

## **ALLEGATO I**

### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rolcya 60 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni siringa preriempita contiene 60 mg di denosumab in 1 mL di soluzione (60 mg/mL).

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano di tipo IgG2 prodotto in una linea cellulare di mammifero (cellule ovariche di criceto cinese) mediante tecnologia del DNA ricombinante.

### Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene 47 mg di sorbitolo per ogni mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile (iniezione).

Soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra o leggermente brunastra con un pH compreso tra 4,9 e 5,5 e un'osmolalità compresa tra 245 e 345 mOsmol/kg.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa e in uomini con aumentato rischio di fratture. Nelle donne in post-menopausa, denosumab riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca.

Trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini con cancro della prostata con aumentato rischio di fratture (vedere paragrafo 5.1). Negli uomini con cancro della prostata in trattamento con terapia ormonale ablativa, denosumab riduce significativamente il rischio di fratture vertebrali.

Trattamento della perdita ossea associata a terapia sistemica con glucocorticoidi a lungo termine, in pazienti adulti ad aumentato rischio di frattura (vedere paragrafo 5.1).

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata è 60 mg di denosumab somministrati come singola iniezione sottocutanea, una volta ogni 6 mesi nella coscia, nell'addome o nella parte superiore del braccio.

I pazienti devono ricevere una adeguata integrazione di calcio e vitamina D (vedere paragrafo 4.4).

Ai pazienti in trattamento con Rolcya deve essere consegnato il foglio illustrativo e la scheda promemoria paziente.

La durata totale ottimale del trattamento antiassorbitivo per l'osteoporosi (che include denosumab e bisfosfonati) non è stata stabilita. La necessità di trattamento continuo deve essere periodicamente riesaminata sul singolo paziente, sulla base dei benefici e dei potenziali rischi di denosumab, in particolare dopo 5 o più anni di utilizzo (vedere paragrafo 4.4).

#### *Anziani (età ≥ 65)*

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun adattamento della dose.

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non è richiesto alcun adattamento della dose (vedere paragrafo 4.4 per raccomandazioni sul monitoraggio del calcio).

Non sono disponibili dati su pazienti in terapia sistemica a lungo termine con glucocorticoidi e compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare, GFR < 30 mL/min).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica, la sicurezza e l'efficacia di denosumab non sono state studiate (vedere paragrafo 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

Rolcya non deve essere usato nei bambini di età < 18 anni a causa di problematiche di sicurezza relative a ipercalcemia grave e potenziale inibizione della crescita ossea e mancata eruzione dentale (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Nei bambini di età compresa tra 2 e 17 anni, i dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2.

#### Modo di somministrazione

Per uso sottocutaneo.

La somministrazione deve essere eseguita da un soggetto adeguatamente formato nelle tecniche di iniezione.

Per le istruzioni su uso, manipolazione e smaltimento, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

#### Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

#### Integrazione di calcio e vitamina D

È importante che tutti i pazienti assumano un adeguato apporto di calcio e vitamina D.

## Precauzioni per l'uso

### *Ipocalcemia*

È importante identificare i pazienti a rischio di ipocalcemia. L'ipocalcemia deve essere corretta prima dell'inizio della terapia attraverso un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D. Il monitoraggio clinico dei livelli di calcio è raccomandato prima di ogni dose e, nei pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia, entro due settimane dalla dose iniziale. Se durante il trattamento alcuni pazienti manifestano sintomi sospetti di ipocalcemia (vedere paragrafo 4.8 per l'elenco dei sintomi), i livelli di calcio devono essere misurati. I pazienti devono essere incoraggiati a segnalare i sintomi indicativi di ipocalcemia.

In ambito post-marketing, è stata riportata ipocalcemia severa sintomatica (risultante in ospedalizzazione, eventi pericolosi per la vita e casi fatali). Sebbene nella maggior parte dei casi si sia verificata nelle primissime settimane dall'inizio della terapia, si è verificata anche successivamente.

Il trattamento concomitante con glucocorticoidi è un ulteriore fattore di rischio di ipocalcemia.

### *Compromissione renale*

Pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) o sottoposti a dialisi, presentano un rischio maggiore di sviluppare ipocalcemia. I rischi di sviluppare ipocalcemia e conseguenti aumenti dei livelli di ormone paratiroideo aumentano all'aumentare del grado di compromissione renale. Sono stati riportati casi severi e fatali. In tali pazienti sono particolarmente importanti un apporto adeguato di calcio, di vitamina D e un regolare monitoraggio del calcio, vedere sopra.

### *Infezioni cutanee*

I pazienti trattati con denosumab possono sviluppare infezioni cutanee (principalmente cellulite) che richiedono l'ospedalizzazione (vedere paragrafo 4.8). Ai pazienti deve essere detto di rivolgersi immediatamente al medico, se sviluppano segni o sintomi di cellulite.

### *Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)*

L'ONJ è stata raramente segnalata in pazienti trattati con denosumab, per il trattamento dell'osteoporosi (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti con lesioni non guarite, aperte, dei tessuti molli nella bocca, l'inizio del trattamento/nuovo trattamento deve essere posticipato. In pazienti con fattori di rischio concomitanti, prima del trattamento con denosumab, si raccomanda una visita odontoiatrica con profilassi dentale e una valutazione individuale del rapporto beneficio/rischio.

Quando si valuta il rischio di un paziente di sviluppare ONJ, devono essere considerati i seguenti fattori di rischio:

- la potenza del medicinale che inibisce il riassorbimento osseo (il rischio è più elevato con farmaci più potenti), la via di somministrazione (il rischio è più elevato con la somministrazione per via parenterale) e la dose cumulativa della terapia del riassorbimento osseo.
- cancro, condizioni di comorbidità (per esempio, anemia, coagulopatie, infezione), fumo.
- terapie concomitanti: corticosteroidi, chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi, radioterapia a testa e collo.
- scarsa igiene orale, malattia periodontale, protesi dentarie non inserite correttamente, preesistente malattia dentale, procedure dentali invasive (per esempio, estrazioni dentali).

Durante il trattamento con denosumab, tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, ad effettuare dei controlli dentali periodici, e a segnalare immediatamente ogni sintomo a livello orale, quali mobilità dentale, dolore o gonfiore o la mancata guarigione di ulcere della bocca o la presenza di secrezioni. Durante il trattamento, le procedure dentali invasive devono essere eseguite solamente dopo attenta valutazione e devono essere evitate in stretta prossimità con la somministrazione di denosumab.

Il piano di gestione dei pazienti che sviluppano l'ONJ deve essere definito in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o un chirurgo orale con esperienza di ONJ. Deve essere considerata l'interruzione temporanea del trattamento, fino a risoluzione della condizione e, dove possibile, a mitigazione dei fattori di rischio che hanno contribuito al suo insorgere.

#### *Osteonecrosi del canale uditivo esterno*

Con l'uso di denosumab, è stata segnalata osteonecrosi del canale uditivo esterno. Tra i possibili fattori di rischio per l'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi, la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezione o trauma. In pazienti in trattamento con denosumab, che presentino sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio, deve essere considerata la possibilità di osteonecrosi del canale uditivo esterno.

