SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EVENITY 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
EVENITY 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

EVENITY 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Elke voorgevulde pen bevat 105 mg romosozumab in 1,17 ml oplossing (90 mg/ml).

EVENITY 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Elke voorgevulde spuit bevat 105 mg romosozumab in 1,17 ml oplossing (90 mg/ml).

Romosozumab is een gehumaniseerd IgG2-monoklonaal antilichaam dat met behulp van recombinant-DNA-technologie geproduceerd wordt uit ovariumcellen van de Chinese hamster (*Chinese hamster ovary*, CHO).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke voorgevulde pen en elke voorgevulde spuit bevat 0,07 mg polysorbaat 20.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie).

Heldere tot melkachtige, kleurloze tot lichtgele oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EVENITY is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een hoog risico op botbreuken (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling moet worden geïnitieerd door en onder toezicht staan van gespecialiseerde artsen met ervaring in de behandeling van osteoporose.

Dosering
De aanbevolen dosis is 210 mg romosozumab (toegediend als twee subcutane injecties van elk 105 mg) eenmaal per maand gedurende 12 maanden.

Patiënten dienen vóór en tijdens de behandeling voldoende calcium- en vitamine D-supplementen te krijgen (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Patiënten die met EVENITY worden behandeld, moeten de bijsluiter en de waarschuwingskaart voor patiënten krijgen.

Na voltooiing van de behandeling met romosozumab wordt overgang naar een antiresorptieve therapie aanbevolen om het met romosozumab behaalde voordeel na 12 maanden te verlengen.

Gemiste doses
Als de dosis romosozumab wordt gemist, moet het toegediend worden zodra dit mogelijk is. Daarna moet de volgende dosis romosozumab niet eerder dan één maand na de laatste dosis worden gegeven.

Speciale populaties

Ouderen
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij oudere patiënten (zie ook rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Serumcalcium moet worden gecontroleerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of bij patiënten die dialyse ondergaan (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie
Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om het effect van leverinsufficiëntie te beoordelen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van romosozumab bij pediatrische patiënten (< 18 jaar oud) zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik
Om de dosis van 210 mg toe te dienen, moeten 2 subcutane injecties van romosozumab in de buik, dij of bovenarm gegeven worden. De tweede injectie moet onmiddellijk na de eerste worden gezet, maar op een andere injectieplaats.

Het toedienen moet worden gedaan door iemand die getraind is in injectietechnieken.

Voor instructies over het hanteren en verwijderen, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen) (zie rubriek 4.4)
- Hypocalciëmie (zie rubriek 4.4)
- Voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte (zie rubriek 4.4)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Myocardinfarct en beroerte

In gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken werd een toename in ernstige cardiovasculaire voorvallen (myocardinfarct en beroerte) waargenomen bij patiënten die werden behandeld met romosozumab, in vergelijking met controlemiddelen (zie rubriek 4.8).

Er geldt een contra-indicatie voor het gebruik van romosozumab bij patiënten die eerder een myocardinfarct of beroerte hebben gehad (zie rubriek 4.3).

Wanneer u bepaalt of romosozumab bij een individuele patiënt kan worden gebruikt, moet u rekening houden met het risico dat zij loopt op fracturen in het komende jaar en haar cardiovasculaire risico, op basis van risicofactoren (bijv. vastgestelde cardiovasculaire aandoening, hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken, ernstige nierfunctiestoornis, leeftijd). Romosozumab mag uitsluitend worden gebruikt als de voorschrijver en de patiënt het erover eens zijn dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als een patiënt een myocardinfarct of een beroerte krijgt tijdens de behandeling, moet de behandeling met romosozumab worden stopgezet.

Hypocalciëmie

Hypocalciëmie van voorbijgaande aard is waargenomen bij patiënten die romosozumab ontvingen.
Hypocalciëmie moet voorafgaand aan het starten van de behandeling met romosozumab worden gecorrigeerd en patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypocalciëmie. Als een patiënt vermoedelijke symptomen van hypocalciëmie vertoont tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8), moet het calciumgehalte worden gemeten. Patiënten dienen voldoende calcium- en vitamine D-supplementen te krijgen (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid [eGFR] 15 tot 29 ml/min/1,73 m^2) of patiënten die dialyse ondergaan, lopen een groter risico op het ontwikkelen van hypocalciëmie en de veiligheidsgegevens voor deze patiënten zijn beperkt. Het calciumgehalte moet bij deze patiënten worden gecontroleerd.

