

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EVENİTY® 105 mg/1,17 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir kullanıma hazır enjektör, 1,17 ml'lik çözeltide 105 mg romosozumab (90 mg/ml) içerir.

Romosozumab, Çin hamster over (CHO) hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilen bir insan IgG2 monoklonal antikorudur.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum hidroksit, pH 5,2.

Yardımcı maddelerin tam bir listesi için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Subkutan enjeksiyonluk çözelti (kullanıma hazır enjektör).

Steril, koruyucu içermeyen, berrak ile opak arası, renksiz ile açık sarı renkte çözelti, pH 5,2.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

EVENİTY®, yüksek kırık riskli postmenopozal osteoporozlu kadınların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Tedavi, osteoporoz yönetiminde deneyimli uzman hekimler tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir.

Önerilen doz, 12 ay boyunca ayda bir kez olmak üzere 210 mg romosozumabdır (her biri 105 mg'lık iki subkutan enjeksiyon olarak uygulanır).

Tedavi öncesinde ve sırasında hastalara yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Romosozumab tedavisinin tamamlanmasının ardından, romosozumab ile elde edilen yararı 12 aydan fazla uzatmak için antirezorptif tedaviye geçilmesi önerilir.

Romosozumab dozu atlandığı takdirde, atlanan dozu uygun olan en kısa sürede uygulayınız. Daha sonra, sonraki romosozumab dozu son dozdan en az bir ay sonra verilmelidir.

Uygulama şekli:

Subkutan kullanım

210 mg doz uygulamak için karın bölgesine, uyluğa veya üst kola 2 adet subkutan romosozumab enjeksiyonu uygulanmalıdır. İkinci enjeksiyon, ilkinden hemen sonra ancak farklı bir enjeksiyon bölgesine uygulanmalıdır.

Uygulamanın enjeksiyon teknikleri konusunda yeterli eğitim almış biri tarafından yapılması gereklidir.

Kullanım ve imha talimatları bölüm 6.6'da verilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). Ciddi böbrek yetmezliği bulunan veya diyaliz tedavisi alan hastalarda serum kalsiyum düzeyi izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin etkisini değerlendirmek üzere klinik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (ayrıca bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Romosozumabın pediyatrik hastalardaki (<18 yaş) güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- EVENITY®, düzeltilmemiş hipokalsemisi bulunan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4)

- EVENITY®, romosozumab veya ürün formülasyonundaki bileşenlerden herhangi birine karşı bilinen, klinik açıdan anlamlı aşırı duyarlılığı bulunan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4)
- EVENITY®, miyokard enfarktüsü geçirmiş ve/veya felç hikayesi olanlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Miyokard enfarktüsü ve felç

Randomize kontrollü çalışmalarda, romosozumab ile tedavi edilen hastalarda ciddi kardiyovasküler olayların kontrol grubuna kıyasla (miyokard enfarktüsü ve felç) arttığı gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

Miyokard enfarktüsü veya felç geçmişi bulunan hastalarda romosozumab kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

Bir hastanın romosozumab kullanımı belirlenirken bir sonraki sene için hastanın kırık riski, risk faktörleri ve kardiyovasküler riski göz önüne alınarak (örn. bilinen kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, hiperlipidemi, şeker hastalığı, sigara kullanımı, şiddetli böbrek yetmezliği, yaş) karar verilmelidir. Romosozumab, yalnızca ilacı reçeteleyen hekim ve hastanın, ilacın yararının riskinden ağır bastığına hemfikir olduğu durumda kullanılmalıdır. Tedavi sırasında bir hastada miyokard enfarktüsü veya felç meydana gelmesi durumunda, romosozumab ile tedavi durdurulmalıdır.

Hipokalsemi

Romosozumab alan hastalarda geçici hipokalsemi gözlemlenmiştir. Romosozumab ile tedaviyi başlatmadan önce hipokalsemi düzeltilmelidir ve hastalar hipokalsemi belirtileri ve semptomları açısından izlenmelidir. Herhangi bir hasta tedavi sırasında şüpheli hipokalsemi semptomları gösterirse (bkz. Bölüm 4.8) kalsiyum seviyeleri ölçülmelidir. Hastalara yeterli kalsiyum ve D vitamini desteği verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Ciddi böbrek yetmezliği bulunan (tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] 15 ila 29 ml/dk/1,73 m²) veya diyaliz tedavisi alan hastalarda hipokalsemi gelişme riski daha fazladır ve bu hastaların güvenlik verileri sınırlıdır. Bu hastalarda kalsiyum seviyeleri izlenmelidir.