#### *Fratture atipiche del femore*

Nei pazienti trattati con denosumab sono stati segnalati casi di fratture femorali atipiche (vedere paragrafo 4.8). Le fratture femorali atipiche possono manifestarsi con traumi minimi o senza traumi, nelle regioni subtrocanteriche e diafisarie del femore. Tali eventi sono caratterizzati da specifici reperti radiografici. Fratture femorali atipiche sono state osservate anche in pazienti con alcune condizioni di comorbidità (per esempio, carenza di vitamina D, artrite reumatoide, ipofosfatasia) ed in caso di utilizzo di determinati medicinali (per esempio, bisfosfonati, glucocorticoidi, inibitori di pompa protonica). Questi eventi si sono manifestati anche in assenza di terapia anti-riassorbitiva. Fratture analoghe, segnalate in associazione all'uso di bisfosfonati, sono spesso bilaterali; pertanto, in pazienti trattati con denosumab, che hanno subito una frattura della diafisi femorale, deve essere monitorato il femore controlaterale. In pazienti con sospetta frattura femorale atipica, deve essere considerata l'interruzione della terapia con denosumab, in attesa della valutazione del paziente basata sull'analisi individuale del rapporto beneficio/rischio. Durante il trattamento con denosumab, i pazienti devono essere avvertiti di segnalare l'insorgenza di dolori, nuovi o insoliti, a coscia, anca o inguine. I pazienti che presentano tali sintomi devono essere valutati per una frattura femorale incompleta.

#### *Trattamento anti-riassorbitivo a lungo termine*

Il trattamento anti-riassorbitivo a lungo termine (che include sia denosumab che bisfosfonati) può contribuire ad un aumentato rischio di esiti avversi come osteonecrosi della mandibola/mascella e fratture femorali atipiche dovute ad una significativa soppressione del rimodellamento osseo (vedere paragrafo 4.2).

#### *Interruzione del trattamento*

A seguito dell'interruzione del trattamento con denosumab, è prevista una diminuzione della densità minerale ossea (BMD) (vedere paragrafo 5.1), con conseguente aumento del rischio di fratture. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio della BMD e la valutazione di un trattamento alternativo in base alle linee guida.

#### *Trattamento concomitante con altri medicinali contenenti denosumab*

I pazienti in trattamento con Rolcya non devono essere trattati contemporaneamente con altri medicinali contenenti denosumab (per la prevenzione di eventi scheletrici negli adulti con metastasi ossee da tumori solidi).

#### *Ipercalcemia nei pazienti pediatrici*

Rolcya non deve essere usato nei pazienti pediatrici (età < 18). È stata osservata ipercalcemia grave. In studi clinici, alcuni casi hanno presentato complicazioni dovute a lesione renale acuta.

#### *Eccipienti*

Questo medicinale contiene 47 mg di sorbitolo per ogni mL di soluzione. Deve essere tenuto presente l'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione giornaliera di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ogni mL di soluzione, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

In uno studio di interazione, denosumab non ha influenzato la farmacocinetica di midazolam, che viene metabolizzato dal citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Questo indica che denosumab non dovrebbe alterare la farmacocinetica dei medicinali metabolizzati dal CYP3A4.

Non sono disponibili dati clinici riguardanti la somministrazione concomitante di denosumab e della terapia ormonale sostitutiva (estrogeni), tuttavia un potenziale rischio di interazione farmacodinamica è considerato basso.

In uno studio clinico di transizione (da alendronato a denosumab), condotto in donne in post-menopausa affette da osteoporosi, la farmacocinetica e la farmacodinamica di denosumab non sono state alterate dalla precedente terapia con alendronato.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza

I dati relativi all'uso di denosumab in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Rolcyra non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Le donne devono essere avvisate di evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Rolcyra e per almeno 5 mesi dopo il trattamento. È probabile che eventuali effetti di Rolcyra siano maggiori durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza, dal momento che gli anticorpi monoclonali vengono trasportati attraverso la placenta in modo lineare con l'avanzare della gravidanza, con la quantità maggiore trasferita durante il terzo trimestre di gravidanza.

##### Allattamento

Non è noto se denosumab sia escreto nel latte materno umano. Studi condotti in topi geneticamente modificati nei quali l'attivatore recettoriale del fattore nucleare- $\kappa$ B ligando (RANKL) è stato rimosso (topi *knockout*) suggeriscono che, durante la gravidanza, l'assenza del RANKL (il bersaglio di denosumab - vedere paragrafo 5.1) potrebbe interferire con la maturazione della ghiandola mammaria, causando una compromissione dell'allattamento dopo il parto (vedere paragrafo 5.3). Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere a terapia con Rolcyra, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di denosumab sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Rolcyra non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse con denosumab (osservate in più di un paziente su dieci) sono dolore muscoloscheletrico e dolore a un arto. In pazienti trattati con denosumab sono stati osservati casi di cellulite con frequenza non comune, rari casi di ipocalcemia, ipersensibilità, osteonecrosi della mascella/mandibola e di fratture femorali atipiche (vedere paragrafi 4.4 e 4.8 - descrizione di reazioni avverse selezionate).

## Tabella delle reazioni avverse

I dati mostrati nella Tabella 1 descrivono le reazioni avverse osservate negli studi clinici di fase II e III nei pazienti con osteoporosi e nei pazienti con cancro della mammella o della prostata che hanno ricevuto una terapia ormonale ablativa e/o da segnalazioni spontanee.

Per la classificazione delle reazioni avverse è stata utilizzata la seguente convenzione (vedere tabella 1): molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), molto raro ( $< 1/10\,000$ ) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza e della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1: Reazioni avverse segnalate in pazienti affetti da osteoporosi e pazienti con cancro della mammella o della prostata trattati con terapia ormonale ablativa**

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA               | Frequenza                                                  | Reazioni avverse                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Infezioni ed infestazioni                                         | Comune<br>Comune<br>Non comune<br>Non comune<br>Non comune | Infezione delle vie urinarie<br>Infezione delle vie respiratorie superiori<br>Diverticolite <sup>1</sup><br>Cellulite <sup>1</sup><br>Infezione auricolare                                                          |
| Disturbi del sistema immunitario                                  | Raro<br>Raro                                               | Ipersensibilità a farmaci <sup>1</sup><br>Reazione anafilattica <sup>1</sup>                                                                                                                                        |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione                       | Raro                                                       | Ipocalcemia <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                            |
| Patologie del sistema nervoso                                     | Comune                                                     | Sciatica                                                                                                                                                                                                            |
| Patologie gastrointestinali                                       | Comune<br>Comune                                           | Stipsi<br>Fastidio addominale                                                                                                                                                                                       |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo                   | Comune<br>Comune<br>Comune<br>Non comune<br>Molto raro     | Eruzione cutanea<br>Eczema<br>Alopecia<br>Eruzioni lichenoidi da farmaci <sup>1</sup><br>Vasculite da ipersensibilità                                                                                               |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Molto comune<br>Molto comune<br>Raro<br>Raro<br>Non nota   | Dolore a un arto<br>Dolore Muscoloscheletrico <sup>1</sup><br>Osteonecrosi della mandibola/mascella <sup>1</sup><br>Fratture femorali atipiche <sup>1</sup><br>Osteonecrosi del canale uditivo esterno <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> Vedere sezione Descrizione di reazioni avverse selezionate.

