy. Informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Stredný čas do maximálnej koncentrácie romosozumabu ( $t_{max}$ ) bol 5 dní (rozsah od 2 do 7 dní). Po 210 mg subkutánne podanej dávke bola biologická dostupnosť 81 %.

### Biotransformácia

Romosozumab je humanizovaná monoklonálna protilátka (IgG2) s vysokou afinitou a špecifickosťou pre sklerostín, a preto sa odstraňuje rýchlou saturačnou eliminačnou cestou (t. j. cieľný sprostredkovaný nelineárny klírens sprostredkovaný degradáciou komplexu romosozumab-sklerostín) a pomalou nešpecifikovanou eliminačnou cestou sprostredkovanou retikuloendoteliálnym systémom.

## Eliminácia

Po  $C_{max}$  poklesli sérové hladiny s priemerným účinným polčasom 12,8 dňa. Rovnovážny stav sa vo všeobecnosti dosiahol do 3. mesiaca s menej ako 2-násobnou kumuláciou po mesačnom dávkovaní.

## Linearita/nelinearita

Po subkutánnom podaní vykazuje romosozumab nelineárnu farmakokinetiku v dôsledku naviazania na sklerostín. Viaceré dávky, ktoré boli podávané, boli v rozmedzí od 70 do 210 mg.

## Porucha funkcie obličiek

Po 210 mg dávke romosozumabu podávanom v klinickom skúšaní so 16 pacientmi so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) alebo s ochorením funkcie obličiek v konečnom štádiu (end-stage renal disease, ESRD) na hemodialýze, boli priemerné hodnoty  $C_{max}$  o 29 % a AUC o 44 % vyššie u pacientov so závažnou poruchou obličiek v porovnaní so zdravými účastníkmi. Priemerná expozícia romosozumabu bola u pacientov s ESRD na hemodialýze v porovnaní so zdravými účastníkmi podobná.

Farmakokinetická analýza populácie indikovala nárast expozície romosozumabu s narastajúcou závažnosťou poruchy funkcie obličiek. Na základe modelu expozície-odpovede v zmenách BMD a porovnania s expozíciou získanou pri znášaných klinických dávkach sa u týchto pacientov neodporúča žiadna úprava dávky. Odporúča sa monitorovať hypokalcémiu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov na dialýze (pozri časť 4.4).

## Porucha funkcie pečene

Neboli vykonané žiadne klinické skúšania na vyhodnotenie vplyvu poruchy funkcie pečene. Neočakáva sa, že porucha funkcie pečene bude mať vplyv na farmakokinetiku romosozumabu, keďže pečeň nie je hlavným orgánom zúčastňujúcim sa na metabolizme a vylučovaní romosozumabu.

## Starší pacienti

Farmakokinetika romosozumabu nebola ovplyvnená vekom od 20 do 89 rokov.

## Telesná hmotnosť

Expozícia romosozumabu sa znížila so zvyšujúcou sa telesnou hmotnosťou, tento pokles mal však, podľa analýzy expozície – odpovede, minimálny dopad na zvýšenie hodnoty BMD v lumbálnej chrbtici a nie je klinicky významný. Na základe farmakokinetických analýz populácie bol priemerný rovnovážny stav hodnoty AUC u pacientov s hmotnosťou 61 kg 558  $\mu\text{g}\cdot\text{deň}/\text{ml}$  a u pacientov s hmotnosťou 114 kg bol 276  $\mu\text{g}\cdot\text{deň}/\text{ml}$  po subkutánej dávke 210 mg romosozumabu raz za mesiac.

## Etnicita a pohlavie

Nie je potrebná žiadna úprava dávky u pacientok s touto charakteristikou. Na základe farmakokinetickej analýzy populácie, pohlavie a rasa (japonská v porovnaní s nejaponskou) nemali klinicky významný vplyv na farmakokinetiku romosozumabu (< 20 % zmena v expozícii v rovnovážnom stave).