Aşırı duyarlılık

Klinik araştırmalarda, romosozumab grubunda anjiyoödem, eritema multiforme ve ürtiker gibi klinik olarak anlamlı aşırı duyarlılık reaksiyonları meydana gelmiştir. Anafilaktik veya klinik olarak anlamlı başka bir alerjik reaksiyon meydana gelirse uygun tedavi başlatılmalıdır ve romosozumab kullanımına devam edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.8).

Çene osteonekrozu

Çene osteonekrozu (ÇO), romosozumab alan hastalarda nadir olarak bildirilmiştir. Bir hastada ÇO meydana gelme riski değerlendirilirken aşağıdaki risk faktörleri göz önünde bulundurulmalıdır:

- kemik rezorpsiyonunu inhibe eden tıbbi ürünün potensi (risk, bileşiğin antirezorptif potensi ile artar) ve kemik rezorpsiyonu tedavisinin kümülatif dozu.
- kanser, eşlik eden durumlar (ör. anemi, koagülopatiler, enfeksiyon), sigara kullanımı.
- eşlik eden tedaviler: kortikosteroidler, kemoterapi, anjiyogenez inhibitörleri, baş ve boyun bölgesine uygulanan radyoterapi.
- yetersiz ağız hijyeni, diş ve diş eti hastalıkları, ağza düzgün oturmeyen protezler, diş hastalığı öyküsü, invaziv diş prosedürleri (ör. diş çekimleri).

Tüm hastalar, romosozumab ile tedavi sırasında ağız hijyeninin korunması, rutin diş muayeneleri yaptırılması ve diş hareketliliği, ağrı veya şişme ya da yaraların veya iltihabın iyileşmemesi gibi ağız ile ilgili semptomları derhal bildirmeleri konusunda teşvik edilmelidir.

Romosozumab alırken ÇO olduğundan şüphelenilen veya ÇO gelişen hastalar, ÇO konusunda uzman bir diş hekimi veya çene cerrahı tarafından tedavi edilmelidir. Durum çözümlenene ve katkıda bulunan risk faktörleri mümkün olduğunca azaltılana kadar romosozumab tedavisini durdurma seçeneği değerlendirilmelidir.

Atipik femur kırıkları

Spontan olarak meydana gelebilen atipik düşük enerjili veya düşük travmalı femur shaft kırığı, romosozumab alan hastalarda nadir olarak bildirilmiştir. Yeni veya olağanın dışında uyluk, kalça veya kasık ağrısı yaşayan hastalarda, atipik kırık olduğundan şüphelenilmeli ve hastalar, inkomplet femur kırığı dışlanması açısından değerlendirilmelidir. Atipik femur kırığı görülen hastalar, kontralateral uzuvda kırık semptomları ve belirtileri açısından da değerlendirilmelidir. Bireysel yarar-risk değerlendirmesine göre EVENITY® tedavisine ara verme seçeneği değerlendirilmelidir.

Sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Romosozumab ile ilaç etkileşimi çalışmaları yürütülmemiştir. Romosozumab ile farmakokinetik ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Veri mevcut değildir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

EVENİTY®'nin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda veya hamile kadınlarda kullanımı önerilmez.

Gebelik dönemi

Romosozumabın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Sıçanlarda romosozumab ile yapılan tek bir çalışmada iskelet malformasyonları (sindaktili ve polidaktili dahil) düşük bir insidanda gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Romosozumab maruziyeti sonrası insan fetüsündeki parmak gelişimini içeren bir malformasyon riski, parmak oluşumunun insanlarda plasentaya immünoglobulin taşınmasının sınırlı olduğu bir dönem olan ilk üç aylık dönemde gerçekleşmesi nedeniyle düşüktür.

Laktasyon dönemi

Romosozumab, emziren kadınlarda kullanımı önerilmez.

Romosozumabın insan sütüne geçip geçmediğine ilişkin veri mevcut değildir. İnsan IgG'lerinin doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde anne sütüne geçtiği ve kısa süre sonra düşük konsantrasyonlara gerilediği bilinmektedir; sonuç olarak, bu kısa sürede emzirilen bebeğe ilişkin risk göz ardı edilemez.

Üreme yeteneği/Fertilite

Romosozumabın insan fertilitesine etkileri hakkında veri mevcut değildir. Dişi ve erkek sıçanlarla yapılan hayvan çalışmalarında, fertilite sonlanım noktalarında hiçbir etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Romosozumabın araç veya ağır makine kullanımı üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Genel güvenlik profili özeti

En yaygın advers reaksiyonlar nazofarenjit (%13,6) ve artralji (%12,4) olmuştur. Romosozumab ile tedavi edilen hastaların %6,7'sinde aşırı duyarlılık ile ilgili reaksiyonlar meydana gelmiştir.