<sup>2</sup> Vedere paragrafo 4.4.

In un'analisi combinata dei dati di tutti gli studi clinici di fase II e III controllati verso placebo, la sindrome simil-influenzale è stata segnalata con un tasso grezzo di incidenza del 1,2% nei soggetti trattati con denosumab e dello 0,7% nei soggetti trattati con placebo. Nonostante questa differenza sia emersa in un'analisi combinata dei diversi studi, essa non è stata osservata in un'analisi stratificata.

## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Ipocalcemia*

In due studi clinici di fase III controllati verso placebo, su donne con osteoporosi post-menopausale, a seguito della somministrazione di denosumab, circa lo 0,05% (2 su 4 050) delle pazienti ha manifestato diminuzioni dei livelli sierici di calcio (meno di 1,88 mmol/L). Diminuzioni dei livelli sierici di calcio (meno di 1,88 mmol/L) non sono stati invece osservati nei due studi clinici di fase III controllati verso placebo su pazienti trattati con terapia ormonale ablativa, nè nello studio clinico di fase III controllato verso placebo in uomini con osteoporosi.

Successivamente all'immissione in commercio, sono stati segnalati rari casi di ipocalcemia sintomatica severa, risultanti in ospedalizzazione, eventi pericolosi per la vita e casi fatali, principalmente in pazienti in trattamento con denosumab ad aumentato rischio di ipocalcemia che, nella maggior parte dei casi, si è manifestata nelle prime settimane dall'inizio della terapia. Esempi di manifestazioni cliniche di ipocalcemia sintomatica severa, hanno incluso intervallo QT prolungato, tetania, crisi epilettiche e alterazione dello stato mentale (vedere paragrafo 4.4). Negli studi clinici con denosumab, i sintomi di ipocalcemia hanno incluso parestesie o rigidità dei muscoli, contrazioni, spasmi e crampi muscolari.

#### *Infezioni cutanee*

In studi clinici di fase III controllati verso placebo, l'incidenza complessiva delle infezioni cutanee è risultata simile nei gruppi trattati con placebo e con denosumab: in donne con osteoporosi postmenopausale (placebo [1,2%, 50 su 4 041] vs. denosumab [1,5%, 59 su 4 050]); in uomini con osteoporosi (placebo [0,8%, 1 su 120] vs. denosumab [0%, 0 su 120]); in pazienti con cancro della mammella o della prostata trattati con terapia ormonale ablativa (placebo [1,7%, 14 su 845] vs. denosumab [1,4%, 12 su 860]). Le infezioni cutanee che hanno richiesto l'ospedalizzazione sono state segnalate nello 0,1% (3 su 4 041) delle donne con osteoporosi postmenopausale trattate con placebo, rispetto allo 0,4% (16 su 4 050) delle donne in trattamento con denosumab. Prevalentemente si è trattato di casi di cellulite. Negli studi condotti sui pazienti con cancro della mammella e della prostata, le infezioni cutanee segnalate come reazioni avverse gravi sono risultate simili nei gruppi trattati con placebo (0,6%, 5 su 845) e con denosumab (0,6%, 5 su 860).

#### *Osteonecrosi della mandibola/mascella*

Negli studi clinici sull'osteoporosi ed in pazienti con cancro della mammella o della prostata, sottoposti a terapia ormonale ablativa, su un totale di 23 148 pazienti inclusi, l'ONJ è stata segnalata raramente, in 16 pazienti (vedere paragrafo 4.4). Tredici di questi casi di ONJ si sono manifestati in donne con osteoporosi post-menopausale, in seguito al trattamento con denosumab fino a 10 anni, durante l'estensione dello studio di fase III. L'incidenza di ONJ è stata 0,04% a 3 anni, 0,06% a 5 anni e 0,44% a 10 anni di trattamento con denosumab. Il rischio di ONJ è aumentato con la durata dell'esposizione a denosumab.

Il rischio di ONJ è stato valutato anche in uno studio di coorte retrospettivo in 76 192 donne in post-menopausa che avevano appena cominciato il trattamento con denosumab. L'incidenza di ONJ è stata 0,32% (intervallo di confidenza [IC] al 95%: 0,26 - 0,39) nelle pazienti trattate con denosumab fino a 3 anni e 0,51% (IC 95%: 0,39 - 0,65) nelle pazienti trattate con denosumab fino a 5 anni di follow-up.

#### *Fratture atipiche del femore*

Nel programma di studio clinico sull'osteoporosi, nei pazienti trattati con denosumab, le fratture femorali atipiche sono state segnalate raramente (vedere paragrafo 4.4).

#### *Diverticolite*

In un singolo studio clinico, di fase III controllato verso placebo, su pazienti con cancro della prostata in terapia di deprivazione androgenica (ADT), è stata osservata una differenza nell'incidenza di diverticolite (1,2% denosumab, 0% placebo). L'incidenza di diverticolite è risultata comparabile tra i gruppi di trattamento, in donne con osteoporosi post-menopausale o in uomini con osteoporosi e in donne trattate con inibitori dell'aromatasi per cancro della mammella non metastatico.

#### *Reazioni di ipersensibilità al farmaco*

Successivamente all'immissione in commercio, in pazienti in trattamento con denosumab sono stati segnalati rari eventi di ipersensibilità al farmaco che includono eruzione cutanea, orticaria, tumefazione del viso, eritema e reazioni anafilattiche.

#### *Dolore muscoloscheletrico*

Il dolore muscoloscheletrico, inclusi casi severi, è stato segnalato nei pazienti trattati con denosumab successivamente all'immissione in commercio. Negli studi clinici, il dolore muscoloscheletrico è stato



molto comune in entrambi i gruppi trattati con denosumab e placebo. Il dolore muscoloscheletrico che, negli studi, ha portato alla sospensione del trattamento, è stato non comune.

#### *Eruzioni lichenoidi da farmaci*

Successivamente alla immissione in commercio, in alcuni pazienti sono state osservate eruzioni lichenoidi da farmaci (per esempio, reazioni simil-lichen planus).

#### Altre popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

Rolcyca non deve essere usato nei pazienti pediatrici (età < 18). È stata osservata ipercalcemia grave (vedere paragrafo 5.1). Alcuni casi in studi clinici hanno presentato complicazioni dovute a lesione renale acuta.

##### *Compromissione renale*

Nel corso degli studi clinici, i pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 mL/min) o sottoposti a dialisi, hanno mostrato un maggior rischio di sviluppare ipocalcemia in assenza di integrazione di calcio. Nei pazienti con compromissione renale severa o sottoposti a dialisi, è importante un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D (vedere paragrafo 4.4).

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Negli studi clinici, non sono stati segnalati casi di sovradosaggio. Nel corso degli studi clinici, denosumab è stato somministrato a dosi fino a 180 mg ogni 4 settimane (dosi cumulative fino a 1 080 mg nell'arco di 6 mesi) e non sono state osservate ulteriori reazioni avverse.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa – Altri farmaci che agiscono su struttura e mineralizzazione ossee, codice ATC: M05BX04

Rolcyca è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

#### Meccanismo d'azione

Denosumab è un anticorpo monoclonale umano (IgG2) diretto contro il RANKL, al quale si lega con elevata affinità e specificità, prevenendo l'attivazione del suo recettore RANK, presente sulla superficie degli osteoclasti e dei loro precursori. Il blocco dell'interazione RANKL/RANK inibisce formazione, funzione e sopravvivenza degli osteoclasti, riducendo in tal modo il riassorbimento osseo, sia a livello corticale che trabecolare.

