

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rolcya 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 60 mg δενοσουμάμπη (denosumab) σε 1 ml διαλύματος (60 mg/ml).

Η δενοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που παράγεται σε κυτταρική σειρά θηλαστικού (κύτταρα ωοθήκης κινέζικου κρικητού) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 47 mg σορβιτόλης σε κάθε ml διαλύματος.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό ή ελαφρώς καστανωπό διάλυμα με pH μεταξύ 4,9 και 5,5 και ωσμωγραμμομοριακότητα 245 – 345 mOsmol/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και σε άνδρες με αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η δενοσουμάμπη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών, μη σπονδυλικών και καταγμάτων του ισχίου.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με ορμονικό αποκλεισμό σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων (βλ. παράγραφο 5.1). Σε άνδρες με καρκίνο του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό, η δενοσουμάμπη μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο σπονδυλικών καταγμάτων.

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με μακροχρόνια συστηματική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή σε ενήλικες ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 60 mg δενοσουμάμπη χορηγούμενη ως εφάπαξ υποδόρια ένεση μια φορά κάθε 6 μήνες στο μηρό, την κοιλιακή χώρα ή το άνω τμήμα του βραχίονα.

Οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν επαρκή συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D (βλ. παράγραφο 4.4).

Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rolcya θα πρέπει να δίνονται το φύλλο οδηγιών χρήσης και η κάρτα υπενθύμισης ασθενούς.

Η βέλτιστη συνολική διάρκεια της αντιαπορροφητικής αγωγής για την οστεοπόρωση (συμπεριλαμβανομένων τόσο της δеноσουμάμπης όσο και των διφωσφονικών) δεν έχει τεκμηριωθεί. Η ανάγκη συνεχούς θεραπείας θα πρέπει να επαναξιολογείται περιοδικά με βάση τα οφέλη και τους δυνητικούς κινδύνους της δеноσουμάμπης μεμονωμένα ανά ασθενή, ιδίως μετά από 5 ή περισσότερα χρόνια χρήσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους ασθενείς.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.4 για συστάσεις σχετικά με την παρακολούθηση του ασβεστίου).

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με μακροχρόνια συστηματική αγωγή με γλυκοκορτικοειδή και σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης [GFR] < 30 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δеноσουμάμπης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rolcya δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά ηλικίας < 18 ετών για λόγους ασφάλειας όσον αφορά σοβαρή υπερασβεστιαμία και πιθανή αναστολή της ανάπτυξης των οστών και έλλειψη ανατολής δοντιών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3). Τα παρόντα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιά ηλικίας 2 έως 17 ετών περιγράφονται στις παραγράφους 5.1 και 5.2.

Τρόπος χορήγησης

Για υποδόρια χρήση.

Η χορήγηση θα πρέπει να γίνεται από ένα άτομο που έχει εκπαιδευτεί επαρκώς σε τεχνικές ένεσης.

Οι οδηγίες χρήσης, χειρισμού και απόρριψης παρέχονται στην παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε όλους τους ασθενείς.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπασβεσταιμία

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται οι ασθενείς σε κίνδυνο να εμφανίσουν υπασβεσταιμία. Η υπασβεσταιμία πρέπει να διορθώνεται με επαρκή πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D πριν από την έναρξη της θεραπείας. Συνιστάται η κλινική παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου πριν από τη λήψη κάθε δόσης και στους ασθενείς με προδιάθεση για υπασβεσταιμία εντός δύο εβδομάδων, μετά τη λήψη της αρχικής δόσης. Θα πρέπει να μετρώνται τα επίπεδα του ασβεστίου σε περίπτωση που οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει κάποιο πιθανό σύμπτωμα υπασβεσταιμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8 για τα συμπτώματα). Οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να αναφέρουν συμπτώματα ενδεικτικά της υπασβεσταιμίας.

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία, έχει αναφερθεί σοβαρή συμπτωματική υπασβεσταιμία (με αποτέλεσμα εισαγωγή στο νοσοκομείο, συμβάντα απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα περιστατικά). Αν και τα περισσότερα περιστατικά εμφανίστηκαν τις πρώτες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας, έχουν εμφανισθεί και αργότερα.

Η συγχρηγούμενη θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή είναι ένας πρόσθετος παράγοντας κινδύνου για υπασβεσταιμία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min) ή που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης υπασβεσταιμίας. Οι κίνδυνοι εμφάνισης υπασβεσταιμίας και συνοδών αυξήσεων της παραθορμόνης αυξάνουν με την αύξηση του βαθμού νεφρικής δυσλειτουργίας. Έχουν αναφερθεί σοβαρά και θανατηφόρα περιστατικά. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου, βιταμίνης D και η τακτική παρακολούθηση του ασβεστίου είναι ιδιαίτερα σημαντικά σε αυτούς τους ασθενείς, βλ. παραπάνω.

Λοιμώξεις του δέρματος

Οι ασθενείς που λαμβάνουν δανοσουμάμπη μπορεί να εμφανίσουν λοιμώξεις του δέρματος (κυρίως κυτταρίτιδα) που οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να δοθούν οδηγίες στους ασθενείς να αναζητήσουν άμεση ιατρική βοήθεια αν παρουσιάσουν σημεία ή συμπτώματα κυτταρίτιδας.

Οστεονέκρωση της γνάθου (ONΓ)

ONΓ έχει αναφερθεί σπάνια σε ασθενείς που λαμβάνουν δανοσουμάμπη για οστεοπόρωση (βλ. παράγραφο 4.8).

Η έναρξη θεραπείας/νέος κύκλος θεραπείας θα πρέπει να καθυστερείται σε ασθενείς με μη επουλωμένες ανοιχτές βλάβες μαλακών ιστών του στόματος. Συνιστάται οδοντιατρικός έλεγχος με προληπτική οδοντιατρική παρέμβαση και ατομική αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου πριν από τη θεραπεία με δανοσουμάμπη σε ασθενείς με συνοδούς παράγοντες κινδύνου.

Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται ο κίνδυνος εμφάνισης ONΓ στον ασθενή:

- η αποτελεσματικότητα του φαρμακευτικού προϊόντος το οποίο αναστέλλει την οστική απορρόφηση (υψηλότερος κίνδυνος για τις ουσίες με υψηλή αποτελεσματικότητα), την οδό χορήγησης (υψηλότερος κίνδυνος για την παρεντερική χορήγηση) και την αθροιστική δόση της θεραπείας για την οστική απορρόφηση.
- καρκίνος, καταστάσεις συννοσηρότητας (π.χ. αναιμία, διαταραχές πήκτικότητας, λοιμώξεις), κάπνισμα.

- συγχρησιμοποιούμενες θεραπείες: κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπεία, αναστολείς αγγειογένεσης, ακτινοθεραπεία κεφαλής και τραχήλου.
- κακή στοματική υγιεινή, περιοδοντική νόσο, κακώς εφαρμοσμένες οδοντοστοιχίες, προϋπάρχουσα οδοντική νόσος, επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις (π.χ. εξαγωγή οδόντων).

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν καλή στοματική υγιεινή, να υποβάλλονται σε τακτικούς οδοντιατρικούς ελέγχους, και να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε συμπτώματα από το στόμα όπως οδοντική κινητικότητα, πόνο ή πρήξιμο ή μη επούλωση έλκων ή εκκρίσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δενοσουμάμπη. Κατά τη διάρκεια θεραπείας, οι επεμβατικές οδοντιατρικές παρεμβάσεις θα πρέπει να διεξάγονται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση και να αποφεύγονται σε μικρή χρονικά απόσταση από τη χορήγηση της δενοσουμάμπης.

Το σχέδιο διαχείρισης των ασθενών που αναπτύσσουν ΟΝΓ πρέπει να καθορίζεται με στενή συνεργασία μεταξύ του θεράποντος ιατρού και του οδοντιάτρου ή του χειρουργού στόματος με εξειδίκευση σε ΟΝΓ. Θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου η κατάσταση υποχωρήσει και οι συμβάλλοντες παράγοντες κινδύνου μετριαστούν, όταν αυτό είναι δυνατόν.

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου

Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου αναφέρθηκε με τη χρήση δενοσουμάμπης. Στους πιθανούς παράγοντες κινδύνου οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου περιλαμβάνονται η χρήση στεροειδών και η χημειοθεραπεία, και/ή οι τοπικοί παράγοντες κινδύνου όπως κάποια λοίμωξη ή τραυματισμός. Σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη και παρουσιάζουν συμπτώματα στο αυτί, όπως χρόνιες λοιμώξεις του αυτιού, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα οστεονέκρωσης του έξω ακουστικού πόρου.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού μπορούν να συμβούν μετά από μικρό ή καθόλου τραυματισμό στην υποτροχαντήρια περιοχή και σε περιοχές της διάφυσης του μηριαίου. Τα συμβάματα αυτά χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένα ακτινολογικά ευρήματα. Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με συγκεκριμένες παθήσεις συννοσηρότητας (π.χ. ανεπάρκεια βιταμίνης D, ρευματοειδή αρθρίτιδα, υποφωσφοραιμία) και με τη χρήση συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων (π.χ. διφωσφονικά, γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων). Τα συμβάματα αυτά έχουν επίσης παρατηρηθεί χωρίς αντιαπορροφητική θεραπεία. Παρόμοια κατάγματα τα οποία έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με διφωσφονικά είναι συχνά αμφοτερόπλευρα, ως εκ τούτου, το αντίπλευρο μηριαίο οστόν πρέπει να εξεταστεί σε ασθενείς που έλαβαν δενοσουμάμπη και που έχουν υποστεί κάταγμα της διάφυσης του μηριαίου άξονα. Η διακοπή της δενοσουμάμπης σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ότι έχουν άτυπο κάταγμα μηριαίου θα πρέπει να εκτιμηθεί εν αναμονή της αξιολόγησης του ασθενή, με βάση την εξατομικευμένη αξιολόγηση του ισοζυγίου κινδύνου-οφέλους. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δενοσουμάμπη, οι ασθενείς θα πρέπει να ευαισθητοποιούνται ώστε να αναφέρουν νέο ή μη σύνηθες πόνο στο μηρό, ισχίο ή στη βουβωνική χώρα. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τα συμπτώματα αυτά θα πρέπει να αξιολογούνται για ατελές μηριαίο κάταγμα.

Μακροπρόθεσμη αντιαπορροφητική θεραπεία

Η μακροπρόθεσμη αντιαπορροφητική θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων τόσο της δενοσουμάμπης όσο και των διφωσφονικών) μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο για ανεπιθύμητες εκδηλώσεις, όπως οστεονέκρωση της γνάθου και άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού λόγω της σημαντικής καταστολής της οστικής ανακατασκευής (βλ. παράγραφο 4.2).

Διακοπή της θεραπείας

Μετά τη διακοπή της θεραπείας με denosumab, αναμένεται μείωση της οστικής πυκνότητας (BMD) (βλ. ενότητα 5.1), γεγονός που οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Συνεπώς, συνιστάται η παρακολούθηση της BMD και θα πρέπει να εξεταστεί η χορήγηση εναλλακτικής θεραπείας σύμφωνα με τις κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Συγχωρηγούμενη θεραπεία με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δενοσουμάμπη
Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rolcyα δεν θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δενοσουμάμπη (για την πρόληψη των σκελετικών συμβαμάτων σε ενήλικες με οστικές μεταστάσεις από συμπαγείς όγκους).

Υπερασβεστιαμία σε παιδιατρικούς ασθενείς

Το Rolcyα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18). Έχει αναφερθεί σοβαρή υπερασβεστιαμία. Σε ορισμένα περιστατικά κλινικών μελετών εμφανίστηκαν επιπλοκές λόγω οξείας νεφρικής βλάβης.

Έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 47 mg σορβιτόλης σε κάθε ml διαλύματος. Η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η με την διατροφή λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη.

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml διαλύματος, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία μελέτη αλληλεπίδρασης, η δενοσουμάμπη δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της μιδαζολάμης, η οποία μεταβολίζεται από το κυτόχρωμα P450 3A4 (CYP3A4). Αυτό υποδεικνύει ότι η δενοσουμάμπη δεν πρέπει να μεταβάλλει τη φαρμακοκινητική των φαρμακευτικών προϊόντων που μεταβολίζονται από το CYP3A4.

Δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα σχετικά με τη συγχωρήγηση δενοσουμάμπης και θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (οιστρογόνα), ωστόσο η πιθανότητα φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης θεωρείται χαμηλή.

Σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική της δενοσουμάμπης δεν επηρεάστηκαν από την προηγούμενη θεραπεία με αλενδρονάτη, βάσει των δεδομένων που συγκεντρώθηκαν από μία μελέτη μετάβασης (από αλενδρονάτη σε δενοσουμάμπη).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της δενοσουμάμπης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Rolcyα δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη. Οι γυναίκες πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μη μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά τη θεραπεία με το Rolcyα. Οι όποιες επιδράσεις του Rolcyα είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερες κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου τριμήνου της κύησης καθώς τα μονοκλωνικά αντισώματα μεταφέρονται μέσω του πλακούντα με γραμμικό τρόπο καθώς εξελίσσεται η κύηση, με τη μεγαλύτερη ποσότητα να μεταφέρεται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η δενοσουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς στους οποίους έχει ανασταλεί ο ενεργοποιητής υποδοχέα του πυρηνικού παράγοντα κB ligand (RANKL) με γονιδιακή μετακίνηση (“knockout ποντικός”) έδειξαν ότι η απουσία του RANKL (ο στόχος της δενοσουμάμπης βλ. παράγραφο 5.1) κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επηρεάσει την ωρίμανση του μαζικού αδένος οδηγώντας σε μείωση της παραγωγής γάλακτος μετά τον τοκετό (βλ. παράγραφο 5.3). Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός

ή θα αποφευχθεί η θεραπεία με Rolcya, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με Rolcya για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για την επίδραση της δеноσουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Rolcya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με τη δеноσουμάμπη (που έχουν παρατηρηθεί σε πάνω από ένα ασθενή στους δέκα) είναι το μυοσκελετικό άλγος και ο πόνος στα άκρα. Όχι συχνά περιστατικά κυτταρίτιδας, σπάνια περιστατικά υπασβεστιαμίας, υπερευαισθησίας, οστεονέκρωσης της γνάθου και άτυπων καταγμάτων του μηριαίου οστού (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8 – περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών) έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που παίρνουν δеноσουμάμπη.

Πινακοποιημένος κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Τα δεδομένα του Πίνακα 1 κάτωθι περιγράφουν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες αναφέρθηκαν από κλινικές μελέτες φάσης II και III σε ασθενείς με οστεοπόρωση και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό, και/ή αυθόρμητες αναφορές.

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών χρησιμοποιήθηκε η ακόλουθη κατάταξη (βλ. πίνακα 1): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας και κατηγορίας οργανικού συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε ασθενείς με οστεοπόρωση και ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές	Λοίμωξη ουροποιητικού συστήματος Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού Εκκολπωματίτιδα ¹ Κυτταρίτιδα ¹ Λοίμωξη του ωτός
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες Σπάνιες	Υπερευαισθησία σε φάρμακο ¹ Αναφυλακτική αντίδραση ¹
Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές	Σπάνιες	Υπασβεστιαμία ¹
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Ισχιαλγία
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές Συχνές	Δυσκοιλιότητα Κοιλιακή δυσφορία

Κατηγορία/ οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA	Κατηγορία συχνότητας	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές Πολύ σπάνιες	Εξάνθημα Έκζεμα Αλωπεκία Λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα ¹ Αγγειίτιδα υπερευαισθησίας
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές Πολύ συχνές Σπάνιες Σπάνιες Μη γνωστής συχνότητας	Άλγος σε άκρο Μυοσκελετικό άλγος ¹ Οστεονέκρωση της γνάθου ¹ Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού ¹ Οστεονέκρωση του έξω ακουστικού πόρου ²

¹ Βλ. παράγραφο Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών.

² Βλ. παράγραφο 4.4.

Σε μία συγκεντρωτική ανάλυση δεδομένων όλων των ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών φάσης II και III, παρουσιάστηκε γριπώδης συνδρομή με αδρό ποσοστό επίπτωσης 1,2% για τη δеноσουμάμπη και 0,7% για το εικονικό φάρμακο. Παρότι η διαφορά αυτή εμφανίστηκε μόνο στη συγκεντρωτική ανάλυση, δεν εμφανίστηκε στη στρωματοποιημένη ανάλυση.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Υπασβεσταιμία

Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, περίπου 0,05% των ασθενών (2 στις 4.050) παρουσίασαν μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) μετά από τη χορήγηση δеноσουμάμπης. Δεν αναφέρθηκε μείωση των επιπέδων ασβεστίου ορού (κάτω από 1,88 mmol/l) σε καμία από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III σε ασθενείς υπό ορμονικό αποκλεισμό ή στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη φάσης III σε άνδρες με οστεοπόρωση.

Στην περίοδο μετά την κυκλοφορία, σπάνιες περιπτώσεις σοβαρής συμπτωματικής υπασβεσταιμίας με αποτέλεσμα εισαγωγή στο νοσοκομείο, συμβάντα απειλητικά για τη ζωή και θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί, κυρίως σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υπασβεσταιμία που έλαβαν δеноσουμάμπη, με τα περισσότερα περιστατικά να συμβαίνουν τις πρώτες εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Παραδείγματα των κλινικών εκδηλώσεων της σοβαρής συμπτωματικής υπασβεσταιμίας έχουν συμπεριλάβει παράταση του διαστήματος QT, τετανία, επιληπτικές κρίσεις και μεταβληθείσα νοητική κατάσταση (βλ. παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα της υπασβεσταιμίας σε κλινικές μελέτες με δеноσουμάμπη περιελάμβαναν παραισθησίες ή μυϊκή δυσκαμψία, δεσμιδώσεις, σπασμούς και μυϊκές κράμπες.

Δερματικές λοιμώξεις

Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες φάσης III, η συνολική συχνότητα εμφάνισης των δερματικών λοιμώξεων ήταν παρόμοια στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και της δеноσουμάμπης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [1,2%, 50 στις 4.041 γυναίκες] έναντι δеноσουμάμπης [1,5%, 59 στις 4.050 γυναίκες]), σε άνδρες με οστεοπόρωση (εικονικό φάρμακο [0,8%, 1 στους 120 άνδρες] έναντι δеноσουμάμπης [0%, 0 στους 120 άνδρες]), σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό (εικονικό φάρμακο [1,7%, 14 στους 845 ασθενείς] έναντι δеноσουμάμπης [1,4%, 12 στους 860 ασθενείς]). Δερματικές λοιμώξεις που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο αναφέρθηκαν στο 0,1% των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με οστεοπόρωση που έλαβαν εικονικό φάρμακο (3 στις 4.041) έναντι 0,4% των γυναικών που έλαβαν δеноσουμάμπη (16 στις 4.050). Αυτά τα περιστατικά ήταν κατά κύριο λόγο κυτταρίτιδα. Οι δερματικές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν ως σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,6%, 5 στους 845) και την ομάδα της δеноσουμάμπης (0,6%, 5 στους 860) στις μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και του προστάτη.

Οστεονέκρωση της γνάθου

ΟΝΓ αναφέρθηκε σπάνια, σε 16 ασθενείς, σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με οστεοπόρωση και σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη υπό ορμονικό αποκλεισμό συμπεριλαμβανομένων συνολικά 23.148 ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4). Δεκατρία από τα περιστατικά αυτά με ΟΝΓ εμφανίστηκαν σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση κατά τη διάρκεια της φάσης ΙΙΙ κλινικής μελέτης επέκτασης έπειτα από θεραπεία με δενοσουμάμπη έως και 10 έτη. Η συχνότητα εμφάνισης της ΟΝΓ ήταν 0,04% στα 3 έτη, 0,06% στα 5 έτη και 0,44% στα 10 έτη θεραπείας με δενοσουμάμπη. Ο κίνδυνος της ΟΝΓ αυξάνεται με τη διάρκεια της έκθεσης στη δενοσουμάμπη.

Άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού

Στο πρόγραμμα κλινικής μελέτης της οστεοπόρωσης, άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού έχουν σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με δενοσουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.4).

Εκκολπωματίτιδα

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ που πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT), παρατηρήθηκε δυσαναλογία στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αφορούσαν την εμφάνιση εκκολπωματίτιδας (1,2% με τη δενοσουμάμπη, 0% με το εικονικό φάρμακο). Η συχνότητα εμφάνισης της εκκολπωματίτιδας ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ομάδων θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή άνδρες με οστεοπόρωση και σε γυναίκες που υποβάλλονταν σε θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης για μη μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Σχετιζόμενες με το φάρμακο αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Στο μετεγκριτικό περιβάλλον, σπάνιες περιπτώσεις σχετιζόμενης με το φάρμακο υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων του εξανθήματος, της κνίδωσης, του οιδήματος του προσώπου, του ερυθρήματος, και των αναφυλακτικών αντιδράσεων έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τη δενοσουμάμπη.

Μυοσκελετικός πόνος

Μυοσκελετικός πόνος, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών περιστατικών, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν δενοσουμάμπη στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του. Σε κλινικές μελέτες, ο μυοσκελετικός πόνος ήταν πολύ συχνός τόσο στην ομάδα της δενοσουμάμπης όσο και του εικονικού φαρμάκου. Μυοσκελετικός πόνος που οδηγεί σε διακοπή της υπό μελέτη θεραπείας ήταν όχι συχνός.

Λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα

Έχουν αναφερθεί λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα (π.χ. αντιδράσεις με εικόνα ομαλού λειχήνα) σε ασθενείς στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου.

Άλλοι ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rolcya δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας < 18). Έχει αναφερθεί σοβαρή υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 5.1). Σε ορισμένα περιστατικά κλινικών μελετών εμφανίστηκαν επιπλοκές λόγω οξείας νεφρικής βλάβης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε κλινικές μελέτες, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 ml/min ή αυτοί που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση, διέτρεχαν μεγαλύτερο κίνδυνο υπασβεστιαμίας αν δεν λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου. Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D είναι σημαντική σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση (βλ. παράγραφο 4.4).

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει εμπειρία με υπερδοσολογία σε κλινικές μελέτες. Η δανοσουμάμπη έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες χρησιμοποιώντας δόσεις έως 180 mg κάθε 4 εβδομάδες (αθροιστικές δόσεις έως 1.080 mg σε διάστημα 6 μηνών) και δεν παρατηρήθηκαν επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για θεραπεία παθήσεων των οστών - Άλλα φάρμακα με δράση στο μεταβολισμό των οστών, κωδικός ATC: M05BX04

Το Rolcyra είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η δανοσουμάμπη είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα (IgG2) που στοχεύει και συνδέεται με υψηλή συγγένεια και ειδικότητα με το RANKL, προλαμβάνοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα του, του RANK, στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών και των οστεοκλαστών. Η παρεμπόδιση της αλληλεπίδρασης RANKL/RANK αναστέλλει τον σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την οστική απορρόφηση τόσο στα συμπαγή όσο και στα σπογγώδη οστά.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η θεραπεία με desonumab μείωσε γρήγορα το ρυθμό οστικής ανακατασκευής που φτάνει στη χαμηλότερη τιμή στον ορό για τον δείκτη οστικής απορρόφησης τύπου 1 C-τελοπεπτίδια (CTX) (μείωση 85%) την 3η ημέρα, ενώ η εν λόγω μείωση διατηρήθηκε καθόλο το διάστημα μεταξύ των δόσεων. Μετά το πέρας κάθε μεσοδιαστήματος χορήγησης, η μείωση του CTX μετριάστηκε εν μέρει από τη μέγιστη μείωση του $\geq 87\%$ σε $\geq 45\%$ περίπου (εύρος 45-80%), δείχνοντας την αναστρεψιμότητα των επιδράσεων της δανοσουμάμπης στην οστική ανακατασκευή που σημειώνεται με τη μείωση των επιπέδων του στον ορό. Αυτές οι επιδράσεις διατηρήθηκαν όσο συνεχιζόταν η θεραπεία. Οι δείκτες οστικής εναλλαγής έφτασαν σε γενικές γραμμές στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 9 μηνών μετά την τελευταία δόση. Κατά την επαναχορήγηση, η μείωση του CTX από τη δανοσουμάμπη ήταν παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε σε ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με δανοσουμάμπη για πρώτη φορά.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δανοσουμάμπη μπορεί να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της δανοσουμάμπης. Δεν έχει παρατηρηθεί εμφανής συσχέτιση της ανάπτυξης αντισωμάτων με τη φαρμακοκινητική, την κλινική ανταπόκριση ή ανεπιθύμητη ενέργεια.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δενοσουμάμπης χορηγούμενου μια φορά κάθε 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (7.808 γυναίκες ηλικίας 60-91 ετών, από τις οποίες 23,6% είχαν κύρια κατάγματα της σπονδυλικής στήλης) με T-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ή του ολικού ισχίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -2,5 και -4,0 και μέση απόλυτη 10ετή πιθανότητα καταγμάτων 18,60% (δεκατημόρια: 7,9-32,4%) για μείζονα οστεοπορωτικά κατάγματα και 7,22% (δεκατημόρια: 1,4-14,9%) για κατάγματα του ισχίου. Γυναίκες οι οποίες έπασχαν από άλλες ασθένειες ή λάμβαναν θεραπείες που μπορεί να επηρεάζουν τα οστά αποκλείστηκαν από τη συγκεκριμένη μελέτη. Οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Επίδραση στα σπονδυλικά κατάγματα

Το desonumab μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων μετά από 1, 2 και 3 έτη ($p < 0,0001$) (βλ. Πίνακα 2).

Πίνακας 2. Επίδραση της δενοσουμάμπης στον κίνδυνο νέων σπονδυλικών καταγμάτων

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%)		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Δενοσουμάμπη n = 3.902		
0-1 έτος	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 έτη	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 έτη	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – διερευνητική ανάλυση

Επίδραση στα κατάγματα του ισχίου

Η δενοσουμάμπη επέδειξε σχετική μείωση του κινδύνου κατάγατος του ισχίου κατά 40% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 0,5%) σε διάστημα 3 ετών ($p < 0,05$). Η συχνότητα εμφάνισης των καταγμάτων του ισχίου ήταν 1,2% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου έναντι 0,7% στην ομάδα της δενοσουμάμπης στα 3 χρόνια.

Σε μία post-hoc ανάλυση σε γυναίκες > 75 ετών, διαπιστώθηκε με τη δενοσουμάμπη μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 62% (1,4% μείωση του απόλυτου κινδύνου, $p < 0,01$).

Επίδραση σε όλα τα κλινικά κατάγματα

Η δενοσουμάμπη μείωσε σημαντικά τα κατάγματα σε όλα τα είδη/όλες τις ομάδες καταγμάτων (βλ. Πίνακα 3).

Πίνακας 3. Επίδραση της δενοσουμάμπης στον κίνδυνο κλινικών καταγμάτων σε διάστημα 3 ετών

	Ποσοστό γυναικών με κάταγμα (%) ⁺		Μείωση του απόλυτου κινδύνου (%) (95% CI)	Μείωση του σχετικού κινδύνου (%) (95% CI)
	Εικονικό φάρμακο n = 3.906	Δενοσουμάμπη n = 3.902		
Οποιοδήποτε κλινικό κάταγμα ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Κλινικό σπονδυλικό κάταγμα	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Μη-σπονδυλικό κάταγμα ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Μείζον μη-σπονδυλικό κάταγμα ³	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Μείζον οστεοπορωτικό κάταγμα ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (δευτερεύον καταληκτικό σημείο που συμπεριλήφθηκε σε πολλαπλή προσαρμογή),

*** $p \leq 0,0001$

⁺ Συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών βάσει εκτιμήσεων Kaplan-Meier στα 3 χρόνια.

¹ Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά και μη -σπονδυλικά κατάγματα.

² Δεν περιλαμβάνει τα κατάγματα των σπονδύλων, του κρανίου, του προσώπου, της κάτω γνάθου, του μετακαρπίου, και των φαλάγγων των δακτύλων των χεριών και των ποδιών.

³ Περιλαμβάνει τα κατάγματα της πυέλου, του άνω άκρου του μηριαίου, του εγγύς τμήματος της κνήμης, των πλευρών, του εγγύς βραχιονίου, του αντιβραχίου, και του ισχίου.

⁴ Περιλαμβάνει τα κλινικά σπονδυλικά κατάγματα, τα κατάγματα του ισχίου, του αντιβραχίου, και του βραχιονίου, όπως ορίζονται από τον ΠΟΥ.

Σε γυναίκες με BMD του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη $\leq -2,5$, η δеноσουμάμπη μείωσε τον κίνδυνο μη-σπονδυλικών καταγμάτων (μείωση του σχετικού κινδύνου κατά 35%, μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 4,1%, $p < 0,001$, διερευνητική ανάλυση).

Η μείωση της συχνότητας εμφάνισης νέων σπονδυλικών καταγμάτων, καταγμάτων του ισχίου και μη-σπονδυλικών καταγμάτων από τη δеноσουμάμπη σε διάστημα 3 ετών ήταν σταθερή ανεξαρτήτως του 10-ετούς κινδύνου κατάγματος κατά την έναρξη της αγωγής.

Επίδραση στην οστική πυκνότητα

Η δеноσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν, έναντι του εικονικού φαρμάκου μετά από 1, 2 και 3 έτη. Σε διάστημα 3 ετών η δеноσουμάμπη αύξησε την BMD κατά 9,2% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 6,0% στο ολικό ισχίο, 4,8% στον αυχένα του μηριαίου, 7,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 3,5% στο άνω τριτημόριο της κερκίδας και 4,1% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$).

Σε κλινικές μελέτες για την εξέταση των επιδράσεων της διακοπής της δеноσουμάμπης, η BMD επανήλθε σχεδόν στα επίπεδα πριν από τη θεραπεία σε διάστημα 18 μηνών από την τελευταία δόση και παρέμεινε πάνω από αυτά που παρατηρήθηκαν κατά τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου. Αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι απαιτείται η συνεχής θεραπεία με τη δеноσουμάμπη για τη διατήρηση της δράσης του φαρμακευτικού προϊόντος. Η επαναχορήγηση της δеноσουμάμπης επέφερε παρόμοια οφέλη στην BMD με αυτά που παρατηρήθηκαν όταν η δеноσουμάμπη χορηγήθηκε για πρώτη φορά.

Ανοικτής επισήμανσης μελέτη επέκτασης για την θεραπεία της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης
Σε σύνολο 4.550 γυναικών (2.343 δеноσουμάμπη και 2.207 εικονικό φάρμακο) οι οποίες έχασαν όχι περισσότερες από μια δόσεις του υπο έρευνα φαρμακευτικού προϊόντος στην κεντρική μελέτη που περιγράφεται παραπάνω και ολοκλήρωσαν την επίσκεψη στον μήνα 36 της μελέτης συμφώνησαν να συμμετάσχουν σε μια 7ετή, πολυεθνική, πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης, μονού σκέλους μελέτη επέκτασης για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της δеноσουμάμπης. Όλες οι γυναίκες στην μελέτη επέκτασης επρόκειτο να λάβουν δеноσουμάμπη 60 mg κάθε 6 μήνες καθώς και ασβέστιο ημερησίως (τουλάχιστον 1 g) και βιταμίνη D (τουλάχιστον 400 IU). Συνολικά 2.626 ασθενείς (58% από τις γυναίκες που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη επέκτασης, δηλ. 34% των γυναικών που συμπεριλήφθηκαν στην κεντρική μελέτη) ολοκλήρωσαν τη μελέτη επέκτασης.

Στους ασθενείς που έλαβαν δеноσουμάμπη για 10 έτη η BMD αυξήθηκε από την αρχική τιμή αναφοράς στην κεντρική μελέτη κατά 21,7% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 9,2% στο ολικό ισχίο, 9,0% στον αυχένα του μηριαίου, 13,0% στον τροχαντήρα και 2,8% στο άνω τριτημόριο της κερκίδας. Η μέση τιμή T-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης στο τέλος της μελέτης ήταν -1,3 σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για 10 έτη.

Η συχνότητα εμφάνισης καταγμάτων αξιολογήθηκε ως καταληκτικό σημείο ασφάλειας αλλά η αποτελεσματικότητα στην πρόληψη των καταγμάτων δεν μπορεί να εκτιμηθεί λόγω του μεγάλου αριθμού διακοπών και του σχεδιασμού της μελέτης ανοικτής επισήμανσης. Η σωρευτική συχνότητα εμφάνισης νέων σπονδυλικών και μη σπονδυλικών καταγμάτων ήταν κατά προσέγγιση περίπου 6,8% και 13,1% αντιστοίχως, σε ασθενείς που παρέμειναν σε θεραπεία με δеноσουμάμπη για 10 έτη ($n = 1.278$). Ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη για οποιοδήποτε λόγο είχαν υψηλότερα ποσοστά κατάγματος κατά την θεραπεία.

Δεκατρία περιστατικά οστεονέκρωσης της γνάθου (ΟΝΓ) τα οποία επιλύθηκαν και δύο άτυπα κατάγματα του μηριαίου οστού τα οποία επιλύθηκαν, συνέβησαν κατά τη διάρκεια της μελέτης επέκτασης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε άνδρες με οστεοπόρωση

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης μία φορά κάθε 6 μήνες για 1 έτος διερευνήθηκαν σε 242 άνδρες ηλικίας 31-84 ετών. Ασθενείς με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² αποκλείστηκαν από τη δοκιμή. Όλοι οι άνδρες έλαβαν καθημερινά συμπλήρωμα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 800 IU).

Η κύρια μεταβλητή της αποτελεσματικότητας ήταν η εκατοστιαία μεταβολή της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, δεν αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα στα κατάγματα. Η δеноσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλα τα κλινικά σημεία όπου μετρήθηκε, σε σχέση με το εικονικό φάρμακο στους 12 μήνες: 4,8% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 2,0% στο ολικό ισχίο, 2,2% στον αυχένα του μηριαίου οστού, 2,3% στον τροχαντήρα του ισχίου, και 0,9% στο άνω τριτημόριο της κερκίδας (όλες οι τιμές $p < 0,05$). Η δеноσουμάμπη αύξησε την BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης από την αρχική τιμή στο 94,7% των ανδρών στο 1 έτος. Σημαντικές αυξήσεις στην BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, το ολικό ισχίο, τον αυχένα του μηριαίου οστού και τον τροχαντήρα του ισχίου παρατηρήθηκαν στους 6 μήνες ($p < 0,0001$).

Ιστολογία οστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και άνδρες με οστεοπόρωση

Αξιολογήθηκε η ιστολογία των οστών σε 62 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση ή χαμηλή οστική μάζα μετά από 1-3 χρόνια θεραπείας με δеноσουμάμπη, οι οποίες είτε έλαβαν για πρώτη φορά θεραπεία για την οστεοπόρωση είτε είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με αλενδρονάτη. Πενήντα εννέα γυναίκες συμμετείχαν στην υπο-μελέτη με βιοψία οστών στους 24 μήνες ($n = 41$) ή/και στον μήνα 84 ($n = 22$) της μελέτης επέκτασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση. Η ιστολογία των οστών αξιολογήθηκε επίσης σε 17 άνδρες με οστεοπόρωση μετά από 1 χρόνο θεραπείας με δеноσουμάμπη. Τα αποτελέσματα της βιοψίας οστών έδειξαν φυσιολογική αρχιτεκτονική και ποιότητα των οστών, χωρίς ενδείξεις διαταραχών της επιμετάλλωσης, ινώδους πώρου ή ίνωσης του μυελού. Τα ιστομορφομετρικά ευρήματα στη μελέτη επέκτασης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση έδειξαν ότι οι αντιαπορροφητικές επιδράσεις της δеноσουμάμπης, όπως μετρήθηκαν με συχνότητα ενεργοποίησης και ρυθμό οστικού σχηματισμού, διατηρήθηκαν με την πάροδο του χρόνου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με οστική απώλεια που σχετίζεται με τη στέρηση ανδρογόνων

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης χορηγούμενου μια φορά κάθε 6 μήνες για 3 έτη διερευνήθηκε σε άνδρες με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μη μεταστατικό καρκίνο του προστάτη που λάμβαναν θεραπεία στέρησης ανδρογόνων (ADT) (1.468 άνδρες ηλικίας 48-97 ετών) που διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (που ορίζεται ως ηλικία > 70 ετών ή < 70 ετών με T-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου < -1,0 ή ιστορικό οστεοπορωτικού κατάγματος). Όλοι οι άνδρες λάμβαναν συμπληρώματα ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Η δеноσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 3 χρόνια: 7,9% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 5,7% στο ολικό ισχίο, 4,9% στον αυχένα του μηριαίου, 6,9% στον τροχαντήρα του ισχίου, 6,9% στο άνω τριτημόριο της κερκίδας και 4,7% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$). Σε μια προοπτικά προγραμματισμένη διερευνητική ανάλυση, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου, του αυχένα του μηριαίου και του τροχαντήρα του ισχίου μέσα σε 1 μόλις μήνα μετά την αρχική δόση.

Η δеноσουμάμπη επέδειξε σημαντική μείωση του σχετικού κινδύνου νέων σπονδυλικών καταγμάτων: 85% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 1,6%) στο 1 έτος, 69% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,2%) στα 2 έτη και 62% (μείωση του απόλυτου κινδύνου κατά 2,4%) στα 3 έτη (όλες οι τιμές $p < 0,01$).

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια σε ασθενείς με οστική απώλεια που σχετίζεται με τη συμπληρωματική θεραπεία με αναστολείς της αρωματάσης

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης χορηγούμενου μια φορά στους 6 μήνες για 2 έτη διερευνήθηκαν σε γυναίκες με μη-μεταστατικό καρκίνο του μαστού (252 γυναίκες ηλικίας 35-84 ετών) και T-score BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης, του ολικού ισχίου ή του αυχένα του μηριαίου κατά την έναρξη της αγωγής μεταξύ -1,0 και -2,5. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν συμπληρωματική αγωγή ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 400 IU) καθημερινά.

Η κύρια μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν η ποσοστιαία μεταβολή της BMD στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, ενώ δεν αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα κατά των καταγμάτων. Η δеноσουμάμπη αύξησε σημαντικά την BMD σε όλες τις κλινικές θέσεις που μετρήθηκαν, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο στα 2 χρόνια: 7,6% στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, 4,7% στο ολικό ισχίο, 3,6% στον αυχένα του μηριαίου, 5,9% στον τροchanτήρα του ισχίου, 6,1% στο άπω τριτημόριο της κερκίδας και 4,2% στο ολικό σώμα (όλες οι τιμές $p < 0,0001$).

Θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με συστηματική θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της δеноσουμάμπης διερευνήθηκαν σε 795 ασθενείς (70% γυναίκες και 30% άνδρες) ηλικίας 20 έως 94 ετών που έλαβαν θεραπεία με $\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης χορηγούμενης ημερησίως από στόματος (ή ισοδύναμου).

Μελετήθηκαν δύο υποπληθυσμοί: συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή ($\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως για ≥ 3 μήνες πριν την εγγραφή στη μελέτη, $n = 505$) και έναρξης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή ($\geq 7,5$ mg πρεδνιζόνης ή ισοδύναμου ημερησίως για < 3 μήνες πριν την εγγραφή στη μελέτη, $n = 290$). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν είτε δеноσουμάμπη 60 mg άπαξ υποδορίως κάθε 6 μήνες είτε ρισεδρονάτη 5 mg άπαξ ημερησίως από στόματος (δραστικό φάρμακο ελέγχου) για 2 έτη. Οι ασθενείς λάμβαναν συμπληρωματική αγωγή ασβεστίου (τουλάχιστον 1.000 mg) και βιταμίνης D (τουλάχιστον 800 IU) καθημερινά.

Επίδραση στην οστική πυκνότητα (BMD)

Στον υποπληθυσμό συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, η δеноσουμάμπη κατέδειξε μεγαλύτερη αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη στο 1 έτος (δеноσουμάμπη 3,6%, ρισεδρονάτη 2,0%, $p < 0,001$) και στα 2 έτη (δеноσουμάμπη 4,5%, ρισεδρονάτη 2,2%, $p < 0,001$). Στον υποπληθυσμό έναρξης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή, η δеноσουμάμπη κατέδειξε μεγαλύτερη αύξηση της BMD της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη στο 1 έτος (δеноσουμάμπη 3,1%, ρισεδρονάτη 0,8%, $p < 0,001$) και στα 2 έτη (δеноσουμάμπη 4,6%, ρισεδρονάτη 1,5%, $p < 0,001$).

Επιπλέον, η δеноσουμάμπη κατέδειξε σημαντικά μεγαλύτερη μέση ποσοστιαία αύξηση της BMD του ολικού ισχίου, του αυχένα του μηριαίου και του τροchanτήρα του ισχίου από την έναρξη της αγωγής σε σύγκριση με τη ρισεδρονάτη.

Η μελέτη δεν είχε τη δυνατότητα να καταδείξει διαφορά στα κατάγματα. Στο 1 έτος, η επίπτωση νέων ακτινολογικά επιβεβαιωμένων σπονδυλικών καταγμάτων στους ασθενείς ήταν 2,7% (δеноσουμάμπη) έναντι 3,2% (ρισεδρονάτη). Η επίπτωση των μη σπονδυλικών καταγμάτων στους ασθενείς ήταν 4,3% (δеноσουμάμπη) έναντι 2,5% (ρισεδρονάτη). Στα 2 έτη, οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 4,1% έναντι 5,8% για νέα ακτινολογικά επιβεβαιωμένα σπονδυλικά κατάγματα και 5,3% έναντι 3,8% για μη σπονδυλικά κατάγματα. Τα περισσότερα κατάγματα εμφανίστηκαν στον υποπληθυσμό της συνέχισης της θεραπείας με γλυκοκορτικοειδή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μια μελέτη μονού σκέλους, φάσης 3, για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας, της ασφάλειας και της φαρμακοκινητικής διεξήχθη σε παιδιά με ατελή οστεογένεση, ηλικίας 2 έως 17 ετών, 52,3% άνδρες, 88,2% Λευκοί. Συνολικά 153 συμμετέχοντες λάμβαναν αρχικά υποδόρια (SC) δενοσουμάμπη 1 mg/kg, έως 60 mg το μέγιστο, κάθε 6 μήνες επί 36 μήνες. Εξήντα συμμετέχοντες μετέβησαν σε χορήγηση δόσης κάθε 3 μήνες.

Τον μήνα 12 του σχήματος χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες, η μεταβολή του μέσου ελαχίστων τετραγώνων (LS) (τυπικό σφάλμα, SE) από την αρχική τιμή στη βαθμολογία Z-score οστικής πυκνότητας (BMD) της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης ήταν 1,01 (0,12).

Τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν στο σχήμα χορήγησης δόσης κάθε 6 μήνες ήταν αρθραλγία (45,8%), πόνος στα άκρα (37,9%), οσφυαλγία (32,7%) και υπερασβεστιουρία (32,0%). Υπερασβεστιαμία αναφέρθηκε κατά τη διάρκεια χορήγησης δόσης κάθε 6 μήνες (19%) και κάθε 3 μήνες (36,7%). Σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα υπερασβεστιαμίας (13,3%) αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες.

Σε μια μελέτη επέκτασης (N = 75), παρατηρήθηκαν σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα υπερασβεστιαμίας (18,5%) κατά τη διάρκεια χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες.

Οι μελέτες τερματίστηκαν πρόωρα λόγω της εμφάνισης συμβάντων απειλητικών για τη ζωή και νοσηλειών σε νοσοκομείο οφειλόμενων σε υπερασβεστιαμία (βλ. παράγραφο 4.2)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς που περιέχει δενοσουμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία της οστικής απώλειας που σχετίζεται με θεραπεία αποκλεισμού των ορμονών του φύλου και σε υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού ηλικίας κάτω των 2 ετών στη θεραπεία της οστεοπόρωσης (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά από υποδόρια χορήγηση δόσης 1,0 mg/kg, που προσεγγίζει την εγκεκριμένη δόση των 60 mg, η έκθεση βάσει της AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) ήταν 78% σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση στο ίδιο δοσολογικό επίπεδο. Για μια υποδόρια δόση 60 mg, η μέγιστη συγκέντρωση της δενοσουμάμπης στον ορό (C_{max}) που είναι 6 mcg/ml (εύρος 1-17 mcg/ml) σημειώθηκε σε 10 ημέρες (εύρος 2-28 ημέρες).

Βιομετασχηματισμός

Η δενοσουμάμπη αποτελείται αποκλειστικά από αμινοξέα και υδατάνθρακες όπως η φυσική ανοσοσφαιρίνη και δεν είναι πιθανό να αποβληθεί μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Ο μεταβολισμός και η απέκκρισή του αναμένεται να ακολουθήσουν τις οδούς κάθαρσης των ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα τη διάσπασή του σε μικρά πεπτίδια και μεμονωμένα αμινοξέα.

Αποβολή

Μετά τη C_{max} , τα επίπεδα ορού μειώθηκαν με χρόνο ημίσειας ζωής 26 ημερών (εύρος 6-52 ημέρες) σε διάστημα 3 μηνών (εύρος 1,5-4,5 μήνες). Στο πενήντα τρία τοις εκατό (53%) των ασθενών δεν ανιχνεύθηκαν μετρήσιμες ποσότητες δενοσουμάμπης 6 μήνες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.

Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση ή μεταβολή της φαρμακοκινητικής της δενοσουμάμπης με το πέρασμα του χρόνου κατά τη χορήγηση πολλαπλών υποδόριων δόσεων 60 mg μια φορά στους 6 μήνες. Η φαρμακοκινητική της δενοσουμάμπης δεν επηρεάστηκε από το σχηματισμό δεσμευτικών αντισωμάτων έναντι της δενοσουμάμπης και ήταν παρόμοια τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Η ηλικία (28-87 έτη), η φυλή και η κατάσταση της νόσου (χαμηλή οστική μάζα ή οστεοπόρωση, καρκίνος του προστάτη ή του μαστού) δεν φαίνεται επίσης να επηρεάζουν σημαντικά τη φαρμακοκινητική της δενοσουμάμπης.

Παρατηρήθηκε μια τάση μεταξύ του υψηλότερου σωματικού βάρους και της χαμηλότερης έκθεσης βάσει της AUC και της C_{max} . Ωστόσο, η τάση αυτή δεν θεωρήθηκε κλινικά σημαντική, εφόσον οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις βάσει των δεικτών οστικής εναλλαγής και των αυξήσεων της BMD παρέμειναν ίδιες σε μεγάλο εύρος σωματικού βάρους.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε μελέτες κυμαινόμενης δόσης, η δενοσουμάμπη επέδειξε μη γραμμική, δοσοεξαρτώμενη φαρμακοκινητική, με χαμηλότερη κάθαρση σε υψηλότερες δόσεις ή συγκεντρώσεις, αλλά σχεδόν ανάλογη με τη δόση αύξηση της έκθεσης για δόσεις 60 mg και άνω.

Νεφρική δυσλειτουργία

Σε μια μελέτη 55 ασθενών σε διάφορα στάδια νεφρικής λειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων ασθενών υπό εξωνεφρική κάθαρση, ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας δεν είχε καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική της δενοσουμάμπης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία ειδική μελέτη σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Σε γενικές γραμμές, τα μονοκλωνικά αντισώματα δεν απομακρύνονται μέσω μηχανισμών ηπατικού μεταβολισμού. Η φαρμακοκινητική της δενοσουμάμπης δεν αναμένεται να επηρεαστεί από την ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Rolcyα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιατρικούς πληθυσμούς (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Σε μια μελέτη φάσης 3 παιδιατρικών ασθενών με ατελή οστεογένεση ($N = 153$), οι μέγιστες συγκεντρώσεις της δενοσουμάμπης στον ορό παρατηρήθηκαν την ημέρα 10 σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Για τα σχήματα χορήγησης δόσης κάθε 3 μήνες και κάθε 6 μήνες, παρατηρήθηκε ότι οι μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις της δενοσουμάμπης στον ορό είναι υψηλότερες για παιδιά ηλικίας 11 έως 17 ετών, ενώ τα παιδιά ηλικίας 2 έως 6 ετών είχαν τις χαμηλότερες μέσες ελάχιστες συγκεντρώσεις.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μελέτες τοξικότητας εφάπαξ και επαναλαμβανόμενων δόσεων σε πιθήκους cynomolgus, οι δόσεις δενοσουμάμπης που οδήγησαν σε 100–150 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση δεν είχαν καμία επίπτωση στην καρδιαγγειακή φυσιολογία, την ανδρική ή τη γυναικεία γονιμότητα, ούτε προκάλεσαν ειδική τοξικότητα σε όργανα-στόχους.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί οι συνήθεις δοκιμασίες για την αξιολόγηση του δυναμικού γονιδοτοξικότητας της δενοσουμάμπης, εφόσον τέτοιες δοκιμασίες δεν είναι σχετικές με το συγκεκριμένο μόριο. Ωστόσο, λόγω των χαρακτηριστικών της, η δενοσουμάμπη θεωρείται απίθανο να έχει οποιοδήποτε δυναμικό γονιδοτοξικότητας.

Το καρκινογόνο δυναμικό της δеноσουμάμπης δεν έχει εκτιμηθεί σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα.

Σε προκλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL, παρατηρήθηκε διαταραχή του σχηματισμού λεμφαδένων στο έμβρυο. Επίσης, σε knockout ποντίκια που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρατηρήθηκε απουσία παραγωγής γάλακτος λόγω αναστολής της ωρίμανσης του μαζικού αδένου (ανάπτυξη κυψελωειδών και λοβιακών αδένων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης).

Σε μία μελέτη σε πιθήκους cynomolgus στους οποίους χορηγήθηκαν δόσεις δеноσουμάμπης κατά τη διάρκεια περιόδου που ισοδυναμεί με το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης που οδήγησαν σε 99 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση βάσει της AUC από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση (60 mg κάθε 6 μήνες), δεν υπήρξαν αποδείξεις βλαβών στη μητέρα ή στο έμβρυο. Σε αυτή τη μελέτη, δεν ξεετάστηκαν οι εμβρυϊκοί λεμφαδένες.

Σε άλλη μελέτη σε πιθήκους cynomolgus στους οποίους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης χορηγήθηκε δеноσουμάμπη σε δόσεις με 119 φορές μεγαλύτερη συστηματική έκθεση βάσει της AUC από την ανθρώπινη δόση (60 mg κάθε 6 μήνες), εμφανίστηκαν αυξημένοι τοκετοί νεκρών εμβρύων και μετα-γεννητική θνησιμότητα, μη φυσιολογική ανάπτυξη των οστών με αποτέλεσμα την μειωμένη αντοχή των οστών, μειωμένη αιμοποίηση, και λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών, απουσία περιφερικών λεμφαδένων, και μειωμένη νεογνική ανάπτυξη. Δεν καθορίστηκε το επίπεδο για μη παρατήρηση ανεπιθύμητων ενεργειών για τις αναπαραγωγικές επιδράσεις. Στη χρονική περίοδο 6 μηνών μετά από την γέννηση, οι αλλαγές που αφορούσαν στα οστά αποκαταστάθηκαν και δεν υπήρξε επίδραση στην ανατολή των δοντιών. Όμως, οι επιδράσεις στους λεμφαδένες και τη λανθασμένη ευθυγράμμιση των δοντιών παρέμειναν, και ελάχιστη ως μέτρια μεταλλοποίηση σε πολλαπλούς ιστούς παρατηρήθηκε σε ένα από τα πειραματόζωα (συσχέτιση με τη θεραπεία είναι ασαφής). Δεν υπήρξαν στοιχεία βλάβης στην μητέρα πριν από τον τοκετό, ανεπιθύμητα μητρικά συμβάματα παρατηρήθηκαν σπάνια κατά τον τοκετό. Η ανάπτυξη των μητρικών μαστικών αδένων ήταν φυσιολογική.

Σε προκλινικές μελέτες της ποιότητας των οστών σε πιθήκους υπό μακροχρόνια θεραπεία με δеноσουμάμπη, μειώσεις των δεικτών οστικής εναλλαγής συσχετίστηκαν με βελτίωση της οστικής αντοχής και φυσιολογική ιστολογία των οστών. Τα επίπεδα ασβεστίου εμφάνισαν παροδική μείωση και τα επίπεδα παραθορμόνης παροδική αύξηση σε ωθηκεκτομηθέντες πιθήκους που έλαβαν δеноσουμάμπη.

Σε αρσενικά ποντίκια γενετικά τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν το huRANKL (ποντίκια knock-in), στα οποία προκλήθηκε κάταγμα στον φλοιό, η δеноσουμάμπη καθυστέρησε την εξαφάνιση του χόνδρου και την ανακατασκευή του πόρου του κατάγματος σε σύγκριση με το φάρμακο ελέγχου, αλλά η βιομηχανική αντοχή δεν επηρεάστηκε αρνητικά.

Knockout ποντίκια (βλ. παράγραφο 4.6) που στερούνταν το RANK ή το RANKL παρουσίασαν μειωμένο σωματικό βάρος, μειωμένη ανάπτυξη των οστών και μη ανατολή των δοντιών. Σε νεογνήτους αρουραίους, η αναστολή του RANKL (στόχος της θεραπείας με δеноσουμάμπη) με υψηλές δόσεις τεχνητής οστεοπροτεγερίνης συνδεδεμένης στο μόριο Fc (OPG-Fc) συσχετίστηκε με αναστολή της ανάπτυξης των οστών και της ανατολής των δοντιών. Σε αυτό το μοντέλο οι αλλαγές ήταν μερικώς αναστρέψιμες όταν διακόπηκε η χορήγηση δόσεων αναστολέων του RANKL. Έφηβα πρωτεύοντα θηλαστικά στα οποία χορηγήθηκε δеноσουμάμπη σε δόσεις 27 και 150 φορές μεγαλύτερες (10 και 50 mg/kg) από την κλινική έκθεση εμφάνισαν μη φυσιολογικές αυξητικές πλάκες. Επομένως, η θεραπεία με δеноσουμάμπη μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη των οστών στα παιδιά με ανοικτές αυξητικές πλάκες και να αναστείλει την ανατολή των δοντιών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Οξικό οξύ, ψυχρό*

Σορβιτόλη (E420)

Πολυσορβικό 20

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)*

Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

Υδωρ για ενέσιμα

* Το οξικό ρυθμιστικό διάλυμα σχηματίζεται με την ανάμειξη οξικού οξέος με υδροξείδιο του νατρίου.

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Εφόσον βγει από το ψυγείο, το Rolcya μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) για διάστημα έως 30 ημέρες στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός του διαστήματος των 30 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ένα ml διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα μιας χρήσης από γυαλί τύπου I με βελόνα από ανοξείδωτο ατσάλι διαμέτρου 29 G, με προστατευτικό ασφαλείας, ένα ελαστικό κάλυμμα βελόνας (θερμοπλαστικό ελαστομερές), ένα ελαστικό πώμα εμβόλου (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) και μια πλαστική ράβδο εμβόλου.

Συσκευασία της μίας προγεμισμένης σύριγγας με προστατευτικό ασφαλείας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

- Πριν από τη χορήγηση, το διάλυμα πρέπει να ελέγχεται οπτικά. Μην ενίετε το διάλυμα εάν είναι νεφελώδες ή περιέχει ορατά σωματίδια.
- Μην ανακινείτε.
- Για να αποφύγετε τη δυσφορία στο σημείο της ένεσης, αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) πριν από την ένεση και εγχύστε αργά.
- Εγχύστε όλο το περιεχόμενο της προγεμισμένης σύριγγας.

Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης, ενότητα 7, «Οδηγίες χρήσης».

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Αυστρία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1958/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Ιουλίου 2025

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Σλοβενία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
 - Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).
- **Επιπρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου**

Ο ΚΑΚ θα διασφαλίσει ότι θα θέσει σε ισχύ κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή σχετικά με την οστεονέκρωση της γνάθου.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rolcy 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
δενοσουμάμπη (denosumab)

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml που περιέχει 60 mg δενοσουμάμπη (60 mg/ml).

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Οξικό οξύ, ψυχρό, σορβιτόλη (E420), υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου, πολυσорβικό 20, ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

ενέσιμο διάλυμα

1 προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό ασφαλείας.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για υποδόρια χρήση.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Μην ανακινείτε.

Μην χρησιμοποιείτε εάν οι σφραγίσεις ασφαλείας έχουν παραβιαστεί.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Αυστρία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1958/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Rolcya

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΥΨΕΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rolcya 60 mg ένεση
δενοσουμάμπη (denosumab)

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

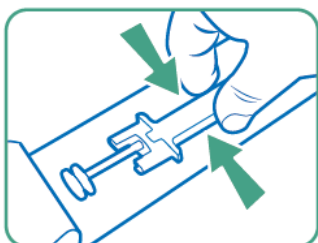
EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

SC



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΣΥΡΙΓΓΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rolcyra 60 mg ένεση
δενοσουμάμπη (denosumab)
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΚΕΙΜΕΝΟ ΣΤΗΝ ΚΑΡΤΑ ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟΥ (περιλαμβάνεται στη συσκευασία)

Rolcya 60 mg ένεση
δενοσουμάμπη (denosumab)

SC

Επόμενη ένεση σε 6 μήνες:

Χρησιμοποιείτε το Rolcya για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο ιατρός σας.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rolcya 60 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα δενοσουμάμπη (denosumab)

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.
- Ο γιατρός σας θα σας δώσει μια κάρτα υπενθύμισης για τον ασθενή, η οποία περιέχει σημαντικές πληροφορίες για την ασφάλεια, τις οποίες πρέπει να γνωρίζετε πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με το Rolcya.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rolcya και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rolcya
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rolcya
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rolcya
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες
7. Οδηγίες χρήσης

1. Τι είναι το Rolcya και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Rolcya και πώς δρα

Το Rolcya περιέχει δενοσουμάμπη, μια πρωτεΐνη (μονοκλωνικό αντίσωμα) που παρεμβαίνει στη δράση μιας άλλης πρωτεΐνης, για τη θεραπεία της οστικής απώλειας και της οστεοπόρωσης. Η θεραπεία με Rolcya κάνει τα οστά πιο ανθεκτικά και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καταγμάτων.

Τα οστά είναι ένας ζωντανός ιστός που ανανεώνεται συνεχώς. Τα οιστρογόνα βοηθούν στη διατήρηση της υγείας των οστών. Μετά την εμμηνόπαυση, τα επίπεδα των οιστρογόνων μειώνονται γεγονός που μπορεί να κάνει τα οστά λεπτά και εύθραυστα. Αυτό μπορεί τελικά να οδηγήσει σε μια πάθηση που ονομάζεται οστεοπόρωση. Η οστεοπόρωση μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε άνδρες λόγω ενός αριθμού αιτιών που συμπεριλαμβάνουν τη γήρανση και/ή τα χαμηλά επίπεδα της ανδρικής ορμόνης, τεστοστερόνης. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε ασθενείς που λαμβάνουν γλυκοκορτικοειδή. Πολλοί ασθενείς που πάσχουν από οστεοπόρωση δεν έχουν συμπτώματα, αλλά κινδυνεύουν παρόλα αυτά να υποστούν κάταγμα, κυρίως στη σπονδυλική στήλη, στα ισχία και στους καρπούς.

Οι χειρουργικές επεμβάσεις ή τα φάρμακα που αναστέλλουν την παραγωγή οιστρογόνων ή τεστοστερόνης και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού ή του προστάτη μπορούν επίσης να προκαλέσουν οστική απώλεια. Τα οστά γίνονται πιο αδύναμα και σπάνε πιο εύκολα.

Ποια είναι η χρήση του Rolcya

Το Rolcya χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

- της οστεοπόρωσης σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση (μετεμμηνοπαυσιακές), και σε άνδρες που έχουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος (σπάσιμο των οστών) μειώνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων της σπονδυλικής στήλης, μη-σπονδυλικών καταγμάτων και καταγμάτων του ισχίου.
- της οστικής απώλειας που προκαλείται από τη μείωση των επιπέδων ορμονών (τεστοστερόνης) η οποία οφείλεται σε χειρουργική ή φαρμακευτική θεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη.
- της οστικής απώλειας που προκαλείται από μακροχρόνια αγωγή με γλυκοκορτικοειδή σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rolcya

Μην χρησιμοποιήσετε το Rolcya

- αν έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υπασβεσταιμία).
- σε περίπτωση αλλεργίας στη δενοσουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Rolcya.

Κατά το διάστημα που λαμβάνετε Rolcya μπορεί να παρουσιάσετε μόλυνση στο δέρμα με συμπτώματα όπως οίδημα, ερυθρότητα του δέρματος, συχνότερα στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία (κυτταρίτιδα), και πιθανόν από συμπτώματα πυρετού. Παρακαλείστε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα.

Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Rolcya. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Μπορεί να έχετε χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας ενόσω λαμβάνετε Rolcya. Παρακαλείστε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα: σπασμούς, συσπάσεις, ή κράμπες στους μύες σας, και/ή μούδιασμα ή μυρμήγκιασμα στα δάχτυλα των χεριών, στα δάχτυλα των ποδιών ή γύρω από το στόμα σας, και/ή επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, ή απώλεια της συνείδησης.

Εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα ασβεστίου που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο και ακόμα και αντιδράσεις απειλητικές για τη ζωή έχουν αναφερθεί σε σπάνιες περιπτώσεις. Ως εκ τούτου, πριν από τη λήψη κάθε δόσης και στους ασθενείς με προδιάθεση για υπασβεσταιμία εντός δύο εβδομάδων μετά τη λήψη της αρχικής δόσης, θα ελέγχονται τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα σας (μέσω εξέτασης αίματος).

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ή είχατε ποτέ σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς, νεφρική ανεπάρκεια ή αν χρειάστηκε να υποβληθείτε σε αιμοκάθαρση, ή αν λαμβάνετε φάρμακα που αποκαλούνται γλυκοκορτικοειδή (όπως πρεδνιζολόνη ή δεξαμεθαζόνη), γεγονότα που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης χαμηλών επιπέδων ασβεστίου στο αίμα αν δεν λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου.

Προβλήματα στο στόμα, στα δόντια ή στη γνάθο

Μία παρενέργεια που λέγεται οστεονέκρωση της γνάθου (ΟΝΓ) (βλάβη του οστού της γνάθου) έχει αναφερθεί σπάνιως (μπορεί να επηρεάζει έως 1 στους 1.000 ανθρώπους) σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη για την οστεοπόρωση. Ο κίνδυνος της ΟΝΓ αυξάνεται σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πολύ καιρό (μπορεί να επηρεάσει μέχρι 1 στα 200 άτομα εάν λαμβάνουν θεραπεία για

10 χρόνια). Η ONΓ μπορεί επίσης να εμφανιστεί και μετά τη διακοπή της θεραπείας. Είναι σημαντικό να προσπαθήσετε να προλάβετε την εμφάνιση της ONΓ καθώς μπορεί να είναι μια επώδυνη κατάσταση και μπορεί να είναι δύσκολη να θεραπευτεί. Για να μειώσετε τον κίνδυνο εμφάνισης της ONΓ, λάβετε τις παρακάτω προφυλάξεις:

Πριν λάβετε θεραπεία, ενημερώστε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας (επαγγελματίας υγείας) εάν:

- έχετε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια σας όπως κακή στοματική υγιεινή, ουλίτιδα ή προγραμματισμένη εξαγωγή οδόντων.
- δεν λαμβάνετε τακτική οδοντιατρική φροντίδα ή δεν έχετε λάβει οδοντιατρική εξέταση για μεγάλο χρονικό διάστημα.
- είστε καπνιστής (καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο των οδοντιατρικών προβλημάτων).
- έχετε προηγουμένως λάβει θεραπεία με διφωσφονικά (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ή τη πρόληψη οστικών διαταραχών).
- λαμβάνετε κορτικοστεροειδή (όπως τη πρεδνιζολόνη ή τη δεξαμεθαζόνη).
- έχετε καρκίνο.

Ο γιατρός σας μπορεί να σας ζητήσει να εξεταστείτε από οδοντίατρο πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία με Rolcya.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να διατηρείτε καλή στοματική υγιεινή και να υποβάλλεστε σε τακτικές οδοντιατρικές εξετάσεις. Εάν φοράτε τεχνητή οδοντοστοιχία θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι εφαρμόζει σωστά. Αν υποβάλλεστε σε οδοντιατρική θεραπεία ή πρόκειται να υποβληθείτε σε οδοντιατρική χειρουργική επέμβαση (π.χ. εξαγωγές οδόντων), ενημερώστε τον γιατρό σας και πείτε στον οδοντίατρό σας ότι λαμβάνετε Rolcya.

Επικοινωνήστε με τον γιατρό και τον οδοντίατρό σας αμέσως αν παρουσιάσετε οποιαδήποτε προβλήματα με το στόμα ή τα δόντια όπως χαλαρά δόντια, πόνο ή πρήξιμο, ή μη επούλωση πληγών ή εκκρίσεων, καθώς αυτά μπορεί να είναι σημεία της ONΓ.

Μη συνήθη κατάγματα του μηριαίου οστού

Κάποιοι ασθενείς έχουν εμφανίσει μη συνήθη κατάγματα του μηριαίου οστού κατά τη διάρκεια της θεραπείας με δενοσουμάμπη. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας εάν νιώσετε νέο ή ασυνήθιστο πόνο στο ισχίο σας, στη βουβωνική χώρα ή στο μηρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Το Rolcya δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

Άλλα φάρμακα και Rolcya

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν παίρνετε άλλο φάρμακο που περιέχει δενοσουμάμπη.

Δεν πρέπει να πάρετε Rolcya μαζί με άλλο φάρμακο το οποίο περιέχει δενοσουμάμπη.

Κύηση και γονιμότητα

Η δενοσουμάμπη δεν έχει δοκιμαστεί σε εγκύους. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί. Η χρήση του Rolcya δεν συνιστάται αν είστε έγκυος. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά το διάστημα θεραπείας με Rolcya και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Rolcya.

Αν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rolcya ή σε διάστημα μικρότερο των 5 μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας με το Rolcya, παρακαλείστε όπως ενημερώσετε τον γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό εάν η δеноσουμάμπη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν θα διακόψετε το θηλασμό ή τη θεραπεία με Rolcya λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος του Rolcya για τη μητέρα.

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Rolcya δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Rolcya περιέχει σορβιτόλη

Αυτό το φάρμακο περιέχει 47 mg σορβιτόλης σε κάθε ml διαλύματος.

Το Rolcya περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά ml διαλύματος, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rolcya

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι μία προγεμισμένη σύριγγα των 60 mg χορηγούμενη μια φορά κάθε 6 μήνες με εφάπαξ υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα). Τα καλύτερα σημεία για να κάνετε ένεση είναι το επάνω μέρος των μηρών σας και η κοιλιακή χώρα. Το άτομο που σας φροντίζει μπορεί επίσης να χρησιμοποιήσει την εξωτερική πλευρά των μπράτσων σας. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με την ημερομηνία για μια πιθανή επόμενη ένεση. Κάθε συσκευασία Rolcya περιέχει μια κάρτα ημερολογίου με ένα αυτοκόλλητο, η οποία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να κρατάτε αρχείο με τις ημερομηνίες των επόμενων ενέσεων.

Θα πρέπει επίσης να λαμβάνετε συμπληρώματα ασβεστίου και βιταμίνης D για όσο διάστημα παίρνετε Rolcya. Αυτό είναι κάτι που θα συζητήσετε με τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας ενδέχεται να αποφασίσει ότι θα ήταν καλύτερο να κάνετε την ένεση του Rolcya εσείς οι ίδιοι ή το άτομο που σας φροντίζει. Ο γιατρός ή κάποιος επαγγελματίας υγείας θα δείξουν σε σας ή στο άτομο που σας φροντίζει πώς να κάνετε την ένεση του Rolcya.

Για περισσότερες οδηγίες σχετικά με την ένεση του Rolcya, διαβάστε την ενότητα 7 «Οδηγίες χρήσης» στο τέλος του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης.

Μην ανακινείτε.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Rolcya

Εάν ξεχάσετε κάποια δόση του Rolcya, η ένεση πρέπει να γίνει το συντομότερο δυνατό. Στη συνέχεια, οι ενέσεις πρέπει να προγραμματίζονται κάθε 6 μήνες από την ημερομηνία της τελευταίας ένεσης.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rolcya

Για να αποκομίσετε το μεγαλύτερο δυνατό όφελος από τη θεραπεία σας στη μείωση του κινδύνου καταγμάτων, είναι σημαντικό να χρησιμοποιείτε το Rolcya για όσο διάστημα σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας. Μην διακόψετε τη θεραπεία σας χωρίς να επικοινωνήσετε με τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Όχι συχνά, ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη μπορεί να εμφανίσουν δερματικές λοιμώξεις (κυρίως κυτταρίτιδα). **Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως** αν παρουσιάσετε κάποια από τα ακόλουθα συμπτώματα ενώ βρίσκεστε σε αγωγή με Rolcya: ερυθρότητα και οίδημα του δέρματος, συχνότερα στην περιοχή του ποδιού, που συνοδεύεται από αίσθημα καύσου και ευαισθησία και πιθανόν από συμπτώματα πυρετού.

Σπάνιος, ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη μπορούν να αναπτύξουν πόνο στο στόμα και/ή στη γνάθο, οίδημα ή μη επούλωση των πληγών στο στόμα ή στη γνάθο, έκκριση, μούδιασμα ή αίσθημα βάρους στη γνάθο, ή χαλάρωση ενός δοντιού. Αυτά μπορεί να είναι σημεία βλάβης του οστού στη γνάθο (οστεονέκρωση). **Ενημερώστε τον γιατρό σας και τον οδοντίατρό σας αμέσως** εάν παρουσιάσετε τέτοια συμπτώματα ενόσω είστε σε θεραπεία με Rolcya ή μετά τη διακοπή της θεραπείας σας.

Σπάνιος, ασθενείς που λαμβάνουν Rolcya μπορούν να έχουν χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα (υποασβεσταιμία). Τα εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα μπορεί να οδηγήσουν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο και μπορεί να είναι ακόμα και απειλητικά για τη ζωή. Συμπτώματα περιλαμβάνουν σπασμούς, συσπάσεις ή κράμπες στους μύες σας και/ή μούδιασμα ή μυρμηγκιασμα στα δάχτυλα των χεριών, των ποδιών σας ή γύρω από το στόμα σας και/ή επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση, ή απώλεια συνείδησης. Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς, **ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως**. Τα χαμηλά επίπεδα ασβεστίου στο αίμα μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε μια αλλαγή του καρδιακού ρυθμού που ονομάζεται παράταση του διαστήματος QT, η οποία φαίνεται στο ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ).

Σπάνια ασυνήθιστα κατάγματα του μηριαίου οστού μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς που λαμβάνουν Rolcya. **Επικοινωνήστε με το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε νέο ή ασυνήθιστο πόνο στο ισχίο, στη βουβωνική χώρα ή στο μηρό, καθώς αυτό μπορεί να αποτελεί πρόωρη ένδειξη ενός πιθανού κατάγματος του μηριαίου οστού.

Σπάνια, μπορεί να εμφανιστούν αλλεργικές αντιδράσεις σε ασθενείς που λαμβάνουν δενοσουμάμπη. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν οίδημα προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας, του λαιμού ή άλλων τμημάτων του σώματος. Εξάνθημα, κνησμό ή κνίδωση στο δέρμα, συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή. **Παρακαλείστε να ενημερώσετε το γιατρό σας** εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ενώ είστε υπό θεραπεία με Rolcya.

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάζουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους):

- πόνος στα οστά, στις αρθρώσεις, και/ή μυϊκός πόνος που κάποιες φορές είναι έντονος,
- πόνος στα χέρια ή τα πόδια (πόνος στα άκρα).

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάζουν έως 1 στους 10 ανθρώπους):

- επώδυνη ούρηση, συχνή ούρηση, αίμα στα ούρα, αδυναμία συγκράτησης των ούρων,
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος,
- πόνος, αίσθημα μυρμηκίασης ή μούδιασμα που φτάνει μέχρι χαμηλά στο πόδι σας (ισχιαλγία),
- δυσκοιλιότητα,
- δυσφορία στην κοιλιά,
- εξάνθημα,
- δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από φαγούρα, ερυθρότητα και/ή ξηρότητα (έκζεμα),

- τριχόπτωση (αλωπεκία).

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάζουν έως 1 στους 100 ανθρώπους):

- πυρετός, έμετος και κοιλιακό άλγος ή δυσφορία (εκκολπωματίτιδα),
- λοίμωξη του ωτός,
- εξάνθημα που ενδέχεται να εμφανιστεί στο δέρμα ή έλκη στο στόμα (λειχηνοειδή φαρμακευτικά εξανθήματα).

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορούν να επηρεάζουν έως 1 στους 10.000 ανθρώπους):

- αλλεργική αντίδραση που μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα αιμοφόρα αγγεία κυρίως του δέρματος (π.χ. πορφύρες ή καφεκόκκινες κηλίδες, κνίδωση ή δερματικά έλκη) (αγγειίτιδα από υπερευαισθησία).

Μη γνωστές (η συχνότητά τους δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε πόνο στο αυτί, έκκριση από το αυτί και/ή λοίμωξη στο αυτί. Αυτά μπορεί να είναι σημάδια οστικής βλάβης στο αυτί.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rolcya

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και το κουτί μετά τη EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μπορείτε να αφήσετε την προγεμισμένη σας σύριγγα εκτός ψυγείου μέχρι να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C) πριν από την ένεση. Έτσι η ένεση θα γίνει πιο άνετα. Όταν αφηθεί η σύριγγά σας να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25 °C), θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 ημέρες. Λεπτομερείς πληροφορίες δίνονται στην ενότητα 7 «Οδηγίες χρήσης» στο τέλος του παρόντος φυλλαδίου οδηγιών χρήσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rolcya

- Η δραστική ουσία είναι η δενοσουμάμπη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml με προστατευτικό ασφαλείας περιέχει 60 mg denosumab (60 mg/ml).

- Τα άλλα συστατικά είναι οξικό οξύ, ψυχρό, σορβιτόλη (E420), πολυσорβικό 20, υδροξείδιο του νατρίου, υδροχλωρικό οξύ και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Rolcya και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rolcya είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό ή ελαφρώς καστανωπό ενέσιμο διάλυμα. Το Rolcya διατίθεται έτοιμο προς χρήση σε προγεμισμένη, διαφανή σύριγγα από γυαλί τύπου I με βελόνα από ανοξείδωτο ατσάλι διαμέτρου 29 G, με προστατευτικό ασφαλείας, ένα ελαστικό κάλυμμα βελόνας (θερμοπλαστικό ελαστικό βελόνας), ένα ελαστικό πώμα εμβόλου (ελαστικό από βρωμοβουτύλιο) και μια πλαστική ράβδο.

Κάθε συσκευασία περιέχει μία προγεμισμένη σύριγγα με προστατευτικό ασφαλείας.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Αυστρία

Παρασκευαστής

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Αυστρία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Latvija

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

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

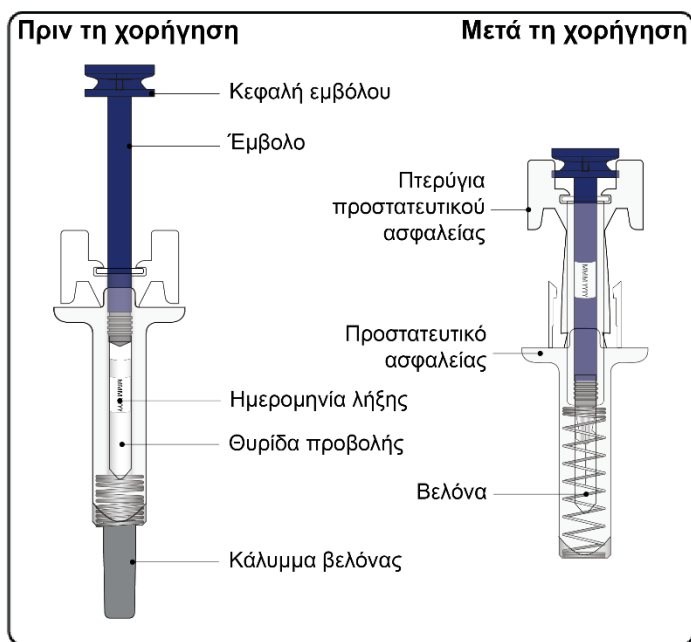
Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

7. Οδηγίες χρήσης

Αυτές οι «Οδηγίες χρήσης» περιέχουν πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ένεσης του Rolcya.

Εάν ο γιατρός σας αποφασίσει ότι εσείς ή το άτομο που σας φροντίζει μπορεί να κάνετε τις ενέσεις του Rolcya στο σπίτι, βεβαιωθείτε ότι ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας θα δείξει σε εσάς ή στο άτομο που σας φροντίζει πώς να προετοιμάσετε και να κάνετε την ένεση με την προγεμισμένη σύριγγα Rolcya πριν τη χρησιμοποιήσετε για πρώτη φορά.

Βεβαιωθείτε ότι έχετε διαβάσει και κατανοήσει αυτές τις οδηγίες χρήσης πριν κάνετε την ένεση με την προγεμισμένη σύριγγα του Rolcya. Μιλήστε με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις.



Σημαντικές πληροφορίες που πρέπει να γνωρίζετε πριν κάνετε την ένεση του Rolcya

- Το Rolcya προορίζεται μόνο για υποδόρια ένεση (ένεση απευθείας στη λιπώδη στοιβάδα κάτω από το δέρμα).
- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν κάποια από τις σφραγίδες ασφαλείας στο εξωτερικό κουτί ή η σφραγίδα του πλαστικού δίσκου έχουν παραβιαστεί.
- **Μην** ανακινείτε ποτέ την προγεμισμένη σύριγγα.
- **Μην** χρησιμοποιείτε εάν η προγεμισμένη σύριγγα έχει πέσει σε σκληρή επιφάνεια ή έχει πέσει μετά την αφαίρεση του καλύμματος της βελόνας.
- Η προγεμισμένη σύριγγα διαθέτει προστατευτικό ασφαλείας που ενεργοποιείται για να καλύψει τη βελόνα μετά την ολοκλήρωση της ένεσης. Το προστατευτικό ασφαλείας προλαμβάνει την πρόκληση τραυματισμών από τη βελόνα σε όποιον χειρίζεται την προγεμισμένη σύριγγα μετά την ένεση.
- **Προσέξτε να μην αγγίζετε τα πτερύγια του προστατευτικού ασφαλείας** πριν από τη χρήση. Εάν τα αγγίζετε, ενδέχεται να ενεργοποιηθεί πολύ νωρίς το προστατευτικό ασφαλείας.
- **Μην** επιχειρήσετε να επαναχρησιμοποιήσετε ή να αποσυναρμολογήσετε την προγεμισμένη σύριγγα.
- **Μην** τραβάτε προς τα πίσω το έμβολο.

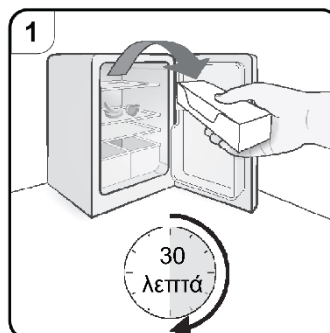
Φύλαξη του Rolcya

- Φυλάσσετε σε ψυγείο σε θερμοκρασία μεταξύ 2 °C και 8 °C.
- **Μην** καταψύχετε.
- Εάν χρειάζεται, μπορείτε να αποθηκεύσετε την προγεμισμένη σύριγγα σε θερμοκρασία δωματίου έως 25 °C για έως και 30 ημέρες.
- Απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα που έχει αποθηκευτεί σε θερμοκρασία δωματίου μετά από 30 ημέρες.
- Φυλάξτε την προγεμισμένη σύριγγα στο αρχικού κουτί μέχρι να είναι έτοιμη για χρήση, για να προστατεύεται από το φως.
- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Προετοιμασία της ένεσης του Rolcya

Βήμα 1. Φέρτε σε θερμοκρασία δωματίου

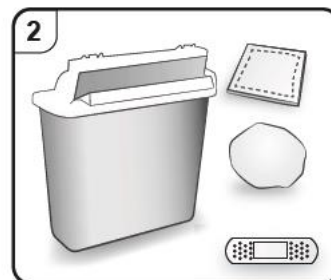
Βγάλτε το κουτί που περιέχει την προγεμισμένη σύριγγα από το ψυγείο και μην το ανοίξετε για περίπου 15 έως 30 λεπτά, ώστε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.



Βήμα 2. Συγκεντρώστε το υγειονομικό υλικό

Βεβαιωθείτε ότι έχετε τα ακόλουθα (δεν περιλαμβάνονται στο κουτί):

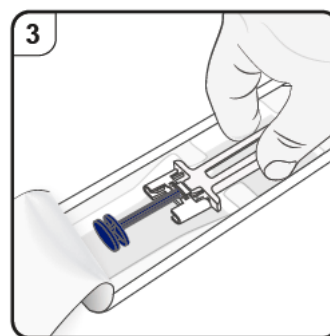
- Μαντηλάκι με οινόπνευμα
- Τούλιπα βαμβακιού ή επίθεμα γάζας
- Περιέκτης απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων
- Τσιρότο



Βήμα 3. Ανοίξτε τη συσκευασία

Ανοίξτε τον πλαστικό δίσκο ξεκολλώντας το κάλυμμα. Αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα κρατώντας την από τη μέση όπως εικονίζεται.

Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνας μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση.

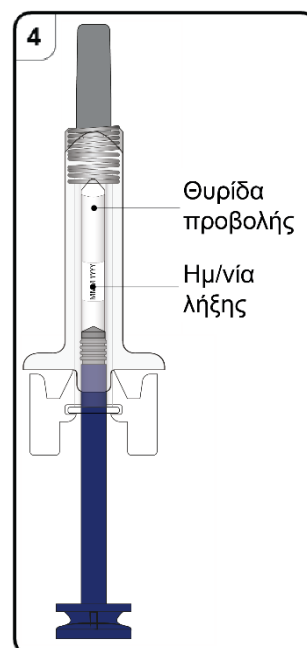


Βήμα 4. Πραγματοποιήστε ελέγχους ασφαλείας

Κοιτάξτε μέσα από τη θυρίδα προβολής της προγεμισμένης σύριγγας. Το υγρό στο εσωτερικό πρέπει να είναι ένα διαυγές έως ελαφρώς ιριδίζον, άχρωμο έως ελαφρώς κιτρινωπό ή ελαφρώς καστανωπό διάλυμα. Μπορεί να δείτε φυσαλίδες αέρα στο υγρό, κάτι που είναι φυσιολογικό.

Μην επιχειρήσετε να αφαιρέσετε τον αέρα.

- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν το υγρό είναι νεφελώδες ή περιέχει ορατά σωματίδια.
- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα εάν φαίνεται να είναι κατεστραμμένη ή εάν έχει διαρροή.
- **Μην** χρησιμοποιείτε την προγεμισμένη σύριγγα μετά την ημερομηνία λήξης (EXP), η οποία είναι τυπωμένη στην ετικέτα και το κουτί της προγεμισμένης σύριγγας.



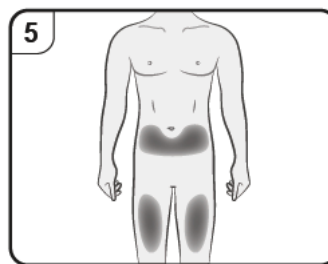
Σε όλες αυτές τις περιπτώσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Βήμα 5. Επιλέξτε το σημείο της ένεσης

Θα πρέπει να κάνετε την ένεση στο μπροστινό μέρος των μηρών ή στην κάτω περιοχή του στομάχου, **αλλά όχι** στην περιοχή 5 cm γύρω από τον αφαλό.

Μην κάνετε την ένεση σε δέρμα που είναι ευαίσθητο, μελανιασμένο, ερυθρό, φολιδωτό, σκληρό ή σε περιοχές με ουλές ή ραγάδες.

Εάν το άτομο που σας φροντίζει, ο γιατρός ή ο νοσοκόμος σας κάνει την ένεση, μπορεί επίσης να κάνει την ένεση στον άνω βραχίονα.



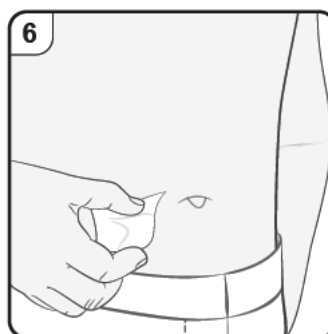
Ένεση με το Rolcya

Βήμα 6. Καθαρίστε το σημείο της ένεσης

Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Καθαρίστε το επιλεγμένο σημείο της ένεσης με ένα μαντηλάκι με οινόπνευμα. Αφήστε το να στεγνώσει πριν κάνετε την ένεση.

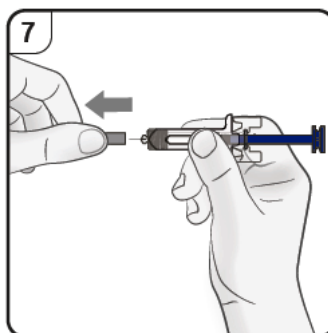
Μην αγγίζετε ή φυσάτε την καθαρισμένη περιοχή πριν από την ένεση.



Βήμα 7. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνας

Τραβήξτε σταθερά ευθεία για να αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνας από την προγεμισμένη σύριγγα. Μπορεί να δείτε μια σταγόνα υγρού στο άκρο της βελόνας. Αυτό είναι φυσιολογικό.

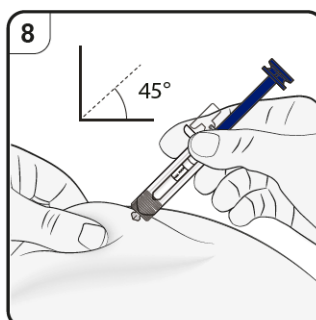
Μην επανατοποθετήσετε το κάλυμμα της βελόνας. Απορρίψτε το κάλυμμα της βελόνας.



Βήμα 8. Εισαγάγετε τη βελόνα

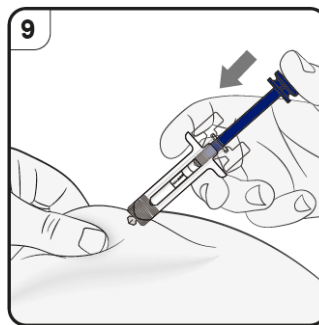
Ανασηκώστε με απαλό τσίμπημα το δέρμα στο σημείο της ένεσης και συνεχίστε να το κρατάτε ανασηκωμένο με τα δάχτυλα καθ' όλη τη διάρκεια της ένεσης. Με το άλλο χέρι εισάγετε τη βελόνα στο δέρμα υπό γωνία περίπου 45 μοιρών, όπως εικονίζεται.

Μην πιέζετε το έμβολο ενώ εισάγετε τη βελόνα.



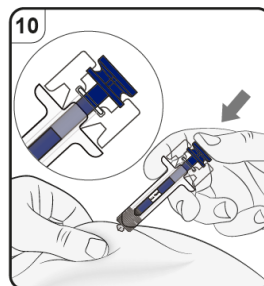
Βήμα 9. Ξεκινήστε την ένεση

Συνεχίστε να τσιμπάτε το δέρμα. Πιέστε αργά το έμβολο **μέχρι τέρμα**. Αυτό θα εξασφαλίσει την ένεση μιας πλήρους δόσης.



Βήμα 10. Ολοκληρώστε την ένεση

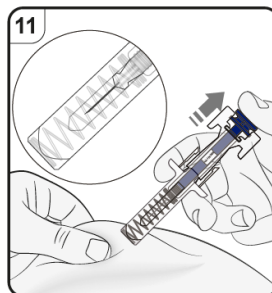
Βεβαιωθείτε ότι η κεφαλή του εμβόλου βρίσκεται ανάμεσα στα πτερύγια του προστατευτικού ασφαλείας, όπως εικονίζεται. Αυτό θα εξασφαλίσει ότι το προστατευτικό ασφαλείας έχει ενεργοποιηθεί και θα καλύψει τη βελόνα μετά την ολοκλήρωση της ένεσης.



Βήμα 11. Αφήστε το έμβολο

Διατηρώντας την προγεμισμένη σύριγγα στο σημείο της ένεσης, αφήστε αργά το έμβολο μέχρι να καλυφθεί η βελόνα με το προστατευτικό ασφαλείας.

Αφαιρέστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σημείο της ένεσης και σταματήστε να τσιμπάτε το δέρμα.



Μπορεί να υπάρχει μικρή ποσότητα αίματος στο σημείο της ένεσης. Μπορείτε να πιέσετε ένα τολύπιο βαμβακιού ή ένα επίθεμα γάζας πάνω στο σημείο της ένεσης μέχρι να σταματήσει η αιμορραγία.

Μην τρίβετε το σημείο της ένεσης. Εάν χρειαστεί, καλύψτε το σημείο της ένεσης με ένα μικρό τσιρότο.

Μετά την ένεση

Βήμα 12. Απορρίψτε την προγεμισμένη σύριγγα

Τοποθετήστε την προγεμισμένη σύριγγα σε έναν περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων αμέσως μετά τη χρήση. **Μην** πετάτε την προγεμισμένη σύριγγα στα οικιακά απορρίμματα.

Μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας σχετικά με τη σωστή απόρριψη του περιέκτη απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων. Μπορεί να υπάρχουν τοπικοί κανονισμοί για την απόρριψη.