Yaygın olmayan şekilde (romosozumab ile tedavi edilen hastaların %0,4'ünde) hipokalsemi bildirilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda, kontrol grubuna kıyasla romosozumab ile tedavi edilen hastalarda ciddi kardiyovasküler olayların (miyokard enfarktüsü ve felç) arttığı gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve aşağıdaki bilgi).

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki yöntem kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$). Her bir sıklık grubunda ve sistem organ sınıfında, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

MedDRA Sistem Organ Sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık kategorisi
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Nazofarenjit Sinüzit	Çok yaygın Yaygın
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Aşırı duyarlılık ^a Döküntü Dermatit Ürtiker Anjiyoödem Eritema multiforme	Yaygın Yaygın Yaygın Yaygın olmayan Seyrek Seyrek
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Hipokalsemi ^b	Yaygın olmayan
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı Felç ^c	Yaygın Yaygın olmayan
Göz hastalıkları	Katarakt	Yaygın olmayan
Kardiyak hastalıkları	Miyokard enfarktüsü ^c	Yaygın olmayan
Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları	Artralji Boyun ağrısı Kas spazmları	Çok yaygın Yaygın Yaygın
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Enjeksiyon bölgesi rahatsızlıkları ^d	Yaygın

^a. Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4.

^b. Normalin alt sınırı altında olan albümini düzeltilmiş serum kalsiyum olarak tanımlanır. Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4.

^c. Bkz. aşağıdaki "Miyokard enfarktüsü, felç ve ölüm oranı" bölümü.

^d. En sık görülen enjeksiyon bölgesi reaksiyonları arasında ağrı ve eritem yer almıştır.

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

İmmünojenisite

Aylık olarak romosozumab dozu verilen postmenopozal kadınlarda, anti-romosozumab antikorlarının insidansı bağlayıcı antikorlar için %18,6 (1.162/6.244) ve nötralize edici antikorlar için %0,9 (58/6.244) olmuştur. Anti-romosozumab antikorlarının en erken başlangıcı, ilk dozlamadan 3 ay sonra olmuştur. Antikor yanıtlarının çoğunluğu geçici olmuştur.

Anti-romosozumab bağlayıcı antikorlarının varlığı, romosozumab maruziyetini %25'e kadar azaltmıştır. Anti-romosozumab antikorlarının varlığında, romosozumabın etkililiği üzerinde hiçbir etki gözlemlenmemiştir. Sınırlı güvenlik verileri, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları insidansının nötralize edici antikorlar bulunan kadın hastalarda sayısal olarak daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Miyokard enfarktüsü, felç ve ölüm oranı

12 aylık çift kör romosozumab tedavi fazı sırasında ciddi postmenopozal osteoporozlu kadınların tedavisine yönelik aktif kontrollü romosozumab araştırmasında, romosozumab kolunda 16 kadın (%0,8), alendronat kolunda ise 5 kadın (%0,2) miyokard enfarktüsü geçirmiştir. Ayrıca, romosozumab kolunda 13 kadın (%0,6), alendronat kolunda ise 7 kadın (%0,3) felç geçirmiştir. Bu olaylar, geçmişte miyokard enfarktüsü veya felç geçirmiş ve geçirmemiş hastalarda meydana gelmiştir. Romosozumab grubundaki 17 kadında (%0,8) ve alendronat grubundaki 12 kadında (%0,6) kardiyovasküler ölüm meydana gelmiştir. Majör advers kardiyak olaylar (MACE = kesinlikle kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü veya felç) yaşayan kadınların sayısı romosozumab grubunda 41 (%2), alendronat grubunda 22 (%1,1) olmuştur. Alendronata kıyasla romosozumab için risk oranı 1,87 (%95 güven aralığı [1,11; 3,14]) bulunmuştur. Romosozumab grubundaki 30 kadında (%1,5) ve alendronat grubundaki 22 kadında (%1,1) herhangi bir nedene bağlı ölüm meydana gelmiştir.

12 aylık çift kör romosozumab tedavi fazı sırasında, postmenopozal osteoporozlu kadınların (ciddi ve daha az ciddi osteoporozlu kadınlar dahil) tedavisine yönelik plasebo kontrollü romosozumab araştırmasında, kesin olarak karara bağlanmış MACE oranında fark gözlemlenmemiştir; bu oran, romosozumab grubunda 30 (%0,8) ve plasebo grubunda 29 (%0,8) olmuştur. Romosozumab grubundaki 29 kadında (%0,8) ve plasebo grubundaki 24 kadında (%0,7) herhangi bir nedene bağlı ölüm meydana gelmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Klinik araştırmalarda doz aşımıyla ilgili bir deneyim yoktur. Romosozumabın bilinen bir antidotu veya doz aşımı için spesifik bir tedavi yoktur. Doz aşımı durumunda, hastaların yakından izlenmesi ve hastalara uygun tedavinin uygulanması önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan tıbbi ürünler - kemik yapısı ve mineralizasyonunu etkileyen tıbbi ürünler, ATC kodu: M05BX06.

