

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rolcya 60 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 60 mg денозумаб (denosumab) в 1 ml разтвор (60 mg/ml).

Денозумаб е човешко моноклонално антитяло IgG2, произведено в клетъчна линия от бозайник (клетки от яйчник на китайски хамстер) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие

Този лекарствен продукт съдържа 47 mg сорбитол във всеки ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълтеникав или бледокафеникав разтвор с рН между 4,9 и 5,5 и осмолалитет 245 – 345 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остеопороза при жени в постменопауза и при мъже, изложени на повишен риск от фрактури. При жени в постменопауза денозумаб значимо намалява риска от вертебрални фрактури, невертебрални фрактури и фрактури на тазобедрената става.

Лечение на загуба на костно вещество, свързано с хормонална аблация при мъже с карцином на простатата, изложени на повишен риск от фрактури (вж. точка 5.1). При мъже с карцином на простатата, получаващи хормонална аблация, денозумаб значимо намалява риска от вертебрални фрактури.

Лечение на загуба на костно вещество, свързана с продължителна системна глюкокортикоидна терапия при възрастни пациенти с повишен риск от фрактура (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 60 mg денозумаб, приложена като еднократна подкожна инжекция в областта на бедрата, корема или мишницата, веднъж на всеки 6 месеца.

Пациентите трябва да получават съответно добавки с калций и витамин D (вж. точка 4.4).

На пациентите, които се лекуват с Rolcyu, трябва да се предостави листовка за пациента и напомняща карта на пациента.

Оптималната обща продължителност на антирезорбтивната терапия на остеопороза (включваща денозумаб и бифосфонати) не е установена. Необходимостта от продължаване на лечението трябва да се преоценява периодично, въз основа на ползите и потенциалните рискове, свързани с денозумаб, при всеки отделен пациент, особено след 5 или повече години употреба (вж. точка 4.4).

Пациенти в старческа възраст (възраст ≥ 65)

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 4.4 за препоръки относно проследяване на калциевите нива).

Липсват данни при пациенти с продължителна системна глюкокортикоидна терапия и тежка степен на бъбречно увреждане (скорост на гломерулна филтрация, $GFR < 30 \text{ ml/min}$).

Чернодробно увреждане

Безопасността и ефикасността на денозумаб не са проучвани при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Rolcyu не трябва да се използва при деца на възраст < 18 години поради съображения за безопасност – сериозна хиперкалциемия и потенциално инхибиране на костния растеж и липса на пробив на зъби (вж. точки 4.4 и 5.3). Наличните понастоящем данни за деца на възраст от 2 до 17 години са описани в точки 5.1 и 5.2.

Начин на приложение

За подкожно приложение.

Приложението трябва да се направи от лице, което е адекватно обучено на техниката на инжектиране.

Указания за употреба, работа и изхвърляне са дадени в точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Хипокалциемия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Добавки с калций и витамин D

Адекватният прием на калций и витамин D е важен за всички пациенти.

Предпазни мерки при употреба

Хипокалциемия

Важно е да се идентифицират пациентите, изложени на риск от хипокалциемия. Хипокалциемията трябва да бъде коригирана чрез адекватен прием на калций и витамин D преди започване на терапията. Препоръчва се клинично проследяване на калциевите нива преди всяка доза и, при пациентите, предразположени към хипокалциемия в рамките на две седмици след началната доза. Ако при някой пациент се появят предполагаеми симптоми на хипокалциемия по време на лечението (вж. точка 4.8 за симптоми), трябва да се изследват калциевите нива. Пациентите трябва да бъдат насърчавани да съобщават симптоми, показателни за хипокалциемия.

При постмаркетингови условия се съобщава за тежка симптоматична хипокалциемия (вodeща до хоспитализация, животозастрашаващи събития и случаи с летален изход). Въпреки че повечето случаи настъпват през първите няколко седмици от началото на лечението, тя може да се появи и по-късно.

Съпътстваща глюкокортикоидна терапия е допълнителен рисков фактор за хипокалциемия.

Бъбречно увреждане

Пациентите с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), или които са на диализа, са с по-голям риск от развитие на хипокалциемия. Рискът от развитие на хипокалциемия и съпътстващо повишение на паратиреоидния хормон се увеличава с нарастване на степента на бъбречното увреждане. Съобщава се за тежки и летални случаи. Адекватният прием на калций, витамин D и редовното проследяване на калциевите нива е особено важно при тези пациенти, вижте по-горе.

Кожни инфекции

Пациентите, получаващи денозумаб, може да развият кожни инфекции (основно целулит), водещи до хоспитализация (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят лекарска помощ, ако при тях се появят признаци или симптоми на целулит.

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ)

ОНЧ се съобщава рядко при пациенти, получаващи денозумаб за лечение на остеопороза (вж. точка 4.8).

Началото на лечението/нов курс на лечение трябва да се отложи при пациенти с незараствали открити лезии на меките тъкани в устата. При пациенти със съпътстващи рискови фактори се препоръчва стоматологичен преглед с профилактично зъболечение и индивидуална оценка на съотношението полза/риск, преди лечение с денозумаб.

Следните рискови фактори трябва да се имат предвид при оценяване на риска за пациента от развитие на ОНЧ:

- активност на лекарствения продукт, който инхибира костната резорбция (по-висок риск при високо активни съединения), начин на приложение (по-висок риск при парентерално приложение) и кумулативна доза на костно-резорбтивната терапия.
- рак, придружаващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекции), тютюнопушене.
- съпътстващи лечения: кортикостероиди, химиотерапия, инхибитори на ангиогенезата, лъчетерапия на главата и шията.
- лоша устна хигиена, пародонтоза, лошо поставени протези, анамнеза за стоматологично заболяване, инвазивни стоматологични процедури (напр. екстракция на зъб).

По време на лечение с денозумаб всички пациенти трябва да бъдат насърчавани да поддържат добра устна хигиена, да се подлагат на рутинни стоматологични прегледи и незабавно да съобщават за всички симптоми от страна на устната кухина, като разклащане на зъб, болка или подуване, или незаздравяващи язви или секречия. По време на лечението, инвазивни стоматологични процедури трябва да се извършват само след внимателна преценка и трябва да се избягва извършването им в непосредствена близост с приложението на денозумаб.

Планът за лечение на пациентите, които развиват ОНЧ, трябва да бъде изготвен в тясно сътрудничество между лекуващия лекар и стоматолог или лицево-челюстен хирург с опит в ОНЧ. Трябва да се обмисли временно прекъсване на лечението, докато състоянието отшуми и допринасящите рискови фактори бъдат намалени, ако е възможно.

Остеонекроза на външния слухов проход

Има съобщения за остеонекроза на външния слухов проход при лечение с денозумаб. Възможните рискови фактори за остеонекроза на външния слухов проход включват употреба на стероиди и химиотерапия и/или локални рискови фактори, като например инфекция или травма. Вероятността от развитие на остеонекроза на външния слухов проход трябва да се има предвид при пациенти, приемащи денозумаб, които развиват симптоми от страна на ухото, включително хронични ушни инфекции.

Атипични фрактури на бедрената кост

Има съобщения за атипични фрактури на бедрената кост при пациенти, получаващи денозумаб (вж. точка 4.8). Атипичните фрактури на бедрената кост може да се появят при минимална травма или без травма в субтрохантерните и диафизните области на бедрената кост. Тези събития се характеризират със специфични рентгенологични находки. Атипични фрактури на бедрената кост се съобщават също при пациенти с определени съпътстващи състояния (напр. дефицит на витамин D, ревматоиден артрит, хипофосфатазия) и при употреба на някои лекарствени продукти (напр. бифосфонати, глюкокортикоиди, инхибитори на протонната помпа). Тези събития са настъпвали и без антирезорбтивна терапия. Подобни фрактури, съобщени във връзка с бифосфонати, често са билатерални; поради това при пациенти, лекувани с денозумаб, които са претърпели фрактура на тялото на бедрената кост, трябва да се изследва контралатералната бедрена кост. Трябва да се обмисли прекратяване на терапията с денозумаб при пациенти, за които се подозира, че имат атипична фрактура на бедрената кост в очакване на оценката на пациента въз основа на индивидуално определеното съотношение полза-риск. По време на лечението с денозумаб, пациентите трябва да бъдат посъветвани да съобщават за нова или необичайна болка в бедрото, тазобедрената става или слабините. Пациенти с такива симптоми трябва да се изследват за непълна фрактура на бедрената кост.

Прекратяване на лечението

След прекратяване на денозумаб се очаква намаляване на костната минерална плътност (BMD) (вж. точка 5.1), което води до повишен риск от фрактури. Поради това се препоръчва проследяване на BMD и трябва да се обмисли алтернативно лечение, в съответствие с клиничните указания.

Продължително антирезорбтивно лечение

Продължителното антирезорбтивно лечение (включващо денозумаб и бифосфонати) може да доведе до повишен риск от нежелани резултати, като остеонекроза на челюстта и атипични фрактури на бедрената кост поради значимо потискане на костното ремоделиране (вж. точка 4.2).

