



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

EVENTITY® 105 mg Injektionslösung im Fertigpen
EVENTITY® 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

EVENTITY 105 mg Injektionslösung im Fertigpen

Jeder Fertigpen enthält 105 mg Romosozumab in 1,17 ml Lösung (90 mg/ml).

EVENTITY 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Jede Fertigspritze enthält 105 mg Romosozumab in 1,17 ml Lösung (90 mg/ml).

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG2-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (Chinese hamster ovary, CHO) hergestellt wird.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion)

Klare bis opaleszente, farblose bis hellgelbe Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

EVENTITY ist angezeigt für die Behandlung der manifesten Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit deutlich erhöhtem Frakturrisiko (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem in der Therapie der Osteoporose erfahrenen Facharzt eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt einmal monatlich 210 mg Romosozumab (als zwei subkutane Injektionen von je 105 mg) über einen Zeitraum von 12 Monaten.

Die Patienten sollten vor und während der Behandlung ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten, die mit EVENTITY behandelt werden, sollten die Packungsbeilage und die Patienten-Informationskarte erhalten.

Nach Abschluss der Therapie mit Romosozumab ist die Umstellung auf eine antiresorptive Therapie angebracht, um den mit Romosozumab erzielten Nutzen über 12 Monate hinaus zu erhalten.

Versäumte Dosen

Falls die Romosozumab-Dosis versäumt wurde, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt werden. Danach sollte die nächste Romosozumab-Dosis nicht früher als einen Monat nach der letzten Dosis verabreicht werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Dialyse-Patienten sollte der Kalziumspiegel im Serum überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Wirkung von Leberfunktionsstörungen zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romosozumab bei Kindern und Jugendlichen (Alter < 18 Jahre) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Subkutane Anwendung

Die Dosis von 210 mg sollte in Form von 2 subkutanen Romosozumab-Injektionen in Bauch, Oberschenkel oder Oberarm verabreicht werden. Die zweite Injektion sollte unmittelbar nach der ersten erfolgen, jedoch an einer anderen Injektionsstelle.

Die Verabreichung sollte von einer Person durchgeführt werden, die in Injektionstechniken geschult wurde.

Hinweise zur Handhabung und Entsorgung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4)
- Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4)
- Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Myokardinfarkt und Schlaganfall

In randomisierten, kontrollierten klinischen Studien wurde bei mit Romosozumab behandelten Patienten im Vergleich zu Kontrollen ein Anstieg in der Häufigkeit von schweren kardiovaskulären Ereignissen (Myokardinfarkt und Schlaganfall) beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

Romosozumab ist bei Patienten mit einem vorausgegangenen Myokardinfarkt oder Schlaganfall kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei der Entscheidung, ob für einen individuellen Patienten Romosozumab angewendet werden soll, sollte dessen Frakturrisiko über das nächste Jahr sowie das kardiovaskuläre Risiko, basierend auf Risikofak-

toren (bekannte kardiovaskuläre Erkrankung, Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, schwere Nierenfunktionsstörung, Alter) berücksichtigt werden. Romosozumab sollte nur angewendet werden, wenn Arzt und Patient sich darüber einig sind, dass der Nutzen größer als das Risiko ist. Wenn ein Patient während der Therapie einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erleidet, muss die Behandlung mit Romosozumab abgebrochen werden.

Hypokalzämie

Bei Patienten, die Romosozumab erhielten, wurde transiente Hypokalzämie beobachtet. Vor Beginn der Therapie mit Romosozumab sollte die Hypokalzämie behandelt werden, und die Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome einer Hypokalzämie überwacht werden. Bei Verdacht auf Hypokalzämie eines Patienten während der Behandlung (siehe Abschnitt 4.8) sollte der Kalziumspiegel gemessen werden. Die Patienten sollten ausreichend Kalzium und Vitamin D einnehmen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [eGFR] 15 bis 29 ml/min/1,73 m²) oder Dialyse-Patienten sind stärker gefährdet, eine Hypokalzämie zu entwickeln. Außerdem liegen für diese Patienten nur begrenzte Sicherheitsdaten vor. Bei diesen Patienten sollte der Kalziumspiegel überwacht werden.