#### Effetti farmacodinamici

Il trattamento con denosumab riduce rapidamente il ricambio (*turnover*) osseo, raggiungendo il nadir per il marcatore sierico di riassorbimento osseo telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTX) (riduzione dell'85%) in 3 giorni. La riduzione del CTX si è mantenuta per tutto l'intervallo di dosi. Al

termine di ogni intervallo di dosi, le riduzioni del CTX risultavano parzialmente attenuate da una riduzione massima  $\geq 87\%$  a circa  $\geq 45\%$  (intervallo 45-80%), riflettendo la reversibilità degli effetti di denosumab sul rimodellamento osseo una volta che i livelli sierici diminuiscono. Tali effetti si sono mantenuti continuando il trattamento. I marcatori di ricambio (*turnover*) osseo raggiungevano in genere i livelli pre-trattamento entro 9 mesi dall'ultima somministrazione. Alla ripresa del trattamento, le riduzioni del CTX indotte da denosumab erano simili a quelle osservate in pazienti che non avevano ricevuto trattamento (*naïve*) che iniziavano il trattamento con denosumab.

### Immunogenicità

Durante il trattamento con denosumab possono svilupparsi anticorpi diretti contro denosumab. Non è stata osservata alcuna correlazione apparente tra lo sviluppo di anticorpi e la farmacocinetica, la risposta clinica o gli eventi avversi.

### Efficacia e sicurezza clinica in donne con osteoporosi post-menopausale

L'efficacia e la sicurezza di denosumab somministrato una volta ogni 6 mesi per 3 anni, sono state valutate in donne in post-menopausa (7 808 donne di età compresa tra i 60 e i 91 anni, delle quali il 23,6% aveva prevalenti fratture vertebrali) con valori basali di BMD (densità minerale ossea) espressi in T-score a livello della colonna lombare o del totale dell'anca compresi tra -2,5 e -4,0 e con una probabilità assoluta media di frattura a 10 anni del 18,60% (decili: 7,9–32,4%), per fratture osteoporotiche maggiori e del 7,22% (decili: 1,4–14,9%) per fratture dell'anca. Dallo studio sono state escluse le donne affette da altre patologie o in trattamento con terapie in grado di influenzare il metabolismo osseo. Le pazienti hanno ricevuto una supplementazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e di vitamina D (almeno 400 UI).

#### *Effetti sulle fratture della colonna vertebrale*

Denosumab ha ridotto in modo significativo il rischio di nuove fratture della colonna vertebrale a 1, 2 e 3 anni ( $p < 0,0001$ ) (vedere Tabella 2).

**Tabella 2: Effetti di denosumab sul rischio di nuove fratture della colonna vertebrale**

|          | Percentuale di donne con frattura (%) |                        | Riduzione del rischio assoluto (%)<br>(IC al 95%) | Riduzione del rischio relativo (%)<br>(IC al 95%) |
|----------|---------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|          | Placebo<br>n = 3 906                  | Denosumab<br>n = 3 902 |                                                   |                                                   |
| 0-1 anno | 2,2                                   | 0,9                    | 1,4 (0,8 - 1,9)                                   | 61 (42 - 74)**                                    |
| 0-2 anni | 5,0                                   | 1,4                    | 3,5 (2,7 - 4,3)                                   | 71 (61 - 79)**                                    |
| 0-3 anni | 7,2                                   | 2,3                    | 4,8 (3,9 - 5,8)                                   | 68 (59 - 74)*                                     |

\*  $p < 0,0001$ , \*\*  $p < 0,0001$  – analisi esplorativa

#### *Effetto sulle fratture dell'anca*

Denosumab ha dimostrato una riduzione relativa del 40% (riduzione del rischio assoluto dello 0,5%) del rischio di frattura dell'anca a 3 anni ( $p < 0,05$ ). L'incidenza di frattura dell'anca a 3 anni è stata pari all'1,2% nel gruppo placebo e allo 0,7% nel gruppo trattato con denosumab.

In un'analisi a posteriori (*post-hoc*), in donne di età superiore a 75 anni, è stato osservato per denosumab una riduzione del rischio relativo del 62% (riduzione del rischio assoluto dell'1,4%,  $p < 0,01$ ).

#### *Effetto su tutte le fratture cliniche*

Denosumab ha ridotto significativamente tutti i tipi/gruppi di fratture (vedere Tabella 3).

**Tabella 3: Effetto di denosumab sul rischio di fratture cliniche a 3 anni**

|                                                             | Percentuale di donne con frattura (%) <sup>+</sup> |                        | Riduzione del rischio assoluto (%)<br>(IC al 95%) | Riduzione del rischio relativo (%)<br>(IC al 95%) |
|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
|                                                             | Placebo<br>n = 3 906                               | Denosumab<br>n = 3 902 |                                                   |                                                   |
| Qualunque frattura clinica <sup>1</sup>                     | 10,2                                               | 7,2                    | 2,9 (1,6 - 4,2)                                   | 30 (19 - 41)***                                   |
| Frattura della colonna vertebrale clinica                   | 2,6                                                | 0,8                    | 1,8 (1,2 - 2,4)                                   | 69 (53 - 80)***                                   |
| Frattura non della colonna vertebrale <sup>2</sup>          | 8,0                                                | 6,5                    | 1,5 (0,3 - 2,7)                                   | 20 (5 - 33)**                                     |
| Frattura maggiore <sup>3</sup> non della colonna vertebrale | 6,4                                                | 5,2                    | 1,2 (0,1 - 2,2)                                   | 20 (3 - 34)*                                      |
| Frattura osteoporotica maggiore <sup>4</sup>                | 8,0                                                | 5,3                    | 2,7 (1,6 - 3,9)                                   | 35 (22 - 45)***                                   |

\*  $p \leq 0,05$ , \*\*  $p = 0,0106$  (obiettivo/endpoint secondario dopo correzione per molteplicità),

\*\*\*  $p \leq 0,0001$

<sup>+</sup> Incidenza di eventi basata sulle stime di Kaplan-Meier a 3 anni.

<sup>1</sup> Incluse fratture cliniche della colonna vertebrale e non vertebrali.

<sup>2</sup> Escluse quelle a carico di vertebre, cranio, volto, mandibola, metacarpo e falangi delle dita di mani e piedi.

<sup>3</sup> Incluse pelvi, femore distale, tibia prossimale, coste, omero prossimale, avambraccio e anca.

<sup>4</sup> Incluse fratture cliniche di colonna vertebrale, anca, avambraccio e omero, sulla base della definizione dell'OMS.

In donne con valori basali di BMD, espressi in T-score del collo femorale,  $\leq -2,5$ , denosumab ha ridotto il rischio di fratture non vertebrali (riduzione del rischio relativo del 35%, riduzione del rischio assoluto del 4,1%,  $p < 0,001$ , analisi esplorativa).