Overgevoeligheid

Klinisch belangrijke overgevoeligheidsreacties, waaronder angio-oedeem, erythema multiforme en urticaria, deden zich voor in de romosozumab-groep in klinische studies. Als zich een anafylactische of andere klinisch belangrijke allergische reactie voordoet, dient een passende behandeling te worden ingesteld en het gebruik van romosozumab te worden stopgezet (zie rubriek 4.3 en 4.8).

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONK) is zelden gemeld bij patiënten die romosozumab ontvangen. De volgende risicofactoren moeten worden overwogen bij het beoordelen van het risico van een patiënt op het ontwikkelen van ONK:

- sterkte van het geneesmiddel dat botresorptie remt (het risico neemt toe met de antiresorptieve sterkte van het middel) en de cumulatieve dosis van de antiresorptieve behandeling;
- kanker, comorbide aandoeningen (bijv. bloedarmoede, coagulopathieën, infectie), roken;
- gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie van hoofd en hals;
- slechte mondhygiëne, parodontitis, slecht passend kunstgebit, voorgeschiedenis van tandheelkundige ziekten, invasieve tandheelkundige procedures zoals tandextracties.

Alle patiënten moeten worden aangemoedigd om goede mondhygiëne te handhaven, routine tandheelkundige controles te ondergaan en tijdens behandeling met romosozumab onmiddellijk orale symptomen te melden, zoals beweging van de tanden, pijn of zwelling of niet-genezen van zweertjes of afscheiding.

Patiënten bij wie wordt vermoed dat ze ONK hebben of ontwikkelen terwijl ze romosozumab gebruiken, moeten zorg ontvangen van een tandarts of een mondchirurg met ervaring in ONK. Stoppen met de behandeling met romosozumab moet worden overwogen tot de aandoening verdwijnt en bijdragende risicofactoren waar mogelijk zijn verminderd.

Atypische dijbeenbreuken

Atypische breuken van de dijbeenschacht bij lage energie of laag trauma, die zich spontaan kunnen voordoen, zijn zelden gemeld bij patiënten die romosozumab ontvangen. Een patiënt die nieuwe of ongebruikelijke pijn vertoont in het dijbeen, de heup of lies, moet worden verdacht van een atypische breuk en moet worden geëvalueerd om een onvolledige dijbeenbreuk uit te sluiten. Een patiënt die zich presenteert met een atypische dijbeenbreuk, moet ook worden onderzocht op symptomen en tekenen van een breuk in het contralaterale ledemaat. Onderbreking van de behandeling met romosozumab moet worden overwogen, op basis van een individuele baten-risico beoordeling.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 0,070 mg polysorbaat 20 in elke voorgevulde pen en elke voorgevulde spuit. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties met romosozumab uitgevoerd. Er worden geen farmacokinetische geneesmiddelinteracties verwacht met romosozumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Romosozumab is niet geïndiceerd voor vrouwen die zwanger kunnen worden of tijdens de zwangerschap. Er zijn geen gegevens van het gebruik van romosozumab bij zwangere vrouwen. Misvormingen van het skelet (waaronder syndactylie en polydactylie) zijn waargenomen met een lage incidentie in een enkel onderzoek met romosozumab bij ratten (zie rubriek 5.3). Een risico op misvorming van de ontwikkelende vingers en tenen van de menselijke foetus is laag na blootstelling aan romosozumab als gevolg van de timing van de vorming van vingers en tenen in het eerste trimester bij mensen, wanneer overdracht van immunoglobulines via de placenta beperkt is.

Borstvoeding

Romosozumab is niet geïndiceerd voor gebruik tijdens borstvoeding.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de uitscheiding van romosozumab in de moedermelk. Het is bekend dat menselijke IgG's in de moedermelk worden uitgescheiden gedurende de eerste paar dagen na de geboorte, hetgeen snel daarna afneemt tot lage concentraties; bijgevolg kan een risico voor de baby die borstvoeding krijgt niet worden uitgesloten gedurende deze korte periode.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over de effecten van romosozumab op de menselijke vruchtbaarheid beschikbaar. Studies bij vrouwelijke en mannelijke ratten vertoonden geen effecten op vruchtbaarheidseindpunten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Romosozumab heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen waren nasofaryngitis (13,6%) en artralgie (12,4%). Overgevoeligheidsgerelateerde reacties deden zich voor bij 6,7% van de met romosozumab behandelde patiënten.

