

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rolcya 60 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte indeholder 60 mg denosumab (denosumabum) i 1 ml opløsning (60 mg/ml).

Denosumab er et humant monoklonalt IgG2-antistof, der er fremstillet i en cellelinje fra pattedyr (ovarieceller fra kinesiske hamstre) ved hjælp af rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder 47 mg sorbitol pr. ml opløsning.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning (injektionsvæske).

Klar til let opaliserende, farveløs til let gullig eller let brunlig opløsning med en pH-værdi mellem 4,9 og 5,5 og en osmolalitet på 245-345 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af osteoporose hos postmenopausale kvinder og hos mænd ved forhøjet risiko for frakturer. Denosumab nedsætter signifikant risikoen for vertebrale og nonvertebrale frakturer samt hoftefrakturer hos postmenopausale kvinder.

Behandling af knogletab, der er forbundet med antihormonbehandling hos mænd med prostatacancer, der har forhøjet risiko for frakturer (se pkt. 5.1). Denosumab nedsætter signifikant risikoen for vertebrale frakturer hos mænd med prostatacancer, der er i antihormonbehandling.

Behandling af knogletab, der er forbundet med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling hos voksne patienter med forhøjet risiko for frakturer (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis er 60 mg denosumab, der indgives som en enkelt subkutan injektion i låret, abdomen eller overarmen, én gang hver 6. måned.

Patienterne skal have tilstrækkeligt tilskud af calcium og D-vitamin (se pkt. 4.4).

Patienter, der behandles med Rolcya, skal have udleveret indlægssedlen og patientkortet.

Den optimale samlede varighed af antiresorptiv behandling af osteoporose (herunder både denosumab og bisfosfonater) er ikke fastlagt. Behovet for fortsat behandling bør revurderes regelmæssigt baseret på denosumabs fordele og potentielle risici hos den enkelte patient, især efter 5 års brug eller mere (se pkt. 4.4).

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter.

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 vedrørende anbefalinger til monitorering af calcium).

Der foreligger ingen data for patienter med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling og alvorligt nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed [GFR] < 30 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Denosumabs sikkerhed og virkning er ikke blevet undersøgt hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Rolcya bør ikke anvendes til børn i alderen < 18 år på grund af problemstillinger vedrørende sikkerheden i forbindelse med alvorlig hypercalcæmi og potentiel hæmning af knoglevæksten og manglende tandfrembrud (se pkt. 4.4. og 5.3). De foreliggende data om børn i alderen 2 til 17 år er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administration

Til subkutan anvendelse.

Administration skal udføres af en person, der har fået fyldestgørende undervisning i injektionsteknikker.

For instruktioner om anvendelse, håndtering og bortskaffelse, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Hypokalcæmi (se pkt. 4.4).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Tilskud af calcium og D-vitamin

Et tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin er vigtigt for alle patienter.

Forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypokalcæmi

Det er vigtigt at identificere patienter med risiko for hypokalcæmi. Hypokalcæmi skal korrigeres med tilstrækkeligt indtagelse af calcium og D-vitamin, inden behandlingen påbegyndes. Monitorering af calciumniveauerne anbefales inden hver dosis og, hos patienter, der er prædisponerede for hypokalcæmi, inden for to uger efter den første dosis. Hvis der under behandlingen opstår mistanke om symptomer på hypokalcæmi, skal calciumniveauet måles (se pkt. 4.8 vedrørende symptomer). Patienterne skal informeres om at indberette symptomer, der kan være tegn på hypokalcæmi.

Efter markedsføring er der indberettet alvorlig, symptomgivende hypokalcæmi (som medførte hospitalsindlæggelse, livstruende hændelser og dødelige tilfælde). De fleste tilfælde opstod inden for de første uger efter behandlingsstart, men det er også opstået senere.

Samtidig glukokortikoidbehandling er en yderligere risikofaktor for hypokalcæmi.

Nedsat nyrefunktion

Patienter med alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min), eller som er i dialyse, har øget risiko for at udvikle hypokalcæmi. Risikoen for at udvikle hypokalcæmi og ledsagende stigning i parathyreoidahormon øges i takt med graden af nyrefunktionsnedsættelse. Der er indberettet alvorlige og dødelige tilfælde. Tilstrækkelig indtagelse af calcium og vitamin D og regelmæssig monitorering af calcium er særligt vigtigt hos disse patienter, se ovenfor.

Hudinfektioner

Patienter, der får denosumab, kan udvikle hudinfektioner (fortrinsvis cellulitis), der kan føre til hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.8). Patienterne skal tilrådes at søge læge med det samme, hvis de får tegn eller symptomer på cellulitis.

Osteonekrose i kæben (ONJ)

ONJ er blevet rapporteret med frekvensen sjælden hos patienter, der fik denosumab til behandling af osteoporose (se pkt. 4.8).

Behandlingsstart/nye behandlingsforløb bør udsættes hos patienter med ikke-ophelede, åbne bløddelslæsioner i munden. Undersøgelse af tænderne sammen med forebyggende tandbehandling og en individuel vurdering af fordele kontra risici anbefales inden behandling med denosumab hos patienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør tages i betragtning, når man vurderer en patients risiko for at udvikle ONJ:

- styrken af lægemidlet, som hæmmer knogleresorptionen (øget risiko ved meget potente forbindelser), indgivelsesvej (øget risiko ved parenteral administration) samt den kumulative dosis af knogleresorptionsbehandlingen.
- cancer, komorbide tilstande (fx anæmi, koagulopatis, infektion), rygning.
- samtidige behandlinger: kortikosteroider, kemoterapi, angiogenese-hæmmere, strålebehandling af hoved og hals.
- ringe mundhygiejne, parodontal sygdom, dårligt tilpassede tandproteser, tidligere tandsygdom, invasive tandbehandlinger (fx tandudtrækninger).

Alle patienter skal opfordres til at opretholde god mundhygiejne og møde op til regelmæssige tandundersøgelser og til straks at indberette eventuelle mundsymptomer såsom tandmobilitet, smerter eller hævelse eller manglende opheling af sår eller sekretion under behandling med denosumab. Under behandlingen bør invasive tandbehandlinger kun gennemføres efter nøje overvejelse og undgås tæt på tidspunktet for administration af denosumab.

Behandlingsplanen for patienter, der udvikler ONJ, skal udarbejdes i tæt samarbejde mellem den behandlende læge og en tandlæge eller tandkirurg med ekspertise inden for ONJ. Midlertidig afbrydelse af behandlingen, indtil tilstanden svinder, og de bidragende risikofaktorer om muligt er minimeret, bør overvejes.

Osteonekrose i ydre øregang

Der er rapporteret osteonekrose i ydre øregang efter behandling med denosumab. De mulige risikofaktorer for osteonekrose i ydre øregang omfatter anvendelse af steroider og kemoterapi og/eller lokale risikofaktorer såsom infektion eller traume. Muligheden for osteonekrose i ydre øregang bør overvejes hos patienter, der får denosumab, og som har øresymptomer, herunder kroniske øreinfektioner.

Atypiske femurfrakturer

Der er indberettet atypiske femurfrakturer hos patienter, der fik denosumab (se pkt. 4.8). Atypiske femurfrakturer kan opstå i femurs subtrochantære og diafyseale regioner efter minimalt eller intet traume. Disse hændelser er kendetegnet ved specifikke radiografiske fund. Der er desuden indberettet atypiske femurfrakturer hos patienter med visse komorbide tilstande (fx vitamin D-mangel, reumatoid arthritis, hypofosfatæmi) og i forbindelse med visse lægemidler (fx bisfosfonater, glukokortikoider, protonpumpehæmmere). Disse hændelser er også opstået uden antiresorptiv behandling. Tilsvarende frakturer, indberettet i forbindelse med bisfosfonater, er ofte bilaterale. Derfor bør den kontralaterale femur undersøges hos denosumab-behandlede patienter med femurskæft-fraktur. Det bør overvejes at seponere denosumab hos patienter, hvor der er mistanke om en atypisk femurfraktur, mens en evaluering af patienten baseret på individuel vurdering af fordele kontra risici afventes. Patienterne skal informeres om at indberette nye eller usædvanlige smerter i lår, hofte eller lyske under behandling med denosumab. Patienter med sådanne symptomer bør undersøges for ufuldstændig femurfraktur.

Antiresorptiv langtidsbehandling

Antiresorptiv langtidsbehandling (herunder både denosumab og bisfosfonater) kan bidrage til en øget risiko for uønskede hændelser, for eksempel osteonekrose i kæben og atypiske femurfrakturer, på grund af den signifikante undertrykkelse af knogleremodelleringen (se pkt. 4.2).

Seponering af behandling

Efter seponering af behandling med denosumab kan der forventes reduktion af knoglemineraltæthed (BMD) (se pkt. 5.1), hvilket kan medføre en forhøjet risiko for frakturer. Derfor anbefales det at monitorere BMD, og alternativ behandling bør overvejes i henhold til kliniske retningslinjer.

Samtidig behandling med andre lægemidler, der indeholder denosumab

Patienter, der behandles med Rolcya, bør ikke behandles samtidigt med andre lægemidler, der indeholder denosumab (til forebyggelse af knoglerelaterede hændelser hos voksne med knoglemetastaser fra solide tumorer).