La riduzione dell'incidenza di nuove fratture della colonna vertebrale, fratture dell'anca e fratture non vertebrali, da parte di denosumab, nell'arco di 3 anni è rimasta costante, indipendentemente dal rischio basale di frattura a 10 anni.

#### *Effetti sulla densità minerale ossea*

Denosumab ha aumentato significativamente la BMD in tutti i siti scheletrici misurati, a 1, 2 e 3 anni, rispetto al trattamento con placebo. Nell'arco di 3 anni, denosumab ha aumentato la BMD del 9,2% a livello della colonna lombare, del 6,0% a livello dell'anca totale, del 4,8% a livello del collo femorale, del 7,9% a livello del trocantere dell'anca, del 3,5% a livello del terzo distale del radio e del 4,1% a livello di tutto il corpo (*total body*) (tutti  $p < 0,0001$ ).

In studi clinici che hanno valutato gli effetti dell'interruzione di denosumab, la BMD ritornava approssimativamente ai livelli pre-trattamento entro 18 mesi dall'ultima somministrazione e rimaneva superiore al placebo. Questi dati indicano che il trattamento continuativo con denosumab è necessario per mantenere l'effetto della terapia. La ripresa della terapia con denosumab portava a incrementi della BMD simili a quelli registrati quando denosumab veniva somministrato per la prima volta.

#### *Studio di estensione in aperto per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*

Un totale di 4 550 donne (2 343 denosumab e 2 207 placebo), che non hanno omesso più di una somministrazione del farmaco nello studio più rilevante (*pivotal*) sopra descritto e che hanno completato la visita al 36° mese dello studio, hanno fornito il consenso per essere arruolate in uno studio di estensione multinazionale, multicentrico, in aperto, a singolo braccio della durata di 7 anni, per valutare la sicurezza e l'efficacia di denosumab nel lungo termine. Nello studio di estensione, tutte le donne hanno ricevuto denosumab alla dose di 60 mg ogni 6 mesi, così come hanno ricevuto quotidianamente calcio (almeno 1 g) e vitamina D (almeno 400 UI). Un totale di 2 626 soggetti (58% delle donne incluse nello studio di estensione, corrispondenti al 34% delle donne incluse nello studio più rilevante (*pivotal*)) hanno completato lo studio di estensione.

Nelle pazienti trattate con denosumab fino a 10 anni, rispetto al basale dello studio principale (*pivotal*), la BMD è aumentata del 21,7% a livello della colonna lombare, del 9,2% a livello dell'anca totale, del 9,0% a livello del collo femorale, del 13,0% a livello del trocantere e del 2,8% a livello del

terzo distale del radio. Alla fine dello studio, nei pazienti trattati per 10 anni, il T-score medio della BMD a livello della colonna lombare è stato di -1,3.

L'incidenza di fratture è stata valutata come obiettivo (*endpoint*) di sicurezza, ma l'efficacia nella prevenzione delle fratture non può essere stimata a causa dell'alto numero di interruzioni e del disegno in aperto. In pazienti che sono rimasti in trattamento con denosumab per 10 anni (n = 1 278), l'incidenza cumulativa di nuove fratture della colonna vertebrale e non vertebrale è stata approssimativamente del 6,8% e 13,1% rispettivamente, in pazienti che, per qualsiasi motivo non hanno completato lo studio, hanno avuto tassi più elevati di fratture in corso di trattamento.

Durante lo studio di estensione, si sono manifestati tredici casi accertati di osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) e due casi accertati di fratture atipiche del femore.

#### Efficacia e sicurezza clinica in uomini con osteoporosi

L'efficacia e la sicurezza di denosumab, somministrato una volta ogni 6 mesi per 1 anno, sono state valutate in 242 uomini, di età compresa tra i 31 e gli 84 anni. I soggetti con una velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, erano stati esclusi dallo studio. Tutti gli uomini hanno ricevuto una integrazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e vitamina D (almeno 800 UI).

La variabile primaria di efficacia è stata la variazione percentuale della BMD a livello della colonna lombare; l'efficacia anti-fratturativa non è stata valutata. In tutti i siti scheletrici misurati, a 12 mesi, denosumab ha aumentato significativamente la BMD, rispetto al placebo: 4,8% a livello della colonna lombare, 2,0% a livello dell'anca totale, 2,2% a livello del collo femorale, 2,3% a livello del trocantere dell'anca e 0,9% a livello del terzo distale del radio (tutti  $p < 0,05$ ). Denosumab, a distanza di 1 anno, ha aumentato la BMD a livello della colonna lombare, nel 94,7% degli uomini, rispetto al basale. A 6 mesi, sono stati osservati aumenti significativi nella BMD a livello della colonna lombare, dell'anca totale, del collo femorale e del trocantere dell'anca ( $p < 0,0001$ ).

#### Istologia ossea in donne con osteoporosi post-menopausale e in uomini con osteoporosi

L'istologia ossea è stata valutata dopo 1-3 anni di trattamento con denosumab, in 62 donne con osteoporosi post-menopausale o con una ridotta massa ossea che non avevano ricevuto terapie per l'osteoporosi (*naïve*) o che erano state precedentemente trattate con alendronato. Cinquantanove donne hanno partecipato al sotto-studio sulle biopsie ossee al 24° mese (n = 41) e/o al 84° mese (n = 22) dello studio di estensione in donne con osteoporosi post-menopausale. L'istologia ossea è stata anche valutata in 17 uomini con osteoporosi dopo 1 anno di trattamento con denosumab. I risultati delle biopsie ossee hanno mostrato ossa di normale architettura e qualità senza alcuna evidenza di difetti di mineralizzazione, osso non lamellare o fibrosi midollare. Nello studio di estensione in donne con osteoporosi postmenopausale, i risultati dell'istomorfometria hanno mostrato che gli effetti antirassorbitivi di denosumab, misurati come tassi di frequenza di attivazione e di formazione dell'osso, si sono mantenuti nel tempo.

#### Efficacia e sicurezza clinica in pazienti con perdita ossea associata a terapia di deprivazione androgenica

Efficacia e sicurezza di denosumab somministrato, una volta ogni 6 mesi per 3 anni, sono state valutate in uomini con cancro della prostata non metastatico, confermato istologicamente, in trattamento con ADT (1 468 uomini di età compresa tra i 48 e i 97 anni), con aumentato rischio di frattura (definito come età > 70 anni o < 70 anni con valori di BMD espressi in T-score a livello della colonna lombare, dell'anca totale o del collo femorale < -1,0 o storia di una pregressa frattura osteoporotica). Tutti i soggetti ricevevano una integrazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e vitamina D (almeno 400 UI).

Rispetto al trattamento con placebo, in tutti i siti scheletrici misurati a 3 anni, denosumab ha aumentato significativamente la BMD del 7,9% a livello della colonna lombare, del 5,7% a livello

dell'anca totale, del 4,9% a livello del collo femorale, del 6,9% a livello del trocantere dell'anca, del 6,9% a livello del terzo distale del radio e del 4,7% a livello di tutto il corpo (*total body*) (tutti  $p < 0,0001$ ). In un'analisi esplorativa pianificata prospetticamente, 1 mese dopo la prima somministrazione, sono stati osservati incrementi significativi della BMD a livello della colonna lombare, dell'anca totale, del collo femorale e del trocantere dell'anca.