Hypocalciëmie werd soms gemeld (0,4% van met romosozumab behandelde patiënten). In gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken werd een toename in ernstige cardiovasculaire bijwerkingen (myocardinfarct en beroerte) waargenomen bij patiënten die behandeld werden met romosozumab in vergelijking met de controlegroep (zie rubriek 4.4 en de informatie hieronder).

Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende conventie is gebruikt voor de classificatie van de bijwerkingen:
zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000). Binnen elke frequentiegroep en systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentiecategorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Nasofaryngitis	Zeer vaak
	Sinusitis	Vaak
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid[a] Huiduitslag Dermatitis Urticaria Angio-oedeem Erythema multiforme	Vaak Vaak Vaak Soms Zelden Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypocalciëmie[b]	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn Beroerte[c]	Vaak Soms
Oogaandoeningen	Cataract[d]	Soms
Hartaandoeningen	Myocardinfarct[c]	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie Pijn in de nek Spierspasmen	Zeer vaak Vaak Vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reactie op de injectieplaats[d]	Vaak

a. Zie rubriek 4.3 en 4.4.
b. Gedefinieerd als voor albumine gecorrigeerde serumcalcium die onder de ondergrens van normaal lag. Zie rubriek 4.3 en 4.4.
c. Zie hieronder rubriek “Myocardinfarct en beroerte”.
d. De meest voorkomende reacties op de plaats van injectie waren pijn en erytheem.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Immunogeniciteit
Bij postmenopauzale vrouwen die maandelijks romosozumab kregen toegediend, was de incidentie van anti-romosozumab-antilichamen 18,6% (1162 van 6244) voor bindende antilichamen en 0,9% (58 van 6244) voor neutraliserende antilichamen. De vroegste manifestatie van anti-romosozumab-antilichamen was 3 maanden na de eerste toediening. De meerderheid van de antilichaamresponsen was van voorbijgaande aard. De aanwezigheid van anti-romosozumab-bindende antilichamen verminderde de blootstelling aan romosozumab met tot 25%. Er werd geen impact waargenomen op de werkzaamheid van romosozumab bij aanwezigheid van anti-romosozumab-antilichamen. Beperkte veiligheidsgegevens tonen dat de incidentie van reacties op de injectieplaats numeriek hoger was bij vrouwelijke patiënten met neutraliserende antilichamen.

Myocardinfarct, beroerte en overlijden
In het actief gecontroleerde onderzoek van romosozumab voor de behandeling van ernstige osteoporose bij postmenopauzale vrouwen gedurende de 12 maanden durende, dubbelblinde behandelingsfase met romosozumab, hadden 16 vrouwen (0,8%) een myocardinfarct in de romosozumab-groep versus 5 vrouwen (0,2%) in de alendronaat-groep en 13 vrouwen (0,6%) hadden een beroerte in de romosozumab-groep versus 7 vrouwen (0,3%) in de alendronaat-groep. Deze bijwerkingen kwamen voor bij patiënten met en zonder voorgeschiedenis van myocardinfarct of beroerte. Cardiovasculair overlijden kwam voor bij 17 vrouwen (0,8%) in de romosozumab-groep en 12 (0,6%) vrouwen in de alendronaat-groep. Het aantal vrouwen met ernstige cardiale bijwerkingen (MACE = positief beoordeeld cardiovasculair overlijden, myocardinfarct of beroerte) was 41 (2,0%) in de romosozumab-groep en 22 (1,1%) in de alendronaat-groep, wat een hazard ratio van 1,87 (95% betrouwbaarheidsinterval [1,11; 3,14]) oplevert voor romosozumab in vergelijking met alendronaat. Overlijden ongeacht de oorzaak kwam voor bij 30 vrouwen (1,5%) in de romosozumab-groep en 22 (1,1%) vrouwen in de alendronaat-groep.