Hypercalcæmi hos børn

Rolcya bør ikke anvendes til børn (< 18 år). Alvorlig hypercalcæmi er blevet indberettet. Nogle patienttilfælde i de kliniske studier blev kompliceret af akut nyreskade.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder 47 mg sorbitol pr. ml opløsning. Den additive virkning af samtidigt administrerede produkter indeholdende sorbitol (eller fructose) og indtagelse af sorbitol (eller fructose) i kosten bør tages i betragtning.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium i pr. ml opløsning, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

I et interaktionsstudie påvirkede denosumab ikke farmakokinetikken af midazolam, som metaboliseres af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Dette antyder, at denosumab ikke ændrer farmakokinetikken af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4.

Der er ingen kliniske data vedrørende samtidig indgivelse af denosumab og hormonsubstitutionsterapi (østrogen). Muligheden for en farmakodynamisk interaktion anses dog for at være lav.

Hos postmenopausale kvinder med osteoporose blev farmakokinetikken og farmakodynamikken for denosumab ikke ændret af tidligere behandling med alendronat, hvilket er baseret på data fra et overgangsstudie (fra alendronat til denosumab).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af denosumab til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Rolcya bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke bruger sikker kontraception. Kvinder skal frarådes at blive gravide under behandling med Rolcya og i mindst 5 måneder efter behandlingen. Eventuelle virkninger af Rolcya vil sandsynligvis være forstærkede i graviditetens andet og tredje trimester, da monoklonale antistoffer transporteres gennem placenta på en lineær måde, efterhånden som graviditeten skrider frem, og den største mængde overføres i tredje trimester.

Amning

Det er ukendt, om denosumab udskilles i human mælk. Studier med genetisk manipulerede mus, hvor receptor-aktivator af den nukleare faktor- κ B-ligand (RANKL) er deaktiveret ved at fjerne gener ("knockout"-mus), tyder på, at mangel på RANKL (målet for denosumab se pkt. 5.1) under graviditet kan påvirke maturationen af mælkekirtlerne og medføre forringet mælkeproduktion efter fødslen (se pkt. 5.3). Det skal beslutes, om amning eller behandling med Rolcya skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende virkningen af denosumab på den humane fertilitet. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår fertiliteten (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Rolcya påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger af denosumab (observeret hos mere end én patient ud af ti) er smerter i bevægeapparatet og smerter i ekstremiteter. Cellulitis er observeret med frekvensen "ikke almindelig" og hypokalcæmi, overfølsomhed, osteonekrose i kæben og atypisk femurfraktur er observeret med frekvensen "sjælden" (se pkt. 4.4 og 4.8 - beskrivelse af udvalgte bivirkninger) hos patienter, der fik denosumab.

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 nedenfor omfatter rapporterede bivirkninger fra kliniske fase II- og III-studier med patienter med osteoporose og patienter med bryst- eller prostatacancer, der fik antihormonbehandling, og/eller spontant indberettede bivirkninger.

Nedenstående konvention er anvendt til klassifikation af bivirkningerne (se tabel 1): meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver frekvensgruppe og systemorganklasse er bivirkningerne opstillet efter faldende alvorlighed.

Tabel 1. Bivirkninger, der er indberettet hos patienter med osteoporose og patienter med bryst- eller prostatacancer, der er i antihormonbehandling

MedDRA-systemorganklasse	Hypighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig Almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig Ikke almindelig	Urinvejsinfektion Infektion i øvre luftveje Diverticulitis ¹ Cellulitis ¹ Øreinfektion
Immunsystemet	Sjælden Sjælden	Lægemiddelrelateret overfølsomhed ¹ Anafylaktisk reaktion ¹
Metabolisme og ernæring	Sjælden	Hypokalcæmi ¹
Nervesystemet	Almindelig	Iskias
Mave-tarm-kanalen	Almindelig Almindelig	Obstipation Abdominalt ubehag
Hud og subkutane væv	Almindelig Almindelig Almindelig Ikke almindelig Meget sjælden	Udslæt Eksem Alopeci Lichenoid lægemiddeludslæt ¹ Leucocytoklastisk vasculitis
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig Meget almindelig Sjælden Sjælden Ikke kendt	Ekstremitetssmerter Muskuloskeletale smerter ¹ Osteonekrose i kæben ¹ Atypisk femurfraktur ¹ Osteonekrose i ydre øregang ²

¹ Se afsnittet Beskrivelse af udvalgte bivirkninger.

² Se pkt. 4.4.

I en poollet analyse af data fra alle placebokontrollerede fase II- og fase III-studier blev der indberettet influenzalignende sygdom med en rå incidensrate på 1,2 % for denosumab og 0,7 % for placebo. Selvom denne ubalance blev påvist i en poollet analyse, blev den ikke påvist i en stratificeret analyse.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypokalcæmi

I to placebokontrollerede, kliniske fase III-studier med postmenopausale kvinder med osteoporose havde cirka 0,05 % (2 ud af 4.050) af patienterne fald i calcium-niveauerne i serum (mindre end 1,88 mmol/l) efter indgivelse af denosumab. Der blev ikke indberettet fald i serumcalcium-niveauerne (mindre end 1,88 mmol/l) i de to placebokontrollerede, kliniske fase III-studier med patienter, der var i antihormonbehandling, eller i de placebokontrollerede, kliniske fase III-studier hos mænd med osteoporose.

Efter markedsføring er der indberettet sjældne tilfælde af alvorlig, symptomgivende hypokalcæmi, som medførte hospitalsindlæggelse og livstruende hændelser, og der er rapporteret dødelige tilfælde, fortrinsvist hos patienter med øget risiko for hypokalcæmi, som fik denosumab. De fleste tilfælde er opstået inden for de første få uger efter behandlingsstart. Eksempler på kliniske manifestationer af alvorlig symptomatisk hypokalcæmi har været forlængelse af QT-interval, tetani, krampeanfald og ændret mental status (se pkt. 4.4). I kliniske studier med denosumab har symptomerne på hypokalcæmi omfattet paræstesier eller muskelstivhed, muskelspjæt, spasmer og muskelkramper.

Hudinfektioner

I placebokontrollerede, kliniske fase III-studier var den samlede forekomst af hudinfektioner ens i placebo og denosumab-grupperne hos postmenopausale kvinder med osteoporose (placebo [1,2 %, 50 ud af 4.041] vs. denosumab [1,5 %, 59 ud af 4.050]); hos mænd med osteoporose (placebo [0,8 %, 1 ud af 120] vs. denosumab [0 %, 0 ud af 120]); hos patienter med bryst- eller prostatacancer,

der fik antihormonbehandling (placebo [1,7 %, 14 ud af 845] vs. denosumab [1,4 %, 12 ud af 860]). Hudinfektioner, der førte til hospitalsindlæggelse, blev indberettet for 0,1 % (3 ud af 4.041) af postmenopausale kvinder med osteoporose, der fik placebo, sammenlignet med 0,4 % (16 ud af 4.050) kvinder, der fik denosumab. Disse tilfælde var fortrinsvis cellulitis. Forekomsten af hudinfektioner, der blev indberettet som alvorlige bivirkninger, var ens i placebogruppen (0,6 %, 5 ud af 845) og gruppen, der fik denosumab (0,6 %, 5 ud af 860) i studier med patienter med bryst- og prostatacancer.

Osteonekrose i kæben

ONJ er blevet indberettet i sjældne tilfælde hos 16 patienter i kliniske studier med patienter med osteoporose og patienter med bryst- eller prostatacancer, der fik antihormonbehandling, inklusive i alt 23.148 patienter (se pkt. 4.4). Tretten af disse ONJ-tilfælde opstod hos postmenopausale kvinder med osteoporose i forlængelsen af det kliniske fase III-studie efter behandling med denosumab i op til 10 år. Forekomsten af ONJ var 0,04 % efter 3 år, 0,06 % efter 5 år og 0,44 % efter 10 års behandling med denosumab. Risikoen for ONJ steg i takt med varigheden af denosumab-behandling.

Atypiske femurfrakturer

I det kliniske osteoporose-studieprogram blev der i sjældne tilfælde indberettet atypiske femurfrakturer hos patienter, der blev behandlet med denosumab (se pkt. 4.4).

Diverticulitis

I et enkelt placebokontrolleret, klinisk fase III-studie med patienter med prostatacancer, der fik androgen deprivationsterapi (ADT), blev der observeret forskel mellem denosumab og placebogrupperne i hyppigheden af bivirkninger med divertikulitis (1,2 % denosumab, 0 % placebo). Incidensen af diverticulitis var sammenlignelig på tværs af behandlingsgrupperne hos postmenopausale kvinder eller mænd med osteoporose og hos kvinder, der var i behandling med en aromatasehæmmer på grund af ikke-metastatisk brystcancer.

Lægemeddelrelaterede overfølsomhedsreaktioner

Efter markedsføring af denosumab er der indberettet sjældne tilfælde af lægemeddelrelateret overfølsomhed, herunder udslæt, urticaria, hævelse i ansigtet, erytem samt anafylaktiske reaktioner.

