**ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**

**Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar EVENITY con seguridad y eficacia. Consulte la información para prescribir completa de EVENITY.**

**EVENITY® (romosozumab-aqqg) inyección, para uso subcutáneo**
**Aprobación inicial en EE. UU.: 2019**

**ADVERTENCIA: POSIBLE RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y MUERTE POR CAUSAS CARDIOVASCULARES**

***Consulte la información para prescribir completa para ver todas las advertencias en el envase.***

- **EVENITY puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por causas cardiovasculares. (5.1)**
- **No se debe iniciar el tratamiento con EVENITY en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el último año. Considere si los beneficios superan los riesgos en pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares. (5.1)**
- **Si una paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, se debe interrumpir la administración de EVENITY. (5.1)**

**----------CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES----------**

Dosis y Administración (2.3) 4/2024

**----------INDICACIONES Y USO----------**

EVENITY es un inhibidor de la esclerostina indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, definido como la presencia de antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo para fractura; o para pacientes con una respuesta inadecuada o que son intolerantes a otros tratamientos disponibles contra la osteoporosis. (1)

Limitaciones de Uso: La duración limitada de uso es de 12 dosis mensuales. Si se justifica continuar el tratamiento contra la osteoporosis, se debe considerar seguir con un tratamiento antirresortivo. (1.2)

**----------DOSIS Y ADMINISTRACIÓN----------**

- Se necesitan dos inyecciones subcutáneas individuales para administrar la dosis total de 210 mg. Administre dos inyecciones, una después de la otra. (2.1)
- Un profesional de la salud debe administrarlo. (2.1)
- Administre 210 mg por vía subcutánea una vez al mes, para un total de 12 dosis, en el abdomen, el muslo o en la parte superior del brazo. (2.2)
- Proporcione un suplemento adecuado de calcio y vitamina D durante el tratamiento. (2.2)

**----------FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES----------**

Inyección: Solución de 105 mg/1.17 mL en una jeringa prellenada de uso único. Para obtener una dosis completa de EVENITY se necesitan dos jeringas prellenadas de uso único. (3)

**----------CONTRAINDICACIONES----------**

- Hipocalcemia (4)
- Hipersensibilidad conocida a EVENITY (4)

**----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------**

- Eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE, por sus siglas en inglés): Monitoree los síntomas de IM y accidente cerebrovascular y solicite atención médica inmediata en caso de ocurran dichos síntomas. (5.1)
- Hipersensibilidad: Reacciones de hipersensibilidad, incluidas angioedema, eritema multiforme, dermatitis, erupción cutánea y urticaria. Suspenda EVENITY si ocurre una reacción alérgica clínicamente significativa. (5.2)
- Hipocalcemia: Proporcione un suplemento adecuado de calcio y vitamina D durante el tratamiento con EVENITY. (5.3)
- Osteonecrosis Mandibular: Monitoree los síntomas. Considere la interrupción del tratamiento con base en la evaluación de beneficio-riesgo. (5.4)
- Fractura Femoral Atípica: Evalúe el dolor inusual o de reciente aparición de los muslos, la cadera o las ingles para descartar una fractura de fémur incompleta. (5.5)

**----------REACCIONES ADVERSAS----------**

Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5%) que se han informado con EVENITY en ensayos clínicos fueron artralgia y dolor de cabeza. (6.1)

**Para informar de la SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Amgen Inc. al 1-800-77-AMGEN (1-800-772-6436) o con la FDA al 1-800-FDA-1088, o visite www.fda.gov/medwatch.**

**----------USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS----------**

Insuficiencia Renal: Los pacientes con insuficiencia renal grave o que reciben tratamiento de diálisis tienen mayor riesgo de presentar hipocalcemia. Monitoree el calcio sérico y proporcione suplementos de calcio y vitamina D. (5.3, 8.7)

**Consulte la sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE.**

**Fecha de modificación: 10/2024**

---

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: CONTENIDO***


**ADVERTENCIA: POSIBLE RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y MUERTE POR CAUSAS CARDIOVASCULARES**
**1 INDICACIONES Y USO**
1.1 Tratamiento de Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis y Alto Riesgo de Fractura
1.2 Limitaciones de Uso
**2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**
2.1 Instrucciones Importantes de Dosis y Administración
2.2 Dosis Recomendada
2.3 Instrucciones de Preparación y Administración
**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**
**4 CONTRAINDICACIONES**
**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
5.1 Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (MACE)
5.2 Reacciones de Hipersensibilidad
5.3 Hipocalcemia
5.4 Osteonecrosis Mandibular
5.5 Fracturas Femorales Subtrocantéreas y Diafisarias Atípicas
**6 REACCIONES ADVERSAS**
6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos
6.2 Inmunogenicidad
**8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso Pediátrico
8.5 Uso Geriátrico
8.7 Insuficiencia Renal
**11 DESCRIPCIÓN**
**12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
12.1 Mecanismo de Acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
**13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad
13.2 Toxicología y Farmacología Animal
**14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

14.1 Tratamiento de la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas
**16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
16.1 Suministro
16.2 Almacenamiento y Manipulación
**17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa no se muestran.

**INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA**

**ADVERTENCIA: POSIBLE RIESGO DE INFARTO DE MIOCARDIO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR Y MUERTE POR CAUSAS CARDIOVASCULARES**

- **EVENITY puede aumentar el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte por causas cardiovasculares *[consulte Advertencias y Precauciones (5.1)]*. No se debe iniciar el tratamiento con EVENITY en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el último año. Considere si los beneficios superan los riesgos en pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares. Si una paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, se debe interrumpir la administración de EVENITY.**

## 1 INDICACIONES Y USO

### 1.1 Tratamiento de Mujeres Posmenopáusicas con Osteoporosis y Alto Riesgo de Fractura

EVENITY está indicado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas, definido como la presencia de antecedentes de fractura osteoporótica o múltiples factores de riesgo para fractura; o para pacientes con una respuesta inadecuada o que son intolerantes a otros tratamientos disponibles contra la osteoporosis.

### 1.2 Limitaciones de Uso

El efecto anabólico de EVENITY decae después de las 12 dosis mensuales de tratamiento. Por lo tanto, el uso de EVENITY se debe limitar a 12 dosis mensuales. Si se justifica continuar el tratamiento contra la osteoporosis, se debe considerar seguir con un tratamiento antirresortivo *[consulte Dosis y Administración (2.2) y Estudios Clínicos (14.1)]*.

## 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1 Instrucciones Importantes de Dosis y Administración

- Se necesitan dos jeringas individuales (y dos inyecciones subcutáneas individuales) para administrar la dosis completa de 210 mg de EVENITY. Inyecte dos jeringas prellenadas de 105 mg/1.17 mL, una después de la otra.

- Un profesional de la salud debe administrar EVENITY.

### 2.2 Dosis Recomendada

- La dosis recomendada de EVENITY es de 210 mg, administrada por vía subcutánea en el abdomen, el muslo o la parte superior del brazo. Administre EVENITY una vez al mes.

- La duración del tratamiento con EVENITY es de 12 dosis mensuales.

- Las pacientes deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D durante el tratamiento con EVENITY *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3) y Estudios Clínicos (14.1)]*.

- Si se omite una dosis de EVENITY, adminístrela tan pronto como sea posible programarla. A partir de entonces, EVENITY se puede programar cada mes desde la fecha de la última dosis.