In placebogecontroleerde onderzoek van romosozumab voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen (inclusief vrouwen met ernstige en minder ernstige osteoporose) gedurende de 12 maanden durende, dubbelblinde behandelingsfase met romosozumab, was er geen verschil in positief beoordeelde MACE; 30 (0,8%) in de romosozumab-groep en 29 (0,8%) in de placebogroep. Overlijden ongeacht de oorzaak kwam voor bij 29 vrouwen (0,8%) in de romosozumab-groep en 24 (0,7%) vrouwen in de placebogroep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico’s van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen ervaring met overdosering in klinisch onderzoek. Er is geen antidotum bekend tegen romosozumab of een specifieke behandeling voor overdosering. In geval van overdosering wordt aanbevolen dat patiënten nauwlettend worden gevolgd en de juiste behandeling krijgen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botaandoeningen, geneesmiddelen die de botstructuur en mineralisatie beïnvloeden, ATC-code: M05BX06.

Werkingsmechanisme

Romosozumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (IgG2) dat sclerostine bindt en remt, wat leidt tot toegenomen botvorming als gevolg van de activering van cellen die het bot omringen, verhoging van de productie van botmatrix door osteoblasten, en de werving van botvoorlopercellen. Bovendien leidt romosozumab tot veranderingen in de expressie van osteoclastmediatoren, waardoor de botresorptie afneemt. Samen resulteert dit dubbele effect van toenemende botvorming en afnemende botresorptie in een snelle toename van trabeculaire en corticale botmassa, verbeteringen in botstructuur en sterkte.

Farmacodynamische effecten

Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose verhoogde romosozumab de botvormingsmarker **N-terminaal propeptide** van **procollageen type 1** (P1NP) vroeg in de behandeling, met een piekverhoging van ongeveer 145% ten opzichte van placebo, 2 weken na het begin van de behandeling, gevolgd door een terugkeer naar placebo-niveaus bij maand 9 en een daling tot ongeveer 15% onder placebo in maand 12. Romosozumab verminderde de botresorptiemarker collageen type-1 C-telopeptide (CTX) met een maximale verlaging van ongeveer 55% ten opzichte van placebo 2 weken na het begin van de behandeling. CTX-niveaus bleven onder placebo en waren ongeveer 25% onder placebo in maand 12.

Na stopzetten van de behandeling met romosozumab bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose, keerden de P1NP-niveaus binnen 12 maanden terug naar de baseline; CTX nam binnen 3 maanden toe tot boven baselineniveaus en keerde tegen maand 12 terug naar de baselineniveaus, wat de omkeerbaarheid van het effect weerspiegelt. Bij herbehandeling met romosozumab (bij een beperkt aantal patiënten) na 12 maanden placebobehandeling was de mate van toename van P1NP en afname in CTX door romosozumab vergelijkbaar met deze waargenomen tijdens de eerste behandeling.

Werkzaamheid in klinische onderzoeken

Behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen

Werkzaamheid en veiligheid van romosozumab werden beoordeeld in twee belangrijke onderzoeken: een alendronaat-gecontroleerd (ARCH) en een placebo-gecontroleerd onderzoek (FRAME).

Onderzoek 20110142 (ARCH)
De werkzaamheid en veiligheid van romosozumab bij de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen werden beoordeeld in een multinationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, alendronaat-gecontroleerd superioriteitsonderzoek in meerdere centra met 4093 postmenopauzale vrouwen van 55 tot 90 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 74,3 jaar) met eerdere fragiliteitsbreuken.

Deelnemende vrouwen hadden ofwel een BMD (botmineraaldichtheid) T-score bij de totale heup of femurhals van ≤ -2,50 en ofwel ten minste 1 matige of ernstige wervelbreuk of ten minste 2 lichte wervelbreuken of een BMD T-score bij de totale heup of femurhals van ≤ -2,00 en ofwel ten minste 2 matige of ernstige wervelbreuken of een breuk van de proximale femur die zich voordeed binnen 3 tot 24 maanden vóór de randomisatie.

De gemiddelde BMD T-scores van de lumbale wervelkolom, totale heup en femurhals waren respectievelijk -2,96; -2,80 en -2,90 bij de start van het ARCH onderzoek; 96,1% van de vrouwen had een wervelbreuk en 99,0% van de vrouwen had een eerdere osteoporotische breuk. Vrouwen werden geblindeerd gerandomiseerd (1:1) naar ofwel maandelijkse subcutane injecties van romosozumab of oraal wekelijks alendronaat gedurende 12 maanden. Na de dubbelblinde onderzoeksperiode van 12 maanden stapten vrouwen in beide groepen over op alendronaat terwijl ze geblindeerd bleven voor hun eerste behandeling. De primaire analyse werd uitgevoerd toen alle vrouwen het onderzoeksbezoek in maand 24 hadden afgelegd en voorvallen van klinische breuken waren bevestigd bij ten minste 330 vrouwen en dit gebeurde na een mediane opvolgingstijd van ongeveer 33 maanden in het onderzoek. Vrouwen kregen dagelijks calcium- en vitamine D-suppletie.