Съпътстващо лечение с други лекарствени продукти, съдържащи денозумаб

Пациенти, лекувани с Rolcya, не трябва да бъдат лекувани едновременно с други лекарствени продукти, съдържащи денозумаб (за предотвратяване на събития, свързани с костната система при възрастни с костни метастази от солидни тумори).

Хиперкалциемия при педиатрични пациенти

Rolcya не трябва да се използва при педиатрични пациенти (възраст < 18). Съобщава се за сериозна хиперкалциемия. Някои случаи в клинични проучвания са усложнени от остро бъбречно увреждане.

Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа 47 mg сорбитол във всеки ml разтвор. Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза).

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всеки ml разтвор, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В едно проучване за взаимодействия, денозумаб не повлиява фармакокинетиката на мидазолам, който се метаболизира чрез цитохром P450 3A4 (CYP3A4). Това показва, че денозумаб не променя фармакокинетиката на лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP3A4.

Липсват клинични данни за едновременното приложение на денозумаб и хормонозаместваща терапия (например естрогени), счита се обаче, че възможността за фармакодинамично взаимодействие е малка.

При жени в постменопауза с остеопороза, фармакокинетиката и фармакодинамиката на денозумаб не се повлияват от предходна терапия с алендронат, на базата на данни от проучване с преходна терапия (от алендронат към денозумаб).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на денозумаб при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Rolcya не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция. Жените трябва да бъдат посъветвани да не забременяват по време на и най-малко 5 месеца след лечението с Rolcya. Ефектите на Rolcya е вероятно да са по-големи по време на втория и третия триместър на бременността, тъй като моноклоналните антитела преминават през плацентата по линейен модел с напредване на бременността, като най-голямо количество преминава през третия триместър.

Кърмене

Не е известно дали денозумаб се екскретира в кърмата. При генетично моделирани мишки, при които рецепторният активатор на ядрения фактор-kB лиганд (RANKL) е бил изключен чрез генно отстраняване („knockout мишки”), проучванията показват, че липсата на RANKL (таргет на денозумаб – вж. точка 5.1) по време на бременност, може да повлияе върху съзряването на млечните жлези, водещо до нарушена лактация след раждане (вж. точка 5.3). Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да не се приложи терапията с Rolcya, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Няма данни за ефекта на денозумаб върху фертилитета при хора. Проучвания при животни не показват преки или непряки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Rolcya не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции при денозумаб (наблюдавани при повече от един пациент на десет) са мускулно-скелетна болка и болка в крайниците. При пациенти, приемащи денозумаб са наблюдавани нечести случаи на целулит; редки случаи на хипокалциемия, свръхчувствителност, остеонекроза на челюстта и атипични фрактури на бедрената кост (вж. точки 4.4 и 4.8 – описание на избрани нежелани реакции).

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните в таблица 1 по-долу описват нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания фаза II и III при пациенти с остеопороза и карцином на млечната жлеза или простатата, получаващи хормонална аблация, и/или от спонтанни съобщения.

Използвана е следната конвенция за класификация на нежеланите лекарствени реакции (вж. таблица 1): много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата и системно-органния клас, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1. Нежелани реакции, съобщени при пациенти с остеопороза и пациенти с карцином на млечната жлеза или простатата, получаващи хормонална аблация

MedDRA системно-органен клас	Категория честота	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести Чести Нечести Нечести Нечести	Инфекция на пикочните пътища Инфекция на горните дихателни пътища Дивертикулит ¹ Целулит ¹ Инфекция на ухото
Нарушения на имунната система	Редки Редки	Свръхчувствителност към лекарството ¹ Анафилактична реакция ¹
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Хипокалциемия ¹
Нарушения на нервната система	Чести	Ишиас
Стомашно-чревни нарушения	Чести Чести	Запек Абдоминален дискомфорт
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести Чести Чести Нечести Много редки	Обрив Екзема Алопеция Лихеноидни лекарствени реакции ¹ Хиперсензитивен васкулит

MedDRA системно-органен клас	Категория честота	Нежелани реакции
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести Много чести Редки Редки С неизвестна честота	Болка в крайниците Мускулно-скелетна болка ¹ Остеонекроза на челюстта ¹ Атипични фрактури на бедрената кост ¹ Остеонекроза на външния слухов проход ²

¹ Вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции”.

² Вижте точка 4.4.

В сборния анализ на данни от всички плацебо-контролирани изпитвания фаза II и фаза III е съобщено за грипоподобно заболяване с обща честота от 1,2% за денозумаб и 0,7% за плацебо. Въпреки че това несъответствие е установено чрез сборен анализ, то не е установено чрез стратифициран анализ.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

При две плацебо-контролирани клинични проучвания фаза III при жени в постменопауза с остеопороза, приблизително 0,05% (2 от 4 050) от пациентките са имали намалени серумни нива на калций (по-малко от 1,88 mmol/l) след прилагане на денозумаб. Не са съобщавани намалени серумни нива на калций (по-малко от 1,88 mmol/l), както при двете плацебо-контролирани клинични проучвания фаза III при пациенти с хормонална аблация, така и при плацебо-контролираното клинично проучване фаза III при мъже с остеопороза.

При постмаркетингови условия са съобщавани редки случаи на тежка симптоматична хипокалциемия, водеща до хоспитализация, животозастрашаващи събития и случаи с летален изход, предимно при пациенти с повишен риск от хипокалциемия, получаващи денозумаб, като повечето случаи са настъпили в първите седмици от началото на лечението. Примери за клинични прояви на тежка симптоматична хипокалциемия включват удължаване на QT-интервала, тетания, гърчове и нарушено психично състояние (вж. точка 4.4). Симптомите на хипокалциемия в клиничните изпитвания с денозумаб включват парестезии или мускулна скованост, потрепвания, спазми и мускулни крампи.

Кожни инфекции

При плацебо-контролираните клинични проучвания фаза III, общата честота на кожни инфекции е била сходна при групите на плацебо и денозумаб: при жени в постменопауза с остеопороза (плацебо [1,2%, 50 от 4 041] спрямо денозумаб [1,5%, 59 от 4 050]); при мъже с остеопороза (плацебо [0,8%, 1 от 120] спрямо денозумаб [0%, 0 от 120]); при пациенти с карцином на млечната жлеза или простатата, получаващи хормонална аблация (плацебо [1,7%, 14 от 845] спрямо денозумаб [1,4%, 12 от 860]). Кожни инфекции, водещи до хоспитализация, са съобщавани при 0,1% (3 от 4 041) от жените в постменопауза с остеопороза, получаващи плацебо, спрямо 0,4% (16 от 4 050) от жените, получаващи денозумаб. Тези случаи са предимно целулит. При проучванията при карцином на млечната жлеза и простатата, кожните инфекции, съобщени като сериозни нежелани лекарствени реакции, са сходни при групите на плацебо (0,6%, 5 от 845) и денозумаб (0,6%, 5 от 860).

Остеонекроза на челюстта

ОНЧ се съобщава рядко, при 16 пациенти в клиничните проучвания при остеопороза и при пациенти с карцином на млечната жлеза или простатата, получаващи хормонална аблация, включващи общо 23 148 пациенти (вж. точка 4.4). Тринадесет от тези случаи с ОНЧ са настъпили при жени в постменопауза с остеопороза по време на разширеното клинично проучване фаза III, след лечение с денозумаб в продължение на 10 години. Честотата на ОНЧ е 0,04% на 3-тата година, 0,06% на 5-тата година и 0,44% на 10-тата година от лечението с денозумаб. Рискът от ОНЧ нараства с продължителността на експозиция на денозумаб.

Рискът от ОНЧ е оценен и в ретроспективно кохортно проучване при 76 192 жени в постменопауза с новозапочващо лечение с деносуаб. Честотата на ОНЧ е 0,32% (95% доверителен интервал [CI]: 0,26; 0,39) при пациенти, използващи деносуаб до 3 години и 0,51% (95% CI: 0,39; 0,65) при пациенти, използващи деносуаб до 5 години проследяване.

Атипични фрактури на бедрената кост

В програмата за клинични проучвания при остеопороза, атипични фрактури на бедрената кост са съобщавани рядко при пациенти, лекувани с деносуаб (вж. точка 4.4).

Дивертикулит

В едно плацебо-контролирано клинично проучване фаза III при пациенти с карцином на простатата, получаващи андроген-депривационна терапия (ADT), е установен дисбаланс по отношение на нежеланите събития за дивертикулит (1,2% деносуаб, 0% плацебо). Честотата на дивертикулит е сравнима между двете терапевтични групи при жените в постменопауза или мъжете с остеопороза и при жените, лекувани с ароматазни инхибитори за неметастатичен карцином на млечната жлеза.

Свързани с лекарството реакции на свръхчувствителност

При постмаркетингови условия, при пациенти, получаващи деносуаб са съобщени редки събития на свръхчувствителност, свързана с лекарството, включително обрив, уртикария, подуване на лицето, еритем и анафилактични реакции.