Überempfindlichkeit

In klinischen Studien traten in der Romosozumab-Gruppe klinisch relevante Überempfindlichkeitsreaktionen auf, darunter Angioödem, Erythema multiforme und Urtikaria. Wenn eine anaphylaktische oder andere klinisch relevante allergische Reaktion auftritt, muss eine geeignete Therapie eingeleitet und die Anwendung von Romosozumab eingestellt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Osteonekrose des Kiefers

Osteonekrose des Kiefers (osteonecrosis of the jaw, ONJ) wurde bei Patienten, die Romosozumab erhielten, selten berichtet. Die folgenden Risikofaktoren sollten bei der Bewertung des Risikos eines Patienten für die Entwicklung von ONJ berücksichtigt werden:

- Potenz des Arzneimittels, das die Knochenresorption hemmt (das Risiko steigt mit der antiresorptiven Potenz der Substanz), und kumulative Dosis des Arzneimittels, das die Knochenresorption hemmt.
- Krebs, komorbide Zustände (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen.
- Begleittherapien: Kortikosteroide, Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren, Strahlentherapie an Kopf und Hals.
- schlechte Mundhygiene, Parodontose, schlechtersitzender Zahnersatz, Vorgeschichte von Zahnerkrankungen, invasive zahnärztliche Eingriffe wie Zahnextraktionen.

Alle Patienten sollten zu guter Mundhygiene und routinemäßigen zahnärztlichen Untersuchungen angehalten werden und während der Behandlung mit Romosozumab sofort alle oralen Symptome wie Zahnmobilität, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht heilende Wunden oder Sekrete melden.



Patienten, bei denen der Verdacht auf ONJ besteht oder die während der Behandlung mit Romosozumab eine ONJ entwickeln, sollten von einem Zahnarzt oder Oralchirurgen mit Expertise hinsichtlich ONJ behandelt werden. Soweit möglich sollte bis zum Abklingen der Erkrankung und bis zur Minderung der ursächlichen Risikofaktoren ein Abbruch der Romosozumab-Therapie in Betracht gezogen werden.

Atypische Femurfrakturen

Atypische niedrigenergetische oder niedrig-traumatische Frakturen des Femurschaftes, die spontan auftreten können, wurden bei Patienten, die Romosozumab erhielten, selten berichtet. Jeder Patient mit neuen oder ungewöhnlichen Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen sollte hinsichtlich des Verdachts auf eine atypische Fraktur und des Ausschlusses einer unvollständigen Femurfraktur untersucht werden. Patienten mit atypischer Femurfraktur sollten auch auf Symptome und Anzeichen einer Fraktur in der kontralateralen Extremität untersucht werden. Auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung sollte eine Unterbrechung der Romosozumab-Therapie in Betracht gezogen werden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Romosozumab durchgeführt. Pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Romosozumab sind nicht zu erwarten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Romosozumab ist nicht für die Anwendung bei Frauen im gebärfähigen Alter oder schwangeren Frauen indiziert. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Romosozumab bei schwangeren Frauen vor. In einer Studie mit Romosozumab an Ratten wurde eine geringe Inzidenz von Skelettmissbildungen (einschließlich Syndaktylie und Polydaktylie) beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Das Risiko für Fehlbildungen an Fingern und Zehen beim menschlichen Fötus durch Romosozumab-Exposition ist gering, weil die Entwicklung der Finger und Zehen beim Menschen im ersten Trimenon stattfindet, in dem nur ein geringer Immunglobulintransfer über die Plazenta stattfindet.

Stillzeit

Romosozumab ist nicht für die Anwendung während der Stillzeit indiziert. Es ist nicht bekannt, ob Romosozumab in die Muttermilch übergeht. Humane IgG gehen in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über. Diese Exkretion sinkt zwar schnell auf eine geringe Konzentration, aber ein Risiko für gestillte Säuglinge während dieses kurzen Zeitraums kann nicht ausgeschlossen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Romosozumab auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien an weiblichen und männlichen Ratten zeigten keine Auswirkungen auf Fertilitätsendpunkte (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Romosozumab hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Nasopharyngitis (13,6 %) und Arthralgie (12,4 %). Überempfindlichkeitsreaktionen traten bei 6,7 % der mit Romosozumab behandelten Patienten auf. Hypokalzämie wurde gelegentlich berichtet (0,4 % der mit Romosozumab behandelten Patienten). In randomisierten, kontrollierten Studien wurde bei mit Romosozumab behandelten Patienten im Vergleich zu den Kontrollen ein Anstieg schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse (Myokardinfarkt und Schlaganfall) beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 und die folgenden Informationen).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Für die Klassifizierung von Nebenwirkungen wurde folgende Konvention verwendet: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100), selten (≥ 1/10000, < 1/1000) und sehr selten (< 1/10000). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe und Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Immunogenität