Etki mekanizması:

Romosozumab, sklerostini bağlayan ve inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur (IgG2); böylece kemiği kaplayan hücrelerin aktivasyonu nedeniyle kemik oluşumunu, osteoblastlar ile kemik matriksi üretimini ve osteoprogenitör hücrelerin sayısını artırır. Ayrıca romosozumab, osteoklast mediyatörlerinin ekspresyonunda değişikliklere neden olur; böylece kemik rezorpsiyonunu azaltır. Bununla birlikte, kemik oluşumunu artırmaya ve kemik rezorpsiyonu azaltmaya yönelik bu ikili etki trabeküler ve kortikal kemik kitlesinde hızlı artışlar ile kemik yapısı ve gücünde iyileşmeler sağlar.

Farmakodinamik etkiler

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda romosozumab, tedavinin başlangıcında kemik oluşumu belirteci prokollajen tip 1 N-terminal propeptid (P1NP) düzeyini artırmıştır; pik artış, tedavinin başlatılmasından 2 hafta sonra plaseboya kıyasla yaklaşık %145 olmuştur; ardından bu değer, 9'uncu ayda plasebo düzeylerine geri dönmüş ve 12'nci ayda plasebonun yaklaşık %15 altına düşmüştür. EVENİTY®, kemik rezorpsiyonu belirteci tip 1 kollajen C-telopeptid (CTX) düzeyini azaltmıştır; maksimum azalma, tedavinin başlatılmasından 2 hafta sonra plaseboya kıyasla yaklaşık %55 olmuştur. CTX düzeyleri plasebonun altında kalmış ve 12'nci ayda plasebonun yaklaşık %25 altında olmuştur.

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda EVENİTY® tedavisinin kesilmesinin ardından, P1NP düzeyleri 12 ay içinde başlangıç düzeyine geri dönmüş; CTX düzeyleri ise 3 ay içinde başlangıç düzeylerinin üzerine çıkmış ve 12'nci aya kadar başlangıç düzeylerine dönmüştür; bu da etkinin tersine çevrilebilirliğini yansıtmıştır. Plasebo tedavisi alınan 12 ayın ardından EVENİTY® (sınırlı sayıda hastada) ile yeniden tedavi sonrasında, EVENİTY® ile P1NP'deki artış ve CTX'teki azalma düzeyi başlangıç tedavisi sırasında gözlemlenene benzer olmuştur.

Klinik araştırma etkililiği

Postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisi

Romosozumabın etkililiği ve güvenliliği, bir alendronat kontrollü (ARCH) ve bir plasebo kontrollü çalışma (FRAME) olmak üzere iki pivotal çalışmada değerlendirilmiştir.

Çalışma 20110142 (ARCH)

Postmenopozal kadınlarda osteoporoz tedavisinde romosozumabın etkililiği ve güvenliliği, frajilite kırıkları geçmişi olan 55 ila 90 yaş (ortalama yaş 74,3) aralığındaki postmenopozal 4.093 kadının değerlendirildiği randomize, çift kör, alendronat kontrollü bir üstünlük çalışmasıdır.

Kaydedilen kadınlarda, tüm kalça veya femoral boyunda KMY (Kemik Mineral Yoğunluğu) T skoru $\leq -2,50$ olmuştur ve en az 1 orta veya ciddi vertebra kırığı vardır; veya en az 2 hafif vertebra kırığı vardır; ya da tüm kalça veya femoral boyunda KMY T skoru $\leq -2,00$ olmuştur ve en az 2 orta veya ciddi vertebra kırığı vardır; veya randomizasyondan 3 ila 24 ay önce meydana gelmiş bir proksimal femur kırığı vardır.