## 2.3 Instrucciones de Preparación y Administración

**Paso 1: Antes de la Administración:**

- Saque dos jeringas del envase.

- Inspeccione visualmente EVENITY antes de la administración para detectar partículas y cambios en la coloración. EVENITY es una solución de transparente a opalescente, de incolora a amarillo claro. No utilice si la solución está turbia, presenta cambios de color o contiene partículas.

- No utilice la jeringa si:
  - una pieza está rota o agrietada;
  - falta la tapa gris de la aguja o no está colocada firmemente;
  - ya pasó la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta;
  - se ha caído en una superficie dura.

- Para retirar la jeringa prellenada de la bandeja, siempre sosténgala por su cilindro. Consulte la Figura A.
  - No sujete la jeringa por el émbolo.
  - No sujete la jeringa por la tapa gris de la aguja.
  - No retire la tapa gris de la aguja hasta que esté listo para aplicar la inyección.

- Permita que EVENITY se mantenga a temperatura ambiente por lo menos 30 minutos antes de que se inyecte. No caliente de ninguna otra manera *[consulte Suministro/Almacenamiento y Manipulación (16)]*.

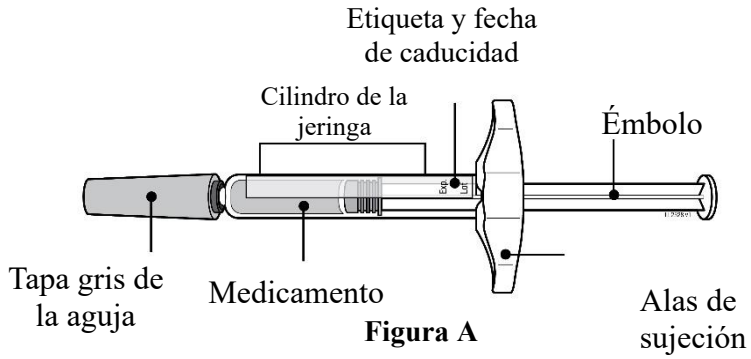


**Figura A**

**Paso 2: Seleccione el Lugar de Inyección y Prepare la Jeringa**
Prepare y limpie dos lugares para aplicar la inyección, uno para cada una de las dos inyecciones. Consulte la Figura B.

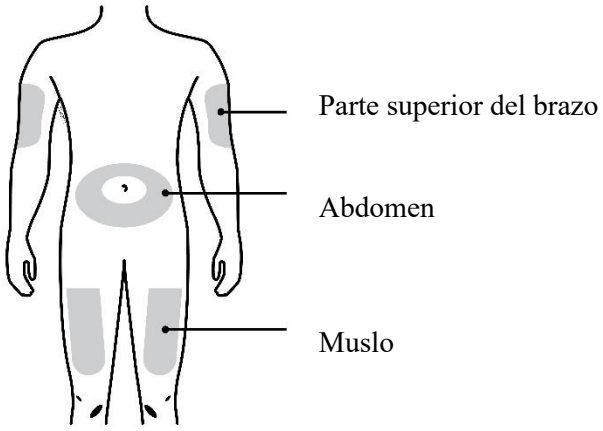


**Figura B**

Los lugares recomendados para la inyección subcutánea incluyen:
- El muslo
- El abdomen, a excepción de un área de cinco centímetros alrededor del ombligo
- El área exterior de la parte superior del brazo

Limpie los lugares de inyección con toallitas impregnadas de alcohol. Deje que la piel se seque.
- Elija un lugar diferente cada vez que aplique una inyección. Si desea utilizar el mismo lugar de inyección, asegúrese de que no sea exactamente el mismo lugar que se utilizó para una inyección previa.
- No inyecte en áreas donde la piel esté sensible, amoratada, enrojecida o dura. Evite inyectar en áreas con cicatrices o estrías.

Elija la primera jeringa. Cuando tenga todo listo para administrar la inyección, retire la tapa gris de la aguja jalando en línea recta y manteniéndola lejos de su cuerpo. Consulte la Figura C.

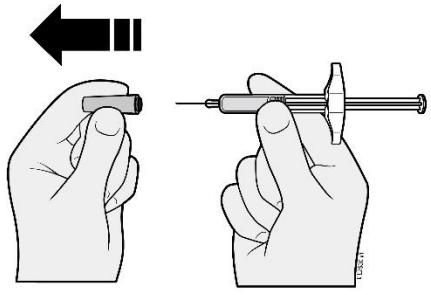

**Figura C**

- No vuelva a colocar la tapa gris de la aguja en la jeringa.
- No deje pasar más de 5 minutos desde que se retira la tapa; esto podría secar la solución.
- La jeringa prellenada puede contener burbujas de aire. No intente expulsar las burbujas de aire, ya que es normal que aparezcan.

**Paso 3: Administre la inyección de EVENITY**
Inserte la aguja e inyecte todo el líquido por vía subcutánea. No administre en tejido muscular ni vasos sanguíneos. Consulte la Figura D.

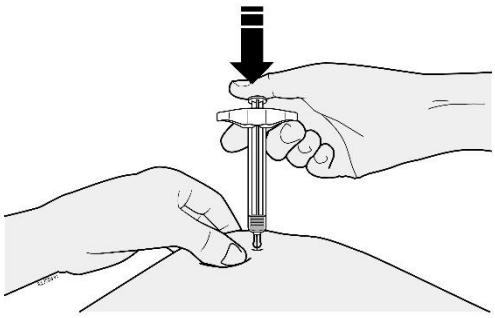

**Figura D**

Cuando haya finalizado, retire suavemente la jeringa de la piel.

**Paso 4: Deseche la Jeringa y la Tapa de la Aguja**

Deseche la jeringa y la tapa de la aguja inmediatamente en el contenedor de objetos cortopunzantes más cercano.

**Importante: Repita todos los pasos con la segunda jeringa para inyectar la dosis completa.**

## 3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección: Solución de 105 mg/1.17 mL de transparente a opalescente, de incolora a amarillo claro en una jeringa prellenada de uso único.

Para obtener una dosis completa de EVENITY se necesitan dos jeringas prellenadas de uso único.

## 4 CONTRAINDICACIONES

EVENITY está contraindicada en pacientes que presentan:
- Hipocalcemia. Se debe corregir la hipocalcemia preexistente antes de iniciar el tratamiento con EVENITY *[consulte Advertencias y Precauciones (5.3), Reacciones Adversas (6.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.7)]*.
- Antecedentes de hipersensibilidad sistémica al romosozumab o a algún componente de la formulación del producto. Las reacciones han incluido angioedema, eritema multiforme y urticaria *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (MACE)

En un ensayo controlado y aleatorizado en mujeres posmenopáusicas, hubo una tasa más alta de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE), un criterio de valoración compuesto de muerte por causas

cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal, en las pacientes tratadas con EVENITY, en comparación con las pacientes tratadas con alendronato *[consulte Advertencias en el Envase y Reacciones Adversas (6.1)]*.

No se debe iniciar el tratamiento con EVENITY en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en el último año. Considere si los beneficios superan los riesgos en pacientes con otros factores de riesgo cardiovasculares. Monitoree los signos y síntomas de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular e indique a las pacientes que soliciten atención médica inmediata en caso de que ocurran dichos síntomas. Si una paciente experimenta un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular durante el tratamiento, se debe interrumpir la administración de EVENITY.

