

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rolcya 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka obsahuje 60 mg denosumabu v 1 ml roztoku (60 mg/ml).

Denosumab je lidská monoklonální protilátka IgG2 produkovaná savčí buněčnou linií (ovariální buňky křečika čínského) pomocí technologie rekombinantní DNA.

Pomocná látka se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu v jednom ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce).

Čirý až slabě opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý nebo slabě nahnědlý roztok s pH mezi 4,9 a 5,5 a osmolalitou 245–345 mosmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba osteoporózy u postmenopauzálních žen a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin. U postmenopauzálních žen denosumab významně snižuje riziko zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru.

Léčba úbytku kostní hmoty vzniklého následkem hormonální ablace u mužů s karcinomem prostaty, u kterých je riziko vzniku zlomenin zvýšené (viz bod 5.1). U mužů s karcinomem prostaty léčených hormonální ablací denosumab významně snižuje riziko zlomenin obratlů.

Léčba úbytku kostní hmoty spojeného s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy u dospělých pacientů se zvýšeným rizikem zlomenin (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka denosumabu je 60 mg, podávaná jednorázovou subkutánní injekcí jednou za 6 měsíců do stehna, břicha nebo horní části paže.

Pacienti musejí mít dostatečný příjem vápníku a vitamínu D (viz bod 4.4).

Pacienti léčení přípravkem Rolcya mají dostat příbalovou informaci a informační kartu pacienta.

Optimální celková délka antiresorpční léčby osteoporózy (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) nebyla stanovena. Potřeba další léčby se má pravidelně přehodnocovat na základě přínosů a potenciálních rizik denosumabu pro konkrétního pacienta, zejména po 5 nebo více letech používání (viz bod 4.4).

Starší osoby (≥ 65 let)

U starších pacientů není třeba dávku přípravku upravovat.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba dávku přípravku upravovat (doporučení ohledně sledování hladin vápníku viz bod 4.4).

U pacientů s dlouhodobou systémovou léčbou glukokortikoidy a s těžkou poruchou funkce ledvin (glomerulární filtrace [GFR] < 30 ml/min) nejsou dostupné žádné údaje.

Porucha funkce jater

Bezpečnost a účinnost denosumabu nebyly u pacientů s poruchou funkce jater studovány (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Z důvodu obav ohledně bezpečnosti se přípravek Rolcya nemá používat u dětí ve věku do 18 let. Tyto obavy souvisejí se závažnou hyperkalcemií a potenciální inhibicí růstu kostí a nedostatečným prořezáváním zubů (viz body 4.4 a 5.3). V současnosti dostupné údaje týkající se dětí ve věku od 2 do 17 let jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Přípravek má podávat osoba náležitě zaškolená v aplikaci subkutánních injekcí.

Návod k použití, zacházení a likvidaci je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypokalcemie (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Příjem vápníku a vitamínu D

U všech pacientů je důležitý dostatečný příjem vápníku a vitamínu D.

Opatření pro použití

Hypokalcemie

Je důležité identifikovat pacienty s rizikem hypokalcemie. Před zahájením léčby je třeba upravit hypokalcemii dostatečným příjmem vápníku a vitamínu D. Doporučuje se klinicky monitorovat hladinu vápníku před každou dávkou a u pacientů predisponovaných k hypokalcemii i během dvou týdnů po úvodní dávce. Pokud se u jakéhokoliv pacienta objeví během léčby suspektní příznaky hypokalcemie

(příznaky viz bod 4.8), mají se změřit hladiny vápníku. Pacienty je třeba poučit, aby hlásili příznaky hypokalcemie.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena závažná symptomatická hypokalcemie (vedoucí k hospitalizaci, život ohrožujícím nežádoucím účinkům a fatálním případům). I když se většina případů vyskytla během prvních týdnů po zahájení léčby, objevila se i později.

Souběžná léčba glukokortikoidy je dalším rizikovým faktorem hypokalcemie.

Porucha funkce ledvin

Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku hypokalcemie. Riziko vzniku hypokalcemie a průvodního vzestupu hladin parathormonu se zvyšuje se zvyšujícím se stupněm poruchy funkce ledvin. Byly hlášeny závažné a fatální případy. U těchto pacientů je obzvlášť důležitý dostatečný přísun vápníku, vitamínu D a pravidelné sledování hladiny vápníku, viz výše.

Kožní infekce

U pacientů léčených denosumabem se mohou vyskytnout kožní infekce (zejména flegmóna (celulitida)) vyžadující hospitalizaci (viz bod 4.8). Pacient má být poučen, že v případě výskytu známek či příznaků flegmóny musí neodkladně vyhledat lékařskou pomoc.

Osteonekróza čelisti (ONJ)

U pacientů s osteoporózou, kterým byl podáván denosumab, byla vzácně hlášena ONJ (viz bod 4.8).

Zahájení léčby / nového léčebného cyklu má být odloženo u pacientů s nezhojenými otevřenými lézemi měkké tkáně v ústech. Před léčbou denosumabem se pacientům se souběžnými rizikovými faktory doporučuje podstoupit preventivní zubní prohlídku s individuálním posouzením přínosu a rizika léčby.

Při posouzení rizika vzniku ONJ u pacienta je třeba zvážit následující rizikové faktory:

- účinnost léčivého přípravku, který inhibuje kostní resorpci (vyšší riziko u vysoce účinných látek), cesta podání (vyšší riziko u parenterálního podávání) a kumulativní dávka léčby kostní resorpce.
- nádorové onemocnění, přidružená onemocnění (např. anémie, koagulopatie, infekce), kouření.
- konkomitantní léčba: kortikoidy, chemoterapie, inhibitory angiogeneze, radioterapie hlavy a krku.
- špatná hygiena dutiny ústní, onemocnění závěsného aparátu zubů, špatně pasující zubní protéza, dentální onemocnění v anamnéze, invazivní zákroky v dutině ústní (např. extrakce zubů).

Všechny pacienty je třeba poučit, aby dbali na správnou hygienu dutiny ústní, pravidelně chodili na zubní prohlídky a během léčby denosumabem ihned hlásili výskyt jakýchkoli orálních příznaků jako je kývání zubů, bolest nebo otoky nebo nehojící se vředy či sekrece. Invazivní zákroky v dutině ústní mají být během léčby prováděny pouze po pečlivém posouzení a nemají se provádět v době blízké podání denosumabu.

U pacientů, u kterých se vyvine ONJ, se má vytvořit plán léčby za úzké spolupráce ošetřujícího lékaře a stomatologa nebo stomatochirurga se zkušenostmi s ONJ. Pokud je to možné, je třeba zvážit dočasné přerušení léčby až do ústupu onemocnění a zmírnění přispívajících rizikových faktorů.

Osteonekróza zevního zvukovodu

V souvislosti s léčbou denosumabem byla hlášena osteonekróza zevního zvukovodu. Mezi možné rizikové faktory osteonekrózy zevního zvukovodu patří používání steroidů a chemoterapie a/nebo lokální rizikové faktory, jako například infekce nebo trauma. Možnost vzniku osteonekrózy zevního zvukovodu je třeba zvážit u pacientů léčených denosumabem, kteří mají ušní symptomy včetně chronických infekcí ucha.

Atypické zlomeniny femuru

U pacientů používajících denosumab byly zaznamenány atypické zlomeniny femuru (viz bod 4.8). Atypické zlomeniny femuru spojené s malým traumatem nebo bez traumatu se mohou vyskytnout v subtrochanterické a diafyzární oblasti femuru a jsou charakteristické specifickými radiografickými nálezy. Atypické zlomeniny femuru byly zaznamenány také u pacientů s některými komorbiditami (např. nedostatek vitamínu D, revmatoidní artritida, hypofosfatázie) a spojeny s užíváním některých léčivých přípravků (např. bisfosfonáty, glukokortikoidy, inhibitory protonové pumpy). K těmto příhodám došlo i bez antiresorpční léčby. Podobné zlomeniny zaznamenané v souvislosti s léčbou bisfosfonáty jsou často bilaterální; proto je třeba u pacientů se zlomeninou diafýzy femuru léčených denosumabem vyšetřit kontralaterální femur. Vysazení léčby denosumabem u pacientů s podezřením na atypickou zlomeninu femuru se má zvážit při současném posouzení stavu pacienta na základě individuálního hodnocení přínosu a rizika léčby. Během léčby denosumabem mají být pacienti poučeni, aby hlásili nové nebo neobvyklé bolesti v oblasti stehna, celkového proximálního femuru nebo třísel. Pacienti s těmito příznaky mají být vyšetřeni s ohledem na možnost neúplné zlomeniny femuru.

Dlouhodobá antiresorpční léčba

Dlouhodobá antiresorpční léčba (zahrnující denosumab a bisfosfonáty) může přispět ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků jako je osteonekróza čelisti a atypické zlomeniny femuru kvůli významnému potlačení kostní remodelace (viz bod 4.2).

Vysazení léčby

Po vysazení denosumabu se očekává pokles denzity kostního minerálu (BMD) (viz bod 5.1), což vede ke zvýšenému riziku zlomenin. Proto se doporučuje monitorování BMD a má by být zvážena alternativní léčba podle klinických doporučení.

