

Text approved by Swissmedic on 01/07/2020

EVENTITY® soluzione iniettabile in siringa/penna preriempita

A causa dell'incompletezza dei dati clinici in sede di valutazione della domanda di omologazione, il medicamento Evenity, soluzione iniettabile in siringa preriempita ed Evenity, soluzione iniettabile in penna preriempita vengono omologati in via temporanea (art. 9a LATer). Una volta soddisfatte le condizioni previste nei tempi stabiliti, l'omologazione temporanea può essere trasformata in omologazione definitiva.

### **Composizione**

Principi attivi romosozumab (ottenuto da cellule ovariche di criceto cinese (CHO, chinese hamster ovary) geneticamente modificate

Sostanze ausiliarie Altri componenti sono calcio acetato, sodio idrossido, saccarosio, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili q.s. ad solutionem pro 1,17 ml

### **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità**

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

Soluzione sterile, priva di conservanti, di aspetto trasparente fino a opalescente, incolore o di colore fino a giallo chiaro, con pH pari a 5,2.

### **Indicazioni/possibilità d'impiego**

Romosozumab è utilizzato per il trattamento dell'osteoporosi severa in donne in post-menopausa ad alto rischio di frattura (vedere *Proprietà/effetti*).

Terminato il trattamento con romosozumab si consiglia di passare a una terapia antiriassorbitiva in modo da prolungare i benefici terapeutici ottenuti con romosozumab.

### **Posologia/impiego**

#### *Posologia*

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato da un medico specializzato con esperienza nella gestione dell'osteoporosi.

Per garantire la tracciabilità di medicinali prodotti con biotecnologie, si consiglia di registrare il nome commerciale e il numero di lotto per ogni trattamento.

Text approved by Swissmedic on 01/07/2020

La dose raccomandata di romosozumab è di 210 mg (somministrato mediante due iniezioni sottocutanee da 105 mg ciascuna). Il medicamento deve essere somministrato una volta al mese per un periodo di 12 mesi.

Le pazienti devono ricevere un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D (*vedere Avvertenze e misure precauzionali*).

Alle pazienti trattate con EVENITY dovrà essere consegnata la scheda di allerta della paziente.

Per altri dati clinici, vedere *Proprietà/effetti*.

#### *Dose dimenticata*

Se la dose di romosozumab viene dimenticata, occorre somministrarla non appena possibile. La somministrazione di romosozumab potrà successivamente essere nuovamente programmata su base mensile a partire dalla data dell'ultima dose.

#### *Modo di somministrazione*

##### *Somministrazione sottocutanea*

Per somministrare la dose di 210 mg, devono essere effettuate 2 iniezioni sottocutanee di romosozumab nell'addome, nella coscia o nella parte superiore del braccio. La seconda iniezione non deve essere praticata esattamente nello stesso punto in cui è stata fatta la prima.

La somministrazione deve essere effettuata da una persona istruita nell'esecuzione dell'iniezione.

Le indicazioni per la manipolazione e lo smaltimento sono riportate nella sezione *Altre indicazioni*.

#### *Istruzioni posologiche speciali*

##### *Pazienti con disturbi della funzionalità renale*

Per le pazienti con disturbi della funzionalità renale non è necessario un aggiustamento della dose (*vedere Farmacocinetica*).

I dati clinici relativi all'uso di romosozumab nelle pazienti con funzionalità renale fortemente ridotta (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o sottoposte a dialisi sono molto scarsi. Per l'utilizzo di romosozumab con queste pazienti occorre effettuare una valutazione particolarmente accurata del rapporto rischi-benefici (*vedere Avvertenze e misure precauzionali*) e occorre inoltre monitorare il livello del calcio nel sangue (*vedere Avvertenze e misure precauzionali*).

##### *Pazienti con disturbi della funzionalità epatica*

Non sono stati eseguiti studi clinici per valutare l'impatto sui disturbi della funzionalità epatica (*vedere Farmacocinetica*).

##### *Pazienti anziani*

Per le pazienti più anziane non è necessario alcun aggiustamento della dose (vedere *Farmacocinetica*). Nel complesso non sono state osservate differenze relative a sicurezza ed efficacia del medicamento fra pazienti giovani e pazienti più anziane.

#### *Bambini e adolescenti*

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

### **Controindicazioni**

- Ipocalcemia non corretta (vedere *Avvertenze e misure precauzionali*).
- Ipersensibilità a romosozumab o a una delle sostanze ausiliarie indicate nella *Composizione* (vedere *Avvertenze e misure precauzionali*).
- Anamnesi di infarto miocardico o ictus (vedere *Avvertenze e misure precauzionali*).

### **Avvertenze e misure precauzionali**

#### *Ipocalcemia*

Nelle pazienti in trattamento con romosozumab è stata osservata ipocalcemia transitoria. Un'eventuale ipocalcemia deve essere corretta prima di iniziare la terapia con romosozumab. Le pazienti devono essere monitorate per segni e sintomi di ipocalcemia. Le pazienti devono ricevere un'adeguata integrazione di calcio e vitamina D (vedere *Controindicazioni* e *Avvertenze e misure precauzionali*).

Le pazienti con gravi disturbi della funzionalità renale (tasso di filtrazione glomerulare stimato [eGFR] da 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o sottoposte a dialisi sono a maggior rischio di sviluppare ipocalcemia. In queste pazienti devono essere monitorati i livelli di calcio.

#### *Ipersensibilità*

Negli studi clinici, nel gruppo romosozumab, si sono verificate reazioni cliniche significative di ipersensibilità, inclusi angioedema, eritema multiforme e orticaria. Se si verifica una reazione anafilattica o altra reazione allergica clinicamente significativa, deve essere iniziata una terapia appropriata e l'uso di romosozumab deve essere interrotto (vedere *Controindicazioni* e *Effetti indesiderati*).

#### *Infarto miocardico e ictus*

In studi randomizzati e controllati aggregati in pazienti in trattamento con romosozumab è stato osservato rispetto ai controlli un aumento di eventi cardiovascolari gravi (infarto miocardico e ictus) (vedere *Effetti indesiderati*).

EVENTITY® è controindicato nelle pazienti con anamnesi di infarto del miocardio o ictus (vedere *Controindicazioni*).

Nel valutare se EVENTITY® debba essere impiegato per una singola paziente, occorre prendere in considerazione il rischio di fratture cui andrebbe incontro nel prossimo anno e il rischio cardiovascolare cui è esposta in base ai fattori di rischio (ad es. patologia cardiovascolare accertata, ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo, disturbi della funzionalità renale gravi, età). EVENTITY® deve essere utilizzato soltanto se i benefici superano i rischi.

Le pazienti che durante il trattamento con EVENTITY® sviluppano sintomi indicativi di infarto miocardico o ictus, devono essere immediatamente sottoposte a un controllo medico e deve essere presa in considerazione l'ipotesi di interrompere il trattamento in base a un'analisi individuale del rapporto rischio-beneficio.