Ortalama başlangıç bel omurgası, tüm kalça ve femoral boyun KMY T skorları, sırasıyla -2,96, -2,80, ve -2,90 olmuştur; kadınların %96,1'inde başlangıçta vertebra kırığı, %99'unda ise daha önceden osteoporotik kırık vardır. Kadınlar, 12 ay boyunca kör bir şekilde aylık olarak subkutan EVENİTY® enjeksiyonları veya haftalık olarak oral alendronat alacak şekilde randomize edilmiştir (1:1). 12 aylık çift kör çalışma döneminin ardından, her iki koldaki kadınlar başlangıç tedavilerinde körlük korunacak şekilde alendronat koluna geçirilmiştir. Tüm kadınlar 24'üncü aydaki çalışma ziyaretini tamamladığında birincil analiz gerçekleştirilmiş ve en az 330 kadında, klinik kırık olayları olduğu onaylanmış ve bu olaylar çalışmadaki yaklaşık ortalama 33 aylık bir takip süresinden sonra gerçekleşmiştir. Kadınlar, günlük kalsiyum ve D vitamini takviyesi almışlardır.

Birincil etkililik sonlanım noktaları, 24 ayda yeni vertebra kırığı insidansı ve birincil analizdeki klinik kırık (vertebra dışı kırık ve klinik vertebra kırığı) insidansı olmuştur.

Yeni vertebra kırıkları, klinik kırıklar, vertebra dışı kırıklar, kalça kırıkları ve majör osteoporotik kırıklar üzerindeki etki

Tablo 1'de gösterildiği gibi, yalnızca alendronat ile tedaviye kıyasla romosozumab, 24 ayda yeni vertebra kırığı insidansını (ayarlanmış p değeri $<0,001$), birincil analizdeki klinik kırık insidansını (ayarlanmış p değeri $<0,001$) ve birincil analizdeki vertebra dışı kırıklar insidansını (ayarlanmış p değeri = 0,040) azaltmıştır. Tablo 1'de ayrıca birincil analizde, 12'nci ve 24'üncü ayda vertebra dışı kırık, kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık riskindeki azalma gösterilmektedir.

Tablo 1. EVENİTY®'nin postmenopozal osteoporozlu kadınlarda yeni vertebra kırığı, klinik kırık, vertebra dışı kırık, kalça kırığı ve majör osteoporotik kırık insidansı ve riski üzerindeki etkisi

	Kırığı olan kadınların oranı		Mutlak risk azalması (%) (%95 GA)	Rölatif risk azalması (%) (%95 GA)
	Alendronat/ Alendronat (%)	Romosozumab/ Alendronat (%)		
Yeni vertebra				
12 ayda	85/1.703 (5,0)	55/1.696 (3,2)	1,84 (0,51-3,17)	36 (11-54)
24 ayda ^a	147/1.834 (8,0)	74/1.825 (4,1)	4,03 (2,50-5,57)	50 (34-62)

	Kırığı olan kadınların oranı		Mutlak risk azalması (%) (%95 GA)	Rölatif risk azalması (%) (%95 GA)
	Alendronat/ Alendronat (%)	Romosozumab/ Alendronat (%)		
Klinik^b				
12 ayda	110/2.047 (5,4)	79/2.046 (3,9)	1,8 (0,5-3,1)	28 (4-46)
Birincil analiz (ortalama takip yaklaşık 33 ay)	266/2.047 (13,0)	198/2.046 (9,7)	GD ^c	27 (12-39)
Vertebra dışı				
12 Ayda	95/2.047 (4,6)	70/2.046 (3,4)	1,4 (0,1-2,6)	26 (-1-46)
Birincil analiz (ortalama takip yaklaşık 33 ay)	217/2.047 (10,6)	178/2.046 (8,7)	GD ^c	19 (1-34)
Kalça				
12 Ayda	22/2.047 (1,1)	14/2.046 (0,7)	0,3 (-0,3-0,9)	36 (-26-67)
Birincil analiz (ortalama takip yaklaşık 33 ay)	66/2.047 (3,2)	41/2.046 (2,0)	GD ^c	38 (8-58)
Majör osteoporotik^d				
12 Ayda	85/2.047 (4,2)	61/2.046 (3,0)	1,4 (0,3-2,5)	28 (-1-48)
Birincil analiz (ortalama takip yaklaşık 33 ay)	209/2.047 (10,2)	146/2.046 (7,1)	GD ^c	32 (16-45)

- a. Mutlak risk azalmasında ve rölatif risk azalmasında; yaş tabakasına, başlangıç tüm kalça KMY T skoruna ($\leq -2,5$, $>-2,5$) ve başlangıçta ciddi vertebra kırığı varlığına göre ayarlanan Mantel-Haenszel yöntemi temel alınmıştır. Tedavi karşılaştırmalarında, ayarlanan lojistik regresyon modeli temel alınmıştır.
- b. Klinik kırıklar arasında vertebra dışı kırıklar ve ağrılı vertebra kırıkları dahil tüm semptomatik kırıklar yer almaktadır. Tedavi karşılaştırmalarında, Cox orantılı tehlikeler modeli temel alınmıştır.
- c. GD: gönüllüler birincil analizde çeşitli maruziyetler yaşadıklarından mevcut değildir.
- d. Majör osteoporotik kırıklar arasında kalça, ön kol, humerus ve klinik vertebra kırıkları yer almaktadır.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) üzerindeki etki

Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda 12 ay boyunca romosozumab ve ardından 12 ay boyunca alendronat uygulanması, 12'nci ve 24'üncü ayda yalnızca alendronat tedavisine kıyasla KMY düzeyini artırmıştır (p değeri $<0,001$) (bkz. Tablo 2).