Souběžná léčba jinými léky obsahujícími denosumab

Pacienti léčení přípravkem Rolcya nemají být zároveň léčeni jinými léky obsahujícími denosumab (k prevenci kostních příhod u dospělých s metastázami solidních nádorů do kostí).

Hyperkalcemie u pediatrických pacientů

Přípravek Rolcya se nemá používat u pediatrických pacientů (ve věku do 18 let). Byla hlášena závažná hyperkalcemie. Některé případy v klinických studiích byly komplikované akutním poškozením ledvin.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu v jednom ml roztoku. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ve studii interakcí denosumab neovlivňoval farmakokinetiku midazolamu, který je metabolizován cytochromem P450 3A4 (CYP3A4). To naznačuje, že by denosumab neměl měnit farmakokinetiku léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4.

Klinické údaje o souběžném podávání denosumabu a hormonální substituční léčby (estrogen) nejsou k dispozici, nicméně potenciál pro farmakodynamickou interakci je považován za nízký.

Podle údajů z přechodové studie (z alendronátu na denosumab) předchozí léčba alendronátem neovlivnila farmakokinetiku a farmakodynamiku denosumabu u postmenopauzálních žen s osteoporózou.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání denosumabu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Rolcya se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Ženy je třeba upozornit, aby během léčby a nejméně 5 měsíců po léčbě přípravkem Rolcya neotěhotněly. Všechny účinky přípravku Rolcya jsou pravděpodobně silnější v průběhu druhého a třetího trimestru těhotenství, protože monoklonální protilátky procházejí přes placentu lineárně v průběhu těhotenství, přičemž největší množství prochází během třetího trimestru.

Kojení

Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie provedené u geneticky modifikovaných myši, kterým byl vyrazen ligand pro receptor aktivátoru nukleárního faktoru-κB (RANKL) odstraněním příslušného genu (tzv. knokautované myši), naznačují, že absence RANKL (cíl denosumabu – viz bod 5.1) v průběhu těhotenství může zasahovat do procesu zrání mléčné žlázy a vést k poruše laktace po porodu (viz bod 5.3). Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Rolcya.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o vlivu denosumabu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Rolcya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky denosumabu (pozorované u více než jednoho pacienta z deseti) jsou muskuloskeletální bolest a bolest v končetině. U pacientů používajících denosumab byly pozorovány méně časté případy flegmóny, vzácné případy hypokalcemie, hypersenzitivity, osteonekrózy čelisti a atypických zlomenin femuru (viz body 4.4 a 4.8 – popis vybraných nežádoucích účinků).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Údaje uvedené níže v tabulce 1 popisují nežádoucí účinky hlášené z klinických studií fáze II a III u pacientů s osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty podstupujících hormonální ablacii; a/nebo spontánní hlášení.

Pro klasifikaci nežádoucích účinků (viz tabulka 1) byla použita následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé třídě orgánových systémů a skupině definované frekvencí výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Frekvence	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Časté Časté Méně časté Méně časté Méně časté	Infekce močových cest Infekce horních cest dýchacích Divertikulitida ¹ Flegmóna ¹ Ušní infekce
Poruchy imunitního systému	Vzácné Vzácné	Hypersenzitivita na léčivý přípravek ¹ Anafylaktická reakce ¹
Poruchy metabolismu a výživy	Vzácné	Hypokalcemie ¹
Poruchy nervového systému	Časté	Ischias
Gastrointestinální poruchy	Časté Časté	Zácpa Břišní diskomfort
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Časté Časté Časté Méně časté Velmi vzácné	Vyrážka Ekzém Alopecie Lichenoidní erupce způsobené léky ¹ Hypersenzitivní vaskulitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Velmi časté Velmi časté Vzácné Vzácné Není známo	Bolest v končetině Muskuloskeletální bolest ¹ Osteonekróza čelisti ¹ Atypické zlomeniny femuru ¹ Osteonekróza zevního zvukovodu ²

¹ Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.

² Viz bod 4.4.

V souhrnné analýze údajů z placebem kontrolovaných klinických studií fáze II a III byla přibližná frekvence výskytu onemocnění s příznaky podobnými chřipce 1,2 % při podávání denosumabu a 0,7 % při podávání placeba. Ačkoliv souhrnná analýza zjistila výše uvedený rozdíl, stratifikovaná analýza tento rozdíl nepotvrdila.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie

Ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u postmenopauzálních žen s osteoporózou byl po podání denosumabu zaznamenán pokles hladiny vápníku (pod 1,88 mmol/l) přibližně u 0,05 % (2 ze 4 050) pacientek. Poklesy hladin vápníku v séru (pod 1,88 mmol/l) nebyly hlášeny ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III u pacientů léčených hormonální ablací ani v placebem kontrolované klinické studii fáze III u mužů s osteoporózou.

Po uvedení přípravku na trh byla převážně u pacientů se zvýšeným rizikem výskytu hypokalcemie dostávajících denosumab vzácně hlášena závažná symptomatická hypokalcemie, která měla za následek hospitalizaci, život ohrožující nežádoucí účinky a fatální případy. Většina případů se vyskytla během prvních týdnů úvodní léčby. Příklady klinických projevů závažné symptomatické hypokalcemie zahrnovaly prodloužení intervalu QT, tetanii, křeče a změny duševního stavu (viz bod 4.4). Příznaky hypokalcemie v klinických studiích s denosumabem zahrnovaly parestzie nebo svalovou ztuhlost, záškuby, spazmy a svalové křeče.

Kožní infekce

V placebem kontrolovaných klinických studiích fáze III byl celkový výskyt kožních infekcí podobný ve skupině s placebem i ve skupině léčené denosumabem: u postmenopauzálních žen s osteoporózou (placebo [1,2 %, 50 ze 4 041] versus denosumab [1,5 %, 59 ze 4 050]); u mužů s osteoporózou (placebo [0,8 %, 1 ze 120] versus denosumab [0 %, 0 ze 120]); u pacientů s karcinomem prsu nebo

prostaty léčených hormonální ablací (placebo [1,7 %, 14 z 845] versus denosumab [1,4 %, 12 z 860]). Kožní infekce vyžadující hospitalizaci byly hlášeny u 0,1 % (3 ze 4 041) postmenopauzálních žen s osteoporózou užívajících placebo, oproti 0,4 % (16 ze 4 050) žen léčených denosumabem. V těchto případech se jednalo převážně o flegmónu. V klinických studiích u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty byl výskyt kožních infekcí, hlášených jako závažný nežádoucí účinek, ve skupině s placebem (0,6 %, 5 z 845) i ve skupině léčené denosumabem (0,6 %, 5 z 860) podobný.

Osteonekróza čelisti

ONJ byla hlášena vzácně, u 16 pacientů, v klinických studiích u pacientů s osteoporózou a u pacientů s karcinomem prsu nebo prostaty léčených hormonální ablací zahrnujících celkem 23 148 pacientů (viz bod 4.4). Třináct z těchto případů ONJ se vyskytlo u postmenopauzálních žen s osteoporózou v průběhu prodloužení klinické studie fáze III po léčbě denosumabem po dobu až 10 let. Incidence ONJ byla 0,04 % u 3leté, 0,06 % u 5leté a 0,44 % u 10leté léčby denosumabem. Riziko výskytu ONJ se zvyšovalo s dobou trvání expozice denosumabu.

Atypické zlomeniny femuru

V programu klinických studií s osteoporózou byly vzácně hlášeny atypické zlomeniny femuru u pacientů léčených denosumabem (viz bod 4.4).

Divertikulitida

V jedné placebem kontrolované klinické studii fáze III u pacientů s karcinomem prostaty léčených androgen deprivační terapií (ADT) byl pozorován rozdílný výskyt divertikulitidy jako nežádoucího účinku (1,2 % denosumab, 0 % placebo). Incidence divertikulitidy ve skupině postmenopauzálních žen nebo mužů s osteoporózou a ve skupině žen léčených inhibitory aromatázy pro nemetastazující karcinom prsu byla srovnatelná.

Hypersenzitivní reakce související s lékem

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů používajících denosumab vzácně hlášena hypersenzitivita související s lékem, včetně vyrážky, urtikarie, otoku obličeje, erytému a anafylaktických reakcí.

Muskuloskeletální bolest

Po uvedení přípravku na trh byla u pacientů používajících denosumab hlášena muskuloskeletální bolest včetně závažných případů. V klinických studiích byla muskuloskeletální bolest velmi častá v obou skupinách, jak s denosumabem, tak s placebem. Muskuloskeletální bolest vedoucí k přerušení léčby ve studii byla méně častá.

Lichenoidní erupce způsobené léky

Lichenoidní erupce způsobené léky (např. reakce odpovídající obrazu lichen ruber planus) byly hlášeny u pacientů po uvedení přípravku na trh.

Další zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Přípravek Rolcya se nemá používat u pediatrických pacientů (ve věku do 18 let). Byla hlášena závažná hyperkalcemie (viz bod 5.1). Některé případy v klinických studiích byly komplikované akutním poškozením ledvin.