### 5.2 Reacciones de Hipersensibilidad

En pacientes que han recibido tratamiento con EVENITY, han ocurrido reacciones de hipersensibilidad, incluidas angioedema, eritema multiforme, dermatitis, erupción cutánea y urticaria. Si ocurre una reacción alérgica anafiláctica u otra reacción alérgica clínicamente significativa, inicie el tratamiento adecuado e interrumpa la administración de EVENITY *[consulte Contraindicaciones (4) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

### 5.3 Hipocalcemia

Ha ocurrido hipocalcemia en pacientes que recibían EVENITY. Corrija la hipocalcemia antes de iniciar el tratamiento con EVENITY *[consulte Contraindicaciones (4), Reacciones Adversas (6.1) y Uso en Poblaciones Específicas (8.7)]*.
Monitoree a las pacientes para detectar signos y síntomas de hipocalcemia. Las pacientes deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D durante el tratamiento con EVENITY *[consulte Dosis y Administración (2.2) y Estudios Clínicos (14.1)]*.

Las pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 a 29 mL/min/1.73 $m^2$) o que reciben diálisis están en mayor riesgo de presentar hipocalcemia. Monitoree el calcio sérico y proporcione un suplemento adecuado de calcio y vitamina D a las pacientes que tengan insuficiencia renal grave o que reciban diálisis. Explique a las pacientes con insuficiencia renal grave, incluidas aquellas que reciban diálisis, los síntomas de la hipocalcemia y la importancia de mantener los niveles de calcio con suplementos adecuados de calcio y vitamina D.

### 5.4 Osteonecrosis Mandibular

La osteonecrosis mandibular (ONM), que puede ocurrir espontáneamente, se asocia por lo general con la extracción dental y/o la infección local con retraso en la cicatrización y se ha informado en pacientes que recibían EVENITY. El médico que prescribe debe realizar un examen bucal de rutina antes de iniciar el tratamiento con EVENITY. La administración simultánea de medicamentos asociados con la ONM (quimioterapia, bifosfonatos, denosumab, inhibidores de la angiogénesis y corticoesteroides) puede aumentar el riesgo de desarrollar ONM. Otros factores de riesgo de ONM son cáncer, radioterapia, higiene bucal deficiente, enfermedades o infecciones dentales preexistentes, anemia y coagulopatía *[consulte Reacciones Adversas (6.1)]*.

En el caso de las pacientes que requieran procedimientos dentales invasivos, el criterio clínico del médico tratante y/o del cirujano bucal debe guiar el plan de tratamiento de cada paciente, con base en la evaluación de beneficio-riesgo. Las pacientes con sospecha de tener ONM o que la han desarrollado durante el tratamiento con EVENITY deben recibir atención de un odontólogo o cirujano bucal. En estas

pacientes, la cirugía dental para tratar la ONM podría exacerbar la afección. Se debe considerar interrumpir la administración de EVENITY con base en una evaluación de beneficio-riesgo.

### 5.5 Fracturas Femorales Subtrocantéreas y Diafisarias Atípicas

Se han informado fracturas atípicas de baja energía o por traumatismo de bajo impacto de la diáfisis femoral en pacientes que recibían EVENITY *[consulte Reacciones Adversas (6.1)]*. Estas fracturas pueden ocurrir en cualquier parte de la diáfisis femoral desde justo debajo del trocánter menor hasta sobre la prominencia supracondílea y su orientación es transversal u oblicua corta sin evidencia de conminución. No se ha establecido la causalidad de estas fracturas, ya que también ocurren en pacientes osteoporóticos que no han recibido tratamiento.

Las fracturas femorales atípicas ocurren con mayor frecuencia con un traumatismo mínimo o incluso sin traumatismo alguno del área afectada. Estas pueden ser bilaterales y muchos pacientes informan dolor prodrómico en el área afectada, usualmente con dolor sordo en el muslo, semanas a meses antes de que ocurra la fractura completa.

Durante el tratamiento con EVENITY, se debe indicar a las pacientes que informen cualquier dolor nuevo o inusual que se presente en los muslos, la cadera o las ingles. Se debe sospechar de fractura atípica y evaluar para descartar una fractura incompleta del fémur en todo paciente que presente dolor en los muslos o las ingles. Si una paciente presenta una fractura atípica del fémur también se debe evaluar para detectar síntomas y signos de fractura en la extremidad contralateral. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con EVENITY con base en una evaluación de beneficio-riesgo *[consulte Estudios Clínicos (14)]*.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan en detalle en otras secciones de este prospecto:

- Eventos cardiovasculares adversos mayores *[consulte Advertencias en el Envase y Advertencias y Precauciones (5.1)]*
- Hipersensibilidad *[consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.2)]*
- Hipocalcemia *[consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.3)]*
- Osteonecrosis Mandibular *[consulte Advertencias y Precauciones (5.4)]*
- Fracturas Femorales Subtrocantéreas y Diafisarias Atípicas *[consulte Advertencias y Precauciones (5.5)]*

### 6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones que varían considerablemente, las tasas de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de EVENITY para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica se evaluó en un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico (Estudio 1, NCT01575834) de 7180 mujeres posmenopáusicas de entre 55 y 90 años (edad media de 71 años). Un total de 3581 y 3576 mujeres recibieron al menos una dosis de EVENITY y placebo, respectivamente, administradas una vez al mes durante el período doble ciego de 12 meses. Las mujeres recibieron al menos 500 mg de calcio

y 600 unidades internacionales de vitamina D diariamente, y el 77% recibió una dosis de carga de 50 000 unidades internacionales a 60 000 unidades internacionales de vitamina D en la semana siguiente a la aleatorización (si las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D eran de 40 ng/mL o menos).

La seguridad de EVENITY para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en pacientes con alto riesgo de fractura se evaluó en un estudio controlado con alendronato, doble ciego, aleatorizado y multicéntrico (Estudio 2, NCT01631214) de 4093 mujeres posmenopáusicas de entre 55 y 90 años (edad media de 74 años). Un total de 2040 y 2014 mujeres recibieron al menos una dosis de EVENITY y alendronato, respectivamente, durante el período del estudio doble ciego de 12 meses. Las mujeres recibieron al menos 500 mg de calcio y 600 unidades internacionales de vitamina D diariamente, y el 74% recibió una dosis de carga de 50 000 unidades internacionales a 60 000 unidades internacionales de vitamina D en la semana siguiente a la aleatorización (si las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D eran de 40 ng/mL o menos).

En el Estudio 1, durante el período de tratamiento doble ciego de 12 meses, la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue de un 0.7% (24/3576) en el grupo con placebo y de un 0.8% (29/3581) en el grupo con EVENITY. La incidencia de eventos adversos graves no mortales fue de un 8.3% en el grupo con placebo y de un 9.1% en el grupo con EVENITY. El porcentaje de pacientes que se retiró del estudio a causa de eventos adversos fue de un 1.1% en el grupo con placebo y de un 1.1% en el grupo con EVENITY. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con EVENITY (con una incidencia mayor que o igual a un 5% y con mayor incidencia que el placebo) fueron artralgia y dolor de cabeza. La reacción adversa más frecuente que dio lugar a la interrupción de la administración de EVENITY fue artralgia (6 sujetos [0.2%] en el grupo con placebo y 5 sujetos [0.1%] en el grupo con EVENITY).