Мускулно-скелетна болка

При постмаркетингови условия има съобщения за мускулно-скелетна болка, включително тежки случаи при пациенти, получаващи деносуаб. В клиничните проучвания, мускулно-скелетна болка се съобщава много често в групите на деносуаб и плацебо. Мускулно-скелетна болка, водеща до преустановяване на изпитваното лечение, се съобщава нечесто.

Лихеноидни лекарствени реакции

Съобщава се за лихеноидни лекарствени реакции (например реакции, подобни на лихен планус) при пациенти в постмаркетингови условия.

Други специални популации

Педиатрична популация

Rolсуа не трябва да се използва при педиатрични пациенти (възраст < 18). Съобщава се за сериозна хиперкалциемия (вж. точка 5.1). Някои случаи в клинични проучвания са усложнени от остро бъбречно увреждане.

Бъбречно увреждане

При клинични проучвания, пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min), или такива на хемодиализа, са изложени на по-висок риск от хипокалциемия при липса на добавка на калций. Адекватният прием на калций и витамин D е важен при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане, или такива на хемодиализа (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране при клиничните проучвания. В клиничните проучвания са прилагани дози денозумаб до 180 mg на всеки 4 седмици (кумулятивна доза до 1 080 mg за 6 месеца) и не са наблюдавани допълнителни нежелани лекарствени реакции.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на костни заболявания – Други лекарства, повлияващи костната структура и минерализация, АТС код: M05BX04

Rolcyu е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu/>.

Механизъм на действие

Денозумаб е човешко моноклонално антитяло (IgG2), което таргетно се свързва с висок афинитет и специфичност с RANKL, предотвратявайки активирането на неговия рецептор RANK, разположен по повърхността на остеокластните прекурсори и остеокластите. Предотвратяването на взаимодействието RANKL/RANK инхибира образуването на остеокласти, тяхната функция и жизнеспособност, намалявайки по този начин костната резорбция в кортикалните и трабекуларните кости.

Фармакодинамични ефекти

Лечението с денозумаб бързо намалява степента на костен обмен, достигайки за 3 дни най-ниската стойност на маркера за костна резорбция, серумни 1 С-телопептиди (СТХ) (85% намаляване), със запазване на намалението в рамките на дозовия интервал. В края на всеки дозов интервал намаляването на СТХ е частично по-слабо, в сравнение с максималното намаление от $\geq 87\%$ до приблизително $\geq 45\%$ (диапазон от 45-80%), което отразява обратимостта на ефектите на денозумаб върху костното ремоделиране след понижаване на серумните нива. Тези ефекти се поддържат с непрекъснато лечение. Маркерите за костен обмен обикновено достигат нивата преди лечението 9 месеца след последната доза. При повторно започване на денозумаб, намаляването на СТХ е сходно с това, наблюдавано при пациенти, които започват лечение с денозумаб за първи път.

Имуногенност

По време на лечението с денозумаб може да се развият антитела срещу денозумаб. Не е наблюдавана явна връзка между развитието на антитела и фармакокинетиката, клиничния отговор или нежеланото събитие.

Клинична ефикасност и безопасност при жени в постменопауза с остеопороза

Ефикасността и безопасността на денозумаб, прилаган на всеки 6 месеца за период от 3 години е изследвана при жени в постменопауза (7 808 жени на възраст от 60 до 91 години, 23,6% от които са имали преобладаващо вертебрални фрактури), с изходни Т-скорове за костна минерална плътност (BMD) на лумбални прешлени или на тазобедрена става между $-2,5$ и $-4,0$ и средна абсолютна вероятност за фрактура в рамките на 10 години - 18,60% (диапазон: 7,9-32,4%) за голяма остеопоротична фрактура и 7,22% (диапазон: 1,4-14,9%) за фрактура на тазобедрената става. Жени с други заболявания или които са на лечение, което може да повлияе костите, са били изключени от това проучване. Жените са получавали ежедневно добавки с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 400 IU).

Ефект върху вертебралните фрактури

Денозумаб значително намалява риска от нови вертебрални фрактури на 1-та, 2-та и 3-та година ($p < 0,0001$) (вж. таблица 2).

Таблица 2. Ефектът на денозумаб върху риска от нови вертебрални фрактури

	Процент на жените с фрактури (%)		Намаляване на абсолютния риск (%) (95% CI)	Намаляване на относителния риск (%) (95% CI)
	Плацебо n = 3 906	Денозумаб n = 3 902		
0-1 година	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 години	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 години	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – експлораторен анализ

Ефект върху фрактурите на тазобедрената става

Денозумаб показва 40% относително намаляване (0,5% намаляване на абсолютния риск) на риска от фрактура на тазобедрената става за период от 3 години ($p < 0,05$). Честотата на фрактурите на тазобедрената става е 1,2% в плацебо групата, в сравнение с 0,7% в групата на денозумаб за 3 години.

В *post hoc* анализ при жени > 75 години е наблюдавано 62% намаляване на относителния риск при денозумаб (1,4% намаляване на абсолютния риск, $p < 0,01$).

Ефект върху всички клинични фрактури

Денозумаб значимо намалява фрактурите при всички видове/групи фрактури (вж. таблица 3).

Таблица 3. Ефектът на денозумаб върху риска от клинични фрактури за 3 години

	Процент на жените с фрактури (%) ⁺		Намаляване на абсолютния риск (%) (95% CI)	Намаляване на относителния риск (%) (95% CI)
	Плацебо n = 3 906	Денозумаб n = 3 902		
Каквато и да е клинична фрактура ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Клинична вертебрална фрактура	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Невертебрална фрактура ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Голяма невертебрална фрактура ³	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Голяма остеопоротична фрактура ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (вторична крайна точка, включена при коригиране за множественост), *** $p \leq 0,0001$

⁺ Честота на събитията по Kaplan-Meier за 3 години.

¹ Включва клинични вертебрални фрактури и невертебрални фрактури.

² Изключва тези на прешлените, черепа, лицето, мандибулата, метакарпалните кости и фалангите на пръстите на ръцете и краката.

³ Включва таза, дистален фемур, проксимална тибия, ребра, проксимален хумерус, предмишница и тазобедрена става.

⁴ Включва клинични вертебрални фрактури, тазобедрена става, предмишница и фрактури на хумерус, определени по СЗО.

При жени с изходна BMD $\leq -2,5$ на шийката на фемура, денозумаб намалява риска от невертебрални фрактури (35% намаляване на относителния риск, 4,1% намаляване на абсолютния риск, $p < 0,001$, експлораторен анализ).

Намаляването на честотата на нови вертебрални фрактури, фрактури на тазобедрената става и невертебрални фрактури чрез денозумаб за 3 години е постоянно, независимо от изходния риск за фрактури в рамките на 10 години.

Ефект върху костната минерална плътност

Денозумаб значително увеличава BMD на всички клинично измерени места, спрямо плацебо на 1-та, 2-та и 3-та години. Денозумаб увеличава BMD с 9,2% на лумбалните прешлени, с 6,0% на тазобедрената става, с 4,8% на шийката на фемура, с 7,9% на трохантера на бедрената кост, с 3,5% на дисталната 1/3 на радиуса и с 4,1% на цялото тяло за период от 3 години (всички $p < 0,0001$).

При клинични проучвания, изследващи ефектите от прекъсването на денозумаб, BMD се връща към стойности, приблизително до нивата преди лечението и остава по-висока от тази при плацебо за период от 18 месеца след последната доза. Тези данни показват, че се налага продължителна терапия с денозумаб за поддържане на ефекта на лекарствения продукт. Повторното започване на денозумаб води до увеличаване на BMD, сходно с това при първоначалното прилагане на денозумаб.

Отворено продължение на проучването при лечение на остеопороза в постменопауза

Общо 4 550 жени (2 343 на денозумаб и 2 207 на плацебо), които са пропуснали не повече от една доза от изпитвания продукт в основното проучване, описано по-горе, и са завършили проучването с визитата на 36-тия месец, са включени в 7-годишно, многонационално, многоцентрово, отворено разширено проучване с едно рамо, за оценка на дългосрочната безопасност и ефикасност на денозумаб. Всички жени в разширеното проучване е трябвало да получават денозумаб 60 mg на всеки 6 месеца, както и ежедневно калций (най-малко 1 g) и витамин D (най-малко 400 IU). Общо 2 626 участници (58% от жените, включени в разширеното проучване, т.е. 34% от жените, включени в основното проучване) са завършили разширеното проучване.

При пациенти, лекувани с денозумаб в продължение на 10 години, BMD се е увеличила спрямо изходното ниво в основното проучване с 21,7% на лумбалните прешлени, 9,2% на тазобедрената става, 9,0% на шийката на фемура, 13,0% на трохантера на бедрената кост и 2,8% на дисталната 1/3 на радиуса. Средният BMD T-скор на лумбалните прешлени в края на проучването е -1,3 при пациентите, лекувани в продължение на 10 години.