#### *Osteonecrosi della mascella/mandibola*

Sono stati riferiti rari casi di osteonecrosi della mascella/mandibola (ONJ) a possibile esordio spontaneo, sebbene per lo più successive a un'estrazione dentaria e/o infezione locale con guarigione ritardata della ferita. Le pazienti che sono sospettate di avere o che sviluppano ONJ mentre ricevono romosozumab devono ricorrere alle cure da un dentista o un chirurgo del cavo orale. L'interruzione della terapia con romosozumab deve essere presa in considerazione in base a una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio.

#### *Fratture atipiche del femore*

Nelle pazienti in trattamento con romosozumab sono state riscontrate raramente fratture atipiche a bassa energia o a basso trauma dello stelo femorale, che possono verificarsi spontaneamente. Qualsiasi paziente con dolore nuovo o insolito alla coscia, all'anca o all'inguine deve essere sospettata di avere una frattura atipica e deve essere valutata per escludere una frattura incompleta del femore. Le pazienti che presentano una frattura atipica del femore devono essere valutate anche per sintomi e segni di frattura dell'arto controlaterale. L'interruzione della terapia con romosozumab deve essere presa in considerazione in base a una valutazione individuale del rapporto rischio-beneficio.

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ovvero è sostanzialmente „privo di sodio“.

#### **Interazioni**

Non sono stati eseguiti studi sulle interazioni di altri medicinali con romosozumab.

#### **Gravidanza, allattamento**

##### *Gravidanza*

EVENTITY® non è indicato nelle donne in età fertile o in gravidanza. Poiché non esistono studi sull'uso di romosozumab in donne in gravidanza, non è noto se la somministrazione di romosozumab a donne in gravidanza può causare danni al feto.

In studi sulla riproduzione nei ratti gli effetti causati da romosozumab sono stati limitati a un'incidenza lievemente maggiore di peduncoli ventrali più corti a livello della 6<sup>a</sup> vertebra cervicale. Questo risultato è stato valutato come un ritardo dello sviluppo di un'estensione dello scheletro che non si verifica nell'uomo. Gli studi sperimentali sugli animali non permettono sempre di prevedere quali effetti possono verificarsi nell'uomo.

Malformazioni scheletriche (incluse sindattilia e polidattilia) si sono verificate sulla globalità degli studi in 1 cucciolata su 75. Dai dati disponibili si può quindi concludere che queste osservazioni non hanno una correlazione con romosozumab. Non si sono manifestati eventi avversi su crescita e sviluppo post-natali. La sindattilia è molto frequente in presenza di sclerosteosi, tuttavia non si manifesta in pazienti con mutazione genetica eterozigote. Il rischio di malformazioni delle dita nella fase di sviluppo del feto umano in seguito all'esposizione a romosozumab è basso, in quanto nell'uomo la formazione delle dita avviene nel primo trimestre, periodo durante il quale il trasferimento placentare delle immunoglobuline è limitato.

#### *Allattamento*

Non è indicato l'uso di EVENITY® nelle donne durante l'allattamento al seno. Non sono disponibili dati sull'escrezione di romosozumab nel latte materno.

#### *Fertilità*

Non sono disponibili dati sull'effetto di romosozumab sulla fertilità umana. Studi sperimentali sugli animali condotti su maschi e femmine di ratto non hanno mostrato alcun effetto sugli endpoint di fertilità a dosi fino a 300 mg/kg (100 volte la dose clinica)(vedere *Dati preclinici*).

#### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

Non sono stati effettuati studi sugli effetti sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine pesanti su pazienti trattate con EVENITY®.

#### **Effetti indesiderati**

Gli effetti indesiderati descritti nel seguito sono basati sui dati aggregati raccolti nell'ambito di un trattamento di 12 mesi con EVENITY® somministrato a pazienti affette da osteoporosi nel corso di studi clinici controllati di Fase II e Fase III.

Gli effetti indesiderati più comuni ( $\geq 1/10$ ) emersi dai dati di sicurezza aggregati sono stati rinofaringite e artralgia.

Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ) e molto raro ( $< 1/10000$ ). All'interno di ciascuna categoria di frequenza e ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

#### *Infezioni ed infestazioni*

Text approved by Swissmedic on 01/07/2020

Molto comune: Rinofaringite (13,6%)

*Disturbi del sistema immunitario*

Comune: Ipersensibilità<sup>a</sup>, eruzione cutanea, dermatite

Non comune: Orticaria

Raro: Angioedema, eritema multiforme

*Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

Non comune: Ipocalcemia<sup>b</sup>

*Patologie del sistema nervoso*

Comune: Cefalea

Non comune: Ictus<sup>d</sup>

*Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

Comune: Tosse

*Patologie cardiache*

Non comune: Infarto miocardico<sup>d</sup>

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo*

Molto comune: Artralgia (12,4%)

Comune: Dolore al collo, spasmi muscolari

*Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione*

Comune: edema periferico, reazioni in sede di iniezione<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Vedere *Controindicazioni e Avvertenze e misure precauzionali*

<sup>b</sup> Definita come livello sierico di calcio corretto per l'albumina che era al di sotto del limite inferiore della norma. Vedere *Controindicazioni e Avvertenze e misure precauzionali*

<sup>c</sup> Le reazioni più frequenti in sede di iniezione erano dolore ed eritema.

<sup>d</sup> Vedere *Infarto miocardico e ictus*.

Gli effetti indesiderati di romosozumab descritti più sopra si sono manifestati con un'incidenza pari a  $\geq 2\%$  nell'intero gruppo in trattamento con romosozumab e nella popolazione con controlli con placebo di 12 mesi sono stati più frequenti nel gruppo in trattamento con romosozumab rispetto al gruppo in trattamento con placebo. Inoltre, dopo un esame di tutti i dati clinici gli eventi seguenti sono stati classificati come effetti indesiderati: reazioni in sede di iniezione, ipersensibilità, ipocalcemia.

### *Immunogenicità*

Come per tutte le proteine terapeutiche, c'è un rischio potenziale di immunogenicità. L'immunogenicità di romosozumab è stata valutata per mezzo di un immunodosaggio di screening mirante a rilevare la presenza di anticorpi leganti anti-romosozumab. Le pazienti che hanno reagito positivamente all'immunodosaggio di screening sono state sottoposte a un test di legame competitivo allo scopo di rilevare la presenza di anticorpi neutralizzanti.

Nelle donne in post-menopausa trattate con dosi mensili di romosozumab, l'incidenza di anticorpi anti-romosozumab era del 18,6% (1162 su 6244) per gli anticorpi leganti e dello 0,9% (58 su 6244) per gli anticorpi neutralizzanti. La presenza di anticorpi anti-romosozumab non ha comportato alcun impatto sull'efficacia e la sicurezza di romosozumab.