Bei postmenopausalen Frauen, die monatlich mit Romosozumab behandelt wurden, betrug die Inzidenz von Anti-Romosozumab-Antikörpern 18,6 % (1162 von 6244) für bindende Antikörper und 0,9 % (58 von 6244) für neutralisierende Antikörper. Das früheste Auftreten von Antikörpern gegen Romosozumab wurde 3 Monate nach der ersten Dosierung festgestellt. Die meisten Antikörperreaktionen waren vorübergehend. Das Vorliegen von bindenden Antikörpern gegen Romosozumab verringerte die Romosozumab-Exposition um bis zu 25 %. Beim Vorliegen von Antikörpern gegen Romosozumab wurden keine Auswirkungen auf die Wirksamkeit von Romosozumab beobachtet. Begrenzte Sicherheitsdaten zeigen, dass die Inzidenz von Reaktionen an der Injektionsstelle bei weiblichen Patienten mit neutralisierenden Antikörpern numerisch höher war.

Myokardinfarkt, Schlaganfall und Mortalität

In der aktiv kontrollierten Studie mit Romosozumab zur Behandlung von manifester Osteoporose bei postmenopausalen Frauen hatten während des 12-monatigen doppelblinden Behandlungszeitraums 16 Frauen (0,8 %) im Romosozumab-Arm einen Myokardinfarkt gegenüber 5 Frauen (0,2 %) im Alendronat-Arm. Außerdem hatten 13 Frauen (0,6 %) im Romosozumab-Arm einen Schlaganfall gegenüber 7 Frauen (0,3 %) im Alendronat-Arm. Diese Ereignisse traten bei Patientinnen mit und ohne Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Historie auf. Kardiovaskulär-bedingte Todesfälle traten bei 17 Frauen (0,8 %) in der Romosozumab-Gruppe und bei 12 (0,6 %) Frauen in der Alendronat-Gruppe auf. Die Anzahl der Frauen mit schweren kardialen unerwünschten Ereignissen (major adverse cardiac events, MACE = positiv adjuzierter kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlag-

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Nasopharyngitis Sinusitis	Sehr häufig Häufig
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Überempfindlichkeit ^a Ausschlag Dermatitis Urtikaria Angioödem Erythema multiforme	Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Selten Selten
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Hypokalzämie ^b	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen Schlaganfall ^c	Häufig Gelegentlich
<i>Augenerkrankungen</i>	Katarakt	Gelegentlich
<i>Herzkrankungen</i>	Myokardinfarkt ^c	Gelegentlich
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Arthralgie Nackenschmerzen Muskelkrämpfe	Sehr häufig Häufig Häufig
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Reaktionen an der Injektionsstelle ^d	Häufig

a. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.
 b. Definiert als Albumin-angepasstes Serumkalzium, das unterhalb der unteren Normgrenze lag. Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.
 c. Siehe Abschnitt „Myokardinfarkt und Schlaganfall“ weiter unten.
 d. Die häufigsten Reaktionen an der Injektionsstelle waren Schmerzen und Erytheme.



anfall) lag bei 41 (2,0 %) in der Romosozumab-Gruppe und 22 (1,1 %) in der Alendronat-Gruppe, was einer Hazard Ratio von 1,87 (95 %-Konfidenzintervall [1,11;3,14]) für Romosozumab im Vergleich zu Alendronat entspricht. Die Gesamtmortalität lag bei 30 Frauen (1,5 %) in der Romosozumab-Gruppe und 22 (1,1 %) Frauen in der Alendronat-Gruppe.

In der placebokontrollierten Studie mit Romosozumab zur Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (einschließlich Frauen mit schwerer und weniger schwerer Osteoporose) gab es während des 12-monatigen doppelblinden Behandlungszeitraums keinen Unterschied in der Häufigkeit positiv adjuzierter MACE: 30 Frauen (0,8 %) waren in der Romosozumab-Gruppe und 29 Frauen (0,8 %) in der Placebo-Gruppe betroffen. Die Gesamtmortalität lag bei 29 Frauen (0,8 %) in der Romosozumab-Gruppe und 24 Frauen (0,7 %) in der Placebo-Gruppe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51 – 59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Erfahrung mit Überdosierung in klinischen Studien. Es gibt kein bekanntes Gegenmittel gegen Romosozumab und keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig zu überwachen und auf geeignete Weise zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Andere Mittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, ATC-Code: M05BX06.