En el Estudio 2, durante el período de tratamiento doble ciego de 12 meses, la incidencia de mortalidad por cualquier causa fue de un 1.1% (22/2014) en el grupo con alendronato y de un 1.5% (30/2040) en el grupo con EVENITY. La incidencia de los eventos adversos graves no mortales fue de un 13.3% en el grupo con alendronato y de un 11.9% en el grupo con EVENITY. El porcentaje de pacientes que se retiró del estudio a causa de eventos adversos fue de un 1.2% en el grupo con alendronato y de un 1.2% en el grupo con EVENITY. Las reacciones adversas más frecuentes informadas con EVENITY (con una incidencia mayor que o igual a un 5%) fueron artralgia y dolor de cabeza.

En la Tabla 1, se muestran las reacciones adversas más frecuentes que ocurrieron en un porcentaje mayor que o igual a un 2% de las mujeres tratadas con EVENITY en al menos un estudio.

**Tabla 1 Reacciones Adversas que Ocurrieron en ≥ 2% de las Mujeres Tratadas con EVENITY en al Menos Un Estudio (Estudios 1 y 2)**

| | **Estudio 1** | | **Estudio 2** | |
|---|---|---|---|---|
| **Término Preferido** | **Placebo (N = 3576) n (%)** | **EVENITY (N = 3581) n (%)** | **Alendronato (N = 2014) n (%)** | **EVENITY (N = 2040) n (%)** |
| Artralgia | 434 (12.1) | 468 (13.1) | 194 (9.6) | 166 (8.1) |
| Dolor de cabeza | 208 (5.8) | 235 (6.6) | 110 (5.5) | 106 (5.2) |
| Espasmos musculares | 140 (3.9) | 163 (4.6) | 81 (4.0) | 70 (3.4) |
| Edema periférico | 67 (1.9) | 86 (2.4) | 38 (1.9) | 34 (1.7) |
| Astenia | 79 (2.2) | 84 (2.3) | 53 (2.6) | 50 (2.5) |
| Dolor de cuello | 54 (1.5) | 80 (2.2) | 42 (2.1) | 34 (1.7) |
| Insomnio | 68 (1.9) | 72 (2.0) | 36 (1.8) | 34 (1.7) |
| Parestesia | 62 (1.7) | 72 (2.0) | 34 (1.7) | 29 (1.4) |

Las reacciones adversas que se describen a continuación corresponden al período de tratamiento de 12 meses del Estudio 1 (controlado con placebo) y del Estudio 2 (controlado con alendronato).

*Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores (MACE)*
Durante el período de tratamiento doble ciego de 12 meses del ensayo controlado con placebo (Estudio 1), el infarto de miocardio ocurrió en 9 (0.3%) mujeres en el grupo con EVENITY y en 8 (0.2%) mujeres en el grupo con placebo; el accidente cerebrovascular ocurrió en 8 (0.2%) mujeres en el grupo con EVENITY y en 10 (0.3%) mujeres en el grupo con placebo. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La muerte por causas cardiovasculares ocurrió en 17 (0.5%) mujeres en el grupo con EVENITY y en 15 (0.4%) mujeres en el grupo con placebo. La cantidad de mujeres con MACE positivamente adjudicados fue de 30 (0.8%) en el grupo con EVENITY y de 29 (0.8%) en el grupo con placebo, lo que produjo un cociente de riesgos instantáneos de 1.03 (intervalo de confianza del 95% [0.62; 1.72]) para EVENITY, en comparación con el placebo.

Durante el período de tratamiento doble ciego de 12 meses del ensayo con control activo (Estudio 2), el infarto de miocardio ocurrió en 16 (0.8%) mujeres en el grupo con EVENITY y en 5 (0.2%) mujeres en el grupo con alendronato; el accidente cerebrovascular ocurrió en 13 (0.6%) mujeres en el grupo con EVENITY y en 7 (0.3%) mujeres en el grupo con alendronato. Estos eventos ocurrieron en pacientes con y sin antecedentes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. La muerte por causas cardiovasculares ocurrió en 17 (0.8%) mujeres en el grupo con EVENITY y en 12 (0.6%) mujeres en el grupo con alendronato. La cantidad de mujeres con MACE positivamente adjudicados fue de 41 (2.0%) en el grupo con EVENITY y de 22 (1.1%) en el grupo con alendronato, lo que produjo un cociente de riesgos instantáneos de 1.87 (intervalo de confianza del 95% [1.11; 3.14]) para EVENITY, en comparación con el alendronato *[consulte Advertencias en el Envase y Advertencias y Precauciones (5.1)]*.

*Reacciones de Hipersensibilidad*
Entre ambos ensayos, se informaron reacciones de hipersensibilidad en 364 (6.5%) mujeres en el grupo con EVENITY y en 365 (6.5%) mujeres en el grupo de control. Las reacciones informadas incluyeron angioedema (3 [< 0.1%] mujeres en el grupo con EVENITY frente a 3 [< 0.1%] mujeres en el grupo de control); eritema multiforme (1 [< 0.1%] mujer en el grupo con EVENITY frente a ninguna mujer en el grupo de control); dermatitis (32 [0.6%] mujeres en el grupo con EVENITY frente a 42 [0.8%] mujeres en el grupo de control); erupción cutánea (60 [1.1%] mujeres en el grupo con EVENITY frente a 53 [0.9%] mujeres en el grupo de control); y urticaria (23 [0.4%] mujeres en el grupo con EVENITY frente a 27 [0.5%] mujeres en el grupo de control). Aunque el angioedema, la dermatitis y la urticaria no se informaron con una incidencia mayor en el grupo con EVENITY que en el grupo de control; hubo casos de angioedema, dermatitis y urticaria en los que se determinó que existía una relación con el uso de EVENITY *[consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.2)]*.

*Hipocalcemia*
Entre ambos ensayos, los eventos adversos de hipocalcemia ocurrieron en 2 mujeres tratadas con EVENITY y en 1 mujer en el grupo de control. Se informaron disminuciones del calcio sérico ajustado en función de la albúmina hasta valores por debajo del límite inferior del intervalo de referencia (8.3 mg/dL) en 14 (0.2%) mujeres en el grupo con EVENITY y en 10 (0.2%) mujeres en el grupo de control. Ninguna paciente que recibía EVENITY presentó niveles de calcio sérico inferiores a 7.5 mg/dL. En pacientes con función renal normal, el nivel más bajo de calcio sérico ajustado en función de la albúmina ocurrió 1 mes después de la dosis de EVENITY *[consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.3)]*.

*Reacciones en el Lugar de la Inyección*
Entre ambos ensayos, ocurrieron reacciones en el lugar de la inyección en 278 (4.9%) mujeres en el grupo con EVENITY y en 157 (2.8%) mujeres en el grupo de control. Las reacciones más frecuentes en el lugar de la inyección fueron dolor (94 [1.7%] mujeres en el grupo con EVENITY; 70 [1.3%] mujeres en el grupo de control) y eritema (80 [1.4%] mujeres en el grupo con EVENITY y 14 [0.3%] mujeres en el grupo de control). Las reacciones en el lugar de inyección provocaron la interrupción del tratamiento en 7 (0.1%) pacientes tratadas con EVENITY y en 3 (< 0.1%) pacientes en el grupo de control.