12 aylık tedavinin ardından romosozumab, postmenopozal kadınların %98'inde başlangıçtan itibaren bel omurgasında KMY düzeyini artırmıştır.

Tablo 2. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda başlangıçtan sonra 12 ayda ve 24 ayda KMY'deki ortalama yüzde değışikliğı

	Alendronat/Alendronat Ortalama (%95 GA) N = 2.047 ^a	Romosozumab/Alendr onat Ortalama (%95 GA) N = 2.046 ^a	Alendronat/alendrona ta göre tedavi farklılığı
12. Ayda			
Bel omurgası	5,0 (4,8-5,2)	12,4 (12,1-12,7)	7,4 ^b (7,0-7,8)
Tüm kalça	2,9 (2,7-3,1)	5,8 (5,6-6,1)	2,9 ^b (2,7-3,2)
Femoral boyun	2,0 (1,8-2,2)	4,9 (4,6-5,1)	2,8 ^b (2,5-3,2)
24. Ayda			
Bel omurgası	7,2 (6,9-7,5)	14,0 (13,6-14,4)	6,8 ^b (6,4-7,3)
Tüm kalça	3,5 (3,3-3,7)	6,7 (6,4-6,9)	3,2 ^b (2,9-3,6)
Femoral boyun	2,5 (2,3-2,8)	5,7 (5,4-6,0)	3,2 ^b (2,8-3,5)

Ortalamalarında ve güven aralıklarında, mevcut verilere sahip hastalar temel alınmıştır. ANCOVA modeline göre başlangıç KMY düzeyi ve 12'nci ve 24'üncü aylarda başlangıçtan itibaren KMY'deki yüzde değışikliğı gibi eksik değęerler, kontrole dayalı model isnadı ile tahmin edilir.

^a. Randomize edilen kadınların sayısı

^b. p değeri <0,001

İlk 12 ayda KMY düzeyinde elde edilen anlamlı fark, alendronata geçiş/devam sonrasında 36 ay boyunca korunmuştur. Bel omurgasında, tüm kalçada ve femoral boyunda 6'ncı ayda tedavi farklılıkları gözlemlenmiştir.

Çalışma 20070337 (FRAME)

Postmenopozal osteoporoz tedavisinde romosozumabın etkililiğı ve güvenliliğı, 55 ila 90 yaş aralığındaki (ortalama yaş 70,9) 7.180 postmenopozal kadının değęerlendirildiğı çok merkezli, çok uluslu, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel gruplu bir çalışmada incelenmiştir. Kaydedilen kadınların %40,8'inde, başlangıçta kırık geçmişı olan ciddi osteoporoz bulunmuştur.

Eş birincil etkililik sonlanım noktaları, 12'nci ayda ve 24'üncü ayda yeni vertebra kırığı insidansı olmuştur.

EVENİTY[®], yeni vertebra kırığı insidansını 12'nci ayda (mutlak risk azalması: %1,3 [%95 GA: 0,79; 1,80], rölatif risk azalması: %73 [%95 GA: 53; 84], ayarlanmış p değeri <0,001) ve 24'üncü ayda denosumaba geçişten sonra (mutlak risk azalması: %1,89 [%95 GA: 1,30; 2,49], rölatif risk azalması: %75 [%95 GA: 60; 84], ayarlanmış p değeri <0,001) azaltmıştır.

Bifosfonat tedavisinden geçiş yapan kadınlar

Çalışma 20080289 (STRUCTURE)

Bifosfonat tedavisinden geçiş yapan ciddi postmenopozal osteoporozlu kadınlarda romosozumabın etkililiğı ve güvenliliğı (teriparatid grubunun %92,7'si ve romosozumab grubunun %88,1'i son 3 yılda alendronat kullanmıştır), teriparatide kıyasla 56 ila 90 yaş (ortalama yaş 71,5) aralığında bulunan 436 postmenopozal kadının değęerlendirildiğı çok merkezli, randomize, açık etiketli bir çalışmada incelenmiştir.