### *Infarto miocardico e ictus*

Nella sperimentazione su romosozumab verso controllo attivo per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa, durante il trattamento di 12 mesi con romosozumab in doppio cieco, 16 donne (0,8%) hanno avuto un infarto miocardico nel braccio romosozumab rispetto a 5 donne (0,2%) nel braccio alendronato. Inoltre, 13 donne (0,6%) hanno avuto un ictus nel braccio romosozumab rispetto a 7 (0,3%) nel braccio alendronato.

Nella sperimentazione su romosozumab verso placebo per il trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa (incluse le donne con osteoporosi severa e meno severa), durante il trattamento di 12 mesi con romosozumab in doppio cieco non si è evidenziata alcuna differenza in termini di eventi confermati di infarto miocardico e ictus: 9 donne (0,3%) hanno avuto un infarto miocardico nel braccio romosozumab a fronte di 8 donne (0,2%) nel braccio placebo. Inoltre, 8 donne (0,2%) hanno avuto un ictus nel braccio romosozumab a fronte di 10 donne (0,3%) nel braccio placebo.

### **Posologia eccessiva**

Non vi è alcuna esperienza di sovradosaggio nelle sperimentazioni cliniche.

### **Proprietà/effetti**

**Codice ATC:** M05BX06

### ***Meccanismo d'azione/farmacodinamica***

Romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato (IgG2) che si lega alla sclerostina inibendola. Romosozumab ha un doppio effetto sulle ossa: aumenta la formazione ossea e riduce il riassorbimento osseo. Romosozumab aumenta la massa ossea trabecolare e corticale, migliorando la struttura e la resistenza ossea.

Romosozumab produce un'intensificazione della formazione ossea e una riduzione del riassorbimento osseo. Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, romosozumab ha aumentato i livelli del marcatore di formazione ossea pro-peptide N-terminale del pro-collagene di tipo 1 (P1NP)

nelle fasi precoci del trattamento, con un picco di incremento pari a circa il 145% rispetto al placebo 2 settimane dopo l'inizio del trattamento, seguito da un ritorno ai livelli del placebo dopo 9 mesi e una riduzione a circa il 15% al di sotto del livello del placebo dopo 12 mesi. Romosozumab ha ridotto i livelli del marcatore di riassorbimento osseo telopeptide C-terminale del collagene di tipo 1 (CTX) con una riduzione massima di circa il 55% rispetto al placebo 2 settimane dopo l'inizio del trattamento. I livelli di CTX si sono mantenuti al di sotto del placebo e dopo 12 mesi erano di circa il 25% inferiori rispetto al placebo.

Dopo l'interruzione della terapia con romosozumab nelle donne in post-menopausa con osteoporosi, i livelli di P1NP sono ritornati al valore basale entro 12 mesi; i livelli di CTX sono aumentati oltre i livelli basali entro 3 mesi e ritornati verso valori basali dopo 12 mesi, indicando cioè che l'effetto è reversibile. Una ripetizione del trattamento con romosozumab (in un numero limitato di pazienti) dopo una pausa di 12 mesi ha prodotto un aumento di P1NP e una riduzione di CTX indotti da romosozumab di entità simile a quella osservata durante il trattamento iniziale.

Romosozumab ha prodotto un aumento della formazione ossea e una riduzione del riassorbimento osseo anche in donne precedentemente trattate con alendronato per via orale.

### **Efficacia clinica**

Nelle donne in post-menopausa affette da osteoporosi EVENITY® riduce il rischio di fratture vertebrali, cliniche e non vertebrali. EVENITY® produce un aumento della massa ossea nelle donne in post-menopausa affette da osteoporosi.

### Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa

L'efficacia e la sicurezza di EVENITY® sono state valutate in due studi cardine, uno dei quali controllato con alendronato (ARCH) e un altro controllato con placebo (FRAME).

#### *Studio 20110142 (ARCH)*

L'efficacia e la sicurezza di EVENITY® nel trattamento dell'osteoporosi in donne in postmenopausa sono state valutate in uno studio di superiorità multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con alendronato su 4093 donne in post-menopausa di età compresa tra 55 e 90 anni (età media di 74,3 anni).

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

I valori medi della BMD espressi in T-score al basale a livello del rachide lombare, del femore totale e del collo femorale erano rispettivamente -2,6, -2,80 e -2,90. Il 96,1% delle donne presentava una frattura vertebrale al basale e il 99% delle donne aveva avuto una precedente frattura osteoporotica. Le donne sono state randomizzate (1:1) a ricevere in cieco per 12 mesi iniezioni sottocutanee di EVENITY® una volta al mese o alendronato per via orale una volta a settimana. Dopo il periodo di studio in doppio cieco di 12 mesi, le donne in entrambi i bracci sono passate alla terapia con alendronato, rimanendo in cieco rispetto al loro trattamento iniziale. L'analisi primaria è stata



eseguita quando tutte le donne avevano completato la visita al mese 24 dello studio; fratture cliniche sono state confermate per almeno 330 donne e si sono verificate dopo un periodo di follow-up mediano di circa 33 mesi nel corso dello studio. Le donne hanno ricevuto un'integrazione giornaliera di calcio e vitamina D.

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

*Effetto su nuove fratture vertebrali e cliniche*

Come illustrato nella tabella 1, EVENITY® ha ridotto in modo significativo rispetto al trattamento con alendronato in monoterapia l'incidenza di nuove fratture vertebrali fino al mese 24 e l'incidenza di fratture cliniche all'analisi primaria. Il rischio di subire entrambe le fratture si era ridotto già dopo 12 mesi.

**Tabella 1. Effetto di EVENITY® sull'incidenza e sul rischio di nuove fratture vertebrali e cliniche in donne in postmenopausa con osteoporosi**

	Percentuale di donne con fratture		Riduzione del rischio assoluto (%) (IC 95%)	Riduzione del rischio relativo (%) (IC 95%)	Valore p nominale	Valore p corretto <sup>a</sup>
	Alendronato/ Alendronato (%)	Romosozumab/ Alendronato (%)				
<b><i>Nuove fratture vertebrali</i></b>						
Fino al mese 12 <sup>b</sup>	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51; 3,17)	36 (11; 54)	0,008	NA <sup>c</sup>
Fino al mese 24 <sup>b</sup>	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50; 5,57)	50 (34; 62)	< 0,001	< 0,001
<b><i>Fratture cliniche<sup>d</sup></i></b>						
Analisi primaria Follow-up mediano di circa 33 mesi	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	NA <sup>e</sup>	27 (12; 39)	< 0,001	< 0,001
Fino al mese 12	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5; 3,1)	28 (4; 46)	0,027	NA <sup>c</sup>
Fino al mese 24	197/2047 (9,6)	146/2046 (7,1)	2,7 (0,8; 4,5)	26 (9; 41)	0,005	NA <sup>c</sup>

<sup>a</sup> I valori p corretti sono basati sul procedimento Hochberg e vanno confrontati con un livello di significatività di 0,05.