*Osteonecrosis Mandibular*
Entre ambos ensayos, la osteonecrosis mandibular ocurrió en una paciente durante el tratamiento con EVENITY *[consulte Advertencias y Precauciones (5.4)]*.

*Fracturas Subtrocantéreas y Diafisarias Atípicas*
Entre ambos ensayos, la fractura femoral atípica ocurrió en una paciente durante el tratamiento con EVENITY *[consulte Advertencias y Precauciones (5.5)]*.

### 6.2 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende altamente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia observada de anticuerpos positivos en un ensayo (incluidos los anticuerpos neutralizantes) puede estar influenciada por varios factores, como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la extracción de las muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios que se describen a continuación, con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o con otros productos de romosozumab, puede ser engañosa.

La inmunogenicidad de EVENITY se evaluó mediante un inmunoensayo para la detección de anticuerpos anti-romosozumab-aqqg. En el caso de los sujetos cuyo suero arrojó resultados positivos para anticuerpos anti-romosozumab-aqqg, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

Entre las 5914 mujeres posmenopáusicas tratadas con EVENITY 210 mg mensualmente, un 18.1% desarrolló anticuerpos anti-romosozumab-aqqg. De los sujetos que desarrollaron anticuerpos anti-romosozumab-aqqg, un 4.7% presentó anticuerpos clasificados como neutralizantes. La formación de anticuerpos anti-romosozumab-aqqg se asoció con bajas concentraciones séricas de romosozumab-aqqg *[consulte Farmacología Clínica (12.3)]*. En general, no se asoció la presencia de anticuerpos anti-romosozumab-aqqg con cambios en la eficacia o en la seguridad de EVENITY.

## 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

### 8.1 Embarazo

Resumen de Riesgos
EVENITY no está indicado para su administración en mujeres con potencial reproductivo. En estudios de reproducción en animales, la administración semanal de romosozumab-aqqg a ratas preñadas durante el período de organogénesis, en exposiciones mayores a 31 veces la exposición clínica, produjo anomalías esqueléticas en las crías. La administración de romosozumab-aqqg a ratas antes del apareamiento y hasta el final de la lactancia generó disminuciones de mínimas a leves en la densidad mineral ósea y/o en los perímetros corticales de las crías, con exposiciones de 1.4 a 54 veces la exposición prevista en los seres humanos *[consulte Datos]*.

Datos

*Datos en Animales*

Los efectos reproductivos y del desarrollo de romosozumab-aqqg en las ratas se evaluaron en un estudio de desarrollo embrionario y fetal tanto preliminar como definitivo, en un estudio combinado de fertilidad y desarrollo embrionario, y en un estudio de desarrollo pre y posnatal.

En todos los estudios de toxicidad en ratas, se observaron malformaciones esqueléticas, incluidas sindactilia y polidactilia en 1 de 75 camadas, en la que se administró a la hembra dosis semanales subcutáneas de romosozumab-aqqg de 300 mg/kg (equivalentes a por lo menos 31 veces la exposición clínica observada en los seres humanos después de una dosis subcutánea mensual de 210 mg, con base en la comparación del área bajo la curva de concentración-tiempo [ABC]).

En las crías de ratas hembra que recibieron dosis semanales de romosozumab-aqqg 6 semanas antes de la convivencia y durante el apareamiento y la lactancia, se observaron disminuciones leves de los perímetros femorales periósticos y endocorticales con dosis de 10 mg/kg, 60 mg/kg y 300 mg/kg (equivalentes a 1.4, 18 y 54 veces la exposición clínica después de una dosis subcutánea mensual de 210 mg, con base en la comparación del ABC). El grosor cortical aumentó con dosis de 300 mg/kg (equivalente a 54 veces la exposición clínica esperada). La densidad mineral ósea metafisaria femoral se redujo levemente con dosis de 60 mg/kg y 300 mg/kg (equivalentes a 18 y 54 veces la exposición clínica esperada).

## 8.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

EVENITY no está indicado para su administración en mujeres con potencial reproductivo. En estudios en animales en los cuales se administraron dosis semanales de romosozumab-aqqg a ratas preñadas 6 semanas antes de la convivencia y durante el apareamiento y la lactancia, de 10 mg/kg, 60 mg/kg o 300 mg/kg (equivalentes a 1.4, 18 o 54 veces la exposición clínica después de una dosis subcutánea mensual de 210 mg, con base en la comparación del ABC), se observó la presencia de romosozumab-aqqg en cantidades dependientes de la dosis en el suero de las crías al día 21 después del parto, con valores de 0.01 y 2.4 veces la exposición materna debido a la exposición durante la gestación y/o la lactancia.

## 8.4 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de EVENITY en pacientes pediátricos.

## 8.5 Uso Geriátrico

De las 6544 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis de los estudios clínicos de EVENITY, 5234 (80%) tenían 65 años y más y 2390 (37%) tenían 75 años y más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y en otras experiencias clínicas informadas no se han identificado diferencias en la respuesta entre las pacientes de edad avanzada y aquellas más jóvenes; sin embargo, no es posible descartar que algunas de las participantes de mayor edad sean más sensibles.

## 8.7 Insuficiencia Renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Las pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] de 15 mL/min/1.73 $m^2$ a 29 mL/min/1.73 $m^2$ según la ecuación MDRD) o que reciben diálisis están en mayor riesgo de presentar hipocalcemia *[consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.3) y Reacciones Adversas (6.1)]*. Monitoree las concentraciones de calcio y proporcione un suplemento adecuado de calcio y vitamina D a las pacientes que sufran de insuficiencia renal grave o que reciban diálisis.

## 11 DESCRIPCIÓN

Romosozumab-aqqg es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG2) producido en una línea celular de mamífero (Ovario de Hámster Chino) mediante tecnología de ADN recombinante que se une a la esclerostina y la inhibe. Romosozumab-aqqg tiene un peso molecular aproximado de 149 kDa.

EVENITY (romosozumab-aqqg) inyectable se proporciona como una solución para inyección subcutánea estéril, sin conservantes, de transparente a opalescente, de incolora a amarilla clara en una jeringa prellenada de uso único.

Se necesitan dos jeringas prellenadas de uso único de 105 mg/1.17 mL para administrar la dosis recomendada de 210 mg de EVENITY *[consulte Dosis y Administración (2.1)]*. Cada jeringa prellenada de uso único proporciona 1.17 mL de solución que contiene 105 mg de romosozumab-aqqg, acetato (3.8 mg), calcio (0.61 mg), polisorbato 20 (0.07 mg) y sacarosa (70 mg) en Agua para Inyección, USP, e hidróxido de sodio con un pH de 5.2.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de Acción

EVENITY inhibe la acción de la esclerostina, un factor regulador del metabolismo óseo. EVENITY aumenta la formación ósea y, en menor medida, disminuye la resorción ósea. En estudios en animales, se demostró que romosozumab-aqqg estimula la formación de nuevo tejido óseo en las superficies del hueso trabecular y cortical mediante la estimulación de la actividad de los osteoblastos, lo cual genera un aumento en la masa ósea trabecular y cortical, y mejora la estructura y fortaleza ósea *[consulte Toxicología No Clínica (13.2) y Estudios Clínicos (14.1)]*.