Честотата на фрактурите е оценена като крайна точка за безопасност, но ефикасността при предотвратяване на фрактури не може да бъде изчислена поради високия брой прекъсвания и открития дизайн на проучването. Кумулативната честота на нови вертебрални фрактури и невертебрални фрактури е съответно около 6,8% и 13,1% при пациенти, останали на лечение с денозумаб в продължение на 10 години ($n = 1\,278$). Пациентите, които не са завършили проучването поради някаква причина, са имали по-висока честота на фрактури по време на лечението.

По време на разширеното проучване са възникнали тринадесет доказани случая на остеонекроза на челюстта (ОНЧ) и два доказани случая на атипични фрактури на бедрената кост.

Клинична ефикасност и безопасност при мъже с остеопороза

Ефикасността и безопасността на денозумаб, прилаган веднъж на всеки 6 месеца за период от 1 година, е проучена при 242 мъже на възраст от 31 до 84 години. Участниците с изчислена скорост на гломерулна филтрация (eGFR) $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ са били изключени от изпитването. Всички мъже са получавали ежедневно добавки с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 800 IU).

Първичната променлива за ефикасност е процентната промяна в BMD на лумбалните прешлени, ефикасността по отношение на фрактурите не е оценена. Денозумаб значимо

увеличава BMD на всички клинично измерени места спрямо плацебо на 12 месеца: с 4,8% на лумбалните прешлени, с 2,0% на цяло бедро, с 2,2% на шийката на фемура, с 2,3% на трохантера на бедрената кост и с 0,9% на дисталната 1/3 на радиуса (всички $p < 0,05$). Денозумаб увеличава BMD на лумбалните прешлени спрямо изходното ниво при 94,7% от мъжете на 1-та година. Значително увеличение на BMD на лумбалните прешлени, тазобедрената става, шийката на фемура и трохантера на бедрената кост е наблюдавано до 6-ия месец ($p < 0,0001$).

Костна хистология при жени в постменопауза и мъже с остеопороза

Костната хистология е оценена при 62 жени в постменопауза с остеопороза или с ниска костна плътност, които не са били лекувани за остеопороза или са преминали от предшестваща терапия с алендронат към последваща терапия с денозумаб за период от 1-3 години. Петдесет и девет жени са участвали в подизпитването с костна биопсия на 24-ия месец ($n = 41$) и/или 84-ия месец ($n = 22$) от разширеното проучване при жени в постменопауза с остеопороза. Костната хистология е оценена също и при 17 мъже с остеопороза след една година лечение с денозумаб. Резултатите от костните биопсии показват кости с нормална структура и качество, без данни за дефекти в минерализацията, без незряла кост или фиброза на костния мозък. Хистоморфометричните находки в разширеното проучване при жени в постменопауза с остеопороза показват, че антирезорбтивните ефекти на денозумаб, измерени чрез активиране на честотата и степента на костно образуване, се запазват с течение на времето.

Клинична ефикасност и безопасност при пациенти със загуба на костно вещество, свързано с отнемане на андрогени

Ефикасността и безопасността на денозумаб, приложена веднъж на всеки 6 месеца за период от 3 години е изследвана при мъже с хистологично доказан неметастатичен карцином на простатата, получаващи ADT (1 468 мъже на възраст 48-97 години), които са изложени на повишен риск от фрактури (определен като > 70 години, или < 70 години с BMD Т-скорове на лумбалните прешлени, тазобедрената става или шийката на фемура $< -1,0$ или анамнеза за остеопоротична фрактура). Всички мъже ежедневно са получавали добавка с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 400 IU).

Денозумаб значимо увеличава BMD на всички клинично измерени места, в сравнение с плацебо за период от 3 години: с 7,9% на лумбалните прешлени, с 5,7% на тазобедрената става, с 4,9% на шийката на фемура, с 6,9% на трохантера на бедрената кост, с 6,9% на дисталната 1/3 на радиуса и с 4,7% на цялото тяло (всички $p < 0,0001$). В проспективно планиран експлораторен анализ значимо увеличение на BMD на лумбалните прешлени, тазобедрената става, шийката на фемура и трохантера на бедрената кост се наблюдава 1 месец след началната доза.

Денозумаб показва значимо намаляване на относителния риск от нови вертебрални фрактури: 85% (1,6% намаляване на абсолютния риск) за 1 година, 69% (2,2% намаляване на абсолютния риск) за 2 години и 62% (2,4% намаляване на абсолютния риск) за 3 години (всички $p < 0,01$).

Клинична ефикасност и безопасност при пациенти със загуба на костно вещество, свързано с адювантна терапия с ароматазен инхибитор

Ефикасността и безопасността на денозумаб, приложен веднъж на всеки 6 месеца за 2 години, са изследвани при жени с неметастатичен карцином на млечната жлеза (252 жени на възраст 35-84 години) и изходни BMD Т-скорове между $-1,0$ до $-2,5$ на лумбалните прешлени, тазобедрената става или шийката на бедрото. Всички жени ежедневно са получавали добавка с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 400 IU).

Първичната променлива за ефикасност е промяна в процентите на BMD на лумбалните прешлени, ефикасността по отношение на фрактурите не е оценена. Денозумаб значимо

увеличава BMD на всички клинично измерени места, в сравнение с плацебо за 2 години: с 7,6% на лумбалните прешлени, с 4,7% на тазобедрената става, с 3,6% на шийката на фемура, с 5,9% на трохантера на бедрената кост, с 6,1% на дисталната 1/3 на радиуса и с 4,2% на цялото тяло (всички $p < 0,0001$).

Лечение на загуба на костно вещество, свързана със системна глюкокортикоидна терапия

Ефикасността и безопасността на денозумаб са изследвани при 795 пациенти (70% жени и 30% мъже) на възраст от 20 до 94 години, лекувани с $\geq 7,5$ mg дневно перорален преднизон (или негов еквивалент).

Проучени са две подпопулации: продължаващи глюкокортикоидна терапия ($\geq 7,5$ mg дневно преднизон или негов еквивалент за ≥ 3 месеца преди включване в проучването; $n = 505$) и започващи глюкокортикоидна терапия ($\geq 7,5$ mg дневно преднизон или негов еквивалент < 3 месеца преди включване в проучването; $n = 290$). Пациентите са рандомизирани (1:1) да получават или денозумаб 60 mg подкожно веднъж на всеки 6 месеца, или перорален ризедронат 5 mg веднъж дневно (активна контрола) за 2 години. Пациентите получават ежедневно добавки с калций (най-малко 1 000 mg) и витамин D (най-малко 800 IU).

Ефект върху костната минерална плътност (BMD)

В подпопулацията, продължаваща глюкокортикоидна терапия, денозумаб показва по-голямо увеличение на BMD на лумбалните прешлени, в сравнение с ризедронат на 1 година (денозумаб 3,6%, ризедронат 2,0%; $p < 0,001$) и на 2 години (денозумаб 4,5%, ризедронат 2,2%; $p < 0,001$). В подпопулацията, започваща глюкокортикоидна терапия, денозумаб показва по-голямо увеличение на BMD на лумбалните прешлени, в сравнение с ризедронат на 1 година (денозумаб 3,1%, ризедронат 0,8%; $p < 0,001$) и на 2 години (денозумаб 4,6%, ризедронат 1,5%; $p < 0,001$).

Освен това денозумаб показва значително по-голямо средно процентно увеличение на BMD от изходните стойности, в сравнение с ризедронат, на тазобедрената става, шийката на фемура и трохантера на бедрената кост.

Проучването не е с мощност за демонстриране на разлика при фрактурите. На 1 година честотата на нова рентгенографска вертебрална фрактура сред участниците е 2,7% (денозумаб) спрямо 3,2% (ризедронат). При участниците честотата на невертебрална фрактура е 4,3% (денозумаб) спрямо 2,5% (ризедронат). На 2 години съответните стойности са 4,1% спрямо 5,8% за нови рентгенографски вертебрални фрактури и 5,3% спрямо 3,8% за невертебрални фрактури. Повечето от фрактурите се наблюдават в подпопулацията, продължаваща с глюкокортикоидна терапия.

Педиатрична популация

Проведено е проучване с едно рамо фаза III за оценка на ефикасността, безопасността и фармакокинетиката при деца с *osteogenesis imperfecta* на възраст от 2 до 17 години, 52,3% от мъжки пол, 88,2% от европейската раса. Общо 153 участници първоначално получават подкожно (s.c.) денозумаб 1 mg/kg до максимум 60 mg, на всеки 6 месеца за 36 месеца. Шестдесет участници преминават на прилагане на всеки 3 месеца.

На месец 12, при прилагане на всеки 3 месеца, разликата в средните стойности по метода на най-малките квадрати (LS) (стандартна грешка, SE) от изходното ниво на BMD Z-скорове за лумбалния сегмент на гръбначния стълб е 1,01 (0,12).