Muskuloskeletale smerter

Der er efter markedsføring indberettet smerter i bevægeapparatet, herunder alvorlige tilfælde, hos patienter, der fik denosumab. I kliniske studier var muskuloskeletale smerter meget almindelige både i gruppen, der fik denosumab, og i placebogruppen. Smerter i bevægeapparatet, som førte til seponering af studiebehandlingen, var ikke almindeligt.

Lichenoid lægemeddeludslæt

Efter markedsføring er der indberettet lichenoid lægemeddeludslæt (f.eks. lichen planus-lignende reaktioner) hos patienter.

Andre specielle populationer

Pædiatrisk population

Rolcya bør ikke anvendes til børn (< 18 år). Alvorlig hypercalcæmi er blevet indberettet (se pkt. 5.1). Nogle patienttilfælde i de kliniske studier blev kompliceret af akut nyreskade.

Nedsat nyrefunktion

I kliniske studier havde patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) eller patienter i dialyse forhøjet risiko for at udvikle hypokalcæmi, når der ikke blev givet tilskud af calcium. Et tilstrækkeligt indtag af calcium og D-vitamin er vigtigt for patienter med nedsat nyrefunktion og patienter i dialyse (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle

formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#)**.

4.9 Overdosering

Der er ingen erfaring med overdosering i kliniske studier. Denosumab er blevet administreret i kliniske studier i doser på op til 180 mg hver 4. uge (kumulative doser på op til 1.080 mg i løbet af 6 måneder), og der blev ikke observeret yderligere bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af knoglesygdomme – andre lægemidler, med virkning på knoglestruktur og mineralisering, ATC-kode: M05BX04

Rolcya er et biosimilært lægemiddel. Yderligere oplysninger findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Denosumab er et humant monoklonalt antistof (IgG2), der er rettet mod og binder med høj affinitet og specificitet til RANKL og forhindrer aktivering af dens receptor, RANK, på overfladen af osteoklastforstadier og osteoklaster. Ved at forhindre interaktionen, RANKL/RANK, hæmmes osteoklasters dannelse, funktion og overlevelse, og dermed nedsættes dermed knogleresorptionen i kortikal og trabekulær knogle.

Farmakodynamisk virkning

Behandling med denosumab nedsatte hurtigt knogleomsætningen og når nadir for knogleresorptionsmarkøren, serum-type 1-C-telopeptider (CTX), (85 % reduktion) efter 3 dage og reduktionen fastholdes over doseringsintervallet. I slutningen af hvert doseringsinterval blev reduktionerne i CTX delvist svækkede fra den maksimale reduktion på $\geq 87\%$ til cirka $\geq 45\%$ (inden for området 45-80 %), hvilket afspejler reversibiliteten af denosumabs effekter på knogleremodelleringen, når først serumniveauerne mindskes. Disse effekter blev opretholdt i takt med den fortsatte behandling. Knogleomsætningsmarkørerne nåede generelt niveauerne fra før behandlingsstart inden for 9 måneder efter den sidste dosis. Efter fornyet behandlingsstart svarede reduktionerne i CTX med denosumab til dem, der observeres hos patienter, som starter i primær behandling med denosumab.

Immunogenicitet

Der kan udvikles antistoffer mod denosumab under behandling med denosumab. Der er ikke observeret nogen klar korrelation mellem udvikling af antistoffer og farmakokinetik, klinisk respons eller bivirkninger.

Klinisk virkning og sikkerhed hos postmenopausale kvinder med osteoporose

Effekten og sikkerheden ved denosumab indgivet én gang hver 6. måned i 3 år blev undersøgt hos postmenopausale kvinder (7.808 kvinder i alderen 60-91 år, hvoraf 23,6 % havde prævalente vertebrale frakturer) med T-scorer ved baseline for knoglemineraltæthed (BMD) ved columna lumbalis eller total hofte på mellem -2,5 og -4,0 og en gennemsnitlig absolut 10-årig frakture sandsynlighed på 18,60 % (deciler: 7,9-32,4 %) for større osteoporotisk fraktur og 7,22 % (deciler: 1,4-14,9 %) for hoftefraktur. Kvinder med andre sygdomme eller i andre behandlinger, der kan påvirke knoglemassen, var udelukket fra dette studie. Kvinderne fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 400 IE).

Effekt på vertebrale frakturer

Denosumab nedsatte signifikant risikoen for nye vertebrale frakturer efter 1, 2 og 3 år ($p < 0,0001$) (se tabel 2).

Tabel 2. Effekten af denosumab på risikoen for nye vertebrale frakturer

	Andel af kvinder med fraktur (%)		Absolut risikoreduktion (%) (95% CI)	Relativ risikoreduktion (%) (95% CI)
	Placebo n = 3.906	Denosumab n = 3.902		
0-1 år	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 år	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 år	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – eksploratorisk analyse

Effekt på hoftefrakturer

Denosumab var forbundet med en relativ reduktion på 40 % (0,5 % absolut risikoreduktion) af risikoen for hoftefraktur over et tidsrum på 3 år ($p < 0,05$). Incidensen af hoftefraktur var 1,2 % i placebogruppen sammenlignet med 0,7 % i denosumab-gruppen efter 3 år.

I en post hoc-analyse af kvinder > 75 år blev der observeret en relativ risikoreduktion på 62 % med denosumab (1,4 % absolut risikoreduktion, $p < 0,01$).

Effekt på alle kliniske frakturer

Denosumab nedsatte frakturer signifikant på tværs af alle frakturtyper/-grupper (se tabel 3).

Tabel 3. Effekten af denosumab på risikoen for kliniske frakturer i løbet af 3 år

	Andel af kvinder med fraktur (%) ⁺		Absolut risikoreduktion (%) (95% CI)	Relativ risikoreduktion (%) (95% CI)
	Placebo n = 3.906	Denosumab n = 3.902		
Enhver klinisk fraktur ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19, 41)***
Klinisk vertebral fraktur	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53, 80)***
Non-vertebral fraktur ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5, 33)**
Større non-vertebral fraktur ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3, 34)*
Større osteoporotisk fraktur ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (sekundært endpoint inkluderet i justering for multiplacitet), *** $p \leq 0,0001$

⁺ Hændelsesrater baseret på Kaplan-Meier-estimer efter 3 år.

¹ Inkluderer kliniske vertebrale frakturer og non-vertebrale frakturer.

² Ekskluderer frakturer i vertebrae, kranium, ansigt, mandibula, metacarpus og phalanges i fingre og tæer.

³ Inkluderer pelvis, distale femur, proximale tibia, ribben, proximale humerus, underarm og hofte.

⁴ Inkluderer kliniske frakturer i vertebrae, hofte, underarm og humerus ifølge WHO's definitioner.

Hos kvinder, der ved baseline havde BMD i lårbenshals på $\leq -2,5$, nedsatte denosumab risikoen for non-vertebral fraktur (35 % relativ risikoreduktion, 4,1 % absolut risikoreduktion, $p < 0,001$, eksploratorisk analyse).

Faldet i incidensen af nye vertebrale frakturer, hoftefrakturer og non-vertebrale frakturer ved behandling med denosumab i løbet af 3 år var konsekvent, uanset den 10-årige frakturrisiko ved baseline.

Effekt på knoglemineraltætheden

Sammenlignet med placebo øgede denosumab signifikant BMD ved alle de klinisk undersøgte områder efter 1, 2 og 3 år. Denosumab øgede BMD med 9,2 % i columna lumbalis, med 6,0 % i total hofte, med 4,8 % i lårbenshalsen, med 7,9 % i trochanter, med 3,5 % ved den distale 1/3 radius og med 4,1 % over hele kroppen i løbet af 3 år (alle $p < 0,0001$).

I kliniske undersøgelser af effekten ved seponering af denosumab ændredes BMD til omtrent de samme niveauer som inden behandling og forblev højere end placebo inden for 18 måneder efter den sidste dosis. Disse data indikerer, at fortsat behandling med denosumab er nødvendig for at bevare præparatets effekt. Fornytt iværksættelse af behandling med denosumab medførte stigninger i BMD svarende til dem, der observeres ved første behandlingsstart med denosumab.

Åbent forlængelsesstudie ved behandling af postmenopausal osteoporose

I alt 4.550 kvinder (2.343 denosumab og 2.207 placebo), der manglede at få højst én dosis af studiemedicinen i det ovenfor beskrevne pivotale studie, og som gennemførte studiebesøget ved måned 36, indvilligede i at deltage i et 7-årigt, multinationalt, åbent multicenter-forlængelsesstudie med en enkelt behandlingsarm for at undersøge denosumabs sikkerhed og virkning ved længerevarende behandling. Alle kvinder i forlængelsesstudiet skulle have denosumab 60 mg hver 6. måned samt daglig calcium (mindst 1 g) og vitamin D (mindst 400 IE). I alt 2.626 patienter (58 % af kvinderne, der var inkluderet i forlængelsesstudiet, dvs. 34 % af kvinderne inkluderet i det pivotale studie) fuldførte forlængelsesstudiet.