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, karcinogénneho potenciálu alebo v štúdiách kostnej bezpečnosti neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiu karcinogenicity sa subkutánnou injekciou podávali dávky do výšky 50 mg/kg/týždeň samcom a samiciam potkana Sprague-Dowley od 8. týždňa života až po 98. týždeň. Výsledkom týchto dávok bola systémová expozícia, ktorá bola 19-krát vyššia než systémová expozícia pozorovaná u ľudí po 210 mg subkutánnej dávke romosozumabu podávaného raz mesačne (na základe porovnania AUC). Romosozumab spôsobil nárast kostnej hmoty závislý od dávky s makroskopickým zhrubnutím kosti pri všetkých dávkach. Neprejavili sa žiadne účinky romosozumabu na úmrtnosť alebo výskyt nádoru u samcov a samíc potkana.

Štúdie na samiciach a samcoch potkanov nepreukázali žiadne účinky súvisiace s romosozumabom na párenie, fertilitu, ani na hodnotenie rozmnožovania u samcov (parametre spermií alebo hmotnosti orgánov) a neboli pozorované žiadne účinky na cyklus estru ani na akékoľvek parametre vaječníkov alebo maternice pri expozíciách predstavujúcich približne 54-násobok klinickej expozície.

Po podaní romosozumabu potkanom počas obdobia organogenézy boli pri expozíciách predstavujúcich približne 30-násobok klinickej expozície pozorované u 1 z 75 vrhov malformácie kostry vrátane syndaktýlie a polydaktýlie. Nevyskytli sa žiadne nežiaduce účinky na postnatálny rast a vývin.

Ukazuje sa, že sklerostín zohráva úlohu pri tvorbe prstov, ale keďže sa prsty u ľudí vytvárajú v prvom trimestri, v čase, kedy je prechod imunoglobulínov cez placentu obmedzený, riziko vzniku podobných nálezov u ľudí je nízke (pozri časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Octan vápenatý  
Ladová kyselina octová  
Hydroxid sodný (na úpravu pH)  
Sacharóza  
Polysorbát 20  
Voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Nevykonal sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

Po vybratí z chladničky na použitie sa nesmie liek EVENITY vrátiť späť do chladničky, ale môže sa uchovávať až do 30 dní pri izbovej teplote (až do 25 °C) v pôvodnom obale. Ak sa v tomto období nepoužije, liek treba zlikvidovať.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte naplnenú injekčnú striekačku alebo naplnené pero vo vonkajšej škatuli na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

#### **EVENITY 105 mg injekčný roztok naplnený v injekčnom pere**

Jednorazová, mechanická injekčná pomôcka do ruky určená na jedno použitie pozostávajúca z naplnenej injekčnej striekačky obsahujúcej 1,17 ml roztoku. Injekčná striekačka vo vnútri pera je

vyrobená z cykloolefinového polymérového plastu so zátkou (chlórbutyl) a s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s tvarovaným hrotom s elastomerickým krytom ihly (syntetická guma).

Veľkosť balenia – 2 naplnené perá.

Multibalenie obsahuje 6 (3 balenia po 2) naplnených pier.

#### EVENTITY 105 mg injekčný roztok naplnený v injekčnej striekačke

Jednorazová, naplnená injekčná striekačka na jedno použitie obsahujúca 1,17 ml roztoku. Injekčná striekačka je vyrobená z cykloolefinového polymérového plastu so zátkou (chlórbutyl) a s ihlou z nehrdzavejúcej ocele s tvarovaným hrotom a elastomerickým krytom ihly (syntetická guma).

Veľkosť balenia – 2 naplnené injekčné striekačky.

Multibalenie obsahuje 6 (3 balenia po 2) naplnených injekčných striekačiek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pred podaním treba roztok vizuálne skontrolovať na prítomnosť častíc a zmeny zafarbenia. Liek EVENTITY sa nemá používať, ak je roztok sfarbený, zakalený alebo obsahuje častice.

Pred subkutánnym podaním treba romosozumab nechať postáť aspoň 30 minút pri izbovej teplote. Znížia sa tak nepríjemné pocity pri podaní injekcie. Nemá sa zohrievať žiadnym iným spôsobom.

Nepretrepávajújte.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

UCB Pharma S.A.  
Allée de la Recherche, 60  
B-1070 Brusel  
Belgicko

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/12/2019

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.