Най-честите нежелани събития, съобщени по време на прилагане на всеки 6 месеца, са артралгия (45,8%), болка в крайник (37,9%), болка в гърба (32,7%) и хиперкалциурия (32,0%). Хиперкалциемия се съобщава по време на прилагане на всеки 6 месеца (19%) и всеки 3 месеца (36,7%). Сериозни нежелани събития на хиперкалциемия (13,3%) се съобщават по време на прилагане на всеки 3 месеца.

В продължение на проучването (N = 75) сериозни нежелани събития на хиперкалциемия (18,5%) са наблюдавани по време на прилагане на всеки 3 месеца.

Проучванията са прекратени преждевременно поради възникване на животозастрашаващи събития и хоспитализации, дължащи се на хиперкалциемия (вж. точка 4.2)

В едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване, проведено при 24 педиатрични пациенти с глюкокортикоид-индуцирана остеопороза на възраст от 5 до 17 години, оценяващо промяната от изходното ниво на BMD Z-скора за лумбалния сегмент на гръбначния стълб, безопасността и ефикасността не са установени и следователно денозумаб не трябва да се използва за това показание.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ денозумаб, в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на загуба на костно вещество, свързано с аблативна терапия с полови хормони и в подгрупи на педиатричната популация на възраст под 2 години за лечение на остеопороза (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След подкожно приложение на доза 1,0 mg/kg, която съответства на разрешената доза 60 mg, експозицията на базата на AUC (площ под кривата) е 78%, в сравнение с интравенозно приложение при същото дозово ниво. При подкожно приложение на 60 mg, максимални серумни концентрации на денозумаб (C_{max}) 6 µg/ml (границы 1-17 µg/ml) се достигат за 10 дни (границы 2-28 дни).

Биотрансформация

Като естествен имуноглобулин, денозумаб съдържа само аминокиселини и въглехидрати и е малко вероятно да бъде елиминиран чрез чернодробен метаболизъм. Очаква се неговият метаболизъм и елиминиране да следват пътищата на клирънс на имуноглобулините, водещи до разграждане до малки пептиди и отделни аминокиселини.

Елиминиране

След C_{max} , серумните нива намаляват с полуживот 26 дни (границы 6-52 дни), за период от 3 месеца (границы 1,5-4,5 месеца). При петдесет и три процента (53%) от пациентите, 6 месеца след последната доза, няма измерими количества денозумаб.

При многократно подкожно приложение на 60 mg веднъж на всеки 6 месеца, не се наблюдава кумулиране или промяна във фармакокинетиката на денозумаб във времето.

Фармакокинетиката на денозумаб не се повлиява от образуването на свързващи антитела с денозумаб и е сходна при мъже и жени. Възрастта (28-87 години), расата и стадия на заболяването (ниска костна маса или остеопороза, карцином на простатата или на млечната жлеза) не показват значимо въздействие върху фармакокинетиката на денозумаб.

Наблюдава се тенденция за връзка между по-високото телесно тегло и по-ниската експозиция, базирана на AUC и C_{max} . Тази тенденция обаче, не е отчетена като клинично значима, тъй като фармакодинамичните ефекти, базирани на маркерите за костен обмен и увеличението на BMD са постоянни в широки граници на телесното тегло.

Линейност/нелинейност

В проучвания за определяне на дозата, денозумаб показва нелинейна, дозозависима фармакокинетика, с по-нисък клирънс при по-високи дози или концентрации, но приблизително пропорционално на дозата повишаване на експозицията при дози от 60 mg и по-високи.

Бъбречно увреждане

При проучване с 55 пациенти с различна степен на бъбречна функция, включително и пациенти на диализа, степента на бъбречно увреждане не повлиява фармакокинетиката на денозумаб.

Чернодробно увреждане

Не е провеждано конкретно проучване при пациенти с чернодробно увреждане. Като цяло моноклоналните антитела не се елиминират посредством чернодробен метаболизъм. Не се очаква фармакокинетиката на денозумаб да бъде повлияна от чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Rolcyu не трябва да се използва при педиатрични популации (вж. точки 4.2 и 5.1).

В проучване фаза III при педиатрични пациенти с *osteogenesis imperfecta* (N = 153) максималните серумни концентрации на денозумаб са наблюдавани на ден 10 в рамките на всички възрастови групи. При прилагане на всеки 3 месеца и на всеки 6 месеца се наблюдава, че средните най-ниски концентрации на денозумаб в серума са по-високи при деца на възраст от 11 до 17 години, а децата на възраст от 2 до 6 години са с най-ниските средни най-ниски концентрации.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучвания за токсичност при еднократно и многократно прилагане при дългоопашати макаци, дози денозумаб, водещи до 100 - 150 пъти по-голяма системна експозиция от препоръчителната доза при хора, нямат ефект върху сърдечносъдовата физиология, фертилитета при мъжките или женските и не показват специфична токсичност за таргетни органи.

Стандартните тестове за изследване на генотоксичния потенциал на денозумаб не са оценявани, тъй като такива тестове не са приложими при тази молекула. Все пак, поради естеството му е малко вероятно денозумаб да има някакъв потенциал за генотоксичност.

Карциногенният потенциал на денозумаб не е оценяван при дългосрочни проучвания при животни.

При предклинични проучвания, проведени при knockout мишки без RANK или RANKL е наблюдавано нарушение на образуването на лимфни възли във фетуса. Наблюдавана е също липса на лактация в резултат на подтискане на съзряването на млечната жлеза (лобуло-алвеоларното развитие на жлезата по време на бременността) при knockout мишки без RANK или RANKL.

При проучване при дългоопашати макаци, на които е приложен денозумаб по време на периода, еквивалентен на първия триместър на бременността, при AUC експозиции до 99 пъти по-високи от дозата при хора (60 mg на всеки 6 месеца), няма данни за увреждане на майката или фетуса. Феталните лимфни възли не са изследвани при това проучване.

При друго проучване при дългоопашати макаци, на които е приложен денозумаб по време на бременност при AUC експозиции, 119 пъти по-високи от дозата при хора (60 mg на всеки 6 месеца), е имало повишаване на мъртвите раждания и постнаталната смъртност; нарушен костен растеж, водещ до намалена здравина на костите, понижена хематопоеза и

неправилно подреждане на зъбите; липса на периферни лимфни възли и забавен неонатален растеж. Не е установено ниво, при което не се наблюдават нежелани реакции по отношение на репродукцията. Шест месеца след раждането промените, свързани с костите, са показали обратно развитие и не е наблюдаван ефект върху поникването на зъбите. Ефектите върху лимфните възли и неправилното подреждане на зъбите обаче персистират и е наблюдавана минимална до умерена минерализация в много тъкани при едно животно (връзка с лечението не е установена). Няма данни за увреждане на майката преди раждането; нежелани ефекти при майката възникват нечесто по време на раждането. Развитието на майчината млечна жлеза е нормално.

При предклиничните проучвания за качество на костите при маймуни на продължително третиране с денозумаб, намаляването на костния обмен се свързва с повишаване на здравината на костите и с нормална костна хистология. Калциевите нива са временно намалени, а нивата на паратиреоидния хормон са временно увеличени при маймуни с овариектомия, лекувани с денозумаб.

При мъжки мишки, генно моделирани да експресират huRANKL (knock-in мишки), които са подложени на транскортикална фрактура, денозумаб забавя отстраняването на хрущяла и ремоделирането на калуса на фрактурата, в сравнение с контролите, но биомеханичната здравина не е била засегната неблагоприятно.

Knockout мишки (вж. точка 4.6) без RANK или RANKL демонстрират намалено телесно тегло, понижен костен растеж и липса на пробив на зъби. При новородени плъхове инхибирането на RANKL (целта на терапията с денозумаб) с високи дози остеопротегерин, свързан с Fc (OPG-Fc), се асоциира с инхибиране на костния растеж и пробива на зъбите. Тези промени са били частично обратими при този модел след прекратяване на приложението на RANKL инхибитори. Ювенилни примати, на които е прилаган денозумаб 27 и 150 пъти над клиничната експозиция (10 и 50 mg/kg на доза), имат нарушение в растежните плочки. Следователно лечението с денозумаб може да наруши костния растеж при деца с отворени растежни плочки и може да потисне пробива на зъбите.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ледена оцетна киселина*

Сорбитол (E420)

Полисорбат 20

Натриев хидроксид (за корекция на pH)*

Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

Вода за инжекции

* При смесване на ледена оцетна киселина с натриев хидроксид се образува ацетатен буфер.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

След като се извади от хладилника, Rolcya може да се съхранява на стайна температура (до 25 °C) до 30 дни в картонената опаковка, за да се предпази от светлина. Трябва да се използва в рамките на този 30-дневен период.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Един ml разтвор в предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба от стъкло тип I с игла от неръждаема стомана 29G, с предпазител, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер), гумена глава на буталото (бромобутилова гума) и пластмасово стебло на буталото.