Hos patienter, der blev behandlet med denosumab i op til 10 år, steg BMD i forhold til baseline i det pivotale studie med 21,7 % i columna lumbalis, 9,2 % i hele hoften, 9,0 % i lårbenshalsen, 13,0 % i trochanter og 2,8 % ved distale 1/3 radius. Denne gennemsnitlige columna lumbalis BMD T-score i slutningen af studiet var -1,3 hos patienter, der var blevet behandlet i 10 år.

Incidensen af frakturer blev evalueret som et sikkerhedsendepunkt, men effekten i forebyggelse af frakturer kan ikke estimeres på grund af det høje frafald og det åbne studiedesign. Den kumulative incidens af nye vertebrale og non-vertebrale frakturer var henholdsvis cirka 6,8 % og 13,1 % hos patienter, der fortsatte i behandling med denosumab i 10 år ($n = 1.278$). Patienter, der ikke fuldførte studiet, uanset årsagen, havde højere frakturnrater under behandlingen.

Der opstod 13 bedømte tilfælde af osteonekrose i kæben (ONJ) og 2 bedømte tilfælde af atypiske femurfrakturer i forlængelsesstudiet.

Klinisk virkning og sikkerhed hos mænd med osteoporose

Effekten og sikkerheden af denosumab én gang hver 6. måned i 1 år blev undersøgt hos 242 mænd i alderen 31-84 år. Patienter med estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² blev udelukket fra studiet. Alle mænd fik tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og vitamin D (mindst 800 IE) dagligt.

Den primære effektvariabel var den procentvise ændring i BMD i columna lumbalis. Effekten i forhold til frakturer blev ikke undersøgt. Efter 12 måneder havde denosumab øget BMD signifikant i alle de klinisk målte områder i forhold til placebo: 4,8 % i columna lumbalis, 2,0 % i total hofte, 2,2 % i lårbenshalsen, 2,3 % i hofetrochanter og 0,9 % i distale 1/3 radius (alle $p < 0,05$). Denosumab havde øget BMD i columna lumbalis i forhold til baseline hos 94,7 % af mændene efter 1 år. Efter 6 måneder blev der observeret signifikante stigninger i BMD i columna lumbalis, total hofte, lårbenshals og hofetrochanter ($p < 0,0001$).

Knoglehistologi hos postmenopausale kvinder og mænd med osteoporose

Knoglehistologien efter 1-3 års behandling med denosumab blev undersøgt hos 62 postmenopausale kvinder med osteoporose eller med lav knoglemasse, der enten var naive over for osteoporosebehandling eller havde fået alendronat. 59 kvinder deltog i delstudiet med knoglebiopsi i måned 24 (n = 41) og/eller måned 84 (n = 22) i forlængelsesstudiet med postmenopausale kvinder med osteoporose. Knoglehistologien blev ligeledes undersøgt hos 17 mænd med osteoporose efter 1 års behandling med denosumab. Resultaterne af knoglebiopsier viste knogle af normal arkitektur og kvalitet uden nogen tegn på mineraliseringsdefekter, non-lamellær knogle (woven bone) eller knoglemarvsfibrose. Histomorfometriske fund i forlængelsesstudiet med postmenopausale kvinder med osteoporose viste, at de antiresorptive virkninger af denosumab, målt efter aktiveringshyppighed og knogledannelsesrater, blev opretholdt over tid.

Klinisk virkning og sikkerhed hos patienter med knogletab, der er forbundet med androgen deprivationsterapi (ADT)

Effekten og sikkerheden ved denosumab én gang hver 6. måned i 3 år blev undersøgt hos mænd med histologisk bekræftet ikke-metastatisk prostatacancer, der fik ADT (1.468 mænd i alderen 48-97 år), og som havde forhøjet risiko for fraktur (defineret som > 70 år eller < 70 år med en BMD T-score ved columna lumbalis, hofte eller lårbenshals på < -1,0 eller tidligere osteoporotisk fraktur). Alle mænd fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 400 IE).

I forhold til placebo øgede denosumab signifikant BMD i alle de klinisk undersøgte områder efter 3 år: 7,9 % ved columna lumbalis, 5,7 % i total hofte, 4,9 % i lårbenshals, 6,9 % i trochanter, 6,9 % i distale 1/3 radius og 4,7 % i hele kroppen (alle p < 0,0001). I en prospektivt planlagt eksploratorisk analyse blev der observeret signifikante stigninger i BMD i columna lumbalis, total hofte, lårbenshals og hofte-trochanter 1 måned efter den første dosis.

Denosumab-behandling medførte en signifikant relativ reduktion af risikoen for nye vertebrale frakturer: 85 % (1,6 % absolut risikoreduktion) efter 1 år, 69 % (2,2 % absolut risikoreduktion) efter 2 år og 62 % (2,4 % absolut risikoreduktion) efter 3 år (alle p < 0,01).

Klinisk virkning og sikkerhed hos patienter med knogletab i forbindelse med adjuverende behandling med aromatasehæmmer

Effekten og sikkerheden ved denosumab én gang hver 6. måned i 2 år blev undersøgt hos kvinder med ikke-metastatisk brystcancer (252 kvinder i alderen 35-84 år) og BMD T-scorer ved baseline på mellem -1,0 og -2,5 i columna lumbalis, total hofte eller lårbenshals. Alle kvinder fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 400 IE).

Den primære effektvariabel var den procentvise ændring i BMD i columna lumbalis. Effekten i forhold til frakturer blev ikke undersøgt. I forhold til placebo øgede denosumab signifikant BMD i alle de klinisk undersøgte områder efter 2 år: 7,6 % i columna lumbalis, 4,7 % i total hofte, 3,6 % i lårbenshals, 5,9 % i trochanter, 6,1 % i distale 1/3 radius og 4,2 % for hele kroppen (alle p < 0,0001).

Behandling af knogletab forbundet med systemisk glukokortikoidbehandling

Effekten og sikkerheden ved denosumab blev undersøgt hos 795 patienter (70 % kvinder og 30 % mænd) i alderen 20 til 94 år behandlet med $\geq 7,5$ mg oral prednison (eller tilsvarende) dagligt.

To underpopulationer blev undersøgt: patienter, som fortsatte med glukokortikoid ($\geq 7,5$ mg prednison eller tilsvarende dagligt i ≥ 3 måneder før indskrivning i studiet; n = 505) og patienter, som påbegyndte glukokortikoid ($\geq 7,5$ mg prednison eller tilsvarende dagligt i < 3 måneder før indskrivning i studiet; n = 290). Patienterne blev randomiseret (1:1) til at få enten denosumab 60 mg subkutant hver 6. måned eller risedronat 5 mg oralt en gang dagligt (aktiv kontrol) i 2 år. Patienterne fik dagligt tilskud af calcium (mindst 1.000 mg) og D-vitamin (mindst 800 IE).

Effekt på knoglemineraltæthed (BMD)

I den underpopulation, der fortsatte med glukokortikoid, gav denosumab en højere stigning i BMD i columna lumbalis sammenlignet med risedronat efter 1 år (denosumab 3,6 %, risedronat 2,0 %; $p < 0,001$) og 2 år (denosumab 4,5 %, risedronat 2,2 %; $p < 0,001$). I den underpopulation, der påbegyndte glukokortikoid, gav denosumab en højere stigning i BMD i columna lumbalis sammenlignet med risedronat efter 1 år (denosumab 3,1 %, risedronat 0,8 %; $p < 0,001$) og 2 år (denosumab 4,6 %, risedronat 1,5 %; $p < 0,001$).

Desuden viste denosumab en signifikant højere gennemsnitlig procentvis stigning i BMD i forhold til baseline sammenlignet med risedronat for total hofte, lårbenshals og hoftetrochanter.

Studiet havde ikke statistisk styrke til at vise en forskel i frakturer. Efter 1 år var hyppigheden af nye radiologiske vertebrale frakturer hos patienterne 2,7 % (denosumab) kontra 3,2 % (risedronat). Hyppigheden af ikke-vertebrale frakturer hos patienterne var 4,3 % (denosumab) kontra 2,5 % (risedronat). Efter 2 år var de tilsvarende tal 4,1 % kontra 5,8 % for nye radiologiske vertebrale frakturer og 5,3 % kontra 3,8 % for ikke-vertebrale frakturer. De fleste frakturer forekom i underpopulationen, der fortsatte med glukokortikoid.

Pædiatrisk population

Et fase 3-studie med en enkelt gruppe, som evaluerede virkning, sikkerhed og farmakokinetik, blev udført med børn med osteogenesis imperfecta i alderen 2 til 17 år. 52,3 % var drenge, og 88,2 % var kauasiere. I alt 153 patienter fik indledningsvis subkutan (s.c.) denosumab 1 mg/kg, op til maksimalt 60 mg, hver 6. måned i 36 måneder. Tre patienter overgik til dosering hver 3. måned.

Ved måned 12 af dosering hver 3. måned var ændringen i middelværdien (standardfejl, SE) ved brug af mindste kvadraters metode (*least squares*, LS) i forhold til baseline for Z-score for BMD ved columna lumbalis 1,01 (0,12).

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger under dosering hver 6. måned var artralgi (45,8 %), ekstremitetssmerter (37,9 %), rygsmerter (32,7 %) og hyperkalciuri (32,0 %). Hypercalcæmi blev rapporteret under dosering hver 6. måned (19 %) og dosering hver 3. måned (36,7 %). Alvorlige bivirkninger i form af hypercalcæmi (13,3 %) blev rapporteret under dosering hver 3. måned.