De primaire werkzaamheidseindpunten waren de incidentie van nieuwe wervelbreuken tot en met maand 24 en de incidentie van klinische breuken (niet-wervelbreuk en klinische wervelbreuk) bij de primaire analyse.

Effect op nieuwe wervel-, klinische, niet-wervel-, heup- en ernstige osteoporotische breuken
Zoals weergegeven in tabel 1, verminderde romosozumab de incidentie van nieuwe wervelbreuken tot en met maand 24 (gecorrigeerde p-waarde

< 0,001) en de incidentie van klinische breuken bij primaire analyse (gecorrigeerde p-waarde < 0,001) alsook de incidentie van niet-wervelbreuken bij primaire analyse (gecorrigeerde p-waarde = 0,040) versus behandeling met alleen alendronaat. Tabel 1 toont ook de vermindering in het risico op niet-wervel-, heup-, en ernstige osteoporotische breuken tot en met de primaire analyse, maand 12 en maand 24.

Tabel 1. Het effect van romosozumab op de incidentie en risico op nieuwe wervel-, klinische, niet-wervel-, heup- en ernstige osteoporotische breuken bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose

	Percentage vrouwen met breuk		Absolute risicoreductie (%) (95% BI)	Relatieve risicoreductie (%) (95% BI)
	Alendronaat/ Alendronaat (%)	Romosozumab/ Alendronaat (%)		
Nieuwe wervelbreuk				
Tot en met maand 12	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 [0,51; 3,17]	36 [11; 54]
Tot en met maand 24[a]	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 [2,50; 5,57]	50 [34; 62]
Klinisch[b]				
Tot en met maand 12	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 [0,5; 3,1]	28 [4; 46]
Primaire analyse (mediane opvolging ongeveer 33 maanden)	266/2047 (13,0)	198/2.046 (9,7)	n.v.t.[c]	27 [12; 39]
Niet-wervelbreuk				
Tot en met maand 12	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1.4 [0,1; 2,6]	26 [-1; 46]
Primaire analyse (mediane opvolging ongeveer 33 maanden)	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	n.v.t.[c]	19 [1; 34]
Heup				
Tot en met maand 12	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 [-0,3; 0,9]	36 [-26; 67]
Primaire analyse (mediane opvolging ongeveer 33 maanden)	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	n.v.t.[c]	38 [8; 58]
Sterk osteoporotisch[d]				
Tot en met maand 12	85/2047 (4,2)	61/2046 (3,0)	1,4 [0,3, 2,5]	28 [-1; 48]
Primaire analyse (mediane opvolging ongeveer 33 maanden)	209/2047 (10,2)	146/2046 (7,1)	n.v.t.[c]	32 [16; 45]

[a] Absolute risicoreductie en relatieve risicoreductie op basis van de Mantel-Haenszel-methode, gecorrigeerd voor leeftijdsstratum, totale heup BMD T-score (≤ -2,5; > -2,5), en aanwezigheid van een ernstige wervelbreuk, beide bij de start van het onderzoek. Vergelijkingen van behandelingen zijn gebaseerd op een gecorrigeerd logistiek regressiemodel.
[b] Klinische breuken omvatten alle symptomatische breuken waaronder niet-wervel- en pijnlijke wervelbreuken. Vergelijkingen van behandelingen zijn gebaseerd op een Cox proportioneel hazard model.
[c] n.v.t.: niet beschikbaar omdat proefpersonen verschillende blootstellingen hebben bij de primaire analyse.
[d] Ernstige osteoporotische fracturen zijn onder andere heup-, onderarm-, opperarmbeen- en klinische wervelbreuken.

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)
Bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose die 12 maanden romosozumab gevolgd door 12 maanden alendronaat kregen, nam de BMD toe in vergelijking met alleen alendronaat in maand 12 en 24 (p-waarde < 0,001) (zie tabel 2).