Опаковка с една предварително напълнена спринцовка с предпазител.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

- Преди приложение разтворът трябва да се провери. Не инжектирайте разтвора, ако е мътен или съдържа видими частици.
- Не разклащайте.
- За да се избегне дискомфорт на мястото на инжектиране, оставете предварително напълнената спринцовка да достигне стайна температура (до 25°C) преди инжектиране и инжектирайте бавно.
- Инжектирайте цялото съдържание на предварително напълнената спринцовка.

Пълните указания за употреба са дадени в листовката, точка 7, „Указания за употреба“.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1958/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 юли 2025 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Словения

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да осигури въвеждането на напомняща карта на пациента относно остеонекроза на челюстта.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rolcyu 60 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
денозумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 ml предварително напълнена спринцовка, съдържаща 60 mg денозумаб (60 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), хлороводородна киселина, натриев хидроксид, полисорбат 20, вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка с предпазител

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.
Не разклащайте.
Не използвайте, ако запечатването е нарушено.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1958/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Rolcya

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
ТЕКСТ ВЪРХУ БЛИСТЕРА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rolcyu 60 mg инжекция
денозумаб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

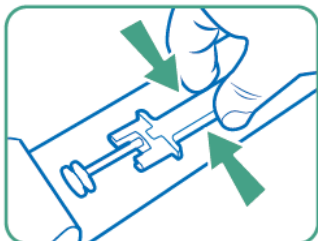
EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

s.c.



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА СПРИНЦОВКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rolcyu 60 mg инжекция
денозумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

ТЕКСТ НА КАРТА С КАЛЕНДАР (включена в опаковката)
--

Rolcyu 60 mg инжекция
денозумаб

s.c.

Следваща инжекция след 6 месеца:

Използвайте Rolcyu толкова дълго, колкото е предписал Вашият лекар.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Rolcyu 60 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка денозумаб (denosumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Вашият лекар ще Ви даде напомняща карта на пациента, съдържаща важна информация във връзка с безопасността, с която трябва да се запознаете преди и по време на лечението Ви с Rolcyu.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rolcyu и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rolcyu
3. Как да използвате Rolcyu
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rolcyu
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
7. Указания за употреба

1. Какво представлява Rolcyu и за какво се използва

Какво представлява Rolcyu и как действа

Rolcyu съдържа денозумаб, белтък (моноклонално антитяло), който се намесва в действието на друг белтък, за да лекува загубата на костно вещество и остеопорозата. Лечението с Rolcyu прави костите по-здрави и по-малко податливи на счупване.

Костта е жива тъкан и непрекъснато се възобновява. Хормонът естроген помага костите да са здрави. След менопаузата, нивата на естроген падат, в резултат на което костите може да станат слаби и чупливи. Това впоследствие може да доведе до заболяване, наречено остеопороза. Остеопороза може да се появи и при мъжете поради редица причини, включително остаряване и/или ниско ниво на мъжкия хормон тестостерон. Тя може да се появи и при пациенти, получаващи глюкокортикостероиди. Много пациенти с остеопороза нямат симптоми, но въпреки това са подложени на риск от счупване на костите, особено на гръбнака, тазобедрените кости и китките.

Хирургични операции или лекарства, които спират продукцията на естроген или тестостерон, използвани за лечение на пациенти с рак на гърдата или рак на простатата, също могат да доведат до загуба на костно вещество. Костите стават по-слаби и се чупят по-лесно.

За какво се използва Rolcyu

Rolcyu се използва за лечение на:

- остеопороза при жени след менопауза (постменопаузална) и мъже, които имат повишен риск от фрактура (счупване на костите), намалявайки риска от гръбначни и негръбначни фрактури и фрактури на тазобедрените кости.
- загуба на костно вещество в резултат на намаление на нивото на хормон (тестостерон), причинено от операция или лечение с лекарства при пациенти с рак на простатата.
- загуба на костно вещество в резултат на продължително лечение с глюкокортикоиди при пациенти с повишен риск от фрактура.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rolcyu

Не използвайте Rolcyu

- ако имате ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия).
- ако сте алергични към денозумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Rolcyu.

Докато сте на лечение с Rolcyu, може да се появи кожна инфекция със симптоми като подута, зачервена област от кожата, най-често в долната част на крака, която чувствате гореща и болезнена (целулит), и може да е придружена от симптоми на повишена температура. Моля, съобщете на Вашия лекар незабавно, ако развиете някои от тези симптоми.

Трябва да приемате добавки с калций и витамин D, докато сте на лечение с Rolcyu. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Вие може да имате ниски нива на калций в кръвта, докато получавате Rolcyu. Моля кажете незабавно на Вашия лекар, ако забележите някои от следните симптоми: спазми, потрепвания или крампи на мускулите, и/или изтръпване или мравучкане на пръстите на ръцете, краката или около устата, и/или гърчове, объркване или загуба на съзнание.

Рядко се съобщава за тежки случаи на ниски нива на калций в кръвта, водещи до хоспитализация, и дори животозастрашаващи реакции. Поради това нивата на калций в кръвта Ви ще бъдат проверявани (чрез кръвно изследване) преди всяка доза, а при пациенти с предразположение към хипокалциемия - в рамките на две седмици след началната доза.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате или сте имали тежки проблеми с бъбреците, бъбречна недостатъчност или се нуждаете от диализа, или приемате лекарства, наречени глюкокортикоиди (като преднизолон или дексаметазон), които могат да увеличат риска за Вас от поява на ниски нива на калций в кръвта, ако не приемате добавки с калций.

Проблеми с устата, зъбите или челюстта

Нежелана реакция, наречена остеонекроза на челюстта (ОНЧ) (костно увреждане на челюстта), се съобщава рядко (може да засегне до 1 на 1 000 души) при пациенти, получаващи денозумаб за остеопороза. Рискът от ОНЧ се увеличава при пациенти, лекувани продължително време (може да засегне до 1 на 200 души, ако се лекуват в продължение на 10 години). ОНЧ може да се появи и след спиране на лечението. Важно е да се направи опит за предотвратяване развитието на ОНЧ, тъй като това може да е болезнено състояние, което може да се окаже трудно за лечение. За да се намали рискът от развитие на ОНЧ, вземете следните предпазни мерки:

Преди да започнете лечението, трябва да кажете на Вашия лекар или медицинска сестра (медицински специалист), ако:

- имате някакви проблеми с устата или зъбите, като лошо стоматологично здраве, заболяване на венците или планирано изваждане на зъб.
- не получавате редовни стоматологични грижи или не сте имали стоматологичен преглед от дълго време.
- сте пушач (тъй като това може да увеличи риска от проблеми със зъбите).
- сте били лекувани преди това с бифосфонат (използван за лечение или предотвратяване на костни нарушения).
- сте приемали лекарства, наречени кортикостероиди (като преднизолон или дексаметазон).
- имате рак.

Вашият лекар може да поиска от Вас да се подложите на стоматологичен преглед, преди да започнете лечение с Rolcyu.

Докато се лекувате, трябва да поддържате добра устна хигиена и да се подлагате на редовни стоматологични прегледи. Ако носите протези, трябва да сте сигурни, че те прилягат правилно. Ако сте подложени на стоматологично лечение или Ви предстои стоматологична операция (напр. изваждане на зъб), информирайте Вашия лекар за Вашето стоматологично лечение и уведомете зъболекаря си, че се лекувате с Rolcyu.

Свържете се с Вашия лекар и зъболекар незабавно, ако имате проблеми с устата или зъбите, например разклатени зъби, болка или оток, или незаздравяващи язви или секречия, тъй като това може да са признаци на ОНЧ.

Необичайни фрактури на бедрената кост

При някои хора могат да се появят необичайни фрактури на бедрената кост, докато се лекуват с денозумаб. Свържете се с Вашия лекар, ако получите нова или необичайна болка в тазобедрената става, слабините или бедрото.

Деца и юноши

Rolcyu не трябва да се използва при деца и юноши под 18-годишна възраст.

Други лекарства и Rolcyu

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Особено важно е да кажете на Вашия лекар, ако се лекувате с друго лекарство, съдържащо денозумаб.

Не трябва да приемате Rolcyu заедно с друго лекарство, съдържащо денозумаб.

Бременност и кърмене

Денозумаб не е изпитван при бременни жени. Важно е да информирате Вашия лекар, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна; или планирате бременност. Не се препоръчва употребата на Rolcyu, ако сте бременна. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция, докато се лекуват с Rolcyu и за най-малко 5 месеца след спиране на лечението с Rolcyu.

Ако забременеете по време на лечение с Rolcyu или по-малко от 5 месеца след спиране на лечението с Rolcyu, трябва да кажете на Вашия лекар.

Не е известно дали денозумаб се отделя в кърмата. Важно е да информирате Вашия лекар, ако кърмите или планирате да кърмите. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали да преустановите кърменето или да прекъснете приложението на Rolcyu, като вземе предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Rolcyu за майката.

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Шофиране и работа с машини

Rolcyu не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Rolcyu съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 47 mg сорбитол във всеки ml разтвор.