Porucha funkce ledvin

V klinických studiích byli hypokalcemií více ohroženi pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu <30 ml/min) nebo dialyzovaní pacienti, pokud neužívali vápník. Dostatečný příjem vápníku a vitamínu D je důležitý u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo u dialyzovaných pacientů (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Neexistují zkušenosti s předávkováním v klinických studiích. Denosumab byl podáván v rámci klinických studií v dávkách až 180 mg každé 4 týdny (kumulativní dávky až 1 080 mg za 6 měsíců) a žádné další nežádoucí účinky nebyly pozorovány.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii nemocí kostí – jiná léčiva ovlivňující stavbu a mineralizaci kosti, ATC kód: M05BX04

Přípravek Rolcy je tzv. podobným biologickým léčivým přípravkem („biosimilar“). Podrobné informace jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

Mechanismus účinku

Denosumab je lidská monoklonální protilátka (IgG2), která se s vysokou afinitou i specificitou zaměřuje a váže na RANKL a zabraňuje aktivaci jeho receptoru, RANK, na povrchu osteoklastů a jejich prekursorů. Zabráněním interakce RANKL/RANK inhibuje tvorbu, funkci a životnost osteoklastů, a tím snižuje resorpci kompaktní a spongiózní kosti.

Farmakodynamické účinky

Léčba denosumabem rychle snížila rychlost kostního obrátu (*bone turnover*), nejnižších hladin sérového markeru kostní resorpce, C-telopeptidu typu 1 (CTX) (85% pokles), bylo dosaženo do 3 dnů a tento pokles přetrval po celou dobu intervalu dávkování. Na konci každého dávkovacího intervalu byl pokles CTX méně výrazný, z maxima $\geq 87\%$ na přibližně $\geq 45\%$ (rozmezí 45-80 %), což odráží reverzibilitu účinku denosumabu na remodelaci kosti, jakmile dojde k poklesu jeho sérové hladiny. Tyto účinky při pokračující léčbě přetrvávaly. Markery kostního obrátu obecně dosáhly hladin před zahájením léčby během 9 měsíců po poslední dávce. Při znovuzahájení léčby byl pokles CTX vlivem denosumabu podobný poklesu pozorovanému u pacientů na začátku primární léčby denosumabem.

Imunogenita

Během léčby denosumabem se mohou objevit protilátky proti denosumabu. Nebyla pozorována žádná zjevná souvislost vzniku protilátek s farmakokinetikou, klinickou odpovědí ani nežádoucími účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost u postmenopauzálních žen s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 3 let byla studována u postmenopauzálních žen (7 808 žen ve věku 60-91 let, z nichž 23,6 % mělo prevalentní zlomeniny obratlů) se vstupním T-skóre denzity kostního minerálu (BMD) bederní páteře nebo celkového proximálního femuru v rozmezí -2,5 až -4,0 a průměrnou absolutní pravděpodobností zlomeniny za 10 let 18,60 % (decily: 7,9-32,4 %) pro velké osteoporotické zlomeniny a 7,22 % (decily: 1,4-14,9 %) pro zlomeninu celkového proximálního femuru. Ženy, které měly jiná onemocnění, nebo kterým byla podávána jiná léčba, která mohla mít účinky na kost, byly z klinické studie vyřazeny. Ženy každý den užívaly vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU).

Účinek na zlomeniny obratlů

Denosumab významně snížil riziko vzniku nových zlomenin obratlů po 1, 2 a 3 letech ($p < 0,0001$) (viz tabulka 2).

Tabulka 2. Účinek denosumabu na riziko nových zlomenin obratlů

	Podíl žen se zlomeninou (%)		Snížení absolutního rizika (%) (95% CI)	Snížení relativního rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
0–1 rok	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0–2 roky	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0–3 roky	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – explorativní analýza

Účinek na zlomeniny celkového proximálního femuru

Denosumab prokázal 40% snížení relativního rizika (0,5% snížení absolutního rizika) zlomenin celkového proximálního femuru ($p < 0,05$) po dobu 3 let. Incidence zlomenin celkového proximálního femuru za tříleté období činila ve skupině s placebem 1,2 %, v porovnání s 0,7 % ve skupině léčené denosumabem.

V post-hoc analýze u žen ve věku > 75 let bylo při podávání denosumabu pozorováno 62% snížení relativního rizika (1,4% snížení absolutního rizika, $p < 0,01$).

Účinek na všechny klinické zlomeniny

Denosumab významně snížil výskyt zlomenin všech typů/skupin (viz tabulka 3).

Tabulka 3. Účinek denosumabu na riziko vzniku klinických zlomenin za období 3 let

	Podíl žen se zlomeninou (%) ⁺		Snížení absolutního rizika (%) (95% CI)	Snížení relativního rizika (%) (95% CI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
Jakákoliv klinická zlomenina ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klinická zlomenina obratlů	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Nevertebrální zlomenina ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Velká nevertebrální zlomenina ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Velká osteoporotická zlomenina ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (sekundární cílový parametr zahrnutý v úpravě pro multiplicitu), *** $p \leq 0,0001$

⁺ Výskyt příhod založený na Kaplanových–Meierových odhadech za období 3 let.

¹ Zahrnuje klinické zlomeniny obratlů a nevertebrální zlomeniny.

² Nepatří sem zlomeniny obratlů, lebky, obličejových kostí, mandibuly, metakarpů, článků prstů ruky a nohy.

³ Zahrnuje pánev, distální femur, proximální tibii, žebra, proximální humerus, předloktí a celkový proximální femur.

⁴ Zahrnuje klinické zlomeniny obratlů, zlomeniny celkového proximálního femuru, předloktí a humeru, dle definice WHO.

Denosumab snížil riziko nevertebrálních zlomenin u žen se vstupní BMD krčku femuru $\leq -2,5$ (35% snížení relativního rizika, 4,1% snížení absolutního rizika, $p < 0,001$, explorativní analýza).

Snížení incidence nových zlomenin obratlů, nevertebrálních zlomenin a zlomenin celkového proximálního femuru při léčbě denosumabem bylo během 3letého období konzistentní, bez ohledu na vstupní 10leté riziko zlomeniny.

Účinek na denzitu kostního minerálu

Denosumab (v porovnání s placebem) po 1, 2 a 3 letech významně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech. Denosumab zvýšil během 3 let BMD bederní páteře o 9,2 %, celkového proximálního femuru o 6,0 %, krčku femuru o 4,8 %, trochanteru femuru o 7,9 %, distální třetinu radia o 3,5 % a v celém těle o 4,1 % (všechna $p < 0,0001$).

V klinických studiích zjišťujících účinky vysazení denosumabu se hodnota BMD vrátila přibližně do hladin před léčbou a zůstala vyšší než u placebo během 18 měsíců po poslední dávce. Tyto údaje ukazují, že k udržení účinku je třeba denosumab podávat kontinuálně. Znovuzahájení léčby denosumabem vedlo k podobnému vzestupu BMD, jako když byl denosumab podán poprvé.

Otevřená prodloužená studie u léčby postmenopauzální osteoporózy

Do 7letého, mezinárodního, multicentrického, otevřeného, jednoramenného prodloužení studie hodnotícího dlouhodobou bezpečnost a účinnost denosumabu bylo zařazeno celkem 4 550 pacientek (2 343 denosumab a 2 207 placebo), u kterých byla vynechána maximálně jedna dávka testovaného léku v pivotní studii popsané výše a které dokončily 36. měsíc studie. V prodloužení studie všechny pacientky dostávaly denosumab v dávce 60 mg každých 6 měsíců a rovněž každý den užívaly vápník (nejméně 1 g) a vitamin D (nejméně 400 IU). Celkem 2 626 subjektů (58 % žen zahrnutých do prodloužení studie, tj. 34 % žen zahrnutých do pivotní studie) dokončilo prodloužení studie.

U pacientek léčených denosumabem po dobu až 10 let se hodnota BMD oproti výchozím hodnotám na začátku pivotní studie zvýšila o 21,7 % v bederní páteři, o 9,2 % v celkovém proximálním femuru, o 9,0 % v krčku femuru, o 13,0 % v trochanteru a o 2,8 % v distální 1/3 radia. Průměrné T-skóre BMD v bederní páteři na konci studie bylo $-1,3$ u pacientek léčených po dobu 10 let.

Ukazatelem bezpečnosti bylo hodnocení incidence zlomenin, avšak účinnost prevence zlomenin nelze odhadnout vzhledem k velkému počtu přerušení léčby a otevřenému designu studie. Kumulativní incidence nových vertebrálních a nevertebrálních zlomenin byla přibližně 6,8 %, resp. 13,1 % u pacientek, které zůstaly na léčbě denosumabem 10 let ($n = 1\,278$). Pacientky, které nedokončily studii z jakéhokoli důvodu, měly při léčbě vyšší míru zlomenin.

Během prodloužení studie se objevilo třináct hodnocených případů osteonekrózy čelisti (ONJ) a dva hodnocené případy atypické zlomeniny femuru.

Klinická účinnost a bezpečnost u mužů s osteoporózou

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 1 roku byla studována u 242 mužů ve věku 31-84 let. Subjekty s odhadem glomerulární filtrace (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² byly ze studie vyřazeny. Všichni muži každý den užívali vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 800 IU).