I et forlængelsesstudie (N = 75) blev der observeret alvorlige bivirkninger i form af hypercalcæmi (18,5 %) under dosering hver 3. måned.

Studierne blev afsluttet før tid på grund af forekomsten af livstruende hændelser og hospitalsindlæggelser som følge af hypercalcæmi (se pkt. 4.2)

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder denosumab i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af knogletab i forbindelse med antihormon-behandling og i undergrupper af den pædiatriske population under 2 år ved behandling af osteoporose (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter subkutan indgivelse af en dosis på 1,0 mg/kg, der er tæt på den godkendte dosis på 60 mg, var eksponeringen baseret på AUC (areal under kurven) 78 % i forhold til intravenøs indgivelse af samme dosisniveau. For en subkutan dosis på 60 mg sås maksimale serumkoncentrationer af denosumab (C_{max}) på 6 mikrog/ml (interval 1-17 mikrog/ml) efter 10 dage (interval 2-28 dage).

Biotransformation

Denosumab er udelukkende sammensat af aminosyrer og kulhydrater ligesom naturligt immunglobulin, og det er usandsynligt, at det elimineres gennem metaboliske mekanismer i leveren. Metabolisme og eliminering forventes at følge immunglobuliners udskillelsesveje, hvilket fører til nedbrydning til små peptider og de enkelte aminosyrer.

Elimination

Efter $C_{\max}$ faldt serumniveauet med en halveringstid på 26 dage (interval 6-52 dage) over en periode på 3 måneder (interval 1,5-4,5 måneder). Hos 53 % af patienterne kunne denosumab ikke måles 6 måneder efter sidste dosis.

Der blev ikke observeret akkumulering eller ændring i denosumabs farmakokinetik med tiden efter subkutan multidosering med 60 mg én gang hver 6. måned. Denosumabs farmakokinetik blev ikke påvirket af dannelsen af bindende antistoffer mod denosumab og var ens hos mænd og kvinder.

Alder (28-87 år), race og sygdomsstatus (lav knoglemasse eller osteoporose; prostata- eller brystcancer) synes ikke at påvirke denosumabs farmakokinetik i signifikant grad.

Der blev observeret en tendens til lavere eksponering ved højere legemsvægt baseret på AUC og $C_{\max}$. Tendensen anses dog ikke for at være klinisk vigtig, da de farmakodynamiske effekter baseret på knogleomsætningsmarkører og BMD-øgning var konsistente over et bredt legemsvægts-interval.

Linearitet/non-linearitet

I studier af dosisintervaller udviste denosumab non-lineær, dosisafhængig farmakokinetik med lavere clearance ved højere doser eller koncentrationer, men omtrent dosisproportionelle stigninger i eksponeringer ved doser på 60 mg og derover.

Nedsat nyrefunktion

I et studie med 55 patienter med forskellige grader af nyrefunktion, herunder patienter i dialyse, havde graden af den nedsatte nyrefunktion ingen effekt på denosumabs farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Der blev ikke udført nogen specifikke studier med patienter med nedsat leverfunktion. Generelt elimineres monoclonale antistoffer ikke gennem metaboliske mekanismer i leveren. Farmakokinetikken for denosumab forventes ikke at være påvirket af en nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Rolcya bør ikke anvendes til pædiatriske populationer (se pkt. 4.2 og 5.1).

I et fase 3-studie med pædiatriske patienter med osteogenesis imperfecta (N = 153) blev der observeret maksimale serumkoncentrationer af denosumab på dag 10 på tværs af alle aldersgrupper. Ved dosering hver 3. måned og hver 6. måned blev det observeret, at middelværdier for laveste serumkoncentrationer af denosumab var højere hos børn i alderen 11 til 17 år, mens børn i alderen 2 til 6 år havde de laveste middelværdier for laveste koncentrationer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I undersøgelser af toksiciteten efter enkelte og gentagne doser til cynomolgus-aber havde denosumabdoser, der medførte 100 til 150 gange større systemisk eksponering end den anbefalede humane dosis, ingen effekt på den kardiovaskulære fysiologi eller på hanners eller hunners fertilitet, og de udløste ingen specifik toksicitet i målorganer.

Standardtester til undersøgelse af denosumabs genotoksiske potentiale er ikke blevet evalueret, da sådanne test ikke er relevante for dette molekyle. Som følge af denosumabs beskaffenhed er det dog usandsynligt, at det har noget genotoksisk potentiale.

Denosumabs karcinogene potentiale er ikke blevet undersøgt i langsigtede dyrestudier.

I non-kliniske studier, der blev gennemført på knockout-mus, der manglede RANK eller RANKL, blev der observeret svækkelse af lymfekirteldannelsen i fosteret. Der blev ligeledes observeret manglende mælkeproduktion som følge af hæmmet maturation af mælkekirtlerne (udviklingen af den lobulo-alveolære kirtel under drægtighed) hos knockout-mus, der manglede RANK eller RANKL.

I et studie med cynomolgusaber, der fik denosumab i en periode svarende til første trimester med AUC-eksponeringer op til 99 gange højere end ved den humane dosering (60 mg hver 6. måned), var der ingen tegn på skader hos moderen eller fosteret. Lymfeknuder blev ikke undersøgt i dette studie.

I et andet studie med cynomolgusaber, der fik denosumab gennem hele drægtighedsperioden med AUC-eksponeringer 119 gange højere end ved den humane dosering (60 mg hver 6. måned), var der flere dødfødsler og større postnatal dødelighed; unormal knoglevækst resulterende i nedsat knoglestyrke, nedsat hæmatopoiese og forkert tandstilling; manglende perifere lymfeknuder og reduceret neonatal vækst. Der blev ikke fastlagt et niveau for ingen observeret reproduktionsmæssig påvirkning. 6 måneder efter fødslen viste de knoglerelaterede ændringer tegn på bedring og tandfrembruddet var ikke påvirket. Effekten på lymfeknuder og forkert tandstilling vedblev dog, og der sås minimal til moderat mineralisering i flere væv hos et enkelt dyr (relation til behandling uvis). Der var ingen tegn på maternelle skader før fødslen, og uønskede virkninger hos mødre under fødslen optrådte sjældent. Udviklingen af mælkekirtlerne hos mødre var normal.

I non-kliniske studier af knoglekvaliteten hos aber i langtidsbehandling med denosumab var fald i knogleomsætningen forbundet med en forbedring af knoglestyrken og normal knoglehistologi. Calciumniveauerne faldt forbigående, og niveauerne af parathyreoideahormoner steg midlertidigt hos aber, der havde fået foretaget ovariektomi, og som blev behandlet med denosumab.

Hos hanmus, der var genetisk manipulerede til at udtrykke huRANKL ("knockin"-mus), og som blev udsat for transkortikal fraktur, forsinkede denosumab fjernelsen af brusk og remodelleringen af frakturcallus sammenlignet med kontrolgruppen, mens den biomekaniske styrke ikke var negativt påvirket.

Knockout mus (se pkt. 4.6), der manglede RANK eller RANKL, havde nedsat legemsvægt, nedsat knoglevækst og manglende tandfrembrud. Hos neonatale rotter var hæmning af RANKL (målet for behandling med denosumab) med høje doser af en sammensætning af osteoprotegerin bundet til Fc (OPG-Fc) forbundet med hæmning af knoglevækst og tandfrembrud. Disse ændringer var delvist reversible i denne model, når doseringen af RANKL-hæmmere ophørte. Yngre primater, der fik denosumabdoser, som var 27 og 150 gange den kliniske eksponering (10 og 50 mg/kg dosis), havde anormale epifyselinjer. Behandling med denosumab kan således nedsætte knoglevæksten hos børn med åbne epifyselinjer og hæmme tandfrembrud.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Iseddikesyre*

Sorbitol (E420)

Polysorbat 20

Natriumhydroxid (til justering af pH)*

Saltsyre (til justering af pH)

Vand til injektionsvæsker

* Acetatbuffer dannes ved at blande iseddikesyre med natriumhydroxid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier over eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Efter at Rolcya er taget ud af køleskabet, kan det opbevares ved stuetemperatur (op til 25 °C) i op til 30 dage i den ydre karton for at beskytte mod lys. Produktet skal anvendes inden for dette tidsrum på 30 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

En ml opløsning i en fyldt injektionssprøjte til engangsbrug, der er fremstillet af type I-glas med en 29 gauge kanyler af rustfrit stål med sikkerhedsanordning, en kanylehætte af gummi (termoplastisk elastomer), en stempelprop af gummi (brombutylgummi) og en stempelstang af plastik.

Pakningsstørrelse med én fyldt injektionssprøjte med sikkerhedsanordning.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

- Opløsningen skal kontrolleres inden administration. Opløsningen må ikke injiceres, hvis den er grumset eller indeholder synlige partikler.
- Må ikke omrystes.
- For at undgå ubehag på injektionsstedet bør den fyldte injektionssprøjte have opnået stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektion, og opløsningen bør injiceres langsomt.
- Hele indholdet af den fyldte injektionssprøjte skal injiceres.