Wirkmechanismus

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2), der Sklerostin bindet und hemmt und somit aufgrund der Aktivierung von Saumzellen (bone lining cells), der gesteigerten Knochenmatrixproduktion durch Osteoblasten und Rekrutierung von Osteoprogenitorzellen den Knochenaufbau stärkt. Zusätzlich führt Romosozumab zu Veränderungen bei der Expression von Osteoklastenmediatoren, was den Knochenabbau hemmt. Dieser duale Wirkmechanismus mit verstärktem Kno-

chenaufbau und gehemmtm Knochenabbau führt zu einem raschen Anstieg der trabekulären und kortikalen Knochenmasse, einer Verbesserung der Knochenstruktur und der Festigkeit.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose erhöhte Romosozumab den Knochenbildungsmarker Prokollagen-Typ-1-N-terminales-Propeptid (P1NP) frühzeitig während der Behandlung, mit einem Spitzenanstieg von etwa 145 % im Vergleich zu Placebo 2 Wochen nach Beginn der Behandlung, gefolgt von einer Rückkehr zu Placebowerten im Monat 9 und einem Abfall auf etwa 15 % unter Placebo im Monat 12. Romosozumab verringerte den Knochenresorptionsmarker Typ-1-Kollagen-C-Telopeptid (CTX) mit einer maximalen Reduktion von ca. 55 % gegenüber Placebo 2 Wochen nach Behandlungsbeginn. Die CTX-Werte blieben unter den Placebowerten und lagen im Monat 12 etwa 25 % darunter.

Nach Abbruch der Romosozumab-Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose erreichten die P1NP-Werte innerhalb von 12 Monaten wieder die Baseline-Werte. Die CTX-Werte stiegen innerhalb von 3 Monaten über die Baseline-Werte hinaus an und gingen bis Monat 12 wieder auf die Baseline-Werte zurück, was auf die Reversibilität der Wirkung hinweist. Bei einer erneuten Behandlung mit Romosozumab (bei einer begrenzten Anzahl von Patienten) nach 12 Monaten Placebo-Behandlung waren der Anstieg der P1NP-Werte und der Rückgang der CTX-Werte durch Romosozumab ähnlich wie bei der Erstbehandlung.

Wirksamkeit in klinischen Studien

Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Romosozumab wurde in zwei pivotalen Studien, einer Alendronat-kontrollierten (ARCH) und einer placebokontrollierten Studie (FRAME), untersucht.

Studie 20110142 (ARCH)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Romosozumab bei der Behandlung von Osteoporose bei postmenopausalen Frauen wurde in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, Alendronat-kontrollierten Überlegenheitsstudie mit 4093 postmenopausalen Frauen im Alter von 55 bis 90 Jahren (Durchschnittsalter 74,3 Jahre) mit vorausgegangenen Fragilitätsfrakturen untersucht.

Die in die Studie eingeschlossenen Frauen hatten entweder einen T-Score der Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD) von $\leq -2,50$ an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals und entweder mindestens 1 moderate oder schwere vertebrale Fraktur oder mindestens 2 milde vertebrale Frakturen oder einen BMD-T-Score an Gesamthüfte oder Oberschenkelhals von $\leq -2,00$ und entweder mindestens 2 moderate oder schwere vertebrale Frakturen oder eine Fraktur des proximalen Oberschenkelknochens, die innerhalb von 3 bis 24 Monaten vor der Randomisierung auftraten.

Die durchschnittlichen BMD-T-Scores der Lendenwirbelsäule, der Gesamthüfte und des Oberschenkelhals betragen bei Baseline $-2,96$, $-2,80$ bzw. $-2,90$. 96,1 % der Frauen hatten bei Baseline eine vertebrale Fraktur, und 99,0 % der Frauen hatten eine vorausgegangene osteoporotische Fraktur. Die Frauen wurden randomisiert (1 : 1), um über einen Zeitraum von 12 Monaten verblindet entweder monatlich subkutane Injektionen von Romosozumab oder wöchentlich oral verabreichtes Alendronat zu erhalten. Nach der 12-monatigen doppelblinden Studienperiode wurden die Frauen in beiden Armen auf Alendronat umgestellt, wobei die Verblindung ihrer Erstbehandlung bestehen blieb. Die Primäranalyse wurde durchgeführt, sobald alle Frauen den Besuchstermin in Monat 24 abgeschlossen hatten und bei mindestens 330 Frauen klinische Frakturereignisse bestätigt wurden, die nach einer medianen Beobachtungszeit von etwa 33 Monaten in der Studie auftraten. Die Frauen erhielten täglich Kalzium- und Vitamin-D-Präparate.

Die primären Wirksamkeitseindpunkte waren die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis einschließlich Monat 24 und die Inzidenz klinischer Frakturen (nicht-vertebrale Fraktur und klinische vertebrale Fraktur) bei der Primäranalyse.