Rolcyu съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) във всеки ml разтвор, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Rolcyu

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза е една предварително напълнена спринцовка от 60 mg, приложена веднъж на всеки 6 месеца, като единична инжекция под кожата (подкожна инжекция).

Най-подходящите места за инжектиране са горната част на бедрата и корема. Човекът, който се грижи за Вас, може да използва също външната част на мишницата Ви. Моля, попитайте Вашия лекар за датата на следващата инжекция. Всяка опаковка Rolcyu съдържа карта с календар със стикер, която може да се използва за записване на датата на следващата инжекция.

Освен това ще трябва да приемате добавки с калций и витамин D, докато сте на лечение с Rolcyu. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Вашият лекар може да реши, че е най-добре Вие или човекът, който се грижи за Вас, да инжектирате Rolcyu. Вашият лекар или медицински специалист ще покажат на Вас или на човека, грижещ се за Вас, как да използвате Rolcyu.

Моля, прочетете точка 7 „Указания за употреба“ в края на тази листовка за инструкции относно това как да инжектирате Rolcyu.

Да не се разклаща.

Ако сте пропуснали да използвате Rolcyu

Ако е пропусната доза Rolcyu, инжекцията трябва да бъде приложена, колкото е възможно по-скоро. След това инжекциите трябва да бъдат планирани на всеки 6 месеца от датата на последната инжекция.

Ако сте спрели употребата на Rolcyu

За да има най-голяма полза от Вашето лечение за намаляване на риска от счупвания, важно е да използвате Rolcyu толкова дълго, колкото е предписал Вашият лекар. Не спирайте Вашето лечение, без да се свържете с Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нечесто пациентите, получаващи денозумаб, могат да развият кожни инфекции (предимно целулит). **Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар**, ако развиете някой от тези симптоми, докато сте на лечение с Rolcyu: подута, зачервена област от кожата, най-често в долната част на крака, която чувствате гореща и болезнена (целулит) и с възможни симптоми на повишена температура.

Рядко пациентите, получаващи денозумаб, могат да развият болка в устата и/или челюстта, подуване или незаздравяващи язви в устата или челюстта, секреция, скованост или чувство на тежест в челюстта, или разклащане на зъб. Това може да са признаци на увреждане на челюстната кост (остеонекроза). **Кажете на Вашия лекар и зъболекар незабавно**, ако получите такива симптоми, докато се лекувате с Rolcyu или след спиране на лечението.

Рядко пациентите, получаващи Rolcyu, може да имат ниски нива на калций в кръвта (хипокалциемия); тежките случаи на ниски нива на калций могат да доведат до хоспитализация и може да са дори животозастрашаващи. Симптомите включват спазми, потрепвания или крампи на мускулите, и/или скованост или изтръпване на пръстите на ръцете, пръстите на краката или около устата и/или гърчове, объркване или загуба на съзнание. Ако някое от изброените се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар незабавно**. Ниските нива на калций в кръвта може да доведат до промяна в сърдечния ритъм, наречена удължаване на QT-интервала, което се вижда на електрокардиограма (ЕКГ).

Рядко могат да се появят необичайни фрактури на бедрената кост при пациенти, получаващи Rolcyu. **Свържете се с Вашия лекар**, ако получите нова или необичайна болка в тазобедрената става, слабините или бедрото, тъй като това може да е ранен признак на възможна фрактура на бедрената кост.

Рядко се наблюдават алергични реакции при пациенти, получаващи денозумаб. Симптомите включват подуване на лицето, устните, езика, гърлото или други части на тялото; обрив, сърбеж или уртикария по кожата (копривна треска), хрипове или затруднено дишане. **Трябва да кажете на Вашия лекар**, ако получите някои от тези симптоми, докато се лекувате с Rolcyu.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- болка в костите, ставите и/или мускулите, която понякога е силна,
- болка в ръцете или краката (болка в крайниците).

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- болезнено уриниране, често уриниране, кръв в урината, невъзможност за задържане на урината,
- инфекция на горните дихателни пътища,
- болка, мравучкане или изтръпване, което се разпространява надолу по крака (ишиас),
- запек,
- коремен дискомфорт,
- обрив,
- кожно заболяване със сърбеж, зачервяване и/или сухота (екзема),
- косопад (алопеция).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- повишена температура, повръщане и коремна болка или дискомфорт (дивертикулит),
- инфекция на ухото,
- обрив, който може да се появи по кожата, или язви в устата (лихеноидни лекарствени реакции).

Много редки нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души):

- алергична реакция, която може да увреди кръвоносните съдове предимно в кожата (напр. лилави или кафеникавочервени петна, уртикария по кожата или кожни язви) (хиперсензитивен васкулит).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

- говорете с Вашия лекар, ако имате болка в ухото, секрет от ухото и/или инфекция на ухото. Това може да са признаци за увреждане на костта в ухото.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rolcya

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP” и „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Предварително напълнената спринцовка може да бъде оставена извън хладилника за достигане стайна температура (до 25 °C) преди инжектиране. Това ще направи инжектирането по-малко неприятно. След като спринцовката е оставена да достигне стайна температура (до 25 °C), тя трябва да се използва в рамките на 30 дни. Подробна информация е дадена в точка 7 „Указания за употреба“ в края на тази листовка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rolcya

- Активно вещество: денозумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка 1 ml с предпазител съдържа 60 mg денозумаб (60 mg/ml).
- Други съставки: ледена оцетна киселина, сорбитол (E420), полисорбат 20, натриев хидроксид, хлороводородна киселина и вода за инжекции.

Как изглежда Rolcy и какво съдържа опаковката

Rolcy е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълтеникав или блеδοкафеникав инжекционен разтвор. Rolcy се предоставя в предварително напълнена, готова за употреба прозрачна стъклена спринцовка тип I с игла от неръждаема стомана 29 G с предпазител, гумена капачка на иглата (термопластичен еластомер), гумена глава на буталото (бромобутилова гума) и пластмасово стебло на буталото.

Всяка опаковка съдържа една предварително напълнена спринцовка с предпазител.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Австрия

Производител

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa (Belgique/Belgien)
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

España

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel: +34 91 375 62 30

Portugal

Laboratorios Farmacéuticos ROVI, S.A.
Tel: +351 213 105 610

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: +353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 81280696

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
Tel: +371 67 892 006

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH (Austria)
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката

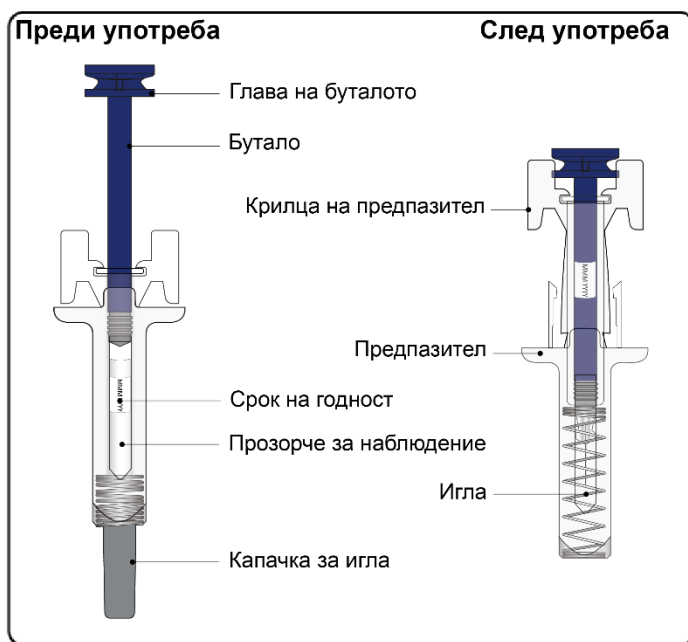
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <https://www.ema.europa.eu/>

7. Указания за употреба

Тези „Указания за употреба“ съдържат информация как да инжектирате Rolcya.

Ако Вашият лекар прецени, че Вие или човекът, който се грижи за Вас, сте в състояние да инжектирате Rolcya у дома, уверете се, че Вашият лекар или медицинска сестра ще покажат на Вас или на човека, което се грижи за Вас, как да подготвите и инжектирате с предварително напълнената спринцовка Rolcya, преди да я използвате за първи път.

Уверете се, че сте прочели и разбрали тези указания за употреба, преди да използвате предварително напълнената спринцовка Rolcya. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси.



Важна информация, която трябва да знаете, преди да инжектирате Rolcyu

- Rolcyu е само за подкожно инжектиране (инжектирайте директно в мастния слой под кожата).
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако запечатването на външната картонена опаковка или на пластмасовото гнездо е счупено.
- Никога **не** разклащайте предварително напълнената спринцовка.
- **Не** използвайте, ако предварително напълнената спринцовка е била изпусната върху твърда повърхност или изпусната след отстраняване на капачката на иглата.
- Предварително напълнената спринцовка има предпазител, който се активира, за да покрие иглата, след като инжектирането завърши. Предпазителят помага за предотвратяване на наранявания от убождане с игла на всеки, който борави с предварително напълнената спринцовка след инжектиране.
- **Внимавайте да не докосвате крилцата на предпазителя** преди употреба. Докосването им може да доведе до активиране на предпазителя твърде рано.
- **Не** се опитвайте да използвате повторно или да разглобявате предварително напълнената спринцовка.
- **Не** дърпайте назад буталото.