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

NA<sup>c</sup>: l'endpoint non era stato incluso nel test sequenziale, di conseguenza la correzione del valore p non è utilizzabile.

<sup>d</sup> Le fratture cliniche includono tutte le fratture sintomatiche, comprese fratture non vertebrali e vertebrali dolorose. I confronti fra trattamenti si basano sul modello dei rischi proporzionali di Cox corretto per fasce di età, punteggio T-score della BMD al basale relativo al femore totale e presenza di fratture vertebrali severe al basale.

<sup>e</sup> NA: non disponibile in quanto i soggetti presentano varie esposizioni all'analisi primaria.

#### *Effetto su altri tipi/gruppi di fratture*

**Tabella 2. Effetto di EVENITY® sull'incidenza e sul rischio di altri tipi/gruppi di fratture fino all'analisi primaria (follow-up mediano di circa 33 mesi) in donne in post-menopausa con osteoporosi**

	Percentuale di donne con fratture		Riduzione del rischio relativo (%) (IC 95%)	Valore p nominale <sup>a</sup>	Valore p corretto <sup>b</sup>
	Alendronato/ Alendronato (%)	Romosozumab/ Alendronato (%)			
<b>Non vertebrale</b>	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	19 (1; 34)	0,019 <sup>d</sup>	0,040 <sup>c</sup>
<b>Anca</b>	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	38 (8; 58)	0,015	NA <sup>e</sup>
<b>Grande osteoporotica<sup>f</sup></b>	209/2047 (10,2)	146/2046 (7,1)	32 (16; 45)	< 0,001	NA <sup>e</sup>
<b>Grande non vertebrale<sup>g</sup></b>	196/2047 (9,6)	146/2046 (7,1)	27 (10; 41)	0,004	NA <sup>e</sup>

I valori p nominali si basano sul modello dei rischi proporzionali di Cox corretto per fasce di età, punteggio T-score della BMD al basale relativo al femore totale e presenza di fratture vertebrali severe al basale.

<sup>b</sup> I valori p corretti si basano su una combinazione dei metodi seguenti: procedimento di Hochberg, procedimento di test con ipotesi stabilite a priori e procedimento di test sequenziale per gruppi; vanno confrontati con un livello di significatività di 0,05.

<sup>c</sup> A 2 code

<sup>d</sup> A 1 coda

NA<sup>e</sup>: l'endpoint non era stato incluso nel test sequenziale, di conseguenza la correzione del valore p non è utilizzabile.

<sup>f</sup> Fratture dell'anca, dell'avambraccio o del braccio che, a prescindere dalla gravità del trauma, non sono correlate con una frattura patologica, come anche fratture vertebrali cliniche

<sup>g</sup> Fratture del bacino, del femore distale, della tibia prossimale, delle coste, del braccio prossimale, dell'avambraccio, come pure dell'anca

Inoltre, EVENITY<sup>®</sup>, rispetto ad alendronato, ha ridotto l'incidenza delle grandi fratture non vertebrali (*major nonvertebral*) già dopo 12 mesi.

#### *Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)*

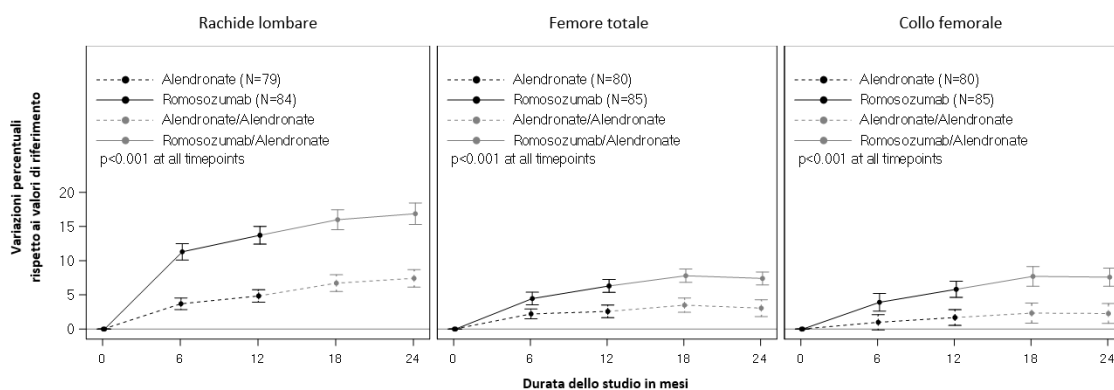
Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi EVENITY<sup>®</sup>, rispetto ad alendronato, ha prodotto già dopo 12 mesi un aumento significativo della BMD a livello del rachide lombare, del femore totale e del collo femorale. Dopo la fase in doppio cieco la BMD è aumentata nelle pazienti passate da EVENITY<sup>®</sup> ad alendronato rispetto alle pazienti trattate con alendronato fino al mese 24 (vedere la tabella 3 e la figura 2).

Dopo 12 mesi di trattamento, romosozumab ha indotto nel 98% delle donne in post-menopausa un aumento rispetto al basale della BMD a livello del rachide lombare. Il 91% delle donne trattate con romosozumab ha ottenuto entro 12 mesi un aumento di almeno il 5% della BMD a livello del rachide a lombare rispetto al basale e il 68 % ha ottenuto un aumento di almeno il 10%.

I valori basali relativi a età e BMD così come la regione geografica non hanno influenzato in alcun modo l'aumento costante osservato della densità minerale ossea a livello del rachide lombare e del femore totale.

**Tabella 3. Variazione percentuale media della BMD dal basale al mese 12 e al mese 24 in donne in post-menopausa con osteoporosi**

	<b>Alendronato/ Alendronato</b>	<b>Romosozumab/ Alendronato</b>	<b>Differenza di trattamento rispetto ad alendronato/ Alendronato</b>
	<b>Media (IC 95%)</b> N = 2047 <sup>a</sup>	<b>Media (IC 95%)</b> N = 2046 <sup>a</sup>	
<b>Dopo 12 mesi</b>			
Rachide lombare	5,0 (4,73; 5,21)	13,7 (13,36; 13,99)	8,7 <sup>b</sup> (8,31; 9,09)
Femore totale	2,8 (2,67; 3,02)	6,2 (5,94; 6,39)	3,3 <sup>b</sup> (3,03; 3,60)
Collo femorale	1,7 (1,46; 1,98)	4,9 (4,65; 5,23)	3,2 <sup>b</sup> (2,90; 3,54)
<b>Dopo 24 mesi</b>			
Rachide lombare	7,2 (6,90; 7,53)	15,3 (14,89; 15,69)	8,1 <sup>b</sup> (7,58; 8,57)
Femore totale	3,5 (3,23; 3,68)	7,2 (6,95; 7,48)	3,8 <sup>b</sup> (3,42; 4,10)
Collo femorale	2,3 (1,96; 2,57)	6,0 (5,69; 6,37)	3,8 <sup>b</sup> (3,40; 4,14)