Den fulde brugervejledning kan ses i indlægssedlen, pkt. 7, "Brugervejledning".

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østrig

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1958/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. juli 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Slovenien

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
 - når risikostyringssystemet ændres, særligt som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.
- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at der implementeres et patientkort vedrørende osteonekrose i kæben.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON MED FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rolcy 60 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte
denosumab

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml fyldt injektionssprøjte indeholdende 60 mg denosumab (60 mg/ml).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Iseddikesyre, sorbitol (E420), saltsyre, natriumhydroxid, polysorbat 20, vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injektionsvæske, opløsning

1 fyldt injektionssprøjte med sikkerhedsanordning.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Må ikke omrystes.

Må ikke anvendes, hvis sikkerhedsforseglingerne er brudt.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østrig

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1958/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rolcya

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

TEKST TIL BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rolcya 60 mg injektionsvæske
denosumab

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

3. UDLØBSDATO

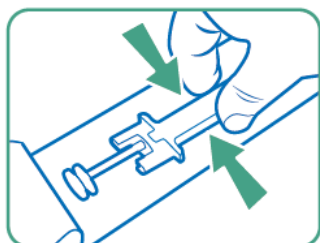
EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

S.C.



MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**ETIKET TIL INJEKTIONSSPRØJTE****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Rolcya 60 mg injektionsvæske
denosumab
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

TEKST PÅ KALENDERKORT (medfølger i pakningen)
--

Rolcya 60 mg injektionsvæske
denosumab

s.c.

Næste injektion om 6 måneder:

Brug Rolcya så længe, din læge ordinerer det til dig.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rolcya 60 mg injektionsvæske, opløsning, i fyldt injektionssprøjte denosumab

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- Din læge vil udlevere et patientkort til dig, der indeholder vigtige sikkerhedsoplysninger, du skal være opmærksom på inden og under din behandling med Rolcya.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rolcya
3. Sådan skal du bruge Rolcya
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugervejledning

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Rolcya indeholder denosumab; et protein (monoklonalt antistof), der kan behandle knogletab og osteoporose ved hæmning af et andet proteins funktion. Behandling med Rolcya gør knoglerne stærkere og mindre tilbøjelige til at få brud.

Knogler er levende væv og fornyes hele tiden. Østrogen er med til at holde knoglerne sunde og raske. Østrogenniveauerne falder efter menopausen (efter sidste menstruation i forbindelse med overgangsalderen), og det kan medføre, at knoglerne bliver tynde og skrøbelige. Dette kan med tiden føre til en tilstand, der kaldes osteoporose (knogleskørhed). Der kan også opstå osteoporose hos mænd af flere forskellige grunde, blandt andet alder og/eller lavt niveau af det mandlige hormon testosteron. Det kan også opstå hos patienter, som får glukokortikoider. Mange patienter med osteoporose har ingen symptomer, men har alligevel risiko for at få knoglebrud – især i ryggrad, hofter og håndled.

Operation eller medicin, der standser produktionen af østrogen eller testosteron, og som bruges til at behandle patienter med brystkræft eller prostatakræft, kan også føre til knogletab. Knoglerne bliver derved svagere og risikoen for brud stiger.

Anvendelse

Rolcya bruges til behandling af:

- osteoporose hos kvinder efter menopausen og hos mænd, der har øget risiko for knoglebrud (frakturer), for at nedsætte risikoen for knoglebrud i ryggraden, i andre knogler end ryggraden og i

- hofterne.
- knogletab, der er resultatet af nedsat hormonniveau (testosteron), som skyldes operation eller behandling med lægemidler hos personer med prostatakræft.
- knogletab, der er resultatet af langvarig behandling med glukokortikoider hos patienter, som har forhøjet risiko for knoglebrud.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rolcya

Brug ikke Rolcya

- hvis du har lave niveauer af calcium i blodet (hypokalcæmi).
- hvis du er allergisk over for denosumab eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Rolcya.

Mens du er i behandling med Rolcya, kan du udvikle en hudinfektion med symptomer såsom et hævet, rødt område på huden, sædvanligvis nederst på benene, der føles varmt og ømt (cellulitis), og eventuelt ledsaget af feber. Fortæl det straks til din læge, hvis du får et eller flere af disse symptomer.

Du skal også tage tilskud af calcium og D-vitamin, mens du er i behandling med Rolcya. Din læge vil fortælle dig mere om dette.

Du kan have lave niveauer af calcium i blodet, mens du er i behandling med Rolcya. Fortæl det straks til din læge, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer: spasmer, spjæt eller kramper i dine muskler og/eller følelsesløshed eller prikken i dine fingre, tæer eller omkring munden og/eller kramper, forvirring eller besvimelse.

Der er indberettet alvorligt lave calciumniveauer i blodet, hvilket medførte hospitalsindlæggelse og endda livstruende reaktioner i sjældne tilfælde. Inden hver dosis, og hos patienter, der er prædisponerede for hypokalcæmi inden for to uger efter den første dosis, vil calciumniveauerne i dit blod derfor blive kontrolleret (ved hjælp af en blodprøve).

Fortæl lægen, hvis du har eller nogensinde har haft alvorlige nyreproblemer, nyresvigt eller har haft behov for dialyse, eller hvis du tager lægemidler, der kaldes glukokortikoider (som for eksempel prednisolon eller dexamethason), idet det kan øge din risiko for at få lave niveauer af calcium i blodet, hvis du ikke tager calciumtilskud.

Problemer med mund, tænder eller kæbe

Der er i sjældne tilfælde (det kan ske for 1 ud af 1.000 personer) indberettet en bivirkning, der kaldes for osteonekrose i kæben (ONJ: beskadigelse af knoglen i kæben) hos patienter, der fik denosumab på grund af osteoporose. Risikoen for ONJ er forhøjet hos patienter, der behandles i lang tid (kan ramme op til 1 ud af 200 personer, hvis behandlingen varer i 10 år). ONJ kan også opstå, efter at behandlingen er afsluttet. Det er vigtigt at forsøge at undgå, at der opstår ONJ, da det kan være en smertefuld tilstand, som kan være svær at behandle. Følg disse forsigtighedsregler for at mindske risikoen for, at du får ONJ:

Fortæl det inden behandlingen til lægen eller sygeplejersken (sundhedspersonalet), hvis du:

- har problemer med din mund eller dine tænder, for eksempel dårlige tænder eller en tandkødssygdom, eller du har planlagt at få trukket en tand ud.
- ikke jævnligt går til tandlæge eller ikke har fået tjekket dine tænder i lang tid.
- er ryger (da det kan forhøje risikoen for at få problemer med tænderne).
- tidligere er blevet behandlet med bisfosfonater (bruges til behandling eller forebyggelse af

- knoglelidelser).
- får lægemidler, der kaldes for kortikosteroider (for eksempel prednisolon eller dexamethason).
- har kræft.

Din læge vil muligvis bede dig om at blive undersøgt hos tandlægen, inden du starter i behandling med Rolcya.

Du skal opretholde en god mundhygiejne og gå regelmæssigt til tandlæge, mens du er i behandling. Hvis du bruger tandprotese, skal du sikre dig, at den passer korrekt. Fortæl det til din tandlæge, at du er i behandling med Rolcya, hvis du i øjeblikket får tandbehandling eller skal have en tandoperation (for eksempel udtrækning af tænder), og informér din læge om det.

Kontakt straks din læge og tandlæge, hvis du får problemer med din mund eller dine tænder, for eksempel løse tænder, smerter eller hævelse eller manglende opheling af sår eller sekretion, da det kan være tegn på ONJ.

Usædvanlige brud i lårbenet

Nogle personer har udviklet usædvanlige brud i lårbenet, mens de blev behandlet med denosumab. Kontakt din læge, hvis du får nye eller usædvanlige smerter i hofter, lyske eller lår.

Børn og unge

Rolcya bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år.

Brug af andre lægemidler sammen med Rolcya

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Det er især vigtigt, at du fortæller det til lægen, hvis du er i behandling med et andet lægemiddel, der indeholder denosumab.

Du må ikke bruge Rolcya sammen med et andet lægemiddel, der indeholder denosumab.

Graviditet og amning

Denosumab er ikke blevet testet på gravide kvinder. Det er vigtigt at fortælle det til din læge, hvis du er gravid, har mistanke til, at du er gravid eller planlægger at blive gravid. Rolcya anbefales ikke, hvis du er gravid. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under behandling med Rolcya og i mindst 5 måneder, efter at behandlingen med Rolcya er stoppet.

Fortæl det til lægen, hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Rolcya, eller inden for 5 måneder efter at behandlingen med Rolcya er stoppet.

Det er ukendt, om denosumab udskilles i human mælk. Det er vigtigt at fortælle det til lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil så hjælpe dig med at finde ud af, om du skal holde op med at amme eller holde op med at tage Rolcya under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene for dig ved din anvendelse af Rolcya.

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Rolcya påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Rolcya indeholder sorbitol

Dette lægemiddel indeholder 47 mg sorbitol pr. ml opløsning.

Rolcya indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. ml opløsning, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Rolcya

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis er én fyldt injektionssprøjte med 60 mg, der gives én gang hver 6. måned som en enkelt injektion under huden (subkutan). Det bedste sted at give injektionen er øverst på lårene og på maven. Din omsorgsperson kan også bruge det område af overarmen, der vender udad. Kontakt din læge vedrørende næste potentielle injektionsdato. Hver pakning med Rolcya indeholder et kalenderkort med et klistermærke, der kan bruges til at holde styr på næste injektionsdato.

Du skal også tage tilskud af calcium og D-vitamin, mens du er i behandling med Rolcya. Din læge vil fortælle dig mere om dette.

Din læge vil muligvis beslutte, at det er bedst, at indsprøjtningen foretages af dig eller en omsorgsperson. Din læge eller sundhedspersonalet vil vise dig eller din omsorgsperson, hvordan Rolcya skal bruges.

Afsnit 7 sidst i denne indlægsseddel indeholder instruktioner om injektion af Rolcya.

Må ikke omrystes.

Hvis du har glemt at bruge Rolcya

Hvis en dosis af Rolcya springes over, skal injektionen gives så hurtigt som muligt. Efterfølgende skal injektionerne gives hver 6. måned fra den seneste injektion.

Hvis du holder op med at bruge Rolcya

For at opnå den største fordel af din behandling med hensyn til reduktion af risikoen for knoglebrud er det vigtigt at bruge Rolcya så længe, som din læge har ordineret det til. Du må ikke stoppe behandlingen uden at tale med lægen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Patienter, der får denosumab, kan i usædvanlige tilfælde udvikle hudinfektioner (fortrinsvis cellulitis).

Fortæl det straks lægen, hvis du udvikler et eller flere af følgende symptomer, mens du er i behandling med Rolcya: hævet, rødt område i huden, som oftest nederst på benene, der føles varmt og ømt, eventuelt samtidig med symptomer på feber.

Patienter, der får denosumab, kan i sjældne tilfælde få smerter i munden og/eller kæben, hævelser eller sår i munden eller kæben, der ikke vil hele, sekretion, følelsesløshed eller en fornemmelse af tunghed i kæben eller tænder, der løsner sig. Det kan være tegn på beskadigelse af knoglen i kæben (osteonekrose). **Fortæl det straks til lægen og tandlægen**, hvis du får sådanne symptomer, mens du er i behandling med Rolcya, eller efter at du er holdt op med behandlingen.

Patienter, der får Rolcya, kan i sjældne tilfælde få lave niveauer af calcium i blodet (hypokalcæmi); alvorligt lave calciumniveauer i blodet kan medføre hospitalsindlæggelse og kan endda være

livstruende. Symptomerne omfatter spasmer, muskelspjæt eller kramper i musklerne og/eller følelsesløshed eller prikken i fingre, tæer eller omkring munden og/eller krampeanfald, forvirring eller besvimelse. **Fortæl det straks til lægen**, hvis du får et eller flere af disse symptomer. Lave niveauer af calcium i blodet kan desuden føre til en ændring i hjerterytmen, der kaldes for QT-forlængelse. Dette kan ses på et elektrokardiogram (ekg).

Der kan i sjældne tilfælde opstå usædvanlige brud på lårbenet hos patienter, der får Rolcya. **Kontakt din læge**, hvis du får nye eller usædvanlige smerter i hofte, lyske eller lår, da det kan være et tidligt tegn på et eventuelt lårbensbrud.

Der kan i sjældne tilfælde opstå allergiske reaktioner hos patienter, der får denosumab. Symptomerne omfatter hævelser i ansigt, læber, tunge, hals eller andre dele af kroppen, udslæt, kløe eller nældefeber, hvæsende vejrtrækning eller vejrtrækningsbesvær. **Fortæl det til lægen**, hvis du får et eller flere af disse symptomer, mens du er i behandling med Rolcya.

Meget almindelige bivirkninger (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer):

- smerter i knogler, led og/eller muskler, der sommetider kan være alvorlige,
- smerter i arme eller ben (smerter i ekstremiteter).

Almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

- smertefuld vandladning, hyppig vandladning, blod i urinen, ufrivillig vandladning (inkontinens),
- infektion i øvre luftveje,
- smerter, prikken eller følelsesløshed, der går ned i benene (ischias),
- forstoppelse,
- ubehag i maven,
- udslæt,
- hudlidelse med kløe, rødme og/eller tørhed (eksem),
- hårtab (alopeci).

Ikke almindelige bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 100 personer):

- feber, opkastning, mavesmerter eller ubehag (diverticulitis),
- øreinfektion,
- udslæt, der kan opstå på huden, eller sår i munden (lichenoid lægemiddeludslæt).

Meget sjældne bivirkninger (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer):

- allergisk reaktion, der kan beskadige blodkar primært i huden (f.eks. lilla eller rødbrune pletter, udslæt eller hudirritationer) (leucocytoklastisk vasculitis).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data):

- fortæl det til lægen, hvis du får ørepine, udflåd fra øret og/eller en øreinfektion. Det kan være tegn på knoglebeskadigelse i øret.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og kartonen efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Den fyldte injektionssprøjte kan tages ud af køleskabet, så den får stuetemperatur (op til 25 °C) inden injektionen. Dette vil gøre injektionen mere behagelig. Når injektionssprøjten har fået stuetemperatur (op til 25 °C), skal den bruges inden for 30 dage. Der er detaljeret information i punkt 7 "Brugervejledning" til sidst i denne indlægsseddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rolcya indeholder:

- Aktivt stof: denosumab. Hver 1 ml fyldt injektionssprøjte med sikkerhedsanordning indeholder 60 mg denosumab (60 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer: iseddikesyre, sorbitol (E420), polysorbat 20, natriumhydroxid, saltsyre og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rolcya er en klar til let opaliserende, farveløs til let gullig eller let brunlig injektionsvæske, opløsning. Rolcya leveres i en fyldt injektionssprøjte, der er klar til brug, som er fremstillet af type I-glas med en 29 gauge kanyle af rustfrit stål med sikkerhedsanordning, en kanylehætte af gummi (termoplastisk elastomer), en stempelprop af gummi (brombutylgummi) og en stempelstang af plastik.

Hver pakning indeholder en fyldt injektionssprøjte med sikkerhedsanordning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østrig

Fremstiller

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østrig

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH (Austria)
Tel: +43 5338 2000

Denne indlægsseddel blev senest ændret

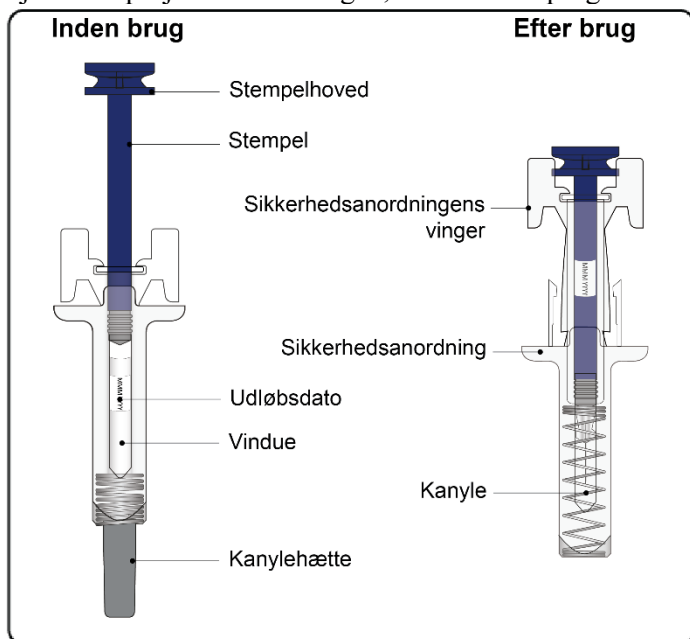
Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu/> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside

7. Brugervejledning

Denne "Brugervejledning" indeholder oplysninger om, hvordan Rolcya injiceres.

Hvis lægen bestemmer, at du eller din omsorgsperson kan injicere Rolcya hjemme, skal du sikre, at lægen eller sygeplejersken viser dig eller din omsorgsperson, hvordan man klargør og injicerer med Rolcya fyldt injektionssprøjte, inden du bruger den første gang.

Sørg for, at du læser og forstår denne Brugervejledning, inden injektion med Rolcya fyldt injektionssprøjte. Tal med lægen, hvis du har spørgsmål.



Vigtige oplysninger, du skal vide, inden injektion af Rolcya

- Rolcya er kun til subkutan injektion (injicer direkte ind i fedtlaget under huden).
- **Du må ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis nogen af sikkerhedsforseglingerne på den ydre karton eller forseglingen af plastikbakken er brudt.
- **Du må ikke** ryste den fyldte injektionssprøjte på noget tidspunkt.
- **Du må ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis den har været tabt på en hård overflade, eller hvis den har været tabt efter kanylehætten er taget af.
- Den fyldte injektionssprøjte har en sikkerhedsanordning, der aktiveres og dækker kanylen, når injektionen er afsluttet. Sikkerhedsanordningen hjælper med at forhindre nålestiksskader for personer, der håndterer den fyldte injektionssprøjte efter injektionen.
- **Pas på ikke at røre sikkerhedsanordningens vinger** før brug. Hvis de berøres, kan det få sikkerhedsanordningen til at blive aktiveret for tidligt.
- **Du må ikke** forsøge at genbruge eller skille den fyldte injektionssprøjte ad.
- **Du må ikke** trække stemplet tilbage.

Opbevaring af Rolcya

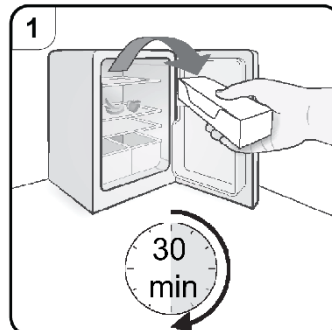
- Opbevares i køleskab mellem 2 °C og 8 °C.
- **Må ikke** nedfryses.
- Om nødvendigt kan du opbevare den fyldte injektionssprøjte ved stuetemperatur op til 25 °C i op til 30 dage.

- Kassér den fyldte injektionssprøjte, som har været opbevaret ved stuetemperatur, efter 30 dage.
- Opbevar den fyldte injektionssprøjte i den originale karton, indtil den skal bruges for at beskytte mod lys.
- Opbevares utilgængeligt for børn.

Klargøring af injektion med Rolcya

Trin 1. Bring den til stuetemperatur

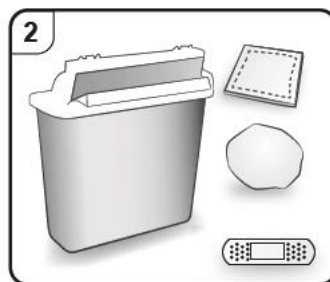
Tag kartonen, som indeholder den fyldte injektionssprøjte, ud af køleskabet og lad den ligge uåbnet i ca. 15 til 30 minutter, så den opnår stuetemperatur.



Trin 2. Find tilbehør

Sørg for, at du har følgende (medfølger ikke i kartonen):

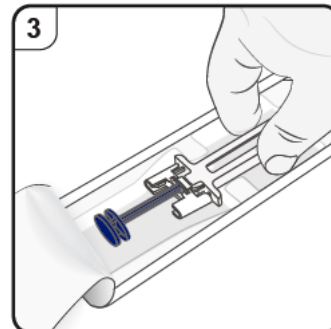
- Alkoholserviet
- Tot vat eller gazekompres
- Beholder til skarpe genstande
- Plaster



Trin 3. Pak ud

Åbn plastikbakken ved at trække låget af. Tag den fyldte injektionssprøjte ud ved at holde på midten af den, som det er vist.

Fjern ikke kanylehætten, før du er klar til at injicere.

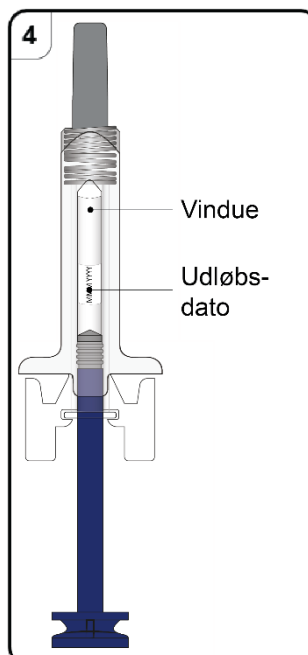


Trin 4. Udfør sikkerhedstjek

Se gennem vinduet på den fyldte injektionssprøjte. Væsken inden i skal være en klar til let opaliserende, farveløs til let gullig eller let brunlig opløsning. Du kan eventuelt se luftbobler i væsken, og dette er normalt.

Du må ikke forsøge at fjerne luften.

- **Du må ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis væsken er grumset eller indeholder synlige partikler.
- **Du må ikke** bruge den fyldte injektionssprøjte, hvis den ser beskadiget ud, eller hvis den er lækker.
- **Du må ikke** bruge den fyldte injektionsvæske efter udløbsdatoen (EXP), som er trykt på den fyldte injektionssprøjtes etiket og karton.



I alle disse tilfælde skal du kontakte lægen, sygeplejersken eller apotekspersonalet.

Trin 5. Vælg injektionssted

Du skal injicere foran på lårene eller i den nederste del af maveområdet, **men ikke** inden for et område på 5 cm omkring navlen.

Du må ikke injicere i hud, der er øm, har blå mærker, er rød, skaller, er hård eller i områder med ar eller strækmærker.

Hvis din omsorgsperson, læge eller sygeplejerske giver dig injektionen, kan de også injicere i overarmen.

Injektion af Rolcya

Trin 6. Rens injektionsstedet

Vask dine hænder med vand og sæbe.

Rens det valgte injektionssted med en alkoholserviet. Lad det tørre inden injektionen.

Du må ikke røre eller puste på det rensede område inden injektionen.

Trin 7. Tag kanylehætten af

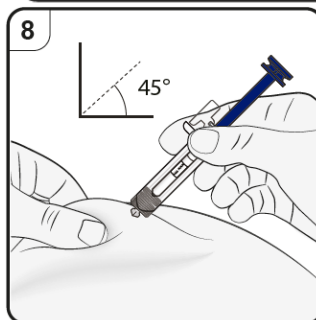
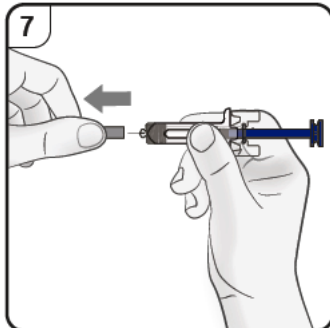
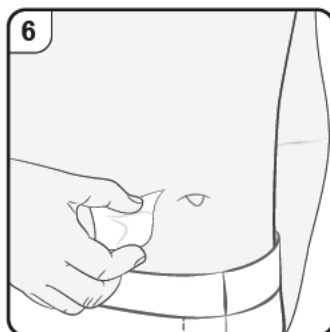
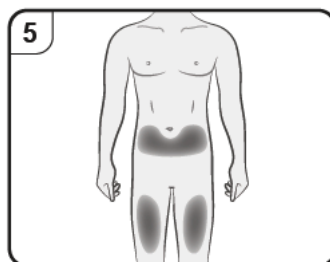
Træk kanylehætten lige af med et fast greb, så den tages af den fyldte injektionssprøjte. Du vil måske se en dråbe væske for enden af kanylen. Dette er normalt.

Du må ikke sætte kanylehætten på igen. Kassér kanylehætten.

Trin 8. Indfør kanylen

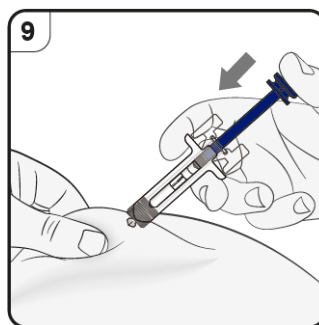
Klem forsigtigt huden sammen på injektionsstedet, og hold den sammenklemte hud sammen under hele injektionen. Brug den anden hånd til at indføre kanylen i huden i en vinkel på ca. 45 grader som vist.

Du må ikke trykke på stemplet, mens du indfører kanylen.



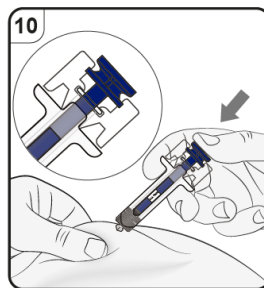
Trin 9. Start injektionen

Fortsæt med at klemme huden sammen. Tryk langsomt stemplet ned **så langt som det kan komme**. Dette vil sikre, at den fulde dosis injiceres.



Trin 10. Fuldfør injektionen

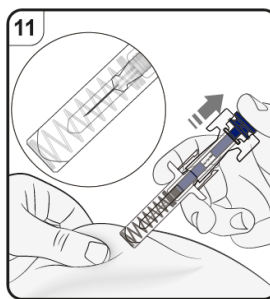
Kontrollér, at stempelhovedet er mellem sikkerhedsanordningens vinger, som det er vist. Dette vil sikre, at sikkerhedsanordningen er aktiveret og vil dække kanylen, når injektionen er fuldført.



Trin 11. Slip stemplet

Hold den fyldte injektionssprøjte på injektionsstedet, og slip langsomt stemplet, indtil kanylen er dækket af sikkerhedsanordningen.

Fjern den fyldte injektionssprøjte fra injektionsstedet, og slip den sammenklemte hud.



Der kan være en lille smule blod på injektionsstedet. Du kan trykke en tot vat eller gazekompres over injektionsstedet, indtil en eventuel blødning stopper.

Du må ikke gnide på injektionsstedet. Om nødvendigt kan du sætte et lille plaster på injektionsstedet.

Efter injektionen

Trin 12. Bortskaf den fyldte injektionssprøjte

Læg den fyldte injektionssprøjte i en beholder til skarpe genstande umiddelbart efter brug. **Du må ikke** smide den fyldte injektionssprøjte ud i det almindelige husholdningsaffald.

Tal med lægen eller apotekspersonalet om korrekt bortskaffelse af beholderen til skarpe genstande. Der kan være lokale regler for bortskaffelse.