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna BMD v bederní páteři, účinek na výskyt zlomenin nebyl hodnocen. Denosumab během 12 měsíců významně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech oproti placebo: o 4,8 % v bederní páteři, o 2,0 % v celkovém proximálním femuru, o 2,2 % v krčku femuru, o 2,3 % v trochanteru femuru a o 0,9 % v distální 1/3 radia (všechna $p < 0,05$). Denosumab zvýšil BMD v bederní páteři oproti výchozí hodnotě u 94,7 % mužů po 1 roce. Významný vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku femuru a trochanteru femuru byl pozorován po 6 měsících ($p < 0,0001$).

Histologické vyšetření kosti u postmenopauzálních žen a mužů s osteoporózou

Histologické vyšetření kosti bylo provedeno u 62 postmenopauzálních žen s osteoporózou nebo s nízkým množstvím kostní hmoty, které se dříve neléčily s osteoporózou nebo přešly z předchozí léčby alendronátem na 1-3letou léčbu denosumabem. V rámci prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou se 59 žen zúčastnilo podstudie s kostní biopsií ve 24. měsíci (n = 41) a/nebo v 84. měsíci (n = 22). Histologické vyšetření kosti bylo rovněž provedeno u 17 mužů s osteoporózou po roční léčbě denosumabem. Výsledky kostní biopsie vykazovaly normální architekturu a kvalitu kosti bez průkazu defektů mineralizace, vláknité kosti či fibrózy kostní dřeně. Výsledky histomorfometrie v prodloužení studie u postmenopauzálních žen s osteoporózou ukázaly, že antiresorpční účinky denosumabu byly, dle měření aktivační frekvence a rychlosti tvorby kosti, po dobu studie stejné.

Klinická účinnost a bezpečnost u pacientů s úbytkem kostní hmoty, vzniklým v souvislosti s androgenní deprivací

Účinnost a bezpečnost denosumabu, podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 3 let, byla studována u mužů s histologicky potvrzeným nemetastazujícím karcinomem prostaty léčených ADT (1 468 mužů ve věku 48-97 let) se zvýšeným rizikem vzniku zlomeniny (definováno jako věk > 70 let, nebo věk < 70 let s T-skóre BMD bederní páteře, celkového proximálního femuru nebo krčku femuru < -1,0 nebo osteoporotická zlomenina v anamnéze). Všichni muži každý den užívali vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU).

Denosumab za 3 roky léčby významně zvýšil BMD ve všech měřených klinických místech oproti placebu: o 7,9 % v bederní páteři, o 5,7 % v celkovém proximálním femuru, o 4,9 % v krčku femuru, o 6,9 % v trochanteru femuru, o 6,9 % v distální 1/3 radia a o 4,7 % v celém těle (všechna p < 0,0001). V prospektivně plánované explorativní analýze byl zaznamenán významný vzestup BMD v bederní páteři, celkovém proximálním femuru, krčku femuru a trochanteru femuru za 1 měsíc po podání úvodní dávky.

Denosumab vykazoval významné snížení relativního rizika nových zlomenin obratlů: 85 % (1,6% snížení absolutního rizika) po 1 roce, 69 % (2,2% snížení absolutního rizika) po 2 letech a 62 % (2,4% snížení absolutního rizika) po 3 letech (všechna p < 0,01).

Klinická účinnost a bezpečnost u pacientů s úbytkem kostní hmoty, vzniklým v souvislosti s adjuvantní léčbou inhibitory aromatázy

Účinnost a bezpečnost denosumabu podávaného jednou za 6 měsíců po dobu 2 let byly studovány u žen s nemetastazujícím karcinomem prsu (252 žen ve věku 35-84 let) a výchozím T-skóre BMD v rozmezí -1,0 až -2,5 v bederní páteři, celkovém proximálním femuru a krčku femuru. Všechny ženy užívaly vápník (nejméně 1 000 mg) a vitamin D (nejméně 400 IU) denně.

Primární proměnnou účinnosti byla procentuální změna BMD v bederní páteři, účinnost na výskyt zlomenin nebyla hodnocena. Denosumab v porovnání s placebem významně zvýšil během 2 let BMD ve všech měřených klinických místech: o 7,6 % v bederní páteři, o 4,7 % v celkovém proximálním femuru, o 3,6 % v krčku femuru, o 5,9 % v trochanteru femuru, o 6,1 % v distální 1/3 radia a o 4,2 % v celém těle (všechna p < 0,0001).

Léčba úbytku kostní hmoty souvisejícího se systémovou léčbou glukokortikoidy

Účinnost a bezpečnost denosumabu byla zkoumána u 795 pacientů (70 % žen a 30 % mužů) ve věku 20 až 94 let léčených $\geq 7,5$ mg perorálně podávaného prednisonu denně (nebo ekvivalentu).

Byly studovány dvě subpopulace: soustavně užívací glukokortikoidy ($\geq 7,5$ mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně ≥ 3 měsíce před zařazením do studie, n = 505) a nově nasazené glukokortikoidy ($\geq 7,5$ mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu denně < 3 měsíce před zařazením do studie, n = 290). Pacienti byli randomizováni (1:1) buď k denosumabu 60 mg podávanému subkutánně jednou za

6 měsíců, nebo k perorálně podávanému risedronátu 5 mg jednou denně (aktivní kontrola) po dobu 2 let. Pacienti dostávali denní dávku vápníku (nejméně 1 000 mg) a vitamínu D (nejméně 800 IU).

Účinek na densitu kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD)

V subpopulaci soustavně užívající glukokortikoidy prokázal denosumab větší zvýšení BMD bederní páteře v porovnání s risedronátem za 1 rok (denosumab 3,6 %, risedronát 2,0 %; $p < 0,001$) a za 2 roky (denosumab 4,5 %, risedronát 2,2 %; $p < 0,001$). V subpopulaci s nově nasazenými glukokortikoidy prokázal denosumab větší zvýšení BMD bederní páteře v porovnání s risedronátem za 1 rok (denosumab 3,1 %, risedronát 0,8 %; $p < 0,001$) a za 2 roky (denosumab 4,6 %, risedronát 1,5 %; $p < 0,001$).

Kromě toho denosumab prokázal významně vyšší průměrné procento zvýšení BMD oproti výchozím hodnotám v porovnání s risedronátem v celkovém proximálním femuru, krčku femuru a trochanteru femuru.

Studie nebyla zaměřena na prokázání rozdílu u jednotlivých zlomenin. Po 1 roce byla incidence nově radiologicky prokázané vertebrální zlomeniny u pacientů 2,7 % (denosumab) oproti 3,2 % (risedronát). Incidence nevertebrální zlomeniny u pacientů činila 4,3 % (denosumab) oproti 2,5 % (risedronát). Po 2 letech byly odpovídající hodnoty 4,1 % oproti 5,8 % u nových radiologicky prokázaných vertebrálních zlomenin a 5,3 % oproti 3,8 % u nevertebrálních zlomenin. Většina zlomenin se vyskytla v subpopulaci soustavně užívající glukokortikoidy.

Pediatrická populace

Jednoramenná studie fáze 3 hodnotila účinnost, bezpečnost a farmakokinetiku u dětí s osteogenesis imperfecta ve věku 2 až 17 let, z čehož bylo 52,3 % mužského pohlaví a 88,2 % bělochů.

Celkem 153 pacientům byl zpočátku denosumab podáván subkutánně (s.c.) v dávce 1 mg/kg (maximálně 60 mg) každých 6 měsíců po dobu 36 měsíců. U 60 pacientů byl později změněn interval podání na každé 3 měsíce.

Ve 12. měsíci při podávání každé 3 měsíce byla metodou nejmenších čtverců (LS) získaná hodnota průměrné (standardní chyba, SE) změny oproti výchozí hodnotě BMD podle Z-skóre bederní páteře 1,01 (0,12).

Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými při podávání každých 6 měsíců byly artralgie (45,8 %), bolest v končetině (37,9 %), bolest zad (32,7 %) a hyperkalcémie (32,0 %). Hyperkalcémie byla hlášena při podávání každých 6 měsíců (19 %) a každé 3 měsíce (36,7 %). Závažná forma hyperkalcémie (13,3 %) byla hlášena při podávání každé 3 měsíce.

V prodloužené studii ($n = 75$) byla pozorována závažná forma hyperkalcémie (18,5 %) při podávání každé 3 měsíce.

Studie byly předčasně ukončeny kvůli výskytu život ohrožujících nežádoucích účinků a nutných hospitalizací následkem hyperkalcémie (viz bod 4.2).

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s referenčním léčivým přípravkem obsahujícím denosumab u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě úbytku kostní tkáně spojeného s hormonální ablativní léčbou a u podskupin pediatrické populace mladší 2 let v léčbě osteoporózy (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po subkutánním podání dávky 1,0 mg/kg, která se přibližuje schválené/doporučované dávce 60 mg, dosáhla expozice založená na AUC (ploše pod křivkou) 78 % hodnoty, které bylo dosaženo po intravenózním podání stejné dávky. Při subkutánním podání dávky 60 mg bylo dosaženo maximální sérové koncentrace denosumabu ($C_{\max}$) 6 µg/ml (rozmezí 1-17 µg/ml) za 10 dní (rozmezí 2-28 dní).