Denosumab ha dimostrato una significativa riduzione del rischio relativo di nuove fratture della colonna vertebrale: a 1 anno, 85% (riduzione del rischio assoluto dell'1,6%), a 2 anni, 69% (riduzione del rischio assoluto del 2,2%) e, a 3 anni, 62% (riduzione del rischio assoluto del 2,4%) (tutti  $p < 0,01$ ).

#### Efficacia e sicurezza clinica in pazienti con perdita ossea associata alla terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi

L'efficacia e la sicurezza di denosumab somministrato una volta ogni 6 mesi per 2 anni sono state studiate in donne con cancro della mammella non metastatico (252 donne di età compresa tra 35 e 84 anni), con valori di BMD basali espressi in T-score compresi tra -1,0 e -2,5 a livello della colonna lombare, dell'anca totale o del collo femorale. Tutte le donne ricevevano una integrazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e vitamina D (almeno 400 UI).

La variabile primaria di efficacia era la variazione percentuale della BMD della colonna lombare, mentre l'efficacia sulle fratture non è stata valutata. Rispetto al trattamento con placebo, a 2 anni, denosumab ha aumentato significativamente la BMD in tutti i siti scheletrici misurati: del 7,6% a livello della colonna lombare, del 4,7% a livello dell'anca totale, del 3,6% a livello del collo femorale, del 5,9% a livello del trocantere dell'anca, del 6,1% a livello del terzo distale del radio e del 4,2% a livello di tutto il corpo (*total body*) (tutti  $p < 0,0001$ ).

#### Trattamento della perdita ossea associata a terapia sistemica con glucocorticoidi.

L'efficacia e la sicurezza di denosumab sono state studiate in 795 pazienti (70% donne e 30% uomini), di età compresa tra 20 e 94 anni, trattati con  $\geq 7,5$  mg al giorno di prednisone per via orale (o equivalente).

Sono state studiate due sottopopolazioni: in trattamento continuativo con glucocorticoidi ( $\geq 7,5$  mg al giorno di prednisone o suo equivalente per  $\geq 3$  mesi, prima dell'arruolamento nello studio;  $n = 505$ ) e da poco in terapia con glucocorticoidi ( $\geq 7,5$  mg al giorno di prednisone o suo equivalente per  $< 3$ , mesi prima dell'arruolamento nello studio;  $n = 290$ ). I pazienti sono stati randomizzati (1:1) per ricevere, per 2 anni, denosumab 60 mg, per via sottocutanea, ogni 6 mesi o risedronato per via orale 5 mg, una volta al giorno (controllo attivo). I pazienti hanno ricevuto una integrazione quotidiana di calcio (almeno 1 000 mg) e di vitamina D (almeno 800 UI).

#### *Effetto sulla densità minerale ossea (BMD)*

Nella sottopopolazione in trattamento continuativo con glucocorticoidi, denosumab ha mostrato di indurre un maggior aumento della BMD a livello della colonna lombare, rispetto a risedronato a 1 anno (denosumab 3,6%, risedronato 2,0%;  $p < 0,001$ ) e a 2 anni (denosumab 4,5%, risedronato 2,2%;  $p < 0,001$ ). Nella sottopopolazione da poco in terapia con glucocorticoidi, denosumab ha dimostrato un maggior aumento della BMD a livello della colonna lombare rispetto a risedronato a 1 anno (denosumab 3,1%, risedronato 0,8%;  $p < 0,001$ ) e a 2 anni (denosumab 4,6%, risedronato 1,5%;  $p < 0,001$ ).

Inoltre, denosumab ha mostrato un aumento percentuale medio significativamente maggiore della BMD dal valore basale, a livello dell'anca totale, del collo femorale e del trocantere dell'anca, rispetto a risedronato.

La potenza dello studio non consentiva di individuare una differenza nelle fratture. A 1 anno, l'incidenza per paziente di una nuova frattura della colonna vertebrale, dimostrata radiograficamente, era del 2,7% (denosumab), rispetto al 3,2% (risedronato). L'incidenza per paziente di una frattura non

vertebrale era del 4,3% (denosumab), rispetto al 2,5% (risedronato). A 2 anni, i numeri corrispondenti erano 4,1%, rispetto a 5,8%, per le nuove fratture della colonna vertebrale dimostrate radiograficamente e 5,3%, rispetto a 3,8%, per le fratture non vertebrali. La maggior parte delle fratture si è manifestata nella sottopopolazione GC-C.

### Popolazione pediatrica

Uno studio di fase III, a braccio singolo, è stato condotto con lo scopo di valutare l'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica in bambini con osteogenesi imperfetta, di età compresa tra 2 e 17 anni, di cui il 52,3% era di sesso maschile e l'88,2% era caucasico. Un totale di 153 soggetti ha ricevuto inizialmente denosumab 1 mg/kg per via sottocutanea (s.c.), fino a un massimo di 60 mg, ogni 6 mesi per 36 mesi. Sessanta soggetti sono passati alla somministrazione ogni 3 mesi.

Al 12° mese della somministrazione ogni 3 mesi, la variazione media (errore standard, ES), dal valore basale, dei minimi quadrati (LS) del punteggio BMD-z (*BMD-z score*) della colonna lombare, è stata di 1,01 (0,12).

Gli eventi avversi più comuni segnalati durante la somministrazione ogni 6 mesi sono stati artralgia (45,8%), dolore a un arto (37,9%), dolore dorsale (32,7%) e ipercalcinuria (32,0%). È stata segnalata ipercalcemia durante la somministrazione ogni 6 mesi (19%) e ogni 3 mesi (36,7%). Eventi avversi severi di ipercalcemia (13,3%) sono stati osservati durante la somministrazione ogni 3 mesi.

In uno studio di estensione (N = 75), durante la somministrazione ogni 3 mesi, sono stati osservati eventi avversi severi di ipercalcemia (18,5%).

Gli studi sono stati interrotti anticipatamente a causa dell'insorgenza di eventi rischiosi per la vita e di ospedalizzazioni dovute all'ipercalcemia (vedere paragrafo 4.2).

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, a gruppi paralleli condotto su 24 pazienti pediatrici con osteoporosi indotta da glucocorticoidi di età compresa tra 5 e 17 anni, volto a valutare la variazione rispetto al basale dello Z-score della BMD a livello della colonna lombare, la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite, pertanto, denosumab non deve essere usato per questa indicazione.

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con il medicinale di riferimento contenente denosumab in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ablativa con ormone sessuale, e nei sottogruppi della popolazione pediatrica di età inferiore a 2 anni per il trattamento dell'osteoporosi (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

In seguito alla somministrazione sottocutanea di una dose pari a 1,0 mg/kg, equivalente all'incirca alla dose approvata di 60 mg, l'esposizione basata sull'AUC (area sotto la curva) è stata pari al 78% rispetto alla somministrazione per via endovenosa della stessa dose. Per una dose sottocutanea di 60 mg, la massima concentrazione sierica ( $C_{max}$ ) di denosumab, pari a 6 mcg/mL (intervallo 1-17 mcg/mL), si raggiungeva in 10 giorni (intervallo 2-28 giorni).