### 12.2 Farmacodinámica

EVENITY aumentó el marcador de formación ósea propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, con un aumento máximo respecto del período inicial de aproximadamente un 145%, en comparación con el placebo, 2 semanas después del inicio del tratamiento, seguido de un retorno a las concentraciones observadas con el placebo en el mes 9 y una disminución respecto del período inicial a aproximadamente un 15% por debajo del cambio de concentración observado con el placebo en el mes 12.

EVENITY disminuyó el marcador de resorción ósea telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1 (CTX), con una reducción máxima respecto del período inicial de aproximadamente un 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, manteniéndose aproximadamente un 25% por debajo del cambio de concentración observado con el placebo en el mes 12.

Luego de interrumpir la administración de EVENITY, el P1NP regresó a los niveles iniciales en un plazo de 12 meses; el CTX aumentó por encima de los niveles iniciales en un plazo de 3 meses y volvió a los niveles iniciales en el mes 12.

### 12.3 Farmacocinética

La administración de una dosis única de 210 mg de EVENITY en voluntarias sanas dio como resultado una concentración sérica máxima ($C_{máx.}$) promedio (desviación estándar [DE]) de romosozumab-aqqg de 22.2 (5.8) mcg/mL y un ABC media (DE) de 389 (127) mcg*día/mL. Después de la administración mensual de 210 mg a mujeres posmenopáusicas, se alcanzaron concentraciones en estado estacionario en el mes 3. Las concentraciones séricas medias mínimas de romosozumab-aqqg en los meses 3, 6, 9 y 12 variaron entre 8 mcg/mL y 13 mcg/mL.

Romosozumab-aqqg mostró una farmacocinética no lineal con una exposición que aumentó más que proporcionalmente a la dosis (por ejemplo, un aumento de 100 veces las dosis subcutáneas de 0.1 mg/kg a 10 mg/kg [0.03 a 3.3 veces la dosis recomendada aprobada para una mujer de 70 kg) produjo un aumento de 550 veces el $ABC_{inf}$ media.

Absorción

La mediana del tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima de romosozumab-aqqg ($T_{máx.}$) es de 5 días (intervalo: de 2 a 7 días).

Distribución

El volumen de distribución estimado en el estado estacionario es de aproximadamente 3.92 L.

Eliminación

Romosozumab-aqqg mostró una farmacocinética no lineal en la cual su depuración disminuía conforme aumentaba la dosis. La depuración sistémica (CL/F) estimada media de romosozumab-aqqg fue de 0.38 mL/h/kg después de una administración subcutánea única de 3 mg/kg (la dosis recomendada aprobada para una mujer de 70 kg). La $t_{1/2}$ efectiva media fue de 12.8 días después de 3 dosis de 3 mg/kg (la dosis recomendada aprobada para una mujer de 70 kg) cada 4 semanas.

Metabolismo

No se ha caracterizado la vía metabólica de romosozumab-aqqg. Dado que se trata de un anticuerpo monoclonal IgG2 humanizado, se espera que romosozumab-aqqg se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de manera similar a la IgG endógena.

Formación de Anticuerpos contra el Producto que Afectan la Farmacocinética

El desarrollo de anticuerpos anti-romosozumab-aqqg se asoció con concentraciones séricas reducidas de romosozumab-aqqg. La presencia de anticuerpos anti-romosozumab-aqqg provocó una reducción de las concentraciones medias de romosozumab-aqqg de hasta un 22%. La presencia de anticuerpos neutralizantes provocó una reducción de las concentraciones medias de romosozumab-aqqg de hasta un 63% *[consulte Reacciones Adversas (6.2)]*.

Poblaciones Específicas

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de romosozumab-aqqg en función de la edad (de 20 a 89 años), el sexo, la raza, el estado de la enfermedad (osteopenia u osteoporosis), la exposición anterior al alendronato, o la insuficiencia renal incluida la enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requiere diálisis. Se desconoce el efecto de la ERET que no requiere diálisis sobre la farmacocinética de romosozumab-aqqg.

Peso Corporal

La exposición de romosozumab-aqqg disminuye conforme aumenta el peso corporal.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

Carcinogenicidad

En un estudio de carcinogenicidad en ratas, se administraron dosis de 3 mg/kg, 10 mg/kg o 50 mg/kg de romosozumab-aqqg una vez a la semana, mediante inyección subcutánea, a ratas Sprague-Dawley de 8 semanas hasta 98 semanas de edad, lo que dio como resultado exposiciones sistémicas de hasta 19 veces la exposición sistémica observada en los seres humanos después de una dosis subcutánea mensual de 210 mg de EVENITY (con base en la comparación del ABC). Romosozumab-aqqg generó un aumento en la masa ósea dependiente de la dosis, y un engrosamiento del hueso trabecular y cortical, con todas las dosis. Romosozumab-aqqg no tuvo efectos sobre la mortalidad ni causó aumentos significativos en la incidencia de tumores en ratas hembra o macho.

Mutagenicidad

No se ha evaluado la mutagénesis, ya que no se espera que los anticuerpos monoclonales alteren el ADN o los cromosomas.

Deterioro de la Fertilidad

No se observaron efectos sobre la fertilidad en ratas hembra ni macho que recibieron dosis subcutáneas de romosozumab-aqqg de hasta 300 mg/kg (hasta 54 veces la exposición sistémica observada en los seres humanos después de una dosis subcutánea mensual de 210 mg de EVENITY, con base en la comparación del ABC). No se observaron efectos en los órganos reproductores en ratas y monos cynomolgus que recibieron dosis semanales por vía subcutánea de hasta 100 mg/kg durante 6 meses (exposiciones de hasta 37 y 90 veces, respectivamente, la exposición sistémica observada en los seres humanos a los que se les administraron dosis mensuales subcutáneas de 210 mg, con base en la comparación del ABC).

### 13.2 Toxicología y Farmacología Animal

No se observaron efectos adversos en ratas y monos después de 26 dosis una vez al día por vía subcutánea de hasta 100 mg/kg de romosozumab-aqqg, equivalente a exposiciones sistémicas de 37 y 90 veces, respectivamente, la exposición sistémica observada en los seres humanos después de una dosis subcutánea mensual de 210 mg de EVENITY (con base en la comparación del ABC).

Se realizaron estudios de seguridad ósea, de hasta 12 meses de duración, en ratas y monos ovariectomizados que recibieron dosis de romosozumab-aqqg una vez por semana, lo que produjo exposiciones de 1 a 21 veces la exposición sistémica en los seres humanos que recibieron dosis mensuales de 210 mg, con base en la comparación del ABC. Romosozumab-aqqg aumentó la masa ósea y mejoró la microarquitectura del hueso esponjoso y la geometría del hueso cortical mediante el aumento de la formación ósea de las superficies trabecular, endocortical y perióstica, y la disminución de la resorción ósea en las superficies trabecular y endocortical. Los aumentos de la masa ósea se correlacionaron de forma significativa con aumentos en la fortaleza ósea. En ratas y monos, se mantuvo la calidad ósea en todo el esqueleto con dosis de 1 a 21 veces la exposición en los seres humanos, y se observaron leves mejoras en las vértebras a exposiciones de 19 a 21 veces la exposición en los seres humanos. No se observó evidencia de defectos de mineralización, acumulación de osteoide ni formación de hueso reticular.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Tratamiento de la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas

El **Estudio 1** (NCT01575834) era un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de mujeres posmenopáusicas de 55 a 90 años (edad media de 71 años) con puntuación T de densidad mineral ósea (DMO) menor o igual a -2.5 en la cadera total o en el cuello femoral. Se aleatorizó a las mujeres para que recibieran inyecciones subcutáneas de EVENITY (N = 3589) o placebo (N = 3591) durante 12 meses. En el período inicial, el 18% de las mujeres tenía una fractura vertebral. Después de un período de tratamiento de 12 meses, las mujeres de ambos brazos cambiaron a un tratamiento antirresortivo (denosumab) a etiqueta abierta durante 12 meses, manteniendo el ciego del tratamiento inicial. Las mujeres recibieron a diario entre 500 mg y 1000 mg de calcio y entre 600 unidades internacionales y 800 unidades internacionales de vitamina D. Los criterios de valoración de eficacia coprimarios fueron nuevas fracturas vertebrales al mes 12 y al mes 24.