Biotransformace

Denosumab se skládá, stejně jako přirozené imunoglobuliny, pouze z aminokyselin a sacharidů a není proto pravděpodobné, že by byl eliminován metabolickými mechanismy v játrech. Předpokládá se, že jeho metabolismus a eliminace probíhají stejným způsobem a drahami jako clearance imunoglobulinů a výslednými produkty jsou nakonec malé peptidy a jednotlivé aminokyseliny.

Eliminace

Po dosažení $C_{\max}$ klesaly sérové hladiny s poločasem 26 dní (rozmezí 6-52 dní) během období 3 měsíců (rozmezí 1,5-4,5 měsíce). U padesáti tří procent (53 %) pacientů nebyla za 6 měsíců po podání hladina denosumabu měřitelná.

Při subkutánním podání 60 mg dávek, aplikovaných opakovaně jednou za 6 měsíců, nebyla zaznamenána žádná kumulace nebo změna farmakokinetiky denosumabu. Farmakokinetika denosumabu nebyla ovlivněna tvorbou protilátek vázajících se na denosumab a u mužů i žen byla podobná.

Nezdá se, že by věk (28-87 let), rasa či typ onemocnění (úbytek kostní hmoty nebo osteoporóza, karcinom prostaty nebo prsu) významně ovlivňovaly farmakokinetiku denosumabu.

Byl pozorován trend mezi vyšší tělesnou hmotností a nižší expozicí, hodnocenou podle AUC a $C_{\max}$. Tento trend však není považován za klinicky významný, jelikož farmakodynamické účinky, posuzované dle markerů kostního obratu a vzestupu BMD, byly v širokém rozmezí tělesných hmotností konzistentní.

Linearita/nelinearita

Ve studiích dávkovacího rozmezí vykazoval denosumab nelineární, na dávce závislou farmakokinetiku, s nižší clearance při vyšších dávkách nebo koncentracích, ale při dávkách 60 mg a vyšších se expozice zvyšovaly přibližně v závislosti na velikosti dávek.

Porucha funkce ledvin

Ve studii, která hodnotila 55 pacientů s různými stupni funkce ledvin, včetně dialyzovaných pacientů, neměl stupeň poruchy funkce ledvin žádný vliv na farmakokinetiku denosumabu.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné specifické studie. Monoklonální protilátky nejsou obecně vylučovány prostřednictvím jaterního metabolismu. Neočekává se, že by porucha funkce jater ovlivnila farmakokinetiku denosumabu.

Pediatrická populace

Přípravek Rolcya se u pediatrické populace nemá používat (viz body 4.2 a 5.1).

Ve studii fáze 3, do které byli zařazeni pediatričtí pacienti s osteogenesis imperfecta ($n = 153$), byly maximální koncentrace denosumabu v séru pozorovány 10. den u všech věkových skupin. Při podávání každé 3 měsíce a každých 6 měsíců bylo zjištěno, že průměrné minimální koncentrace denosumabu v séru jsou vyšší u dětí ve věku 11 až 17 let, zatímco nejnižší průměrné minimální koncentrace byly zjištěny u dětí ve věku 2 až 6 let.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity po jednorázovém a opakovaném podání u makaků jávských neměly dávky denosumabu, které vedly k 100 až 150násobně vyšší systémové expozici, než jaké je dosahováno po podání doporučených dávek u člověka, žádný vliv na fyziologii kardiovaskulární soustavy, samčí ani samičí fertilitu a nevyvolaly ani žádnou specifickou toxickou reakci v cílových orgánech.

Standardní vyšetření genotoxického potenciálu denosumabu nebyla provedena, neboť tato vyšetření nejsou pro tuto molekulu relevantní. Vzhledem k charakteru denosumabu je nepravděpodobné, že by měl jakýkoliv potenciál genotoxicity.

Kancerogenní potenciál denosumabu nebyl v dlouhodobých studiích na zvířatech hodnocen.

V preklinických studiích na knokautovaných myších postrádajících RANK nebo RANKL bylo pozorováno poškození tvorby lymfatických uzlin u plodu. U knokautovaných myší postrádajících RANK nebo RANKL byla pozorována také absence laktace v důsledku inhibice zrání mléčné žlázy (lobuloalveolární vývoj žlázy v průběhu březosti).

Ve studii u makaků jávských, kteří dostávali denosumab v období odpovídajícím prvnímu trimestru při expozici AUC až 99násobně vyšší, než je dávka u člověka (60 mg každých 6 měsíců), nebylo prokázáno žádné poškození matky ani plodu. V této studii nebyly vyšetřovány lymfatické uzliny plodu.

V další studii u makaků jávských, kteří dostávali denosumab po dobu březosti v expozicích AUC až 119násobně vyšších, než je dávka u člověka (60 mg každých 6 měsíců), byl zjištěn zvýšený výskyt narozených mrtvých plodů a postnatální mortality; abnormální růst kostí vedoucí k jejich nižší pevnosti, snížená hematopoeza a chybné postavení zubů; chybějící periferní lymfatické uzliny; a pomalejší neonatální růst. Nebyla stanovena hladina, při níž ještě nebyly zjištěny reprodukční nežádoucí účinky. Po 6 měsících po narození se kostní změny upravily a nebyl zjištěn žádný vliv na prořezávání zubů. Účinky na lymfatické uzliny a chybné postavení zubů však přetrvávaly a u jednoho zvířete byla pozorována minimální až střední mineralizace v různých tkáních (souvislost s léčbou není jasná). Nebylo prokázáno poškození matek před porodem; nežádoucí účinky se při porodu vyskytly u matek vzácně. Vývoj mléčné žlázy u matek byl normální.

V preklinických studiích, zabývajících se kvalitou kostí u opic dlouhodobě léčených denosumabem, bylo snížení kostního obrátu spojeno se zlepšením pevnosti kosti a normálním histologickým obrazem kosti. U opic po ovariectomii, léčených denosumabem, byly hladiny vápníku přechodně nižší a hladiny parathormonu se přechodně zvýšily.

U samců myší geneticky modifikovaných k expresi humánního RANKL (tzv. „knock-in myši”), kteří byli vystaveni transkortikální zlomenině, denosumab zpomalil (oproti kontrole) odbourání chrupavky a remodelaci kostního svalku, biomechanická pevnost ale nebyla nepříznivě ovlivněna.

Knokautované myši (viz bod 4.6) postrádající RANK nebo RANKL měly nižší tělesnou hmotnost, snížený růst kostí a nedostatečné prořezávání zubů. U novorozeneckých potkanů byla inhibice RANKL (cíl léčby denosumabem) vysokými dávkami komplexu osteoprotegerinu vázaného na Fc (OPG-Fc) spojena s inhibicí růstu kosti a prořezávání zubů. V tomto modelu byly tyto změny částečně reverzibilní po přerušení dávek inhibitorů RANKL. Dospívající primáti, kterým byl podáván

denosumab ve 27 a 150násobku klinické expozice (dávka 10 a 50 mg/kg), měli abnormality růstových plotének. Léčba denosumabem může tedy narušit růst kostí u dětí s otevřenými růstovými ploténkami a může bránit prořezávání zubů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ledová kyselina octová*

Sorbitol (E 420)

Polysorbát 20

Hydroxid sodný (k úpravě pH)*

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

Voda pro injekci

* Acetátový (octanový) pufr vznikne smícháním kyseliny octové a hydroxidu sodného

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Jakmile je přípravek Rolcya vyjmut z chladničky, může být uchováván při pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 30 dní v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Musí být použit během těchto 30 dní.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jeden mililitr roztoku v předplněné injekční stříkačce k jednorázovému použití, vyrobené ze skla třídy I, s jehlou 29 gauge z nerezové oceli, s bezpečnostním chráničem jehly, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer), pryžovou zátkou pístu (brombutylová pryž) a plastovou pístovou tyčí.

Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku s bezpečnostním chráničem.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

- Roztok před podáním pečlivě vizuálně zkontrolujte. Roztok nepodávejte, pokud je zakalen nebo obsahuje viditelné částice.
- Přípravkem netřepejte.
- Předplněnou injekční stříkačku nechte před podáním přípravku ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C) a roztok aplikujte pomalu – předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu.
- Aplikujte celý obsah předplněné injekční stříkačky.

Úplný návod k použití je uveden v příbalové informaci v bodě 7 „Návod k použití“.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1958/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. července 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Slovinsko

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
 - při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).
- Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí zavedení informační karty pacienta týkající se osteonekrózy čelisti.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA NA PŘEDPLNĚNOU INJEKČNÍ STŘÍKAČKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rolcya 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
denosumab

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Ledová kyselina octová, sorbitol (E 420), kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný, polysorbát 20, voda pro injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

1 předplněná injekční stříkačka s bezpečnostním chráničem.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravkem netřepejte.

Nepoužívejte, pokud jsou porušeny bezpečnostní pečete.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněnou injekční stříkačku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/25/1958/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Rolcya

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

TEXT NA BLISTRU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rolcya 60 mg injekce
denosumab

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

3. POUŽITELNOST

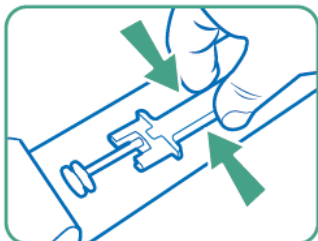
EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

s.c.



MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK INJEKČNÍ STRÍKAČKY****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Rolcya 60 mg injekce
denosumab
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**6. JINÉ**

TEXT NA UPOMÍNACÍ KARTĚ (součástí balení)

Rolcya 60 mg injekce
denosumab

s.c.

Další injekce za 6 měsíců:

Přípravek Rolcya používejte tak dlouho, jak Vám lékař předepíše.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rolcya 60 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce denosumab

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- Lékař Vám dá informační kartu pacienta, která obsahuje důležité bezpečnostní informace, které potřebujete vědět před léčbou a během léčby přípravkem Rolcya.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rolcya a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rolcya používat
3. Jak se přípravek Rolcya používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rolcya uchovávat
6. Obsah balení a další informace
7. Návod k použití

1. Co je přípravek Rolcya a k čemu se používá

Co je přípravek Rolcya a jak účinkuje

Přípravek Rolcya obsahuje denosumab, bílkovinu (monoklonální protilátku), která zasahuje do účinku jiné bílkoviny s cílem léčit úbytek kostní hmoty a osteoporózu. Léčba přípravkem Rolcya zpevňuje kosti a zabraňuje jejich snadné lomivosti.

Kost je živá a stále se obnovující tkáň. Estrogen napomáhá udržovat kosti zdravé. Po menopauze (u žen v přechodu po ukončení pravidelného menstruačního krvácení) hladiny estrogenu klesají, což může vést k zeslabení a zvýšené křehkosti kostí. Může tak vzniknout onemocnění zvané osteoporóza. Osteoporóza se může vyskytnout také u mužů z mnoha důvodů včetně stárnutí a/nebo nízké hladiny mužského hormonu testosteronu. Může se také vyskytnout u pacientů užívajících glukokortikoidy. Mnoho pacientů s osteoporózou nemá žádné příznaky, přesto jsou však ohroženi zlomeninami, zejména v oblasti páteře, kyčelního kloubu a dolního konce předloktí.

Operační zákroky nebo podávání léků, které zastavují tvorbu estrogenu nebo testosteronu a jsou určeny k léčbě pacientů s rakovinou prostaty nebo prsu, způsobují také úbytek kostní hmoty. Kosti slábnou a snadněji se lámou.

K čemu se přípravek Rolcya používá

Přípravek Rolcya se používá k léčbě:

- osteoporózy u žen po menopauze a u mužů se zvýšeným rizikem zlomenin, pro snížení rizika zlomenin páteře, zlomenin v oblasti kyčelního kloubu a zlomenin jiných kostí než obratlů.
- úbytku kostní hmoty, který nastává při snížení hladiny hormonů (testosteronu) v důsledku operace nebo podávání léků pacientům s rakovinou prostaty.
- úbytku kostní hmoty v důsledku dlouhodobé léčby glukokortikoidy u pacientů, kteří mají zvýšené riziko zlomenin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rolcya používat

Nepoužívejte přípravek Rolcya

- pokud máte nízkou hladinu vápníku v krvi (hypokalcemie).
- jestliže jste alergický(á) na denosumab nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rolcya se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Při léčbě přípravkem Rolcya se může objevit infekce kůže s příznaky jako je otok a zarudnutí kůže, nejčastěji na bérkách, přičemž postižená oblast je horká a citlivá na dotek (tzv. flegmóna - zánět kůže a podkožní tkáně) a stav může být doprovázen horečkou. Informujte neodkladně svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z těchto příznaků.

Při léčbě přípravkem Rolcya byste měl(a) užívat také doplněk vápníku a vitamínu D. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Pokud používáte přípravek Rolcya, můžete mít nízkou hladinu vápníku v krvi. Informujte ihned svého lékaře, pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků: křeče, záškuby nebo svalové křeče, a/nebo znecitlivění nebo mravenčení prstů na ruku, nohou nebo v okolí úst, a/nebo záchvaty, zmatenost nebo ztrátu vědomí.

Ve vzácných případech byly hlášeny velmi nízké hladiny vápníku v krvi, které vedly k hospitalizaci, a dokonce k život ohrožujícím reakcím. Z tohoto důvodu Vám budou hladiny vápníku v krvi kontrolovány (pomocí krevních testů) před každou dávkou a u pacientů se sklonem k hypokalcemii do dvou týdnů po úvodní dávce.

Informujte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy měl(a) závažné potíže s ledvinami, selhání ledvin nebo jste potřeboval(a) dialýzu či užíváte léky nazývané glukokortikoidy (jako je prednisolon nebo dexamethason), které mohou zvýšit riziko výskytu nízké hladiny vápníku v krvi, pokud neužíváte vápník.

Potíže s ústy, zuby nebo čelistmi

U pacientů léčených denosumabem kvůli osteoporóze byl hlášen vzácně (může postihnout až 1 z 1 000 pacientů) nežádoucí účinek nazývaný osteonekróza čelisti (ONJ) (poškození kosti v čelisti). Riziko výskytu ONJ se zvyšuje u pacientů léčených dlouhou dobu (může postihnout až 1 z 200 pacientů, pokud je léčen 10 let). ONJ se může rovněž vyskytnout po ukončení léčby. Je důležité pokusit se vzniku ONJ zabránit, protože může být bolestivá a její léčba může být složitá. Aby se snížilo riziko vzniku ONJ, proveďte následující opatření:

Před zahájením léčby informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru (zdravotnického pracovníka) pokud:

- máte problémy v ústech nebo se zuby jako je špatný stav zubů, onemocnění dásní nebo plánované trháni zubu.
- nechodíte pravidelně k zubaři nebo jste dlouho nebyl(a) na prohlídce u zubaře.
- jste kuřák (jelikož to může zvyšovat riziko vzniku problémů se zuby).
- jste dříve byl(a) léčen(a) bisfosfonáty (používanými k léčbě nebo prevenci onemocnění kostí).
- užíváte léky nazývané kortikosteroidy (jako prednisolon nebo dexamethason).
- máte nádorové onemocnění.

Lékař Vás může požádat, abyste před zahájením léčby přípravkem Rolcya podstoupil(a) zubní prohlídku.

Při léčbě musíte pečlivě udržovat hygienu dutiny ústní a pravidelně chodit na zubní prohlídky. Pokud máte zubní protézu, ujistěte se, že Vám dobře pasuje. Jestliže jste aktuálně léčen(a) u zubaře nebo pokud se chystáte podstoupit stomatologický zákrok (např. vytržení zubu), informujte o tom svého lékaře a sdělte svému zubaři, že jste léčen(a) přípravkem Rolcya.

Pokud se u Vás objeví jakýkoliv problém v ústech nebo se zuby, jako je vypadávání zubů, bolest nebo otok nebo nehojící se vředy či výtok, kontaktujte ihned svého lékaře a zubaře, protože to mohou být příznaky ONJ.

Neobvyklé zlomeniny stehenní kosti

Při léčbě denosumabem se u některých pacientů vyskytly neobvyklé zlomeniny stehenní kosti. Pokud se u Vás vyskytne nová nebo neobvyklá bolest v oblasti kyčelního kloubu, třísla nebo stehna, kontaktujte svého lékaře.

Děti a dospívající

Přípravek Rolcya se nemá používat u dětí a dospívajících ve věku do 18 let.

Další léčivé přípravky a přípravek Rolcya

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Je obzvláště důležité, abyste informoval(a) lékaře, pokud užíváte jiný přípravek obsahující denosumab.

Přípravek Rolcya nepoužívejte zároveň s jiným přípravkem obsahujícím denosumab.

Těhotenství a kojení

Denosumab nebyl zkoušen u těhotných žen. Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět. Přípravek Rolcya se nedoporučuje podávat těhotným ženám. Ženy v plodném věku musí při léčbě přípravkem Rolcya a minimálně po dobu 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem Rolcya používat účinnou metodu antikoncepce.

Pokud při léčbě přípravkem Rolcya nebo v období kratším než 5 měsíců po ukončení léčby přípravkem Rolcya otěhotníte, informujte svého lékaře.

Není známo, zda se denosumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je důležité, abyste svého lékaře informovala, pokud kojíte nebo se chystáte kojit. Lékař Vám pomůže se rozhodnout, zda přestat kojit nebo zda zastavit léčbu přípravkem Rolcya. Je třeba zvážit přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Rolcya pro matku.

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Rolcya nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Rolcya obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 47 mg sorbitolu v jednom ml roztoku.

Rolcya obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom ml roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Rolcya používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku je jedna předplněná injekční stříkačka s 60 mg přípravku, podávaná jednou za 6 měsíců ve formě jednorázové podkožní (subkutánní) injekce. Nejlepším místem pro aplikaci je horní část stehna a břicho. Váš pečovatel může k aplikaci použít rovněž vnější plochu horní části Vaší paže. O datu možného podání další injekce se prosím poraďte se svým lékařem. Každé balení přípravku Rolcya obsahuje upomínací kartu s nálepkou, kterou lze použít k zaznamenání data podání další injekce.