### Biotrasformazione

Denosumab è composto unicamente da aminoacidi e carboidrati come le immunoglobuline native ed è improbabile che venga eliminato attraverso il metabolismo epatico. È prevedibile che il metabolismo e l'eliminazione del farmaco seguano le vie della *clearance* delle immunoglobuline, che conducono alla degradazione in piccoli peptidi e in singoli aminoacidi.

## Eliminazione

Dopo aver raggiunto la  $C_{max}$ , i livelli sierici diminuivano con un'emivita di 26 giorni (intervallo 6-52 giorni), in un periodo di 3 mesi (intervallo 1,5-4,5 mesi). 6 mesi dopo la somministrazione della dose, il 53% dei pazienti non presentava quantità misurabili di denosumab rilevabili.

Non è stato osservato alcun accumulo o cambiamento nella farmacocinetica di denosumab nel tempo, dopo dosaggio multiplo sottocutaneo di 60 mg, una volta ogni 6 mesi. La farmacocinetica di denosumab non veniva influenzata dalla formazione di anticorpi leganti deosumab ed era simile negli uomini e nelle donne.

Età (28-87 anni), etnia e stato della malattia (ridotta massa ossea od osteoporosi; cancro della prostata o della mammella) non sembrano avere effetti significativi sulla farmacocinetica di denosumab.

Sulla base dell'AUC e della  $C_{max}$ , si è osservata una tendenza tra peso corporeo più elevato e minore esposizione al medicinale. Tuttavia, tale tendenza non è stata considerata clinicamente rilevante, in quanto gli effetti farmacodinamici basati sui marcatori del ricambio (*turnover markers*) osseo e sugli incrementi della BMD, sono stati costanti in un ampio intervallo di pesi corporei.

## Linearità/Non linearità

In studi a dosaggio variabile (*dose-ranging*), denosumab presentava una farmacocinetica non lineare, dose-dipendente, con una *clearance* più bassa a dosi o concentrazioni più elevate, ma con incrementi dell'esposizione approssimativamente proporzionali alle dosi, per dosaggi uguali o superiori a 60 mg.

## Compromissione renale

In uno studio su 55 pazienti con vari gradi di funzionalità renale, inclusi pazienti in dialisi, il grado di compromissione renale non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di denosumab.

## Compromissione epatica

Non è stato eseguito nessuno studio specifico sui pazienti con compromissione epatica. In generale, gli anticorpi monoclonali non vengono eliminati attraverso metabolismo epatico. È prevedibile che la farmacocinetica di denosumab non sia influenzata dalla compromissione epatica.

## Popolazione pediatrica

Rolcy non deve essere usato nelle popolazioni pediatriche (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

In uno studio di fase III su pazienti pediatriche con osteogenesi imperfetta (N = 153), in tutti i gruppi di età, le concentrazioni sieriche massime di denosumab sono state osservate il 10° giorno. Per la somministrazione ogni 3 mesi e ogni 6 mesi, le concentrazioni sieriche medie di denosumab sono risultate più elevate per i bambini di età compresa tra 11 e 17 anni, mentre i bambini di età compresa tra 2 e 6 anni hanno presentato le concentrazioni medie più basse.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In studi di tossicità con dosi singole e ripetute, condotti in scimmie cinomolgo (*cynomolgus*), dosaggi di denosumab che hanno provocato una esposizione sistemica fino a 100-150 volte superiore rispetto alla dose umana raccomandata, non hanno avuto alcun impatto su fisiologia cardiovascolare, fertilità maschile o femminile o prodotto tossicità d'organo specifica.

Non sono stati effettuati test standard per indagare la potenziale genotossicità di denosumab, in quanto tali test non sono rilevanti per questa molecola. Tuttavia, date le sue caratteristiche, è improbabile che denosumab abbia un potenziale genotossico.

In studi a lungo termine sugli animali, la potenziale carcinogenicità di denosumab non è stata valutata.

In studi preclinici condotti su topi *knockout* che non esprimevano RANK o RANKL, è stata osservata una compromissione della formazione dei linfonodi fetali. In topi *knockout* che non esprimevano RANK o RANKL è stata anche osservata assenza della lattazione dovuta all'inibizione della maturazione della ghiandola mammaria (sviluppo delle strutture lobulo-alveolari della ghiandola durante la gravidanza).

In uno studio condotto su scimmie cinomolgo (*cynomolgus*) trattate, durante il periodo equivalente al primo trimestre di gravidanza, con dosaggi di denosumab che provocavano una esposizione sistemica, in termini di AUC, fino a 99 volte superiore alla dose utilizzata nell'uomo (60 mg ogni 6 mesi), non sono stati osservati danni alla madre o al feto. In questo studio non sono stati esaminati i linfonodi fetali.

In un altro studio condotto su scimmie cinomolgo (*cynomolgus*) trattate, durante la gravidanza, con dosaggi di denosumab che provocavano una esposizione sistemica, in termini di AUC, 119 volte superiore alla dose utilizzata nell'uomo (60 mg ogni 6 mesi), si è osservato un aumento di parti di feti morti e di mortalità postnatale; una crescita ossea anormale con ridotta resistenza dell'osso, ridotta ematopoiesi e malallineamento dentale; assenza di linfonodi periferici e ridotta crescita neonatale. Non è stato stabilito un livello al quale non si osservano effetti dannosi sulla riproduzione. Sei mesi dopo la nascita le anomalie ossee osservate sono regredite e non ci sono stati effetti sull'eruzione dentale. Tuttavia gli effetti sui linfonodi e sul malallineamento dentale persistevano e, in un animale, è stata osservata una mineralizzazione in diversi tessuti, di entità da lieve a moderata (di incerta correlazione con il trattamento). Prima del travaglio, non c'è stata evidenza di danni alla madre; durante il travaglio sono stati riportati raramente eventi avversi a carico della madre. Lo sviluppo della ghiandola mammaria materna è stato normale.

In studi preclinici sulla qualità ossea, condotti in scimmie trattate a lungo termine con denosumab, la riduzione del ricambio (*turnover*) osseo si è accompagnata ad un miglioramento della resistenza ossea e ad una normale istologia. Nelle scimmie ovariectomizzate trattate con denosumab, i livelli di calcio erano transitoriamente diminuiti, mentre quelli dell'ormone paratiroideo temporaneamente aumentati.

In topi maschi, geneticamente modificati per esprimere RANKL umano (topi *knockin*), sottoposti a frattura transcorticale, denosumab ritardava la rimozione della cartilagine e il rimodellamento del callo osseo, rispetto al gruppo di controllo, ma la resistenza biomeccanica non veniva negativamente influenzata.