Na 12 maanden behandeling verhoogde romosozumab de BMD in de lumbale wervelkolom ten opzichte van baseline bij 98% van de postmenopauzale vrouwen.

Tabel 2. Gemiddelde percentuele verandering in BMD tot en met maand 12 en maand 24 ten opzichte van de start van het onderzoek bij postmenopauzale vrouwen met osteoporose

	Alendronaat/Alendronaat Gemiddeld (95% BI) N = 2047[a]	**Romosozumab/Alendronaat Gemiddeld (95% BI)** N = 2046[a]	**Behandelingsverschil van alendronaat-naar-alendronaat**
In maand 12			
Lumbale wervelkolom	5,0 [4,8; 5,2]	12,4 [12,1; 12,7]	7,4[b] [7,0; 7,8]
Totale heup	2,9 [2,7; 3,1]	5,8 [5,6; 6,1]	2,9[b] [2,7; 3,2]
Femurhals	2,0 [1,8; 2,2]	4,9 [4,6; 5,1]	2,8[b] [2,5; 3,2]
In maand 24			
Lumbale wervelkolom	7,2 [6,9; 7,5]	14,0 [13,6; 14,4]	6,8[b] [6,4; 7,3]
Totale heup	3,5 [3,3; 3,7]	6,7 [6,4; 6,9]	3,2[b] [2,9; 3,6]
Femurhals	2,5 [2,3; 2,8]	5,7 [5,4; 6,0]	3,2[b] [2,8; 3,5]

Gemiddelden en betrouwbaarheidsintervallen zijn gebaseerd op patiënten met beschikbare gegevens. De ontbrekende waarden van BMD bij baseline en percentuele verandering in BMD ten opzichte van de start van het onderzoek in maand 12 en maand 24 werden op basis van het ANCOVA-model geïmputeerd aan de hand van op controle gebaseerde patroonimputatie.

[a] Aantal gerandomiseerde vrouwen

[b] p-waarde < 0,001

Het significante verschil in BMD dat in de eerste 12 maanden werd bereikt, bleef gehandhaafd tot en met maand 36 na overstappen op alendronaat of doorgaan met alendronaat. Behandelingsverschillen werden na 6 maanden waargenomen bij de lumbale wervelkolom, de totale heup en de femurhals.

Onderzoek 20070337 (FRAME)

De werkzaamheid en veiligheid van romosozumab bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose werden beoordeeld in een multinationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebo-gecontroleerd onderzoek met parallelle groepen in meerdere centra met 7180 postmenopauzale vrouwen van 55 tot 90 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 70,9 jaar). 40,8% van de deelnemende vrouwen had bij de start van het onderzoek ernstige osteoporose met een eerdere breuk.

De co-primaire werkzaamheidseindpunten waren de incidentie van nieuwe wervelbreuken tot en met maand 12 en tot en met maand 24.

Romosozumab verminderde de incidentie van nieuwe wervelbreuken tot en met maand 12 (absolute risicoreductie: 1,3% [95% BI: 0,79; 1,80], relatieve risicoreductie: 73% [95% BI: 53, 84], gecorrigeerde p-waarde < 0,001) en na overstappen op denosumab tot en met maand 24 (absolute risicoreductie: 1,89% [95% BI: 1,30; 2,49], relatieve risicoreductie: 75% [95% BI: 60, 84, gecorrigeerde p-waarde < 0,001).

Vrouwen die overstappen van behandeling met bisfosfonaten

Onderzoek 20080289 (STRUCTURE)

De veiligheid en werkzaamheid van romosozumab bij postmenopauzale vrouwen met ernstige osteoporose die overstapten van behandeling met bisfosfonaten (92,7% in de teriparatide-groep en 88,1% in de romosozumab-groep hadden eerder alendronaat gebruikt in de voorafgaande 3 jaar) werden beoordeeld in een gerandomiseerd, open-label onderzoek in meerdere centra van 436 postmenopauzale vrouwen van 56 tot 90 jaar oud (gemiddelde leeftijd van 71,5 jaar) versus teriparatide.