***Efecto sobre las Fracturas***

EVENITY redujo de manera significativa la incidencia de nuevas fracturas vertebrales hasta el mes 12, en comparación con el placebo. Además, la reducción importante en el riesgo de fractura persistió hasta el segundo año en las mujeres que recibieron tratamiento con EVENITY durante el primer año y después cambiaron al denosumab, en comparación con aquellas que cambiaron de placebo al denosumab (consulte la Tabla 2).

**Tabla 2 Efecto de EVENITY sobre la Incidencia y el Riesgo de Fracturas en el Estudio 1**

| | Proporción de Mujeres con Fracturas | | Reducción Absoluta del Riesgo (%) (IC del 95%)[a] | Reducción Relativa del Riesgo (%) (IC del 95%)[a] | valor p[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| **Al Mes 12** | **Placebo (N = 3591)** | **EVENITY (N = 3589)** | | | |
| Nueva fractura vertebral | 1.8% | 0.5% | 1.3 (0.8; 1.8) | 73 (53; 84) | < 0.001 |
| **Al Mes 24** | **Placebo Seguido de Denosumab (N = 3591)** | **EVENITY Seguido de Denosumab (N = 3589)** | | | |
| Nueva fractura vertebral | 2.5% | 0.6% | 1.9 (1.3; 2.5) | 75 (60; 84) | < 0.001 |

N = Número de sujetos aleatorizados

a. La reducción relativa y absoluta del riesgo se basa en el método de Mantel-Haenszel con ajustes por edad y estratos de fractura vertebral prevalente.

b. El valor p se basa en un modelo de regresión logística con ajustes por edad y estratos de fractura vertebral prevalente.

EVENITY redujo de manera significativa la incidencia de fractura clínica (un criterio de valoración compuesto de fractura vertebral sintomática y fractura no vertebral) a los 12 meses. Sin embargo, el 88% de estas fracturas clínicas fueron fracturas no vertebrales y la incidencia de fracturas no vertebrales no mostró una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon las mujeres tratadas con EVENITY y las mujeres tratadas con placebo al mes 12 o al mes 24.

***Efecto sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)***

EVENITY aumentó de manera significativa la DMO en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral, en comparación con el placebo al mes 12. Las diferencias entre los tratamientos para la DMO fueron del 12.7% en la columna lumbar, del 5.8% en la cadera total y del 5.2% en el cuello femoral.

Después del cambio de EVENITY al denosumab al mes 12, la DMO siguió aumentando hasta el mes 24. En los pacientes que cambiaron del placebo al denosumab, la DMO también aumentó con la administración del denosumab. Las diferencias en la DMO que se lograron al mes 12 entre las pacientes que recibieron EVENITY y placebo se mantuvieron en general hasta el mes 24, cuando se compararon las pacientes que cambiaron de EVENITY al denosumab con aquellas que cambiaron del placebo al denosumab. No hubo evidencia de las diferencias en los efectos sobre la DMO en la columna lumbar o la cadera total entre los subgrupos definidos por edad inicial, DMO inicial o región geográfica.

Después de interrumpir la administración de EVENITY, y sin que se continuara con un tratamiento antirresortivo, la DMO volvió a sus niveles iniciales aproximadamente en el plazo de 12 meses *[consulte Indicaciones y Uso (1.2)]*.

***Histología Ósea e Histomorfometría***

Se obtuvo un total de 154 muestras de biopsia de cresta transilíaca de 139 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis al mes 2, al mes 12 y/o al mes 24. Todas estas biopsias fueron adecuadas para histología

cualitativa y 138 (90%) fueron adecuadas para una evaluación histomorfométrica cuantitativa completa. Las evaluaciones de histología cualitativa de mujeres tratadas con EVENITY mostraron una arquitectura y calidad ósea normales en todos los puntos de tiempo. No hubo evidencia de hueso reticular, defectos de mineralización o fibrosis de la médula.

En las evaluaciones histomorfométricas de las biopsias al mes 2 y al mes 12 se comparó el efecto de EVENITY con el placebo (15 muestras al mes 2 y 39 muestras al mes 12 en el grupo con EVENITY, 14 muestras al mes 2 y 31 muestras al mes 12 en el grupo con placebo). Al mes 2, las mujeres tratadas con EVENITY mostraron un aumento en los índices histomorfométricos de formación ósea en superficies trabeculares y endocorticales. Estos efectos sobre la formación ósea estaban acompañados por una disminución en los índices de resorción ósea. Al mes 12, tanto los índices de formación como de resorción ósea disminuyeron con EVENITY, mientras que el volumen óseo, al igual que el grosor trabecular y cortical, aumentaron.

El **Estudio 2** (NCT01631214) era un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con alendronato de mujeres posmenopáusicas de 55 a 90 años (edad media de 74 años) con puntuación T de DMO menor o igual a -2.5 en la cadera total o en el cuello femoral, y con una fractura vertebral moderada o grave, o dos fracturas vertebrales leves; o bien con una puntuación T de DMO menor o igual a -2.0 en la cadera total o en el cuello femoral y dos fracturas vertebrales moderadas o graves, o antecedentes de una fractura del fémur proximal. Se aleatorizó a las mujeres (1:1) para recibir inyecciones mensuales subcutáneas de EVENITY (N = 2046) o alendronato 70 mg semanal por vía oral (N = 2047) durante 12 meses, con 500 mg a 1000 mg de calcio y de 600 unidades internacionales a 800 unidades internacionales de vitamina D diarios. Después de un período de tratamiento de 12 meses, las mujeres de ambos brazos cambiaron a un tratamiento con alendronato 70 mg a etiqueta abierta, manteniendo el ciego del tratamiento inicial.

La duración del ensayo estuvo determinada por la aparición de eventos. Los dos criterios de valoración de eficacia primarios fueron la incidencia de fracturas vertebrales morfométricas a los 24 meses y el tiempo hasta la primera fractura clínica durante el período de análisis primario, que culminó cuando al menos 330 sujetos habían sufrido una fractura clínica y todos los sujetos habían completado la visita de 24 meses. La fractura clínica fue un criterio de valoración compuesto de fractura no vertebral y fractura vertebral sintomática.

***Efecto sobre las Fracturas***

EVENITY redujo de manera significativa la incidencia de nuevas fracturas vertebrales a los 24 meses (consulte la Tabla 3).