Birincil etkililik değişkeni, 12'nci ayda başlangıçtan itibaren tüm kalça KMY düzeyindeki yüzde değişikliği olmuştur. Romosozumab, 12'nci ayda teriparatide kıyasla tüm kalçada KMY düzeyini önemli ölçüde artırmıştır (teriparatide göre ortalama tedavi farklılığı: %3,4 [%95 GA: 2,8; 4,0], p değeri <0,0001). Araştırmada, kırıklar üzerindeki etkinin tahmin edilmesi amaçlanmamıştır; ancak çalışmanın romosozumab kolunda yedi ve teriparatid kolunda dokuz kırık bulunmuştur.

Kemik histolojisi ve histomorfometri

Bir kemik histolojisi alt çalışmasında, 2 ve 12. ayda, osteoporozlu 139 postmenopozal kadından toplamda 154 transiliak krest kemik biyopsi örneği alınmıştır (FRAME çalışmasında). Kalitatif histoloji değerlendirmeleri, romosozumab ile tedavi edilen hastalarda tüm zaman noktalarında normal kemik yapısı ve kalitesi göstermiştir; yani mineralizasyon kusuru, örgü kemik ve kemik iliği fibrozu kanıtı olmayan normal lameller kemiktir; ayrıca klinik olarak anlamlı kemik iliği anomalisi kanıtı yoktur.

Kadınlarda 2 ve 12'nci aylarda biyopsiler üzerinde yapılan histomorfometri değerlendirmelerinde, plasebo grubuna kıyasla romosozumab grubunda kemik hacmi ve trabeküler kalınlık artarken kemik oluşumu parametrelerinde artış ve kemik rezorpsiyonu parametrelerinde azalma görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Maksimum romosozumab konsantrasyonuna kadar geçen ortalama süre (t_{maks}) 5 gün olmuştur (aralık: 2 ila 7 gün). 210 mg subkutan dozun ardından biyoyararlanım %81 olmuştur.

Dağılım

Kararlı durumda tahmin edilen dağılım hacmi yaklaşık 3,92 l'dir.

Biyotransformasyon:

Romosozumab, sklerostin için yüksek afinite ve özgüllük gösteren bir insan monoklonal antikordur (IgG2) ve bu nedenle, hızlı doyurulabilir bir eliminasyon yolağı (yani romosozumab-sklerostin kompleksinin bozulmasının aracılık ettiği hedef aracılı doğrusal olmayan klerens) ve retiküloendotelial sistemin aracılık ettiği yavaş, spesifik olmayan bir eliminasyon yolağı aracılığıyla temizlenir.

Eliminasyon:

C_{maks} sonrasında, serum seviyelerinde 12,8 gün ortalama etkin yarılanma ömrü ile azalma gerçekleşmiştir. Kararlı duruma, genellikle aylık dozlamının ardından 2 katından az birikme ile 3'üncü ayda ulaşılmıştır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Romosozumab, sklerostine bağlanması nedeniyle subkutan uygulamanın ardından doğrusal olmayan farmakokinetik özellikler sergilemektedir. Uygulanan çoklu dozlar, 70 ila 210 mg arasında değişmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hemodiyaliz tedavisi alan, ciddi böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi <30 ml/dk) veya son dönem böbrek hastalığı (ESRD) bulunan 16 hasta ile yapılan bir klinik araştırmada 210 mg romosozumab dozunun ardından, ortalama C_{maks} ve EAA, ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla %29 ve %44 daha yüksek olmuştur. Ortalama romosozumab maruziyeti, hemodiyaliz alan ESRD hastalarında sağlıklı gönüllülere kıyasla benzer olmuştur.

Popülasyon farmakokinetik analizi, böbrek yetmezliğinin şiddeti arttıkça, romosozumab maruziyetinde artış olduğunu göstermiştir. Ancak KMY değişikliklerinin maruziyet-yanıt modeline ve tolere edilen klinik dozlarda elde edilen maruziyetlerle karşılaştırmaya dayalı olarak, bu hastalarda doz ayarlaması önerilmez. Ciddi böbrek yetmezliği olan veya diyaliz tedavisi alan hastalarda hipokalseminin izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin etkisini değerlendirmek üzere klinik araştırmalar gerçekleştirilmemiştir. Karaciğer, romosozumab metabolizması veya atılımı için önemli bir organ olmadığından karaciğer yetmezliğinin romosozumabın farmakokinetiğini etkilemesi beklenmez.

Geriatrik popülasyon:

Romosozumabın farmakokinetiği, 20 ila 89 yaş aralığında yaştan etkilenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Romosozumabın pediyatrik hastalarda farmakokinetiği değerlendirilmemiştir.