Při léčbě přípravkem Rolcya byste měl(a) užívat také vápník a vitamin D. Lékař se s Vámi domluví na jejich užívání.

Lékař může rozhodnout, zda bude pro Vás lepší, když si budete injekce přípravku aplikovat sám/sama, nebo Vám je bude aplikovat pečovatel. Lékař nebo zdravotní sestra Vám (nebo Vašemu pečovateli) ukáže, jak přípravek Rolcya používat.

Přečtěte si pokyny, jak podávat přípravek Rolcya, uvedené v bodě 7 „Návod k použití“ na konci této příbalové informace.

Přípravkem netřepejte.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rolcya

Pokud zapomenete použít přípravek Rolcya, je třeba injekci podat co nejdříve. Poté pokračujte v pravidelném podávání injekcí každých 6 měsíců po poslední injekci.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rolcya

Pro co největší přínos léčby ke snížení rizika zlomenin je důležité používat přípravek Rolcya tak dlouho, jak Vám lékař předepsal. Nepřestávejte s léčbou bez předchozí rady s lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Méně často se mohou u pacientů léčených denosumabem vyskytnout kožní infekce (hlavně tzv. flegmóna – zánět kůže a podkožní tkáně). **Informujte neodkladně svého lékaře**, vyskytne-li se u Vás během léčby přípravkem Rolcya kterýkoli z těchto příznaků: oteklá a zarudlá oblast kůže, nejčastěji na bérkách, která je horká a citlivá a může být doprovázena příznaky horečky.

Vzácně se může u pacientů léčených denosumabem vyskytnout bolest v ústech a/nebo čelisti, otok nebo nehojící se rány v ústech nebo na čelisti, výtok, necitlivost nebo pocit tíže v čelisti nebo vypadnutí zubu. Může se jednat o příznaky poškození kosti v čelisti (osteonekróza). Pokud se u Vás objeví takové příznaky během léčby přípravkem Rolcy a nebo po jejím ukončení, **řekněte to ihned svému lékaři a zubaři**.

Vzácně mohou mít pacienti léčení přípravkem Rolcy nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie); velmi nízké hladiny vápníku v krvi mohou vést k hospitalizaci a mohou být i život ohrožující. Příznaky zahrnují křeče nebo záškuby svalů a/nebo znecitlivění nebo brnění prstů na rukou, nohou nebo okolo úst, a/nebo záchvaty, zmatenost nebo ztrátu vědomí. Pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků, **oznamte to ihned svému lékaři**. Nízká hladina vápníku v krvi může vést také ke změně srdečního rytmu, nazývané prodloužení intervalu QT, kterou lze pozorovat na elektrokardiogramu (EKG).

Vzácně se mohou u pacientů léčených přípravkem Rolcy vyskytnout neobvyklé zlomeniny stehenní kosti. Pokud zaznamenáte novou nebo neobvyklou bolest v oblasti kyčelního kloubu, třísla nebo stehna, **kontaktujte svého lékaře**, protože se může jednat o časný příznak možné zlomeniny stehenní kosti.

Vzácně se mohou u pacientů léčených denosumabem vyskytnout alergické reakce. Příznaky zahrnují otok obličeje, rtů, jazyka, hrdla nebo jiných částí těla; vyrážku, svědění nebo kopřivku, sípání nebo dechové obtíže. Pokud se u Vás během léčby přípravkem Rolcy objeví kterýkoli z těchto příznaků, **řekněte to svému lékaři**.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 pacientů):

- bolest kostí, kloubů a/nebo svalů, která je někdy závažná,
- bolest horních nebo dolních končetin (bolest v končetině).

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 pacientů):

- bolestivé močení, časté močení, krev v moči, neschopnost udržet moč,
- infekce horních cest dýchacích,
- bolest, necitlivost nebo brnění vystřelující do dolní končetiny (ischias),
- zácpa,
- nepříjemný pocit v oblasti břicha,
- vyrážka,
- svědění, zarudnutí a/nebo suchost kůže (ekzém),
- vypadávání vlasů (alopecie).

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 pacientů):

- horečka, zvracení, bolest břicha nebo nepříjemné pocity v oblasti břicha (divertikulitida),
- infekce ucha,
- vyrážka, která se může objevit na kůži, nebo vředy v ústech (lichenoidní erupce způsobené léky).

Velmi vzácné nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 000 pacientů):

- alergická reakce, která může poškodit krevní cévy hlavně v kůži (např. fialové nebo hnědočervené skvrny, kopřivka nebo vředy na kůži) (hypersenzitivní vaskulitida).

Není známo (z dostupných údajů nelze četnost určit):

- poraďte se se svým lékařem, pokud máte bolest ucha, výtok z ucha a/nebo infekci ucha. Mohlo by se jednat o známky poškození kosti v uchu.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v **Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rolcya uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Předplněnou injekční stříkačku můžete po vyjmutí z chladničky nechat před podáním přípravku ohřát na pokojovou teplotu (do 25 °C). Předejdete tím nepříjemným pocitům v místě vpichu. Jakmile přípravek Rolcya v předplněné injekční stříkačce ponecháte při pokojové teplotě (do 25 °C), musíte jej použít během 30 dní. Podrobné informace jsou uvedeny v bodu 7 „Návod k použití“ na konci této příbalové informace.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rolcya obsahuje

- Léčivou látkou je denosumab. Jedna předplněná injekční stříkačka o objemu 1 ml s bezpečnostním chráničem obsahuje 60 mg denosumabu (60 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou ledová kyselina octová, sorbitol (E 420), polysorbát 20, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková a voda pro injekci.

Jak přípravek Rolcya vypadá a co obsahuje toto balení

Rolcya je čirý až slabě opalizující, bezbarvý až slabě nažloutlý nebo slabě nahnědlý injekční roztok. Rolcya je dodáván v předplněné injekční stříkačce vyrobené z čirého skla třídy I připravené k přímému použití, s jehlou 29 gauge z nerezové oceli, s bezpečnostním chráničem, pryžovým krytem jehly (termoplastický elastomer), pryžovou zátkou pístu (brombutylová pryž) a plastovou pístovou tyčí.

Balení obsahuje jednu předplněnou injekční stříkačku s bezpečnostním chráničem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Rakousko

Výrobce

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH

Biochemiistr. 10
6336 Langkampfen
Rakousko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

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 96541

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH (Austria)
Tel: +43 5338 2000

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

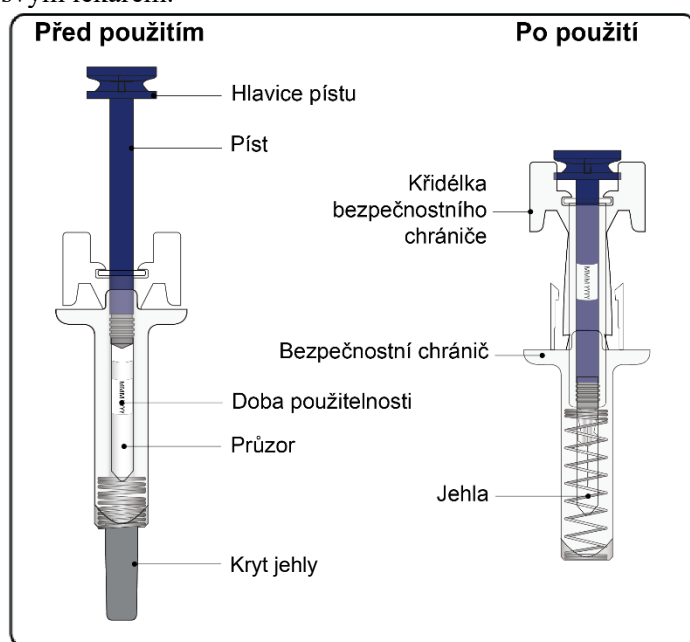
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Návod k použití

Tento „Návod k použití“ obsahuje informace o tom, jak podávat přípravek Rolcya.

Pokud lékař rozhodne, že Vy nebo Váš pečovatel můžete podávat injekce přípravku Rolcya doma, ujistěte se, že Vám nebo Vašemu pečovateli lékař nebo zdravotní sestra ukáže, jak připravit a podat injekci přípravku Rolcya pomocí předplněné injekční stříkačky předtím, než ji poprvé použijete.

Ujistěte se, že jste si přečetl(a) a porozuměl(a) tomuto návodu k použití předtím, než si podáte injekci přípravku Rolcya pomocí předplněné injekční stříkačky. V případě jakýchkoli dotazů se poraďte se svým lékařem.



Důležité informace, které musíte vědět před podáním injekce přípravku Rolcya

- Přípravek Rolcya je určen pouze k subkutánní (podkožní) injekci (injekce se podává přímo do tukové vrstvy pod kůží).
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud je porušena některá z bezpečnostních pečeti na krabici nebo pečeť plastové vložky.
- Předplněnou injekční stříkačkou nikdy **netřepejte**.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud spadla na tvrdý povrch nebo spadla po sejmutí krytu jehly.