De primaire werkzaamheidsvariabele was de percentuele verandering in totale heup-BMD ten opzichte van de start van het onderzoek in maand 12. Romosozumab verhoogde de BMD significant in de totale heup ten opzichte van teriparatide in maand 12 (gemiddeld behandelingsverschil ten opzichte van teriparatide: 3,4% [95% BI: 2,8; 4,0], p-waarde < 0,0001). Het onderzoek was niet bedoeld om een schatting te geven van het effect op breuken, maar er waren zeven breuken in de romosozumab-groep en negen breuken in de teriparatide-groep van het onderzoek.

Bothistologie en histomorfometrie

In een deelonderzoek naar bothistologie werden in totaal 154 botbiopsies uit de bekkenkam verkregen bij 139 postmenopauzale vrouwen met osteoporose in maand 2 en 12 (in het FRAME-onderzoek). Kwalitatieve histologische beoordelingen toonden op alle tijdpunten normale botarchitectuur en botkwaliteit aan, evenals normaal lamellair bot zonder aanwijzingen voor mineralisatiedefecten, geweven bot, mergfibrose of klinisch significante mergabnormaliteiten bij patiënten behandeld met romosozumab.

Beoordelingen van de histomorfometrie van biopsies in maand 2 en 12 bij vrouwen toonden een toename in botvormingsparameters en een afname in botresorptieparameters terwijl botvolume en trabeculaire dikte waren toegenomen in de romosozumab-groep vergeleken met de placebogroep.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met romosozumab in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van osteoporose (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De mediane tijd tot maximale concentratie van romosozumab (t_{max}) was 5 dagen (variërend van 2 tot 7 dagen). Na een 210 mg subcutane dosis was de biologische beschikbaarheid 81%.

Biotransformatie

Romosozumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (IgG2) met hoge affiniteit en specificiteit voor sclerostine, en wordt daarom geklaard via een snelle verzadigbare eliminatieroute (d.w.z. door doelgemedieerde niet-lineaire klaring, gemedieerd door afbraak van het romosozumab-sclerostinecomplex) en via een langzame niet-specifieke eliminatieroute gemedieerd door het reticulo-endotheliale systeem.

Eliminatie

Na C_{max} namen de serumconcentraties af met een gemiddelde effectieve halfwaardetijd van 12,8 dagen. Steady-state werd over het algemeen bereikt in maand 3 met minder dan 2-voudige accumulatie na de maandelijkse dosering.

Lineariteit/non-lineariteit

Na subcutane toediening vertoont romosozumab non-lineaire farmacokinetiek als gevolg van binding aan sclerostine. Meerdere toegediende doses varieerden van 70 tot 210 mg.

Nierinsufficiëntie

Na een dosis van 210 mg romosozumab in een klinisch onderzoek met 16 patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) of terminale nierinsufficiëntie (*end-stage renal disease*, ESRD) die hemodialyse ondergingen, waren bij de patiënten met ernstige nierinsufficiëntie de gemiddelde C_{max} en AUC (*area under the curve*) 29% en 44% hoger vergeleken met gezonde proefpersonen. Gemiddelde blootstelling aan romosozumab was vergelijkbaar bij patiënten met ESRD die hemodialyse ondergingen in vergelijking met gezonde proefpersonen.

Analyse van de populatiefarmacokinetiek duidde op een toename van de blootstelling aan romosozumab bij een toenemende ernst van de nierinsufficiëntie. Op basis van een blootstellingsresponsmodel van BMD-veranderingen en vergelijking met blootstellingen verkregen bij getolereerde klinische doses wordt er echter geen dosisaanpassing aanbevolen bij deze patiënten. Controle van hypocalciëmie bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of patiënten die gedialyseerd worden, wordt aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie

Er is geen klinisch onderzoek uitgevoerd om de invloed van leverinsufficiëntie te beoordelen. Er wordt niet verwacht dat leverinsufficiëntie de farmacokinetiek van romosozumab beïnvloedt omdat de lever geen belangrijk orgaan is voor het metabolisme of de excretie van romosozumab.

Ouderen

De farmacokinetiek van romosozumab werd niet beïnvloed door leeftijd tussen 20 jaar en 89 jaar.

Lichaamsgewicht

Blootstelling aan romosozumab nam af met toenemend lichaamsgewicht, maar deze afname had een minimaal effect op de toename in BMD van de lumbale wervelkolom op basis van blootstellingsrespons-analyse en is klinisch niet belangrijk. Op basis van PK-analyses van de populatie is de verwachte mediane steady-state AUC voor een patiënt van 61 kg en 114 kg respectievelijk 558 µg.dag/ml en 276 µg.dag/ml na een maandelijkse subcutane dosis van 210 mg romosozumab.