Vücut ağırlığı:

Romosozumab maruziyeti, artan vücut ağırlığı ile azalmıştır; ancak bu azalma maruziyet-yanıt analizine göre bel omurgası KMY kazanımında minimal bir etkiye sahip olmuştur ve klinik olarak anlamlı değildir. Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, 61 kg ve 114 kg ağırlığındaki hasta için beklenen ortalama kararlı durum EAA değeri, aylık 210 mg romosozumab subkutan dozunun ardından sırasıyla 558 µg.gün/ml ve 276 µg.gün/ml'dir.

Etnik köken ve cinsiyet:

Herhangi bir hasta özelliği için doz ayarlaması gerekmez. Bir popülasyon farmakokinetik analizine göre, cinsiyet ve ırkın (Japon olanlar ve Japon olmayanlar karşılaştırması) romosozumabın farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır (kararlı durumda maruziyette <%20 değişiklik).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlilik farmakolojisinin, tekrarlanan doz toksisitesinin ve karsinojenik potansiyelin değerlendirildiği konvansiyonel çalışmalara dayalı olan veya kemik güvenliliği çalışmalarındaki klinik olmayan veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Bir karsinogenisite çalışmasında, 98 haftaya kadar 8 haftalık olan Sprague- Dawley erkek ve dişi sıçanlara subkutan enjeksiyon yoluyla haftada 50 mg/kg'ye kadar doz uygulanmıştır. Bu dozlar, ayda bir kez subkutan yolla 210 mg romosozumab dozunun uygulanmasının ardından insanlarda gözlemlenen sistemik maruziyetten 19 kat daha yüksek sistemik maruziyet ile sonuçlanmıştır (EAA karşılaştırmasına göre). Romosozumab, tüm dozlarda makroskopik kemik kalınlaşması ile kemik kitlesinde doza bağlı bir artışa neden olmuştur. Romosozumabın erkek veya dişi sıçanlarda ölüm oranı veya tümör insidansı üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır.

Dişi ve erkek sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar çiftleşme, fertilite veya erkek üreme değerlendirmeleri (sperm parametreleri veya organ ağırlıkları) üzerinde romosozumab ile ilgili herhangi bir etki göstermemiştir ve klinik maruziyetin yaklaşık 54 katı maruziyetlerde östrus döngüsü ya da herhangi bir yumurtalık veya rahim parametresi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır.

Sindaktili ve polidaktili dahil olmak üzere iskelet malformasyonları, organogenez döneminde sıçanlara romosozumab uygulanmasının ardından klinik maruziyetin yaklaşık 30 katı maruziyetlerde 75 litreden 1'inde düşük bir insidanda gözlemlenmiştir. Post-natal büyüme ve gelişme üzerinde yan etkiler görülmemiştir.

Sklerostinin parmak oluşumunda bir rolü olduğu öne sürülmüştür, ancak insanda parmak oluşumu, plasentaya immünoglobulin taşınmasının sınırlı olduğu ilk üç aylık dönemde gerçekleşmesi nedeniyle insanlarda benzer bir bulgu riski düşüktür (bkz. Bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

- Kalsiyum asetat
- Asetik asit
- Sükroz
- Polisorbat 20
- Enjeksiyonluk su
- Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Çalkalamayınız. Buzdolabından çıkartılması durumunda, EVENİTY® orijinal kutusunda, kontrollü bir oda sıcaklığında (25°C'ye kadar) saklanmalı ve 30 gün içerisinde kullanılmalıdır. EVENİTY®'yi doğrudan güneş ışığından koruyunuz ve 25°C'nin üzerindeki sıcaklıklara maruz bırakmayınız. EVENİTY®'yi aşırı sıcak veya soğuk ortamlarda saklamayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

EVENİTY® 105 mg/1,17 ml enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör

Tek kullanımlık Crystal Zenith® kullanıma hazır enjektör içinde 1,17 ml çözelti (90 mg/ml PFS).

Kullanıma hazır enjektör, doğal kauçuk lateksten üretilmemiştir.

2 adet kullanıma hazır enjektörden oluşan ambalaj boyutu.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Subkutan uygulama öncesinde, EVENİTY® enjekte edilmeden önce en az 30 dakika boyunca oda sıcaklığında bekletilmelidir. Bu, enjeksiyonun daha rahat uygulanmasına yardımcı olacaktır. Başka bir şekilde ısıtılmamalıdır.

Uygulamadan önce çözeltide parçacık veya renk değişikliği olup olmadığı görsel olarak incelenmelidir. Çözeltinin renginin değişmesi veya bulanık olması ya da parçacıklar içermesi halinde EVENİTY® kullanılmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.
No: 10 Kule: 2 Kat: 25
4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2022/104

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 08.03.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