Wirkung auf neue vertebrale, klinische und nicht-vertebrale Frakturen, Hüftfrakturen und typische Osteoporose-bedingte Frakturen (major osteoporotic fractures, MOF) Wie in Tabelle 1 auf Seite 4 dargestellt, senkte Romosozumab die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis einschließlich Monat 24 (adjustierter p-Wert $< 0,001$) und die Inzidenz klinischer Frakturen bei der Primäranalyse (adjustierter p-Wert $< 0,001$) sowie die Inzidenz nicht-vertebraler Frakturen bei der Primäranalyse (adjustierter p-Wert = 0,040) im Vergleich zur Behandlung mit Alendronat allein. Tabelle 1 zeigt außerdem die Senkung des Risikos für nicht-vertebrale und Hüftfrakturen sowie typische Osteoporose-bedingte Frakturen (*major osteoporotic fractures, MOF*) bis zur Primäranalyse sowie bis einschließlich Monat 12 und Monat 24.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

Wirkung auf die Knochenmineraldichte (BMD)

Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose führte die Verabreichung von Romosozumab über 12 Monate, gefolgt von einer 12-monatigen Gabe von Alendronat, im Vergleich zu Alendronat allein zu einer höheren BMD in den Monaten 12 und 24 (p-Wert $< 0,001$) (siehe Tabelle 2 auf Seite 5).

Nach 12-monatiger Behandlung erhöhte Romosozumab bei 98 % der postmenopausalen Frauen die BMD an der Lendenwirbelsäule gegenüber Baseline.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 5

Der in den ersten 12 Monaten erzielte signifikante Unterschied bei der BMD wurde bei der Umstellung auf/Fortsetzung mit Alendronat bis Monat 36 beibehalten. Behandlungsunterschiede an der Lendenwirbelsäule, der Gesamthüfte und am Oberschenkelhals wurden in Monat 6 beobachtet.



Tabelle 1. Die Wirkung von Romosozumab auf Inzidenz und Risiko neuer vertebraler, klinischer, nicht-vertebraler und Hüftfrakturen sowie typischer Osteoporose-bedingter Frakturen (major osteoporotic fractures, MOF) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

	Anteil der Frauen mit Fraktur		Absolute Risiko- reduktion (%) (95 %-KI)	Relative Risiko- reduktion (%) (95 %-KI)
	Alendronat/ Alendronat (%)	Romosozumab/ Alendronat (%)		
Neue vertebrale Frakturen				
Bis einschließlich Monat 12	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51; 3,17)	36 (11; 54)
Bis einschließlich Monat 24 ^a	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50; 5,57)	50 (34; 62)
Klinische Frakturen^b				
Bis einschließlich Monat 12	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5; 3,1)	28 (4; 46)
Primäranalyse (mediane Beobachtungs- zeit von ca. 33 Monaten)	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	n. a. ^c	27 (12; 39)
Nicht-vertebrale Frakturen				
Bis einschließlich Monat 12	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1,4 (0,1; 2,6)	26 (-1; 46)
Primäranalyse (mediane Beobachtungs- zeit von ca. 33 Monaten)	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	n. a. ^c	19 (1; 34)
Hüftfrakturen				
Bis einschließlich Monat 12	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 (-0,3; 0,9)	36 (-26; 67)
Primäranalyse (mediane Beobachtungs- zeit von ca. 33 Monaten)	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	n. a. ^c	38 (8; 58)
Typische Osteoporose-bedingte Frakturen (major osteoporotic fractures, MOF)^d				
Bis einschließlich Monat 12	85/2047 (4,2)	61/2046 (3,0)	1,4 (0,3; 2,5)	28 (-1; 48)
Primäranalyse (mediane Beobachtungs- zeit von ca. 33 Monaten)	209/2047 (10,2)	146/2046 (7,1)	n. a. ^c	32 (16; 45)

- a. Senkung des absoluten Risikos und des relativen Risikos basierend auf der Mantel-Haenszel-Methode, adjustiert nach Altersstrata, BMD-T-Score der Gesamthüfte bei Baseline ($\leq -2,5$; $> -2,5$) und Vorliegen einer schweren vertebrale Fraktur bei Baseline. Die Behandlungsvergleiche basieren auf einem adjustierten logistischen Regressionsmodell.
- b. Klinische Frakturen umfassen alle symptomatischen Frakturen, einschließlich nicht-vertebraler und schmerzhafter vertebraler Frakturen. Die Behandlungsvergleiche basieren auf dem Cox-Proportional-Hazards-Modell.
- c. n. a.: Nicht verfügbar, da die Exposition der Patienten bei der Primäranalyse unterschiedlich ist.
- d. Typische Osteoporose-bedingte Frakturen schließen Frakturen von Hüfte, Unterarm und Humerus sowie klinische vertebrale Frakturen ein.