Etniciteit en geslacht

Voor geen enkel patiëntkenmerk zijn dosisaanpassingen nodig. Op basis van een analyse van populatiefarmacokinetiek hadden geslacht en ras (Japans vs. niet-Japans) geen klinisch belangrijke invloed op de farmacokinetiek van romosozumab (< 20% verandering in blootstelling in de steady-state).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig uit conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, carcinogeen potentieel of uit botveiligheidsonderzoek.

In een carcinogeniciteitsonderzoek werden gedurende maximaal 98 weken doses tot 50 mg/kg/week toegediend door middel van subcutane injectie aan mannelijke en vrouwelijke Sprague-Dawley ratten van +8 weken oud. Deze doses resulteerden in systemische blootstellingen die tot 19 keer hoger waren dan de systemische blootstelling die bij mensen werd waargenomen na een maandelijkse subcutane dosis van 210 mg romosozumab (op basis van AUC-vergelijking). Romosozumab leidde bij alle doses tot een dosisafhankelijke toename in botmassa met macroscopische botverdikking. Er waren geen effecten van romosozumab op de mortaliteit of tumorincidentie bij mannelijke of vrouwelijke ratten.

Onderzoek bij vrouwelijke en mannelijke ratten toonde geen enkel romosozumab-gerelateerd effect op paring, vruchtbaarheid of beoordelingen van mannelijke reproductie (spermaparameters of orgaangewichten) en er waren geen effecten op de oestruscyclus of parameters van ovaria of uterus bij blootstellingen van ongeveer 54 maal de klinische blootstelling.

Misvormingen van het skelet, waaronder syndactylie en polydactylie, zijn waargenomen met een lage incidentie bij 1 van 75 nesten bij blootstellingen van ongeveer 30 keer de klinische blootstelling na toedienen van romosozumab aan ratten tijdens de periode van organogenese. Er waren geen negatieve effecten op de postnatale groei en ontwikkeling.

Er is gesuggereerd dat sclerostine een rol speelt bij de vorming van vingers en tenen, maar aangezien de vorming van vingers en tenen bij de mens plaatsvindt in het eerste trimester wanneer overdracht van immunoglobulines via de placenta beperkt is, is het risico op een vergelijkbare bevinding bij mensen laag (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumacetaat
Glaciaal azijnzuur
Natriumhydroxide (voor correctie van pH)
Sucrose
Polysorbaat 20
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Wanneer het uit de koelkast wordt gehaald voor gebruik, mag EVENITY niet in de koelkast worden teruggelegd, maar kan het gedurende maximaal 30 dagen in de originele verpakking op kamertemperatuur (maximaal 25°C) worden bewaard. Als het binnen deze periode niet wordt gebruikt, moet het product worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Niet in de vriezer bewaren.
De voorgevulde spuit of voorgevulde pen in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

EVENITY 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

Een wegwerpbaar, voorgemonteerd, met de hand vastgehouden, mechanisch injectieapparaat met voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik met 1,17 ml oplossing. De spuit in de pen is gemaakt van cyclo-olefine polymeer plastic met een stopper (chlorobutyl) en een gegoten roestvrijstalen naald met elastomeer naaldafscherming (synthetisch rubber).

Verpakkingsgrootte van 2 voorgevulde pennen.
Multiverpakking met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde pennen.

EVENITY 105 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Een wegwerpbare voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik met 1,17 ml oplossing. De spuit is gemaakt van cyclo-olefine polymeer plastic met een stopper (chlorobutyl) en een gegoten roestvrijstalen naald met elastomeer naaldafscherming (synthetisch rubber).

Verpakkingsgrootte van 2 voorgevulde spuiten.
Multiverpakking met 6 (3 verpakkingen van 2) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing moet vóór het toedienen visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. EVENITY dient niet te worden gebruikt als de oplossing verkleurd of troebel is of deeltjes bevat.

Voorafgaand aan de subcutane toediening moet romosozumab gedurende ten minste 30 minuten bij kamertemperatuur worden bewaard alvorens te injecteren. Dit zal helpen om de injectie comfortabeler te maken. Het mag op geen enkele andere manier worden verwarmd.

Niet schudden.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche, 60
B-1070 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09 december 2019
Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.