<sup>a</sup> Numero di donne randomizzate<sup>b</sup> Valore p < 0,001 basato su un modello ANCOVA**Figura 1. Variazione percentuale della BMD a livello del rachide lombare, del femore totale e del collo femorale dal basale per un periodo di 24 mesi in donne in post-menopausa con osteoporosi**

N = Numero di soggetti randomizzati iscritti al sotto-studio con valore di riferimento e almeno una visita dopo l'inizio del trattamento al mese 6 o al mese 18

N = numero di soggetti con dati valutabili al time-point di interesse

Le stime dei punti, gli intervalli di confidenza del 95% e i valori p sono basati sul modello ANCOVA tenendo conto del trattamento, della presenza di una grave frattura vertebrale all'inizio del trattamento, del valore BMD iniziale, del tipo di macchina e dell'interazione del valore di riferimento BMD - tipo di macchina. Il valore p si riferisce alla differenza nell'effetto del trattamento.

I valori mancanti sono attribuiti riportando l'ultimo valore non mancante dopo il valore di riferimento prima del valore mancante e durante il periodo di trattamento.

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

**Studio 20070337 (FRAME)**

L'efficacia e la sicurezza di romosozumab nel trattamento dell'osteoporosi in donne in postmenopausa sono state valutate in uno studio a gruppi paralleli multicentrico, multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo su 7180 donne in post-menopausa di età

compresa tra 55 e 90 anni (età media di 70,9 anni). Il 40,8% delle donne arruolate presentava al basale osteoporosi severa con una precedente frattura.

Le donne arruolate presentavano al basale un punteggio T-score della densità minerale ossea (BMD) a livello del femore totale o del collo femorale di  $\leq -2,50$  fino a  $> -3,5$ . I valori medi della BMD espressi in T-score al basale a livello del rachide lombare, del femore totale e del collo femorale erano rispettivamente -2,2, -2,47 e -2,75. Il 18,3% delle donne presentava una frattura vertebrale al basale. Le donne sono state randomizzate a un trattamento in cieco di 12 mesi con iniezione sottocutanea di romosozumab o placebo una volta al mese. Dopo la fase in doppio cieco di 12 mesi le donne sono passate a uno studio in aperto nel quale veniva loro somministrato denosumab per via sottocutanea alla dose di 60 mg ogni 6 mesi per un totale di 12 mesi, rimanendo in cieco rispetto al trattamento iniziale ricevuto. L'ultima fase è stata estesa con uno studio di ulteriori 12 mesi in aperto con trattamento con denosumab (durata complessiva dello studio 36 mesi). Le donne hanno ricevuto un'integrazione giornaliera di calcio e vitamina D.

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

#### *Effetto su nuove fratture vertebrali, cliniche e non vertebrali*

Romosozumab ha ridotto significativamente l'incidenza di nuove fratture vertebrali fino al mese 12 ( $p < 0,001$ ), come mostrato nella tabella 4. Inoltre, le donne che avevano ricevuto romosozumab nel primo anno hanno mantenuto il rischio ridotto di fratture per tutto il secondo anno, durante il quale sono passate da romosozumab a denosumab, rispetto alle donne passate da placebo a denosumab (mese 24;  $p < 0,001$ ).

Romosozumab ha indotto anche una riduzione significativa dell'incidenza delle fratture cliniche fino al mese 12 (vedere la tabella 4). L'effetto di romosozumab sull'incidenza e il rischio di nuove fratture vertebrali, cliniche e non vertebrali fino al mese 12 e al mese 24 è illustrato nella tabella 4.

**Tabella 4. Effetto di romosozumab sull'incidenza e il rischio di nuove fratture vertebrali, cliniche e non vertebrali fino al mese 12 e al mese 24 in donne in post-menopausa con osteoporosi**

	Percentuale di donne con fratture		Riduzione del rischio assoluto (%) (IC 95%)	Riduzione del rischio relativo (%) (IC 95%)	Valore p nominale	Valore p corretto <sup>a</sup>
	Placebo (%)	Romosozumab (%)				
<b>Fino al mese 12</b>						
Nuova vertebrale <sup>b</sup>	-59/3322 (1,8)	16/3321 (0,5)	1,30 (0,79; 1,80)	73 (53; 84)	< 0,001	< 0,001
Cliniche <sup>c</sup>	90/3591 (2,5)	58/3589 (1,6)	1,2 (0,4; 1,9)	36 (11;54)	0,008	0,008
Non vertebrale	75/3591 (2,1)	56/3589 (1,6)	0,8 (0,1; 1,4)	25 (-5; 47)	0,096	0,096
	<b>Placebo/ Denosumab (%)</b>	<b>Romosozumab/ Denosumab (%)</b>				
<b>Fino al mese 24</b>						
Nuova vertebrale <sup>b</sup>	84/3327 (2,5)	21/3325 (0,6)	1,89 (1,30; 2,49)	75 (60; 84)	< 0,001	< 0,001
Cliniche <sup>c,d</sup>	147/3591 (4,1)	99/3589 (2,8)	1,4 (0,5; 2,4)	33 (13; 48)	0,002	0,096
Non vertebrale	129/3591 (3,6)	96/3589 (2,7)	1,0 (0,2; 1,9)	25 (3; 43)	0,029	0,057

<sup>a</sup>. I valori p corretti sono basati su un procedimento di test sequenziale e vanno confrontati con un livello di significatività di 0,05.

<sup>b</sup>. La riduzione del rischio assoluto e la riduzione del rischio relativo si basano sul metodo di Mantel-Haenszel corretto per i fattori di stratificazione età e fratture vertebrali prevalenti. I confronti fra trattamenti si basano sul modello di regressione logistica corretto per fattori di stratificazione.

<sup>c</sup>. Le fratture cliniche includono tutte le fratture sintomatiche, comprese fratture non vertebrali e vertebrali dolorose. I confronti fra trattamenti sono basati sul modello dei rischi proporzionali di Cox corretto per i fattori di stratificazione età e fratture vertebrali prevalenti.

<sup>d</sup>. Non significativo in seguito al non raggiungimento della significatività statistica per un endpoint che in precedenza rientrava nella sequenza di test; valore p nominale: 0,002.

La riduzione del rischio si è allungata fino al mese 36 per tutti i tipi di frattura.

#### *Effetto su altri tipi/gruppi di fratture*

L'effetto di romosozumab fino al mese 24 su altri tipi/gruppi di fratture è riportato nella tabella 5.