Studie 20070337 (FRAME)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Romosozumab bei der Behandlung von Patienten mit postmenopausaler Osteoporose wurden in einer multizentrischen, multinationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie mit 7180 postmenopausalen Frauen im Alter von 55 bis 90 Jahren (Durchschnittsalter 70,9 Jahre) untersucht. 40,8% der in die Studie eingeschlossenen Frauen wiesen bei Baseline

eine manifeste Osteoporose mit einer vorausgegangenen Fraktur auf.

Die co-primären Wirksamkeitsendpunkte waren die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis einschließlich Monat 12 und 24. Romosozumab senkte die Inzidenz neuer vertebraler Frakturen bis einschließlich Monat 12 (absolute Risikoreduktion: 1,3% [95 %-KI: 0,79; 1,80], relative Risikoreduktion: 73% [95 %-KI: 53; 84], adjustierter p-Wert < 0,001) und nach der Umstellung

auf Denosumab bis einschließlich Monat 24 (absolute Risikoreduktion: 1,89% [95 %-KI: 1,30; 2,49], relative Risikoreduktion: 75% [95 %-KI: 60; 84], adjustierter p-Wert < 0,001).

Frauen, die von einer Bisphosphonattherapie umgestellt wurden

Studie 20080289 (STRUCTURE)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Romosozumab im Vergleich zu Teriparatid bei postmenopausalen Frauen mit manifester Osteoporose, die von einer Bisphosphonattherapie umgestellt wurden (92,7% in der Teriparatid-Gruppe und 88,1% in der Romosozumab-Gruppe hatten in den letzten 3 Jahren Alendronat angewendet) wurden in einer multizentrischen, randomisierten, unverblindeten Studie mit 436 postmenopausalen Frauen im Alter von 56 bis 90 Jahren (Durchschnittsalter von 71,5 Jahren) beurteilt.

Die primäre Wirksamkeitsvariable war die prozentuale Veränderung der BMD der Gesamthüfte in Monat 12 gegenüber Baseline. Relativ zu Teriparatid erhöhte Romosozumab die BMD der Gesamthüfte in Monat 12 signifikant (mittlerer Behandlungsunterschied zu Teriparatid: 3,4% [95 %-KI: 2,8; 4,0], p-Wert < 0,0001). Die Studie war nicht darauf ausgelegt, die Auswirkungen auf Frakturen zu untersuchen, aber es traten 7 Frakturen im Romosozumab-Arm und 9 Frakturen im Teriparatid-Arm der Studie auf.

Knochenhistologie und Histomorphometrie

In einer Substudie (der FRAME-Studie) zur Knochenhistologie wurden in Monat 2 und Monat 12 bei 139 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose insgesamt 154 transiliakale Beckenkammibiopsie-Proben entnommen. Die qualitativen histologischen Untersuchungen der mit Romosozumab behandelten Patienten zeigten zu jedem Zeitpunkt eine normale Knochenarchitektur und -qualität sowie normale Lamellenknochen ohne Anzeichen von Mineralisierungsdefekten, Geflechtknochen, Knochenmarkfibrose oder klinisch signifikanten Knochenmarkanomalien.

Histomorphometrische Untersuchungen an Biopsaten von Frauen, die in Monat 2 und 12 entnommen wurden, zeigten in der Romosozumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe einen Anstieg der Knochenaufbauparameter und einen Rückgang der Knochenresorptionsparameter bei erhöhtem Knochenvolumen und verbesserter trabekulärer Stärke.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Romosozumab eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Osteoporose gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die mediane Zeit bis zur maximalen Romosozumab-Konzentration (t_{max}) betrug 5 Tage (Bereich: 2 bis 7 Tage). Nach einer subku-



Tabelle 2. Mittlere prozentuale Veränderung der BMD von Baseline bis einschließlich Monat 12 und Monat 24 bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose

	Alendronat/ Alendronat Mittelwert (95%-KI) N = 2047^a	Romosozumab/ Alendronat Mittelwert (95%-KI) N = 2046^a	Behandlungs- unterschied gegen- über Alendronat/ Alendronat
Nach 12 Monaten			
Lendenwirbelsäule	5,0 (4,8; 5,2)	12,4 (12,1; 12,7)	7,4 ^b (7,0; 7,8)
Gesamthüfte	2,9 (2,7; 3,1)	5,8 (5,6; 6,1)	2,9 ^b (2,7; 3,2)
Oberschenkelhals	2,0 (1,8; 2,2)	4,9 (4,6; 5,1)	2,8 ^b (2,5; 3,2)
Nach 24 Monaten			
Lendenwirbelsäule	7,2 (6,9; 7,5)	14,0 (13,6; 14,4)	6,8 ^b (6,4; 7,3)
Gesamthüfte	3,5 (3,3; 3,7)	6,7 (6,4; 6,9)	3,2 ^b (2,9; 3,6)
Oberschenkelhals	2,5 (2,3; 2,8)	5,7 (5,4; 6,0)	3,2 ^b (2,8; 3,5)

Mittelwerte und Konfidenzintervalle basieren auf Patienten mit verfügbaren Daten. Basierend auf einer Kovarianzanalyse (ANCOVA); fehlende Werte für Baseline-BMD und prozentuale BMD-Veränderung von Baseline bis Monat 12 und Monat 24 wurden durch kontrollgruppenbasierte multiple Imputation ergänzt.

^a Anzahl der randomisierten Frauen

^b p-Wert < 0,001

tanen Dosis von 210 mg betrug die Bioverfügbarkeit 81 %.

Biotransformation

Romosozumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG2) mit hoher Affinität und Spezifität für Sklerostin. Die Clearance erfolgt daher über einen schnellen, sättigbaren Eliminationspfad (d. h. durch targetvermittelte nichtlineare Clearance, vermittelt durch Abbau des Romosozumab-Sklerostin-Komplexes) und über einen langsamen, unspezifischen Eliminationspfad, vermittelt durch das retikulohistiozytäre System.

Elimination

Nach C_{max} sanken die Serumspiegel bei einer mittleren effektiven Halbwertszeit von 12,8 Tagen. Der Steady-State wurde in der Regel bis Monat 3 erreicht, bei weniger als 2-facher Akkumulation nach monatlicher Dosierung.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach subkutaner Verabreichung zeigt Romosozumab infolge der Bindung an Sklerostin eine nichtlineare Pharmakokinetik. Verabreichte Mehrfachdosen lagen im Bereich von 70 mg bis 210 mg.

Nierenfunktionsstörung

Nach einer Dosis von 210 mg Romosozumab in einer klinischen Studie mit 16 Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) oder Nierenkrankheit im Endstadium (end-stage renal disease, ESRD), die Hämodialyse erhielten, waren die mittleren C_{max} bzw. AUC-Werte bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung um 29 % bzw. 44 % höher als bei gesunden Studienteilnehmern. Die durchschnittliche Romosozumab-Exposition war bei Patienten mit ESRD, die Hämodialyse erhielten, im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern ähnlich. Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte einen Anstieg der Romosozumab-Exposition mit zunehmender Schwere der Nierenfunktionsstörung. Basierend auf einem Expositionsreaktionsmodell von BMD-Änderungen und einem Vergleich mit Expositionen, die bei tolerierten klinischen Dosen

erzielt wurden, wird keine Dosisanpassung bei diesen Patienten empfohlen. Es wird empfohlen, Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sowie dialysepflichtige Patienten hinsichtlich Hypokalzämie zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien durchgeführt, um die Auswirkung von Leberfunktionsstörungen zu untersuchen. Auswirkungen einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Romosozumab sind nicht zu erwarten, da die Leber kein wichtiges Organ für den Metabolismus oder die Ausscheidung von Romosozumab ist.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Romosozumab wurde in der Altersspanne von 20 bis 89 Jahren nicht vom Alter beeinflusst.

Körpergewicht

Die Exposition von Romosozumab nahm mit zunehmendem Körpergewicht ab, jedoch hatte dieser Rückgang basierend auf einer Expositions-Reaktionsanalyse einen minimalen Einfluss auf die Zunahme der BMD der Lendenwirbelsäule und ist klinisch nicht bedeutsam. Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen beträgt die zu erwartende mediane Steady-State-AUC nach einer monatlichen subkutanen Dosis von 210 mg Romosozumab bei Patienten mit 61 kg bzw. 114 kg Gewicht 558 µg Tag/ml bzw. 276 µg Tag/ml.

Ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht

Es ist keine Dosisanpassung hinsichtlich jeglicher Patientenmerkmale erforderlich. Basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse hatten Geschlecht und ethnische Abstammung (Japaner versus Nicht-Japaner) keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Romosozumab (Veränderung bei der Exposition im Steady State < 20 %).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei

wiederholter Gabe und zum kanzerogenen Potential oder Studien zur Knochensicherheit lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Karzinogenitätsstudie wurde Romosozumab in einer Dosierung von bis zu 50 mg/kg/Woche an männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten im Alter von 8 Wochen bis zu 98 Wochen durch subkutane Injektion verabreicht. Diese Dosen führten zu systemischen Expositionen, die bis zu 19-fach höher waren als die systemische Exposition, die beim Menschen nach einer monatlichen subkutanen Dosis von 210 mg Romosozumab erreicht wird (basierend auf einem AUC-Vergleich). Romosozumab verursachte einen dosisabhängigen Anstieg der Knochenmasse, wobei es bei allen Dosen zu makroskopischer Knochenverdickung kam. Es gab keine Effekte von Romosozumab auf die Mortalität oder Tumorzinzidenz bei männlichen oder weiblichen Ratten.

Studien an weiblichen und männlichen Ratten erbrachten keine Nachweise für durch Romosozumab bedingte Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die Fertilität oder die männliche Reproduktionsfähigkeit (Spermaparameter oder Organgewicht). Auch bei Expositionen, die etwa das 54-Fache der klinischen Exposition betragen, wurden keine Auswirkungen auf den östrischen Zyklus oder Parameter der Ovarien oder des Uterus festgestellt.

Nach der Verabreichung von Romosozumab an Ratten während der Organogenese, die eine Exposition zur Folge hatte, die etwa dem 30-Fachen der klinischen Exposition entsprach, wurden Skelettmissbildungen (einschließlich Syndaktylie und Polydaktylie) mit einer geringen Inzidenzrate von 1 aus 75 Würfen beobachtet. Es wurden keine negativen Auswirkungen auf postnatales Wachstum und Entwicklung beobachtet.

Sklerostin scheint bei der Entwicklung der Finger und Zehen eine Rolle zu spielen. Da aber die Bildung der Finger und Zehen beim Menschen im ersten Trimenon stattfindet, in dem nur ein begrenzter Immunglobulintransfer erfolgt, ist das Risiko ähnlicher Auswirkungen beim Menschen gering (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Calciumacetat
- Essigsäure 99 %
- Natriumhydroxid (für pH-Anpassung)
- Sucrose
- Polysorbat 20
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach der Entnahme aus dem Kühlschrank darf EVENTITY nicht erneut im Kühlschrank



gelagert werden. Es kann aber bis zu 30 Tage bei Raumtemperatur (nicht über 25°C) im Originalbehälter aufbewahrt werden. Wenn es in diesem Zeitraum nicht aufgebraucht wird, muss das Produkt entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.
Fertigspritze oder Fertigen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

EVENTITY 105 mg Injektionslösung im Fertigen

Mechanisches Einweg-Injektions-Handgerät zur einmaligen Anwendung, vormontiert mit Fertigspritze, die 1,17 ml Lösung enthält. Die Spritze im Fertigen besteht aus Cycloolefin-Polymerkunststoff mit einem Stopfen (Chlorobutyl) mit eingelassener Edelstahl-nadel und elastomerer Nadelschutzkappe (synthetischer Gummi).

Packungsgröße mit 2 Fertigen.
Mehrfachpackung mit 6 (3 Packungen zu je 2) Fertigen.

EVENTITY 105 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Einweg-Fertigspritze zur einmaligen Anwendung, die 1,17 ml Lösung enthält. Die Spritze besteht aus Cycloolefin-Polymerkunststoff mit einem Stopfen (Chlorobutyl) mit eingelassener Edelstahl-nadel und elastomerer Nadelschutzkappe (synthetischer Gummi).

Packungsgröße mit 2 Fertigspritzen.
Mehrfachpackung mit 6 (3 Packungen zu je 2) Fertigspritzen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung sollte vor der Verabreichung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. EVENTITY darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung verfärbt, trüb oder partikelhaltig ist.

Vor der subkutanen Verabreichung sollte Romosozumab mindestens 30 Minuten lang bei Raumtemperatur aufbewahrt werden, bevor es injiziert wird. Dies macht die Injektion angenehmer. Die Lösung darf nicht auf andere Weise erwärmt werden.

Nicht schütteln.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

UCB Pharma S.A.
Allée de la Recherche 60
B-1070 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
09. Dezember 2019

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

UCB Pharma GmbH
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: 02173 48 4848
Telefax: 02173 48 4841

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt