

## PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

**Evenity®**  
**Romosozumab 105 mg/1,17 ml (90 mg/ml)**  
Solución para inyección  
Vía subcutánea

Elaborado en Italia

Venta bajo receta archivada

### COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene: Romosozumab 105 mg, Calcio 0,61 mg, Acetato 3,8 mg, Sacarosa 70 mg, Polisorbato 20 0,07 mg, Hidróxido de sodio c.s.p. pH 5,2 y Agua para inyectables c.s.p. 1,17 ml.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Medicamentos para el tratamiento de enfermedades óseas; medicamentos que modifican la estructura y la mineralización ósea, código ATC: M05BX06.

### INDICACIONES

EVENITY está indicado para el tratamiento de osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

##### Mecanismo de acción

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) que inhibe la acción de la esclerostina. Romosozumab aumenta la formación ósea, al activar las células del revestimiento óseo, favoreciendo la producción de matriz ósea por los osteoblastos y el reclutamiento de células osteoprogenitoras. Adicionalmente, romosozumab disminuye la resorción ósea al provocar cambios en la expresión de mediadores de osteoclastos. En conjunto, el efecto doble de aumentar la formación y reducir la resorción produce un rápido incremento en la masa ósea trabecular y cortical con mejoras en la estructura y resistencia ósea.

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 producido en células de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

##### Efectos farmacodinámicos

Romosozumab incrementó el marcador de formación ósea propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (*PINP*) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Dos semanas después al inicio del tratamiento, se observó un pico máximo de aproximadamente 145% en comparación con el placebo; seguido de un retorno a los niveles observados con el placebo al mes 9 y un descenso de aproximadamente 15% por debajo del placebo al mes 12. Romosozumab redujo el marcador de resorción ósea telopéptido C-terminal del colágeno tipo 1 (*CTX*), con una reducción máxima de aproximadamente 55% en comparación con el placebo, 2 semanas después del inicio del tratamiento. Las concentraciones de *CTX* permanecieron por debajo de aquellas observadas con el placebo y resultaron aproximadamente 25% inferior al placebo al mes 12.

Al interrumpir el tratamiento con romosozumab en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, las concentraciones de *PINP* retornaron a sus niveles basales en un plazo de 12 meses; a los 3 meses, el *CTX* se incrementó por encima de las concentraciones basales, volviendo a las

## PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

concentraciones basales al cabo de 12 meses; lo cual refleja la reversibilidad del efecto. Tras reiniciar el tratamiento con romosozumab (en un número limitado de pacientes), y después de 12 meses de tratamiento con placebo, el aumento de *PINP* y la reducción de *CTX* fueron similares a los observados durante el tratamiento inicial.

### Eficacia en los estudios clínicos

#### *Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas*

La eficacia y seguridad de romosozumab se evaluaron en dos estudios pivotaes, uno controlado con alendronato (*ARCH*) y otro controlado con placebo (*FRAME*).

#### *Estudio 20110142 (ARCH)*

La eficacia y seguridad de romosozumab en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas se valoraron en un estudio de superioridad, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con alendronato que incluyó 4.093 mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre los 55 y 90 años (media de edad de 74,3 años) con fracturas previas por fragilidad.

Dichas mujeres presentaban una puntuación T de Densidad Mineral Ósea (DMO) en la cadera total o en el cuello del fémur  $\leq -2,50$  y al menos 1 fractura vertebral moderada o grave, o 2 fracturas vertebrales leves; o bien, una puntuación T de DMO en la cadera total o en el cuello del fémur  $\leq -2,00$ , y al menos 2 fracturas vertebrales moderadas o graves, o una fractura del fémur proximal que se hubiera producido entre 3 y 24 meses previas a la aleatorización.

La media inicial de las puntuaciones T de DMO en la columna vertebral lumbar, cadera total y cuello del fémur fue de -2,96, -2,80 y -2,90, respectivamente. Al iniciar el estudio, el 96,1% de las mujeres presentaba una fractura vertebral y el 99,0% de las mujeres una fractura osteoporótica previa. Las mujeres fueron distribuidas aleatoriamente (1:1) para recibir inyecciones mensuales de romosozumab por vía subcutánea o una dosis semanal de alendronato por vía oral, bajo ciego durante 12 meses. Después del período de estudio doble ciego de 12 meses, las mujeres en ambos grupos realizaron una transición a alendronato, manteniendo bajo ciego su tratamiento inicial. El análisis primario se realizó cuando todas las mujeres completaron la consulta al mes 24 y se confirmaron fracturas clínicas en al menos 330 mujeres, lo que se produjo en una mediana de seguimiento de aproximadamente 33 meses. Las mujeres recibieron suplementos diarios de calcio y vitamina D.

Durante el análisis primario, los endpoints primarios de eficacia fueron la incidencia de nuevas fracturas vertebrales al mes 24 y la incidencia de fracturas clínicas (fractura no vertebral y fractura vertebral clínica).

#### *Efecto sobre las nuevas fracturas vertebrales, clínicas, no vertebrales, de cadera y osteoporóticas importantes*

Según se muestra en la Tabla 1, romosozumab redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales al mes 24 (valor p ajustado  $< 0,001$ ) y la incidencia de fracturas clínicas en el análisis primario (valor p ajustado  $< 0,001$ ), así como la incidencia de fracturas no vertebrales en el análisis primario (valor p ajustado = 0,040) frente al tratamiento solo con alendronato. En la Tabla 1 también se muestra una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales, de cadera y osteoporóticas importantes al momento del análisis primario, el mes 12 y mes 24.

PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

**Tabla 1. Efecto de romosozumab sobre la incidencia y el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, clínicas, no vertebrales, de cadera y osteoporóticas importantes en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis**

	Proporción de mujeres con fracturas		Reducción del riesgo absoluto (%) (IC del 95%)	Reducción del riesgo relativo (%) (IC del 95%)
	Alendronato/ Alendronato (%)	Romosozumab/ Alendronato (%)		
<b>Vertebrales nuevas</b>				
Al mes 12	85/1703 (5,0)	55/1696 (3,2)	1,84 (0,51; 3,17)	36 (11; 54)
Al mes 24 <sup>a</sup>	147/1834 (8,0)	74/1825 (4,1)	4,03 (2,50; 5,57)	50 (34; 62)
<b>Clínicas<sup>b</sup></b>				
Al mes 12	110/2047 (5,4)	79/2046 (3,9)	1,8 (0,5; 3,1)	28 (4; 46)
Análisis primario (mediana de seguimiento de aprox. 33 meses)	266/2047 (13,0)	198/2046 (9,7)	ND <sup>c</sup>	27 (12; 39)
<b>No vertebrales</b>				
Al mes 12	95/2047 (4,6)	70/2046 (3,4)	1,4 (0,1; 2,6)	26 (-1; 46)
Análisis primario (mediana de seguimiento de aprox. 33 meses)	217/2047 (10,6)	178/2046 (8,7)	ND <sup>c</sup>	19 (1; 34)
<b>De cadera</b>				
Al mes 12	22/2047 (1,1)	14/2046 (0,7)	0,3 (-0,3; 0,9)	36 (-26; 67)
Análisis primario (mediana de seguimiento de aprox. 33 meses)	66/2047 (3,2)	41/2046 (2,0)	ND <sup>c</sup>	38 (8; 58)
<b>Osteoporóticas importantes<sup>d</sup></b>				
Al mes 12	85/2047 (4,2)	61/2046 (3,0)	1,4 (0,3; 2,5)	28 (-1; 48)
Análisis primario (mediana de seguimiento de aprox. 33 meses)	209/2047 (10,2)	146/2046 (7,1)	ND <sup>c</sup>	32 (16; 45)

<sup>a</sup> Reducción del riesgo absoluto y reducción del riesgo relativo basándose en el método de Mantel-Haenszel ajustado por grupos etarios, puntuación de T de DMO de la cadera total basal ( $\leq -2,5$ ;  $> -2,5$ ) y presencia de fracturas vertebrales graves al iniciar el estudio. Las comparaciones entre los tratamientos se basan en el modelo ajustado de regresión logística.

<sup>b</sup> Las fracturas clínicas incluyen todas las fracturas sintomáticas, incluyendo las fracturas no vertebrales y vertebrales dolorosas. Las comparaciones entre los tratamientos se basan en el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

<sup>c</sup> ND: no disponible, dado que las mujeres presentan exposición diversa en el análisis primario.

<sup>d</sup> Las fracturas osteoporóticas importantes incluyen fracturas de cadera, antebrazo, húmero y vertebrales clínicas.

*Efecto sobre la densidad mineral ósea (DMO)*

En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el tratamiento con romosozumab durante 12 meses seguido de tratamiento con alendronato durante 12 meses aumentó la DMO en comparación con alendronato solo, al mes 12 y al mes 24 (valor  $p < 0,001$ ) (ver Tabla 2).

Después de 12 meses de tratamiento, romosozumab aumentó la DMO en la columna vertebral lumbar en comparación con los datos basales en el 98% de las mujeres posmenopáusicas.

**Tabla 2. Media del cambio porcentual de la DMO desde valores basales al mes 12 y mes 24 en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis**

	<b>Alendronato/ Alendronato Media (IC del 95%) N = 2047<sup>a</sup></b>	<b>Romosozumab/ Alendronato Media (IC del 95%) N = 2046<sup>a</sup></b>	<b>Diferencia al tratamiento Alendronato/ Alendronato</b>
<b><i>Al mes 12</i></b>			
Columna vertebral lumbar	5,0 (4,8; 5,2)	12,4 (12,1; 12,7)	7,4 <sup>b</sup> (7,0; 7,8)
Cadera total	2,9 (2,7; 3,1)	5,8 (5,6; 6,1)	2,9 <sup>b</sup> (2,7; 3,2)
Cuello del fémur	2,0 (1,8; 2,2)	4,9 (4,6; 5,1)	2,8 <sup>b</sup> (2,5; 3,2)
<b><i>Al mes 24</i></b>			
Columna vertebral lumbar	7,2 (6,9; 7,5)	14,0 (13,6; 14,4)	6,8 <sup>b</sup> (6,4; 7,3)
Cadera total	3,5 (3,3; 3,7)	6,7 (6,4; 6,9)	3,2 <sup>b</sup> (2,9; 3,6)
Cuello del fémur	2,5 (2,3; 2,8)	5,7 (5,4; 6,0)	3,2 <sup>b</sup> (2,8; 3,5)

Las medias y los intervalos de confianza se basan en pacientes con datos disponibles. Basado en el modelo ANCOVA. Los valores faltantes de DMO basales y del cambio porcentual de la DMO entre los valores basales y los meses 12 y 24 se atribuyeron por imputación basada en el patrón de control.

<sup>a</sup> Número de mujeres aleatorizadas

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

La diferencia significativa en la DMO alcanzada en los primeros 12 meses se mantuvo hasta el mes 36 tras la transición/continuación a alendronato. Se observaron diferencias debidas al tratamiento, en la columna vertebral lumbar, cadera total y cuello del fémur, a los 6 meses.

#### *Estudio 20070337 (FRAME)*

La eficacia y seguridad de romosozumab en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas se valoraron en un estudio multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos, que incluyó 7.180 mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre los 55 y 90 años (media de edad de 70,9 años). El 40,8% de las mujeres incluidas presentaba osteoporosis grave con una fractura previa al iniciar el estudio.

Los endpoints coprimarios de eficacia fueron la incidencia de nuevas fracturas vertebrales al mes 12 y al mes 24.

Romosozumab redujo la incidencia de nuevas fracturas vertebrales, al mes 12 (reducción del riesgo absoluto: 1,3% [IC del 95%: 0,79; 1,80], reducción del riesgo relativo: 73% [IC del 95%: 53; 84], valor  $p$  ajustado  $< 0,001$ ) y al mes 24, tras la transición al tratamiento con denosumab (reducción del riesgo absoluto: 1,89% [IC del 95%: 1,30; 2,49], reducción del riesgo relativo: 75% [IC del 95%: 60; 84], valor  $p$  ajustado  $< 0,001$ ).

#### Mujeres que realizaron una transición desde el tratamiento con bifosfonatos

##### *Estudio 20080289 (STRUCTURE)*

La seguridad y eficacia de romosozumab en el tratamiento de osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas, que realizaron una transición desde el tratamiento con bifosfonatos (92,7% del grupo tratado con teriparatida y 88,1% del grupo con romosozumab habían usado alendronato anteriormente en los últimos 3 años) se evaluaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, controlado con teriparatida, que incluyó 436 mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre los 56 y 90 años (media de edad de 71,5 años).

## PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

La variable principal de eficacia fue el cambio porcentual de la DMO en la cadera total desde valores basales al mes 12. Romosozumab aumentó significativamente la DMO en la cadera total en comparación con teriparatida al mes 12 (diferencia media al tratamiento con teriparatida: 3,4% [IC del 95%: 2,8; 4,0], valor  $p < 0,0001$ ). El estudio no tenía como objetivo estimar el efecto sobre las fracturas; sin embargo, se registraron siete fracturas en el grupo tratado con romosozumab y nueve en el grupo teriparatida.

### Histología e histomorfometría óseas

En el marco de un subestudio de histología ósea (durante el estudio FRAME), se obtuvo un total de 154 muestras de biopsia del hueso de la cresta transilíaca de 139 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, al mes 2 y mes 12. En ambos puntos, la evaluación de histología cualitativa de pacientes que recibieron tratamiento con romosozumab mostró arquitectura y calidad ósea normal y hueso laminar normal sin evidencia de defectos de mineralización, hueso reticular, fibrosis de la médula ósea ni anomalías clínicamente significativas de la médula ósea.

En el grupo tratado con romosozumab en comparación con el grupo placebo, la evaluación histomorfométrica de las biopsias al mes 2 y mes 12 mostró un aumento de los parámetros de formación ósea y un descenso en los parámetros de resorción ósea, con aumento del volumen óseo y el grosor trabecular.

### Población pediátrica

Consulte la sección Posología y modo de administración para obtener información sobre el uso pediátrico.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción

La mediana de tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima de romosozumab ( $t_{máx}$ ) fue de 5 días (intervalo: de 2 a 7 días). La biodisponibilidad fue del 81%, tras la aplicación de una dosis de 210 mg por vía subcutánea.

### Biotransformación

Romosozumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) con elevada afinidad y especificidad por la esclerostina y, por consiguiente, se elimina a través de una vía rápida y saturable (es decir, eliminación no lineal mediada por la diana, a través de la degradación del complejo de romosozumab-esclerostina), y a través de una vía lenta no específica mediada por el sistema reticuloendotelial.

### Eliminación

Después de alcanzada la  $C_{máx}$ , las concentraciones séricas se redujeron dando una media de vida media efectiva de 12,8 días. El estado estacionario se alcanza generalmente al mes 3, con una acumulación inferior al doble tras la administración de la dosis mensual.

### Linealidad/No linealidad

Después de la administración por vía subcutánea, romosozumab muestra una farmacocinética no lineal como resultado de la unión a la esclerostina. Las dosis múltiples administradas oscilaron entre 70 mg y 210 mg.

### Insuficiencia renal

En un estudio clínico, tras la administración de una dosis de 210 mg de romosozumab en 16 pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina  $< 30$  ml/min) o con enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que se sometían a hemodiálisis, las medias de  $C_{máx}$  y ABC fueron un 29% y 44% superiores en los pacientes con insuficiencia renal grave en

## PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

comparación con pacientes sanos. La media de exposición a romosozumab fue similar en los pacientes con ERET que se sometían a hemodiálisis en comparación con los pacientes sanos. El análisis farmacocinético de la población mostró un aumento en la exposición a romosozumab al aumentar la gravedad de la insuficiencia renal. Sin embargo, basándose en el modelo de exposición-respuesta para los cambios de la DMO y en la comparación de las exposiciones obtenidas a las dosis clínicas toleradas, no se recomienda el ajuste de dosis en estos pacientes. Se recomienda monitorear la calcemia en pacientes con insuficiencia renal grave o que se someten a diálisis (ver sección Advertencias y precauciones).

### Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio clínico para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática. No se prevé que la insuficiencia hepática afecte a la farmacocinética de romosozumab, dado que el hígado no es un órgano importante en el metabolismo de romosozumab ni en su eliminación.

### Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética de romosozumab no se vio afectada por la edad desde los 20 años hasta los 89 años.

### Peso corporal

La exposición a romosozumab se redujo con el aumento del peso corporal; sin embargo, esta reducción produjo un impacto mínimo sobre el aumento de DMO en la columna vertebral lumbar, basado en el análisis de exposición-respuesta, y no es clínicamente significativa. Basándose en análisis farmacocinéticos poblacionales, la mediana prevista del ABC en estado estacionario para una paciente de 61 kg y una paciente de 114 kg es de 558  $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{ml}$  y 276  $\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{ml}$ , respectivamente después de una dosis mensual subcutánea de 210 mg de romosozumab.

### Etnia y sexo

No es necesario el ajuste de dosis por ninguna característica del paciente. Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, el sexo y el grupo étnico (etnia japonesa frente a otras etnias) no tuvieron ningún impacto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de romosozumab (cambio en la exposición < 20% en estado estacionario).

## **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos basados en estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico o estudios de seguridad ósea en animales.

En un estudio de carcinogenicidad, se administraron dosis de hasta 50 mg/kg/semana por vía subcutánea a ratas macho y hembra Sprague-Dawley, desde la semana 8 de edad hasta la semana 98. Estas dosis produjeron exposiciones sistémicas que fueron hasta 19 veces superiores a la exposición sistémica observada en seres humanos después de una dosis subcutánea mensual de 210 mg de romosozumab (según comparación del ABC). Romosozumab produjo un aumento en la masa ósea dependiente de la dosis con engrosamiento macroscópico del hueso en todas las dosis estudiadas. Romosozumab no tuvo ningún efecto sobre la mortalidad ni sobre la incidencia de tumores en las ratas macho o hembra.

No se observó ningún efecto asociado a romosozumab sobre el apareamiento, la fertilidad o los parámetros reproductores en machos (parámetros espermáticos o peso de los órganos) y no hubo efectos sobre el ciclo estral ni sobre ningún parámetro ovárico o uterino, en ratas macho y hembra, con exposiciones de aproximadamente 54 veces la exposición clínica.

Tras la administración de romosozumab a ratas durante el período de organogénesis, con exposición de alrededor de 30 veces la exposición clínica, se observaron malformaciones esqueléticas, incluyendo sindactilia y polidactilia con baja incidencia en 1 de cada 75 crías. No

## PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

hubo efectos adversos sobre el crecimiento y el desarrollo posnatal.

Se ha sugerido que la esclerostina desempeña un papel en la formación de los dedos; sin embargo, puesto que la formación de los dedos en humanos se produce en el primer trimestre cuando la transferencia de inmunoglobulinas a través de la placenta es escasa, el riesgo de un hallazgo similar en humanos es bajo (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento debe ser iniciado y supervisado por médicos especializados con experiencia en el tratamiento de la osteoporosis.

### Posología

La dosis recomendada es de 210 mg de romosozumab una vez al mes durante 12 meses (administrados como dos inyecciones de 105 mg cada una, por vía subcutánea).

Antes y durante el tratamiento, los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D adecuados (ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

Los pacientes que reciben tratamiento con EVENITY deben recibir el prospecto de información para el paciente y la tarjeta de alerta para el paciente.

Tras finalizar el tratamiento con romosozumab, se recomienda continuar con un tratamiento antirresortivo para prolongar el beneficio obtenido con romosozumab más allá de los 12 meses.

### Dosis olvidadas

Si olvida alguna dosis de romosozumab, esta debe administrarse lo antes posible. A partir de entonces, la siguiente dosis de romosozumab deberá administrarse transcurrido un mes de la última dosis.

### *Poblaciones especiales*

#### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada (ver también sección Propiedades farmacocinéticas).

#### *Insuficiencia renal*

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección Propiedades farmacocinéticas). La concentración de calcio sérico debe monitorearse en pacientes con insuficiencia renal grave o que se someten a diálisis (ver sección Advertencias y precauciones).

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha realizado ningún estudio clínico para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática (ver sección Propiedades farmacocinéticas).

#### *Población pediátrica*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de romosozumab en niños (edad < 18 años). No se dispone de datos.

### Modo de administración

Vía subcutánea.

La dosis recomendada es de 210 mg de romosozumab, administrada como 2 inyecciones subcutáneas en el abdomen, muslo o brazo. La segunda inyección debe administrarse inmediatamente después de la primera, pero en un sitio diferente de inyección.

La aplicación debe ser realizada por una persona formada en técnicas de inyección.

## PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

Para consultar las instrucciones sobre el manejo y descarte, ver sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección Composición Cualitativa y Cuantitativa. (ver sección Advertencias y precauciones)
- Hipocalcemia (ver sección Advertencias y precauciones)
- Antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular (ver sección Advertencias y precauciones)

### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

#### Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular

Durante los estudios aleatorizados y controlados se observó un aumento de los eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con romosozumab, en comparación con los grupos control (ver sección Reacciones adversas).

Romosozumab está contraindicado en pacientes que hayan sufrido infarto de miocardio o accidente cerebrovascular con anterioridad (ver sección Contraindicaciones).

A la hora de determinar el uso de romosozumab para un paciente determinado, se debe considerar el riesgo de fractura durante el siguiente año y el riesgo cardiovascular basado en los factores de riesgo (por ejemplo, enfermedad cardiovascular establecida, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, insuficiencia renal grave, edad). Romosozumab solo debe utilizarse si el médico y el paciente están de acuerdo en que el beneficio justifica el riesgo. Si un paciente sufre un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, se debe discontinuar el tratamiento con romosozumab.

#### Hipocalcemia

Se ha observado hipocalcemia transitoria en pacientes que reciben romosozumab.

La hipocalcemia se debe tratar antes de iniciar el tratamiento con romosozumab y se debe monitorear a los pacientes para comprobar si presentan signos y síntomas de hipocalcemia. Si algún paciente presenta supuestos síntomas de hipocalcemia durante el tratamiento (ver sección Reacciones adversas), debe determinarse su nivel de calcio. Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D adecuados (ver secciones Contraindicaciones y Reacciones adversas).

Los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o que se someten a diálisis presentan mayor riesgo de hipocalcemia. Los datos de seguridad para estos pacientes son limitados. Los niveles de calcio deben ser controlados en estos pacientes.

#### Hipersensibilidad

Se observaron reacciones de hipersensibilidad clínicamente significativas, incluyendo angioedema, eritema multiforme y urticaria, en el grupo tratado con romosozumab en los estudios clínicos. Si se produce una reacción alérgica anafiláctica u otra clínicamente significativa, se debe iniciar un tratamiento adecuado y se debe discontinuar el tratamiento con romosozumab (ver secciones Contraindicaciones y Reacciones adversas).

#### Osteonecrosis mandibular

Se ha notificado en raras ocasiones osteonecrosis mandibular (ONM), en pacientes que reciben romosozumab. A la hora de evaluar el riesgo de aparición de ONM en un paciente, deben tenerse en cuenta los factores de riesgo que se indican a continuación:

## PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

- potencia del medicamento que inhibe la resorción ósea (el riesgo aumenta con la potencia antirresortiva del compuesto) y la dosis acumulada de tratamiento contra la resorción ósea.
- cáncer, comorbilidades, como anemia, coagulopatía e infección, tabaquismo.
- tratamientos concomitantes: corticoesteroides, quimioterapia, inhibidores de la angiogénesis, radioterapia de cabeza y cuello.
- mala higiene bucal, enfermedad periodontal, mal encaje de la dentadura postiza, antecedentes de enfermedad dental, procedimientos dentales invasivos (como extracción dental).

Deberá insistirse a todos los pacientes que deben mantener una buena higiene bucal, someterse a revisiones dentales habituales y notificar de inmediato cualquier síntoma bucal, como movilidad dental, dolor o hinchazón, falta de cicatrización de úlceras o supuración durante el tratamiento con romosozumab.

Los pacientes que se sospeche tienen ONM o que la desarrollen durante el tratamiento con romosozumab deberán recibir la atención de un odontólogo o un cirujano bucal con experiencia en ONM. Deberá considerarse discontinuar el tratamiento con romosozumab hasta que desaparezca el trastorno y disminuyan, en la medida de lo posible, los factores de riesgo.

### Fracturas femorales atípicas

Se ha notificado en raras ocasiones fracturas atípicas de la diáfisis del fémur por traumatismo leve o de baja energía, que puede ocurrir de forma espontánea, en pacientes que reciben romosozumab. Deberá sospecharse que todo paciente que presente algún dolor nuevo o poco habitual en el muslo, cadera o ingle, sufre una fractura atípica y se le deberá evaluar para descartar una fractura de fémur incompleta. En los pacientes que presenten una fractura de fémur atípica también deberán evaluarse los síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. Basándose en la evaluación individual del riesgo-beneficio, deberá considerarse la interrupción del tratamiento con romosozumab.

### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por unidad de dosis, es decir, puede considerarse esencialmente exento de sodio.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción con romosozumab. No se prevé ninguna interacción de tipo farmacocinético con romosozumab.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

Romosozumab no está indicado en mujeres en edad fértil o en mujeres embarazadas. No hay datos sobre el uso de romosozumab en mujeres embarazadas. Se han observado malformaciones en el esqueleto (incluyendo sindactilia y polidactilia) con baja incidencia en un único estudio con romosozumab en ratas (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad). El riesgo de malformación en el desarrollo de los dedos en el feto humano es bajo tras la exposición a romosozumab, debido a que la formación de los dedos se produce en el primer trimestre en humanos, período durante el cual la transferencia de inmunoglobulinas a través de la placenta es limitada.

#### Lactancia

Romosozumab no está indicado en mujeres en período de lactancia.

No hay datos disponibles sobre la excreción de romosozumab en la leche humana. Se sabe que las IgG humanas se excretan en la leche materna durante los primeros días después del parto y que disminuyen a bajas concentraciones poco después; por consiguiente, no se puede excluir un riesgo para el lactante durante este breve período.

## PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

### Fertilidad

No hay datos disponibles sobre el efecto de romosozumab sobre la fertilidad de seres humanos. Los estudios en animales, en ratas macho y hembra, no mostraron ningún efecto sobre los criterios de valoración de la fertilidad (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de romosozumab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes fueron nasofaringitis (13,6%) y artralgia (12,4%). Se observaron reacciones de hipersensibilidad en el 6,7% de los pacientes que recibieron tratamiento con romosozumab. Se notificó hipocalcemia con poca frecuencia (0,4% de las pacientes que recibieron tratamiento con romosozumab). En estudios aleatorizados y controlados se ha observado un aumento de los eventos cardiovasculares graves (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en pacientes tratados con romosozumab en comparación con los grupos control (ver sección Advertencias y Precauciones y la información a continuación).

### Listado tabulado de las reacciones adversas

Para la clasificación de las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes (de  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes (de  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras (de  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) y muy raras ( $< 1/10.000$ ). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad, dentro de cada intervalo de frecuencia y sistema de clasificación de órganos.

<b>Clasificación de órganos del sistema MedDRA</b>	<b>Reacción adversa</b>	<b>Categoría de frecuencia</b>
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Nasofaringitis Sinusitis	Muy frecuente Frecuente
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	Hipersensibilidad <sup>a</sup> Erupción cutánea Dermatitis Urticaria Angioedema Eritema multiforme	Frecuente Frecuente Frecuente Poco frecuente Rara Rara
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipocalcemia <sup>b</sup>	Poco frecuente
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Cefalea Accidente cerebrovascular <sup>c</sup>	Frecuente Poco frecuente
<i>Trastornos oculares</i>	Cataratas	Poco frecuente
<i>Trastornos cardíacos</i>	Infarto de miocardio <sup>c</sup>	Poco frecuente
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Artralgia Dolor cervical Espasmos musculares	Muy frecuente Frecuente Frecuente
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Reacciones en el sitio de inyección <sup>d</sup>	Frecuente

<sup>a</sup> Ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones.

<sup>b</sup> Definido como calcio sérico corregido por albúmina, inferior al límite inferior del rango normal. Ver secciones Contraindicaciones y Advertencias y precauciones.

## PROSPECTO PARA PRESCRIBIR

<sup>c</sup> Ver sección “Infarto de miocardio y accidente cerebrovascular” más adelante.

<sup>d</sup> Las reacciones en el sitio de inyección más frecuentes fueron dolor y eritema.

### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

#### Inmunogenicidad

La incidencia de anticuerpos anti-romosozumab, en mujeres posmenopáusicas que recibieron una dosis mensual de romosozumab, fue del 18,6% (1162 de 6244) para anticuerpos de unión y 0,9% (58 de 6244) para anticuerpos neutralizantes. La aparición más temprana de anticuerpos anti-romosozumab fue a los 3 meses tras la administración de la primera dosis. En su mayoría, la aparición de estos de anticuerpos fue transitoria.

La presencia de anticuerpos de unión anti-romosozumab redujo la exposición a romosozumab hasta en un 25%. La presencia de anticuerpos anti-romosozumab no tuvo ningún impacto sobre su eficacia. Los datos limitados de seguridad muestran que la incidencia de reacciones en el sitio de inyección fue numéricamente superior en mujeres con anticuerpos neutralizantes.

#### Infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y mortalidad

Durante la fase de 12 meses de tratamiento doble ciego con romosozumab, en el estudio con control activo para el tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas, 16 mujeres (0,8%) sufrieron infarto de miocardio en el grupo tratado con romosozumab frente a 5 mujeres (0,2%) en el grupo con alendronato y 13 mujeres (0,6%) sufrieron accidente cerebrovascular en el grupo con romosozumab frente a 7 mujeres (0,3%) en el grupo con alendronato. Estos eventos se produjeron en pacientes con y sin antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Se produjo la muerte por causas cardiovasculares en 17 mujeres (0,8%) del grupo tratado con romosozumab y en 12 (0,6%) mujeres del grupo con alendronato. El número de mujeres con complicaciones cardíacas graves (complicaciones cardíacas graves = muerte por causas cardiovasculares confirmadas, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular) fue 41 (2,0%) en el grupo tratado con romosozumab y 22 (1,1%) en el grupo con alendronato, lo que resulta en un cociente de riesgos instantáneos de 1,87 (IC del 95% [1,11; 3,14]) para romosozumab en comparación con alendronato. Se produjo la muerte, teniendo en cuenta todas las causas, en 30 mujeres (1,5%) del grupo tratado con romosozumab y en 22 (1,1%) mujeres del grupo con alendronato.

Durante la fase de 12 meses de tratamiento doble ciego con romosozumab, en el estudio controlado con placebo para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (incluidas mujeres con osteoporosis grave y menos grave), no hubo ninguna diferencia en el número de mujeres con complicaciones cardíacas graves confirmadas: 30 (0,8%) en el grupo tratado con romosozumab y 29 (0,8%) en el grupo placebo. Se produjo la muerte, teniendo en cuenta todas las causas, en 29 mujeres (0,8%) del grupo tratado con romosozumab y en 24 (0,7%) mujeres del grupo placebo.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación riesgo-beneficio del medicamento.

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación en el sitio web de ANMAT: <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos> o por vía telefónica llamando a “ANMAT Responde” al 0800 333 1234.

## **SOBREDOSIS**

No hay experiencia de casos de sobredosis en los estudios clínicos. No existe ningún antídoto conocido contra romosozumab ni ningún tratamiento específico para la sobredosis. En caso de

## **PROSPECTO PARA PRESCRIBIR**

sobredosis, se recomienda un seguimiento exhaustivo de los pacientes y brindar tratamiento adecuado.

En caso de sobredosis, diríjase al hospital más cercano o comuníquese con los siguientes centros de toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777;

Hospital Fernández: (011) 4801-7767;

alternativamente, otros centros de toxicología.

## **INCOMPATIBILIDADES**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros productos.

## **CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar en la heladera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Mantener la jeringa prellenada en el envase original para protegerla de la acción de la luz.

Una vez fuera de la heladera para su uso, EVENITY no debe volver a la heladera sino que puede mantenerse a temperatura ambiente (hasta 25°C) durante 30 días en el envase original. Si no se usa dentro de este período, el producto debe descartarse.

## **PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES**

Antes de su administración, deberá inspeccionar visualmente la solución para detectar partículas y cambio de color. EVENITY no deberá utilizarse si la solución ha cambiado de color, está turbia o contiene partículas.

Antes de la administración por vía subcutánea, permita que romosozumab repose a temperatura ambiente durante al menos 30 minutos antes de la inyección. Esto contribuirá a que la inyección sea más cómoda. No calentar de ninguna otra manera.

No agitar.

El medicamento no utilizado y todos los materiales que hayan estado en contacto con él deben descartarse de acuerdo con la normativa local.

## **PRESENTACIÓN**

La solución es clara a opalescente, y de incolora a amarillenta.

La jeringa prellenada de un solo uso contiene 1,17 ml de solución. La jeringa está hecha de polímero plástico de ciclo olefina, y está compuesta por un pistón de clorobutilo y una aguja de acero inoxidable con capuchón elastomérico (caucho sintético).

Cada envase contiene 2 jeringas prellenadas.

**Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.**

**PROSPECTO PARA PRESCRIBIR**

**MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 59.340

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Importado y distribuido por:  
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.  
Domingo de Acassuso 3780/90  
(1636) Olivos, Vicente López,  
Buenos Aires, Argentina

Elaborado por:  
Patheon Italia S.p.A.  
Viale Gian Battista Stucchi 110  
Monza, 20900, Italia

Acondicionamiento secundario por:  
Amgen Manufacturing Limited  
State Road 31, Km 24,6  
Juncos, Puerto Rico 00777, Estados Unidos.

Fecha de la última revisión: Noviembre 2020 (DI-2020-8610-APN-ANMAT#MS)