Text approved by Swissmedic on 01/07/2020

**Tabella 5. Effetto di romosozumab sull'incidenza e sul rischio di altri tipi/gruppi di fratture fino al mese 12 e al mese 24 in donne in postmenopausa con osteoporosi**

	Percentuale di donne con fratture		Riduzione del rischio assoluto (%) (IC 95%)	Riduzione del rischio relativo (%) (IC 95%)	Valore p nominale <sup>a</sup>	Valore p corretto <sup>b</sup>
	Placebo (%)	Romozosumab (%)				
<b>Fino al mese 12</b>						
Grande non vertebrale <sup>d</sup>	55/3591 (1,5)	37/3589 (1,0)	0,6 (0,1; 1,2)	33 (-2; 56)	0,060	0,096
Vertebrale nuova o in peggioramento	-59/3322 (1,8)	17/3321 (0,5)	1,3 (0,76; 1,77)	71 (51; 83)	< 0,001	0,096
Anca	13/3591 (0,4)	7/3589 (0,2)	0,3 (0,0; 0,6)	46 (-35; 78)	0,18	0,18
Grande osteoporotica <sup>e</sup>	-63/3591 (1,8)	38/3589 (1,1)	0,9 (0,3; 1,5)	40 (10; 60)	0,012	NA <sup>c</sup>
Vertebrali multiple nuove/in peggioramento	9/3322 (0,3)	1/3321 (< 0,1)	0,24 (0,05; 0,43)	89 (13; 99)	0,011	NA <sup>c</sup>
	<b>Placebo / Denosumab (%)</b>	<b>Romozosumab / Denosumab (%)</b>				
<b>Fino al mese 24</b>						
Grande non vertebrale <sup>d</sup>	101/3591 (2,8)	67/3589 (1,9)	1,1 -0,3 (1,8)	33 (9; 51)	0,009	0,096
Vertebrale nuova o in peggioramento	84/3327 (2,5)	22/3325 (0,7)	1,86 (1,27; 2,46)	74 (58; 84)	< 0,001	0,096
Anca	22/3591 (0,6)	11/3589 (0,3)	0,4 0,0 (0,7)	50 (-4; 76)	0,059	0,12
Grande osteoporotica <sup>e</sup>	110/3591 (3,1)	68/3589 (1,9)	1,2 (0,5; 2,0)	38 (16; 54)	0,002	NA <sup>c</sup>
Vertebrali multiple nuove/in peggioramento	17/3327 (0,5)	1/3325 (< 0,1)	0,48 (0,23; 0,73)	94 (56; 99)	< 0,001	NA <sup>c</sup>



- a. I valori p nominali sono basati sul modello di regressione logistica (fratture nuove o in peggioramento e fratture vertebrali multiple nuove/in peggioramento) o sul modello dei rischi proporzionali di Cox (fratture non vertebrali, grandi non vertebrali [*major nonvertebral*], dell'anca e grandi osteoporotiche [*major osteoporotic*]), corretto per i fattori di stratificazione età e fratture vertebrali prevalenti.
- b. I valori p corretti sono basati su un procedimento di test sequenziale e vanno confrontati con un livello di significatività di 0,05.
- c. NA: l'endpoint non era stato incluso nel test sequenziale, di conseguenza la correzione del valore p non è utilizzabile.
- d. Bacino, femore distale, tibia prossimale, coste, braccio prossimale, avambraccio e anca
- e. Fratture vertebrali cliniche e fratture dell'anca, dell'avambraccio e del braccio

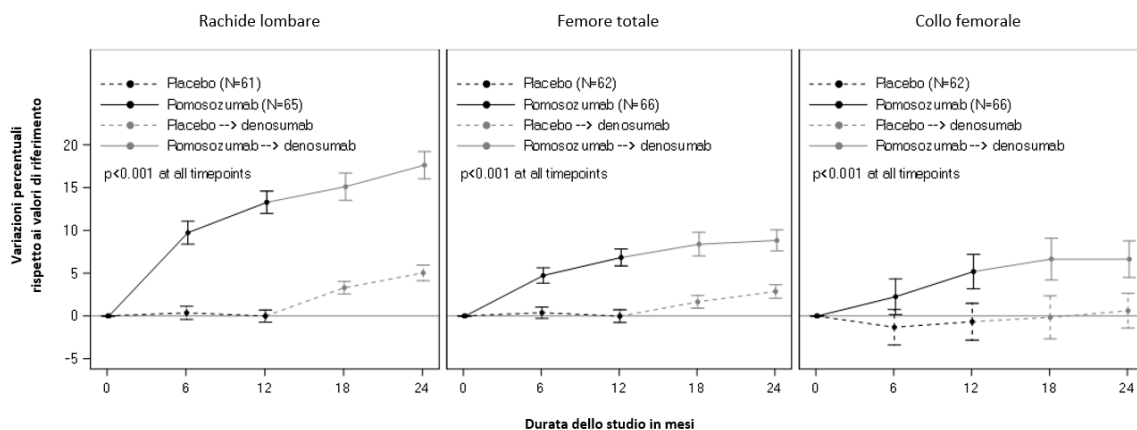
### *Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)*

Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi romosozumab, rispetto a placebo, ha prodotto dopo 6 e 12 mesi un aumento significativo della densità minerale ossea a livello del rachide lombare, del femore totale e del collo femorale (tabella 6). Dopo 12 mesi di trattamento romosozumab ha indotto nel 99% delle donne in post-menopausa un aumento rispetto al basale della BMD a livello del rachide lombare. Il 92% delle donne trattate con romosozumab ha ottenuto entro 12 mesi un aumento di almeno il 5% della BMD a livello del rachide lombare rispetto al basale e il 68 % ha ottenuto un aumento di almeno il 10%. Questo effetto si è mantenuto anche dopo il passaggio a un altro trattamento per l'osteoporosi: dopo il passaggio da romosozumab a denosumab la BMD è aumentata ulteriormente fino al mese 24. Nelle pazienti passate da placebo a denosumab la BMD è aumentata anche con l'utilizzo di denosumab. Nelle donne che hanno ricevuto prima romosozumab e poi denosumab, è stato ottenuto dopo 24 mesi un aumento della BMD a livello del rachide lombare, del femore totale e del collo femorale maggiore rispetto a quello ottenuto con placebo seguito da denosumab (tabella 6). La variazione percentuale della BMD a livello del rachide lombare, del femore totale e del collo femorale dal basale e per un periodo di 24 mesi è illustrata nella figura 4.

I valori basali relativi a età e BMD così come la regione geografica non hanno influenzato in alcun modo l'aumento costante osservato della densità minerale ossea a livello del rachide lombare e del femore totale.

**Tabella 6. Variazione percentuale media della BMD dal basale al mese 12 e al mese 24 in donne in post-menopausa con osteoporosi**

	<b>Placebo Media (IC 95%) N = 3591<sup>a</sup></b>	<b>Placebo Media (IC 95%) N = 3589<sup>a</sup></b>	<b>Differenza di trattamento rispetto a Placebo Media (IC 95%)</b>
<b>Dopo 12 mesi</b>			
Rachide lombare	0,4 (0,2; 0,5)	13,1 (12,8; 13,3)	12,7 <sup>b</sup> (12,4; 12,9)
Femore totale	0,3 (0,1; 0,4)	6,0 (5,9; 6,2)	5,8 <sup>b</sup> (5,6; 6,0)
Collo femorale	0,3 (0,1; 0,5)	5,5 (5,2; 5,7)	5,2 <sup>b</sup> (4,9; 5,4)
	<b>Placebo/ Denosumab Media (IC 95%) N = 3591<sup>a</sup></b>	<b>Romozosumab/ Denosumab Media (IC 95%) N = 3589<sup>a</sup></b>	<b>Differenza di trattamento per placebo rispetto a Denosumab</b>
<b>Dopo 24 mesi</b>			
Rachide lombare	5,5 (5,3; 5,7)	16,6 (16,3; 16,8)	11,1 <sup>b</sup> (10,8; 11,4)
Femore totale	3,2 (3,1; 3,3)	8,5 (8,3; 8,7)	5,3 <sup>b</sup> (5,1; 5,5)
Collo femorale	2,3 (2,1; 2,6)	7,3 (7,0; 7,5)	4,9 <sup>b</sup> (4,7; 5,2)

<sup>a</sup> Numero di donne randomizzate<sup>b</sup> Valore p < 0,001 basato su un modello ANCOVA**Figura 2. Variazione percentuale della BMD a livello del rachide lombare, del femore totale e del collo femorale dal basale per un periodo di 24 mesi in donne in post-menopausa con osteoporosi**

N = Numero di soggetti randomizzati iscritti al sotto-studio DXA del rachide lombare e del femore prossimale con valori di riferimento e almeno una visita dopo l'inizio del trattamento.

Le stime dei punti, gli intervalli di confidenza del 95%, e il valore p sono basati sul modello ANCOVA tenendo conto del trattamento, del valore di riferimento, del tipo di macchina e dell'interazione del valore di riferimento - tipo di macchina. Il valore p si riferisce alla differenza nell'effetto del trattamento.

I valori mancanti sono attribuiti riportando l'ultimo valore non mancante dopo il valore di riferimento prima del valore mancante e del periodo di studio.

La differenza significativa nella densità minerale ossea ottenuta nei primi 12 mesi si è mantenuta fino al mese 36 dopo il passaggio a denosumab.

*Istologia ossea e istomorfometria*

Dopo 2, 12 e/o 24 mesi sono stati prelevati in totale 154 campioni di biopsia ossea dalla cresta iliaca di 139 donne in post-menopausa con osteoporosi. Delle biopsie ottenute, 154 (100,0%) sono risultate idonee per una valutazione istologica qualitativa e 138 (89,6%) per una valutazione istomorfometrica completa. Le valutazioni istologiche qualitative dei campioni di donne trattate con romosozumab mostravano un'architettura e una qualità ossee normali in tutti i momenti di osservazione. Non sono stati osservati segni di tessuto osseo a fibre intrecciate, difetti nella mineralizzazione o fibrosi midollare.

L'effetto di romosozumab rispetto a placebo è stato indagato da un punto di vista istomorfometrico nelle biopsie ottenute dopo 2 e dopo 12 mesi. Nei campioni di donne trattate con romosozumab gli indici istomorfometrici hanno mostrato dopo 2 mesi un aumento della formazione ossea e una riduzione del riassorbimento osseo. Dopo 12 mesi gli indici mostravano anche una riduzione della formazione ossea oltre che del riassorbimento con romosozumab, mentre il volume delle ossa e lo spessore trabecolare sono risultati aumentati.

#### Donne provenienti da terapia a base di bifosfonati

##### *Studio 20080289 (STRUCTURE)*

Per la valutazione della sicurezza e dell'efficacia di romosozumab in donne in post-menopausa con osteoporosi provenienti da una terapia a base di bifosfonati è stato condotto uno studio multicentrico, randomizzato, in aperto che ha coinvolto 436 donne in post-menopausa di età compresa fra 56 e 90 anni (età media 71,5 anni). In questo studio sono stati valutati la sicurezza e le variazioni della BMD per mezzo di un esame di assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) dopo un trattamento di 12 mesi con romosozumab rispetto a un trattamento di 12 mesi con teriparatide. Lo studio ha indagato anche la resistenza dell'osso dell'anca per un periodo di 12 mesi, valutata con il metodo degli elementi finiti (Finite-Element-Method, FEM) utilizzando la tomografia computerizzata quantitativa per l'acquisizione delle immagini.

Le donne arruolate dovevano soddisfare i seguenti criteri al basale: punteggio T-score della BMD a livello del rachide lombare, del femore totale o del collo femorale di  $\leq -2,50$  e anamnesi di fratture non vertebrali dopo i 50 anni o di fratture vertebrali in un qualsiasi punto temporale. Al basale i punteggi T-score medi a livello del rachide lombare, del femore totale e del collo femorale erano rispettivamente -2,85, -2,24 e -2,46.

Dopo 12 mesi la BMD con romosozumab era aumentata a livello del rachide lombare del 9,8% rispetto al basale (IC 95%: 9,0; 10,5), a livello del femore totale del 2,9% (IC 95%: 2,5; 3,4) e a livello del collo femorale del 3,2% (IC 95%: 2,6; 3,8). Rispetto a teriparatide le differenze fra i trattamenti in relazione alla BMD dopo 12 mesi erano pari a 4,4% (IC 95%: 3,4; 5,4) a livello del rachide lombare, 3,4% (IC 95%: 2,8; 4,0) a livello del femore totale e 3,4% (IC 95%: 2,6; 4,2) a livello del collo femorale; con un valore  $p < 0,0001$  per tutti i confronti). Le differenze fra i trattamenti sono state osservate già dopo 6 mesi.

Dopo 12 mesi la resistenza ossea stimata con romosozumab era aumentata rispetto al basale a livello del femore totale di 2,5% (IC 95%: 1,7; 3,2). Rispetto a teriparatide la differenza fra i trattamenti relativamente alla resistenza ossea stimata a livello del femore totale era dopo 12 mesi pari a 3,2% (IC 95%: 2,1; 4,3; valore  $p < 0,0001$ ). Gli effetti indesiderati osservati in questo studio coincidono in generale con quelli osservati in donne non provenienti da una terapia a base di bifosfonati (vedere *Effetti indesiderati*).

## **Farmacocinetica**

### **Assorbimento**

La somministrazione di una singola dose di 210 mg di romosozumab a volontari sani (N = 90, di età compresa fra 21 e 65 anni) ha fatto registrare una concentrazione sierica media (deviazione standard [DS]) massima ( $C_{max}$ ) di 22,2 (5,8)  $\mu\text{g/ml}$  e un'AUC (area sotto la curva) media di 389 (127)  $\mu\text{g} \times \text{die/ml}$ . Il tempo mediano al raggiungimento della concentrazione massima di romosozumab ( $t_{max}$ ) era di 5 giorni (intervallo: 2-7 giorni). Dopo una dose sottocutanea di 210 mg, la biodisponibilità era dell'81%.

### **Metabolismo**

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

### **Eliminazione**

Una volta raggiunta la  $C_{max}$ , i livelli sierici sono diminuiti con un'emivita media di 12,8 giorni. Lo stato stazionario è stato raggiunto generalmente entro 3 mesi con un accumulo minimo (inferiore a 2 volte) a fronte di una somministrazione mensile. La presenza di anticorpi leganti anti-romosozumab ha ridotto l'esposizione a romosozumab fino al 25% e fino al 63% per gli anticorpi neutralizzanti, aspetto considerato privo di significatività clinica (vedere *Proprietà/effetti*).

### **Linearità/non linearità**

Una volta somministrato per via sottocutanea, romosozumab mostra una farmacocinetica non lineare a seguito del legame con la sclerostina.

### **Cinetica di gruppi di pazienti speciali**

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per pazienti con particolari caratteristiche. Da un'analisi farmacocinetica della popolazione è emerso che età, sesso, razza (individui di origine asiatica/non asiatica) e stadio della malattia (massa ossea ridotta o osteoporosi) non hanno avuto alcun impatto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di romosozumab (variazione < 20% nell'esposizione allo stato stazionario). L'esposizione a romosozumab è diminuita con l'aumento del peso corporeo. Tale diminuzione ha avuto tuttavia un impatto minimo sull'aumento della densità minerale ossea (BMD) a livello del rachide lombare (variazione < 15%) in base all'analisi di esposizione-risposta e non è clinicamente significativa.

#### *Disturbi della funzionalità renale*

Dopo somministrazione di una dose di romosozumab di 210 mg in una sperimentazione clinica su 16 pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) o nefropatia allo stadio terminale (ESRD) sottoposti a emodialisi, la  $C_{max}$  e l'AUC (area sotto la curva) medie erano rispettivamente del 31% e del 43% più alte nelle pazienti con compromissione renale severa rispetto

ai soggetti sani. L'esposizione media a romosozumab era simile nelle pazienti con ESRD sottoposte a emodialisi rispetto ai soggetti sani.

L'analisi farmacocinetica di popolazione indicava un aumento nell'esposizione a romosozumab proporzionale alla gravità della compromissione renale. Tuttavia, in base a un modello di esposizione-risposta delle variazioni nella BMD e al confronto con le esposizioni ottenute a dosi cliniche tollerate, tale aumento non ha rilevanza clinica e non sono quindi raccomandati aggiustamenti della dose in queste pazienti.

#### *Disturbi della funzionalità epatica*

Non sono state condotte sperimentazioni cliniche per valutare l'effetto della compromissione epatica.

#### *Pazienti anziane (≥ 65 anni)*

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

#### *Bambini e adolescenti*

Il profilo farmacocinetico nelle pazienti pediatriche non è stato oggetto di studio.

### **Dati preclinici**

I dati non clinici ottenuti da studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute e cancerogenicità e sulla tossicità sulla riproduzione, la fertilità e lo sviluppo non rivelano rischi particolari per l'uomo.

In uno studio condotto su ratti e scimmie non si sono evidenziati effetti indesiderati dopo 26 iniezioni sottocutanee somministrate una volta alla settimana con esposizioni sistemiche superiori da 37 a 90 volte all'esposizione sistemica osservata negli esseri umani dopo somministrazione di una dose mensile sottocutanea di 210 mg di romosozumab (in base al confronto dell'AUC).

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

In giovani ratti che hanno ricevuto un anticorpo murino surrogato contro la sclerostina in dosi farmacologicamente efficaci, è stato osservato un incremento temporaneo del tasso di crescita longitudinale, corrispondente a un aumento predittivo della lunghezza delle ossa pari a < 1%. In giovani ratti che hanno ricevuto romosozumab per 6 mesi, con esposizioni fino a 19 volte superiori all'esposizione sistemica osservata negli esseri umani dopo somministrazione di una dose

sottocutanea mensile di 210 mg di romosozumab (in base al confronto dell'AUC), non sono stati osservati effetti sulla lunghezza del femore.

In studi sulla sicurezza per le ossa condotti su ratti e scimmie ovariectomizzati un trattamento di 12 mesi con una somministrazione settimanale di romosozumab ha indotto un aumento della formazione ossea e una riduzione del riassorbimento osseo. Il conseguente incremento della massa ossea e il miglioramento della geometria ossea a livello delle ossa corticali e della microarchitettura delle ossa trabecolari hanno comportato una maggiore resistenza ossea a fronte di esposizioni da 0,5 a 21 volte superiori all'esposizione sistemica osservata negli esseri umani dopo somministrazione di una dose sottocutanea mensile di 210 mg di romosozumab (in base al confronto dell'AUC). La qualità del tessuto osseo è risultata normale o migliorata e non sono stati rilevati segni di difetti nella mineralizzazione, accumulo di osteoide o tessuto osseo a fibre intrecciate.

### **Altre indicazioni**

#### *Incompatibilità*

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

#### *Stabilità*

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

#### *Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Conservare in frigorifero (2-8 °C). Non congelare. La siringa e la penna preriempite possono essere conservate nella confezione originale a una temperatura di 25 °C per un periodo non superiore a 30 giorni. Se non vengono utilizzate entro i 30 giorni, dovranno essere gettate via anche se sono state nuovamente riposte in frigorifero.

Conservare il contenitore nella scatola originale per proteggere il contenuto dalla luce.

#### *Indicazioni per la manipolazione*

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

Prima della somministrazione sottocutanea, romosozumab deve essere lasciato a temperatura ambiente per almeno 30 minuti prima di essere iniettato. In questo modo l'iniezione causa meno disagio. Non impiegare altre modalità per riscaldare il medicamento.

Non agitare.

Il medicamento non utilizzato o i rifiuti da esso derivati devono essere smaltiti in conformità alla normativa nazionale vigente.

### **Numero dell'omologazione**

Text approved by Swissmedic on 01/07/2020

67034 , 67033 (Swissmedic)

**Confezioni**

Evenity, soluzione iniettabile in siringa preriempita: 2 [B]

Evenity, soluzione iniettabile in penna preriempita: 2 [B]

**Titolare dell'omologazione**

UCB Pharma SA, 1630 Bulle

**Stato dell'informazione**

Dicembre 2019