- Předplněná injekční stříkačka je vybavena bezpečnostním chráničem, který je aktivován k zakrytí jehly po dokončení injekce. Bezpečnostní chránič pomáhá zabránit poranění jehlou každému, kdo s předplněnou injekční stříkačkou po injekci manipuluje.
- **Dávejte pozor, abyste se před použitím nedotkli křídélek bezpečnostního chrániče.** Dotknutí se jich může způsobit příliš brzkou aktivaci bezpečnostního chrániče.
- **Nepokoušejte se** předplněnou injekční stříkačku znovu použít ani rozebírat.
- **Netahejte** zpět za píst.

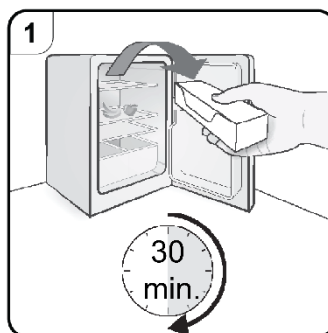
Uchovávání přípravku Rolcya

- Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).
- **Chraňte před mrazem.**
- V případě potřeby můžete předplněnou injekční stříkačku uchovávat při pokojové teplotě do 25 °C po dobu až 30 dnů.
- Předplněnou injekční stříkačku uchovávanou při pokojové teplotě po 30 dnech zlikvidujte.
- Předplněnou injekční stříkačku uchovávejte v původní krabici až do doby, než bude připravena k použití, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

Příprava před podáním injekce přípravku Rolcya

Krok 1. Nechte přípravek ohřát na pokojovou teplotu

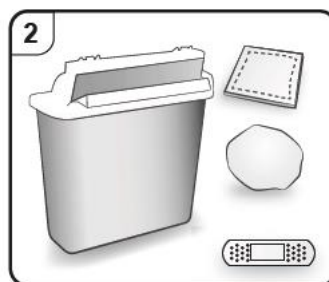
Krabičku obsahující předplněnou injekční stříkačku vyjměte z chladničky a ponechte ji neotevřenou po dobu asi 15 až 30 minut, aby přípravek dosáhl pokojové teploty.



Krok 2. Přichystejte potřebný materiál

Ujistěte se, že máte k dispozici následující materiál (není součástí balení):

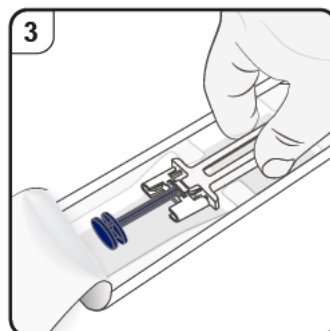
- Tampony s alkoholem
- Vatový tampon nebo gázový polštářek
- Nádobu na likvidaci ostrých předmětů
- Náplast



Krok 3. Rozbalte přípravek

Plastovou vložku otevřete odlepením krytu. Vyjměte předplněnou injekční stříkačku tak, že ji podržíte uprostřed, jak je znázorněno na obrázku.

Neodstraňujte kryt jehly, dokud nebudete připraven(a) k podání injekce.



Krok 4. Proved'te bezpečnostní kontrolu

Podívejte se do průzoru předplněné injekční stříkačky. Tekutina uvnitř má být čirá až slabě opalizující, bezbarvá až slabě nažloutlá nebo slabě nahnědlá. V tekutině můžete vidět vzduchové bubliny, což je normální.

- **Nepokoušejte** se vzduch odstranit.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud je tekutina zakalená nebo obsahuje viditelné částice.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku, pokud se zdá být poškozená nebo pokud z ní vytéká tekutina.
- **Nepoužívejte** předplněnou injekční stříkačku po uplynutí doby použitelnosti (EXP), která je vytištěna na štítku předplněné injekční stříkačky a na krabici.

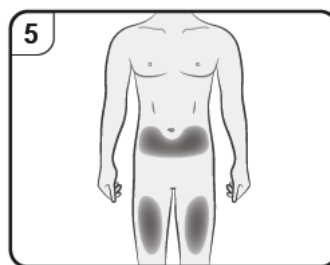
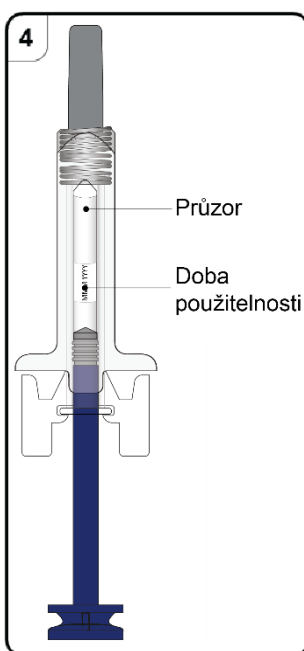
Ve všech těchto případech se obraťte na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

Krok 5. Zvolte místo vpichu

Injekce si aplikujte do přední části stehen nebo do spodní části břicha, **ale ne** do oblasti 5 cm kolem pupku.

Nepodávejte injekci do kůže, která je citlivá, zhmožděná, červená, šupinatá, tvrdá, nebo do oblastí s jizvami či striemi.

Pokud Vám injekci podává pečovatel, lékař nebo zdravotní sestra, může Vám injekci aplikovat i do horní části paže.



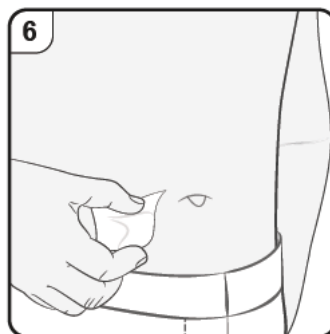
Podání injekce přípravku Rolcya

Krok 6. Očistěte místo podání injekce

Umyjte si ruce vodou a mýdlem.

Vybrané místo pro podání injekce očistěte tamponem s alkoholem. Před podáním injekce jej nechte oschnout.

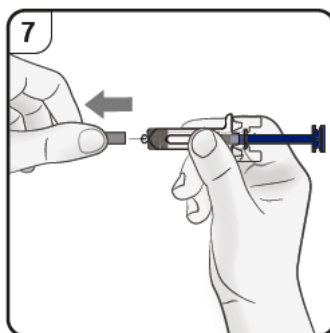
Před podáním injekce se očištěného místa **nedotýkejte** ani na něj **nefoukejte**.



Krok 7. Odstraňte kryt jehly

Přímým pevným tahem sejměte kryt jehly z předplněné injekční stříkačky. Na konci jehly může být vidět kapka tekutiny. To je normální.

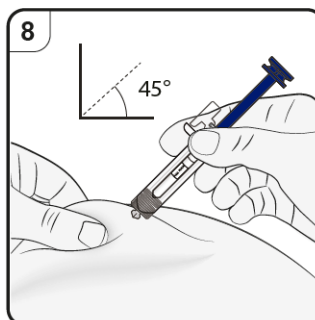
Nenasazujte kryt jehly zpět. Kryt jehly zlikvidujte.



Krok 8. Zaved'te jehlu

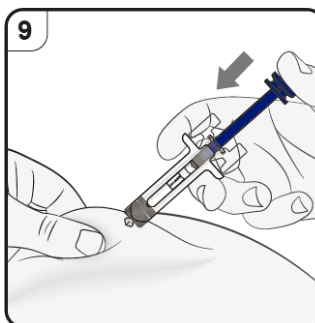
Jemně stiskněte kůži v místě podání injekce a stisk držte po celou dobu aplikace injekce. Druhou rukou zaveďte jehlu do kůže pod úhlem přibližně 45 stupňů, jak je znázorněno na obrázku.

Při zavádění jehly **netlačte** na píst.



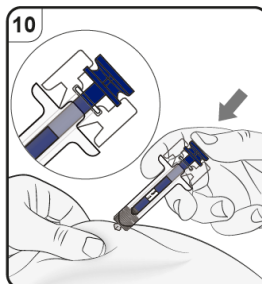
Krok 9. Zahajte podání injekce

Kůži stále držte stisknutou. Pomalu stlačujte píst **tak daleko, jak to jen půjde**. Tím zajistíte podání celé dávky.



Krok 10. Dokončete podání injekce

Zkontrolujte, zda se hlavice pístu nachází mezi křídélky bezpečnostního chrániče, jak je znázorněno na obrázku. Tím zajistíte, že se bezpečnostní chránič aktivuje a po dokončení injekce jehlu zakryje.



Krok 11. Uvolněte píst

Držte předplněnou injekční stříkačku v místě vpichu a pomalu uvolňujte píst, dokud není jehla zakryta bezpečnostním chráničem.

Vytáhněte předplněnou injekční stříkačku z místa vpichu a uvolněte stisk kůže.

V místě vpichu může být malé množství krve. Na místo vpichu můžete přitisknout vatový tampon nebo gázový polštářek, dokud krvácení neustane.

Místo vpichu **netřete**. V případě potřeby překryjte místo vpichu malou náplastí.

Po podání injekce

Krok 12. Zlikvidujte předplněnou injekční stříkačku

Předplněnou injekční stříkačku ihned po použití odložte do nádoby na likvidaci ostrých předmětů. Předplněnou injekční stříkačku **nevyhazujte** do domácího odpadu.

O správné likvidaci nádoby na likvidaci ostrých předmětů se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem. Na likvidaci se mohou vztahovat místní předpisy.