**Tabla 3 Efecto de EVENITY sobre la Incidencia de Nuevas Fracturas Vertebrales en el Estudio 2**

| | Proporción de Mujeres con Fractura (%) | | Reducción del Riesgo | | valor p [b] |
|---|---|---|---|---|---|
| | Alendronato Solo (N = 2047) | EVENITY Seguido de Alendronato (N = 2046) | Reducción Absoluta del Riesgo (%) (IC del 95%)[a] | Reducción Relativa del Riesgo (%) (IC del 95%)[a] | |
| **Nueva fractura vertebral hasta el Mes 24** | 8.0% | 4.1% | 4.0 (2.5; 5.6) | 50 (34; 62) | < 0.001 |

N = Número de sujetos aleatorizados

a. Las reducciones relativa y absoluta del riesgo se basan en el método de Mantel-Haenszel con ajustes por grupo etario, puntuación T de DMO de cadera total inicial (≤ -2.5, > -2.5) y presencia de fractura vertebral grave en el período inicial.

b. El valor p se basa en un modelo de regresión logística para nueva fractura vertebral con ajustes por grupo etario, puntuación T de DMO de cadera total inicial y presencia de fractura vertebral grave en el período inicial.

EVENITY redujo de manera significativa el riesgo de fractura clínica hasta el final del período de análisis primario (consulte la Tabla 4). La duración del ensayo estuvo determinada por la aparición de eventos y la duración del seguimiento varió entre sujetos. La mediana de la duración del seguimiento de los sujetos para el período de análisis primario fue de 33 meses. Los sujetos con fracturas no vertebrales constituyeron el 83% de los sujetos con fractura clínica durante el período de análisis primario.

**Tabla 4 Efecto de EVENITY sobre el Riesgo de Fracturas Clínicas en el Estudio 2**

| | Proporción de Mujeres con Fractura (%)[a] | | Cociente de Riesgos Instantáneos (IC del 95%)[c] | valor p[c] |
|---|---|---|---|---|
| | Alendronato Solo (N = 2047) | EVENITY Seguido de Alendronato (N = 2046) | | |
| **Fractura clínica durante el período de análisis primario**[b] | 13.0% | 9.7% | 0.73 (0.61; 0.88) | < 0.001 |

N = Número de sujetos aleatorizados

a. % = número de sujetos que presentaron una fractura clínica durante el período de análisis primario/N × 100%; la duración del seguimiento varió entre sujetos.

b. El período de análisis primario culminó cuando se confirmaron eventos de fractura clínica en al menos 330 sujetos y todos los sujetos habían completado la visita del estudio del mes 24. La mediana de la duración del seguimiento para el período de análisis primario fue de 33 meses.

c. El cociente de riesgos instantáneos y el valor p se basan en el modelo de riesgos proporcionales de Cox con ajustes por grupo etario, puntuación T de DMO de cadera total inicial y presencia de fractura vertebral grave en el período inicial.

La administración de EVENITY seguido de alendronato también redujo de manera significativa el riesgo de fractura no vertebral durante el período de análisis primario (con una mediana de seguimiento de 33 meses), con un cociente de riesgos instantáneos de 0.81 (IC del 95%: 0.66; 0.99; p = 0.04), en comparación con alendronato solo.

*Efecto sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)*

EVENITY aumentó de manera significativa la DMO en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral, en comparación con el alendronato al mes 12. Las diferencias entre los tratamientos para la DMO fueron del 8.7% en la columna lumbar, del 3.3% en la cadera total y del 3.2% en el cuello femoral.

Doce meses de tratamiento con EVENITY, seguido de 12 meses de tratamiento con alendronato, aumentaron de manera significativa la DMO en comparación con el alendronato solo. El aumento de la DMO con EVENITY en comparación con el alendronato observado al mes 12 se mantuvo al mes 24. Las diferencias entre los tratamientos para la DMO al mes 24 fueron del 8.1% en la columna lumbar, del 3.8% en la cadera total y del 3.8% en el cuello femoral.

No hubo evidencia de las diferencias en los efectos sobre la DMO en la columna lumbar o la cadera total entre los subgrupos definidos por edad inicial, DMO inicial o región geográfica.

## 16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

### 16.1 Suministro

EVENITY (romosozumab-aqqg) es una solución para inyección subcutánea de transparente a opalescente, de incolora a amarilla clara suministrada en una jeringa prellenada de uso único.

Cada jeringa prellenada de uso único contiene 105 mg de EVENITY con un volumen extraíble de 1.17 mL. A fin de administrar la dosis completa, inyecte dos jeringas prellenadas de 105 mg/1.17 mL de EVENITY, una después de la otra para alcanzar así la dosis total de 210 mg.

- NDC 55513-998-02: Caja con dos jeringas de vidrio prellenadas de uso único de 105 mg/1.17 mL.
- NDC 55513-880-02: Caja con dos jeringas de plástico prellenadas de uso único de 105 mg/1.17 mL.

La jeringa prellenada no está hecha con látex de caucho natural.

### 16.2 Almacenamiento y Manipulación

- Conserve EVENITY refrigerado a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F), en su caja original para protegerlo de la luz. No congelar. No agitar.
- Fuera del refrigerador, EVENITY se puede mantener a temperatura ambiente hasta 25 °C (77 °F) en su caja original y se debe utilizar en el plazo de 30 días. Si no se utiliza EVENITY en el plazo de 30 días, se debe desechar.
- No exponga EVENITY a temperaturas superiores a 25 °C (77 °F).

## 17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Aconseje a la paciente que lea el etiquetado para el paciente aprobado por la FDA (Prospecto).

Eventos Cardiovasculares Adversos Mayores
Aconseje a las pacientes que soliciten atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas de infarto de miocardio o de accidente cerebrovascular *[consulte Advertencias en el Envase, Advertencias y Precauciones (5.1) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

Reacciones de Hipersensibilidad
Aconseje a las pacientes que soliciten atención médica inmediata si experimentan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, incluidas angioedema, eritema multiforme, dermatitis, erupción cutánea y urticaria *[consulte Advertencias y Precauciones (5.2) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

Suplementos de Calcio y Vitamina D para Prevenir la Hipocalcemia
Recomiende a las pacientes que tomen suplementos de calcio y vitamina D a diario para reducir el riesgo de hipocalcemia. Aconseje a las pacientes que soliciten atención médica inmediata si experimentan síntomas de hipocalcemia *[consulte Dosis y Administración (2.1), Advertencias y Precauciones (5.3) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

Osteonecrosis Mandibular
Recomiende a las pacientes que mantengan una buena higiene bucal durante el tratamiento con EVENITY y que informen a sus dentistas que están recibiendo EVENITY antes de someterse a un tratamiento dental *[Consulte Advertencias y Precauciones (5.4) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

Fractura Femoral Atípica
Aconseje a las pacientes que informen signos y síntomas que pudieran ser compatibles con una fractura femoral atípica inminente, incluido dolor nuevo o inusual de muslos, cadera o ingles *[consulte Advertencias y Precauciones (5.5) y Reacciones Adversas (6.1)]*.

AMGEN ucb

EVENITY® (romosozumab-aqqg)

**Fabricado por:**
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, California 91320-1799
Licencia en EE. UU. N.º 1080

Patente: http://pat.amgen.com/EVENITY/

© 2019, 2020, 2024 Amgen Inc. Todos los derechos reservados.

1xxxxxx - v5