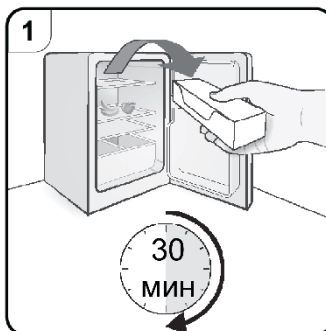
Съхранение на Rolcyu

- Да се съхранява в хладилник между 2 °C и 8 °C.
- Да **не** се замразява.
- Ако е необходимо, можете да съхранявате предварително напълнената спринцовка при стайна температура до 25 °C до 30 дни.
- Изхвърлете предварително напълнената спринцовка, която е била съхранявана на стайна температура, след 30 дни.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в оригиналната картонена опаковка до готовност за употреба, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Подготовка за инжектиране на Rolcyu

Стъпка 1. Оставете да достигне стайна температура

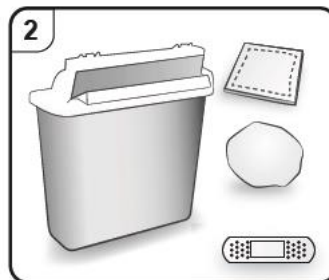
Извадете картонената кутия, съдържаща предварително напълнената спринцовка, от хладилника и я оставете неотворена за около 15 до 30 минути, така че да достигне стайна температура.



Стъпка 2. Съберете консумативи

Уверете се, че имате следното (не е включено в картонената опаковка):

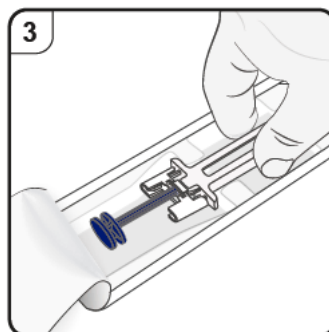
- Тампон със спирт
- Памучен тампон или марля
- Контейнер за изхвърляне на остри предмети
- Пластир



Стъпка 3. Разопакувайте

Отворете пластмасовото гнездо, като отлепите покритието. Извадете предварително напълнената спринцовка, като я държите в средата, както е показано.

Не отстранявайте капачката на иглата, докато не сте готови да инжектирате.



Стъпка 4. Извършете проверки за безопасност

Погледнете през прозорчето за наблюдение на предварително напълнената спринцовка. Течността вътре трябва да бъде бистър до леко опалесциращ, безцветен до бледожълтеникав или бледокафеникав разтвор. Може да видите въздушни мехурчета в течността, което е нормално.

Не опитвайте да премахвате въздуха.

- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако течността е мътна или съдържа видими частици.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка, ако изглежда повредена или ако е протекла.
- **Не** използвайте предварително напълнената спринцовка след срока на годност (EXP), който е отпечатан върху етикета на предварително напълнената спринцовка и картонената опаковка.

Във всички тези случаи се свържете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Стъпка 5. Изберете място за инжектиране

Трябва да инжектирате в предната част на бедрата или в долната част на корема, **но не** в зоната на 5 cm около пъпа.

Не инжектирайте в кожа, която е чувствителна, натъртена, зачервена, лющеща се, твърда или в области с белези или стрии.

Ако човекът, който се грижи за Вас, Вашият лекар или медицинска сестра Ви поставят инжекцията, те може също да инжектират в горната част на ръката.

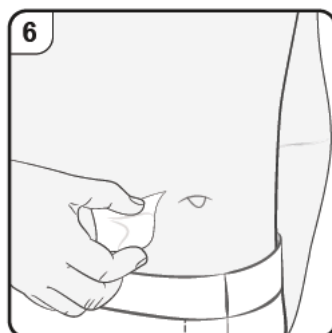
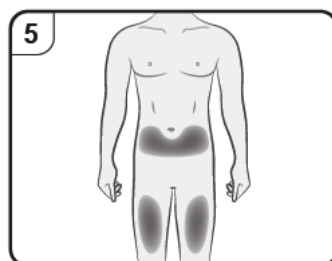
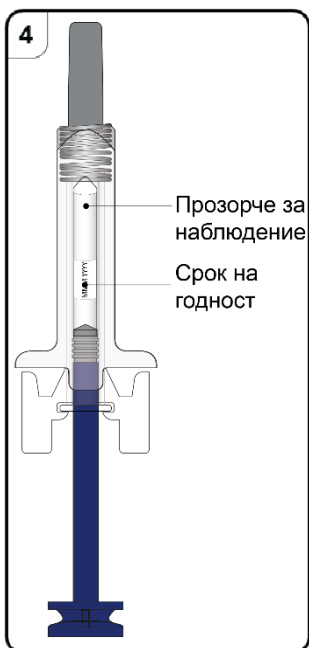
Инжектиране с Rolcyu

Стъпка 6. Почистете мястото на инжектиране

Измийте ръцете си със сапун и вода.

Почистете избраното място на инжектиране с тампон със спирт. Оставете го да изсъхне преди инжектиране.

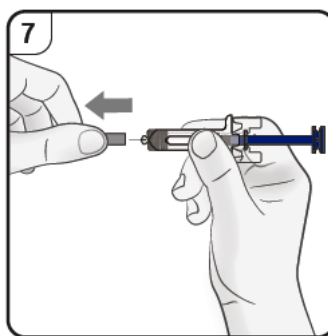
Не докосвайте и не духайте върху почистената зона преди инжектиране.



Стъпка 7. Отстранете капачката на иглата

Издърпайте силно без огъване, за да отстраните капачката на иглата от предварително напълнената спринцовка. Може да видите капка течност в края на иглата. Това е нормално.

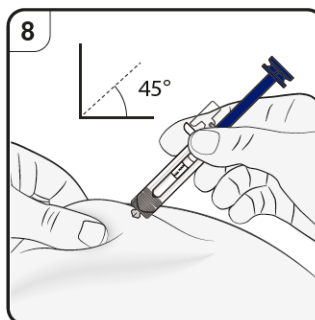
Не поставяйте отново капачката на иглата. Изхвърлете капачката на иглата.



Стъпка 8. Въведете иглата

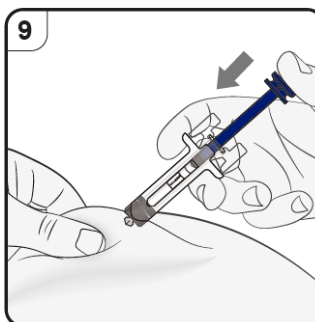
Внимателно захванете кожата на мястото на инжектиране и я задръжте захваната по време на инжектирането. С другата ръка въведете иглата в кожата под ъгъл от приблизително 45 градуса, както е показано.

Не натискайте буталото, докато въвеждате иглата.



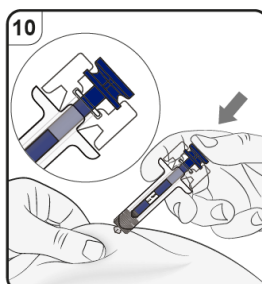
Стъпка 9. Започнете инжектирането

Продължете да държите кожата захваната. Бавно натиснете буталото **докрай**. Това ще гарантира, че е инжектирана пълна доза.



Стъпка 10. Завършете инжектирането

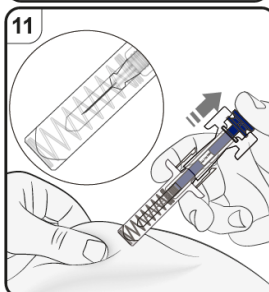
Уверете се, че крайт на буталото е между крилцата на предпазителя, както е показано. Това ще гарантира, че предпазителят е активиран и ще покрие иглата, след като инжектирането завърши.



Стъпка 11. Отпуснете буталото

Като държите предварително напълнената спринцовка на мястото на инжектиране, бавно отпуснете буталото, докато иглата бъде покрита от предпазителя.

Отстранете предварително напълнената спринцовка от мястото на инжектиране и отпуснете захванатата кожа.



Възможно е да има малко количество кръв на мястото на инжектиране. Можете да притиснете памучен тампон или марля върху мястото на инжектиране, докато кръвенето

спре.

Не търкайте мястото на инжектиране. Ако е необходимо, покрийте мястото на инжектиране с малка лепенка.

След инжекцията

Стъпка 12. Изхвърлете предварително напълнената спринцовка

Поставете предварително напълнената спринцовка в контейнер за изхвърляне на остри предмети веднага след употреба. **Не** изхвърляйте предварително напълнената спринцовка при битовите отпадъци.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт относно правилното изхвърляне на контейнера за изхвърляне на остри предмети. Може да има местни разпоредби за изхвърляне.