I topi *knockout* (vedere paragrafo 4.6) che non esprimevano RANK o RANKL mostravano un calo ponderale, una crescita ossea ridotta e una mancata eruzione dentale. In ratti neonati, l'inibizione del RANKL (bersaglio della terapia con denosumab), con elevate dosi di osteoprotegerina legata a Fc (OPG-Fc), è stata associata a inibizione della crescita ossea e dell'eruzione dentale. In questo modello, queste modificazioni erano parzialmente reversibili con la sospensione della somministrazione dell'inibitore del RANKL. Primati in fase adolescenziale, trattati con dosi di denosumab 27 e 150 volte (dosi da 10 e 50 mg/kg) superiori alle dosi utilizzate in clinica, presentavano anomalie delle piastre di crescita. Pertanto, nei bambini con piastre di crescita aperte, il trattamento con denosumab potrebbe compromettere la crescita ossea e inibire l'eruzione dentale.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Acido acetico glaciale\*

Sorbitolo (E 420)

Polisorbato 20

Sodio idrossido (per la regolazione del pH)\*



Acido cloridrico (per la regolazione del pH)

Acqua per preparazioni iniettabili

\* Il tampone acetato si ottiene miscelando acido acetico e sodio idrossido

## **6.2 Incompatibilità**

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Una volta tolto dal frigorifero, Rolcya può essere conservato a temperatura ambiente (fino a 25 °C) fino a 30 giorni, nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Deve essere utilizzato entro questo periodo di 30 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Una soluzione da 1 mL, in una siringa preriempita monouso, di vetro di tipo I, con un ago calibro 29 in acciaio inossidabile, con protezione di sicurezza, cappuccio dell'ago in gomma (elastomero termoplastico), tappo dello stantuffo in gomma (gomma bromobutilica) e asta dello stantuffo in plastica.

Confezione da una siringa preriempita con protezione di sicurezza.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

- Prima della somministrazione, la soluzione deve essere ispezionata. Non iniettare la soluzione se appare torbida o contiene particelle visibili.
- Non agitare.
- Per evitare reazioni in sede di iniezione, prima dell'iniezione, lasciare che la siringa preriempita raggiunga la temperatura ambiente (fino a 25 °C) e iniettare lentamente.
- Iniettare l'intero contenuto della siringa preriempita.

Le istruzioni dettagliate per l'uso sono riportate nel foglio illustrativo, paragrafo 7, "Istruzioni per l'uso".

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/25/1958/001

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 luglio 2025

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A.    PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
      PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C.    ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE  
      ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D.    CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
      SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Kolodvorska cesta 27  
1234 Menges  
Slovenia

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantirà che sia implementata una scheda promemoria per il paziente riguardo l'osteonecrosi della mandibola/mascella.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE DELLA SIRINGA PRERIEMPITA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rolcya 60 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita  
denosumab

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni siringa preriempita da 1 mL contiene 60 mg di denosumab (60 mg/mL).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Eccipienti: acido acetico glaciale, , sorbitolo (E 420), acido cloridrico, sodio idrossido, polisorbato 20, acqua per preparazioni iniettabili.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

**soluzione iniettabile**

1 siringa preriempita con protezione di sicurezza.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Non agitare.

Non usare se i sigilli di sicurezza sono rotti.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/25/1958/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Rolcya

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con l'identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**TESTO SUL BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Rolcya 60 mg iniettabile  
denosumab

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**3. DATA DI SCADENZA**

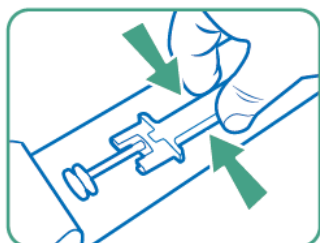
EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

s.c.



**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DELLA SIRINGA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Rolcya 60 mg iniettabile  
denosumab  
s.c.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

|                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------|
| <b>TESTO DA APPORRE SULLA CARTA CALENDARIO (inclusa nella confezione)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------|

Rolcya 60 mg iniettabile  
denosumab

s.c.

Prossima iniezione fra 6 mesi:

Usare Rolcya per tutto il periodo prescritto dal medico.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per il paziente**

### **Rolcya 60 mg soluzione iniettabile in siringa preriempita** denosumab

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe avere bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Il medico le darà una scheda promemoria paziente che contiene importanti informazioni di sicurezza che è necessario conoscere prima e durante il trattamento con Rolcya.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Rolcya e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Rolcya
3. Come usare Rolcya
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Rolcya
6. Contenuto della confezione e altre informazioni
7. Istruzioni per l'uso

#### **1. Cos'è Rolcya e a cosa serve**

##### **Cos'è Rolcya e come agisce**

Rolcya contiene denosumab, una proteina (anticorpo monoclonale) che interferisce con l'azione di un'altra proteina, per il trattamento della perdita ossea e dell'osteoporosi. Il trattamento con Rolcya rende le ossa più resistenti e meno soggette a fratture.

L'osso è un tessuto vivo in continuo rinnovamento. Gli estrogeni contribuiscono a mantenere le ossa sane. Dopo la menopausa, la riduzione dei livelli di estrogeni può rendere le ossa sottili e fragili, il che può portare allo sviluppo di una condizione chiamata osteoporosi. L'osteoporosi si può anche manifestare negli uomini per svariate cause tra le quali l'invecchiamento e/o un basso livello dell'ormone maschile, il testosterone. Si può anche manifestare in pazienti che ricevono glucocorticoidi. Molti pazienti affetti da osteoporosi non presentano sintomi, ma sono comunque a rischio di fratture ossee, specialmente a carico della colonna vertebrale, dell'anca e dei polsi.

Anche interventi chirurgici o farmaci che fanno cessare la produzione di estrogeni o testosterone, utilizzati per il trattamento dei pazienti con cancro della mammella o della prostata, possono provocare perdita ossea. Le ossa diventano così più fragili e si fratturano più facilmente.

## **A cosa serve Rolcya**

Rolcya viene utilizzato per il trattamento di:

- osteoporosi nelle donne dopo la menopausa (osteoporosi post-menopausale) e negli uomini che hanno un aumentato rischio di fratture (ossa rotte), per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca.
- perdita ossea negli uomini con cancro della prostata, derivante da una riduzione dei livelli ormonali (testosterone) dovuta a chirurgia o terapia farmacologica .
- perdita ossea in pazienti ad aumentato rischio di frattura, dovuta al trattamento a lungo termine con glucocorticoidi.

## **2. Cosa deve sapere prima di usare Rolcya**

### **Non usi Rolcya**

- se ha bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia).
- se è allergico a denosumab o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Rolcya.

Durante il trattamento con Rolcya lei potrebbe sviluppare un'infezione cutanea con sintomi come gonfiore, arrossamento della cute, più comunemente nella parte inferiore della gamba, con sensazione di calore e di dolore (cellulite) e con possibile sintomatologia febbrile. Informi il medico immediatamente se lei manifesta uno qualunque di questi sintomi.

Durante il trattamento con Rolcya deve assumere anche integratori di calcio e vitamina D. Il medico ne discuterà con lei.

Durante il trattamento con Rolcya lei potrebbe avere bassi livelli di calcio nel sangue. Informi immediatamente il medico se nota uno qualunque dei seguenti sintomi: spasmi, contratture o crampi ai muscoli, e/o intorpidimento o formicolio alle dita, alle dita dei piedi o attorno alla bocca, e/o crisi epilettiche, confusione o perdita di coscienza.

In rari casi sono stati riportati bassi livelli di calcio nel sangue di grado severo che hanno portato all'ospedalizzazione e anche a reazioni pericolose per la vita. Prima di ogni dose e nei pazienti predisposti a sviluppare ipocalcemia entro due settimane dalla dose iniziale, i livelli di calcio nel sangue saranno pertanto controllati (mediante esame del sangue).

Informi il medico se soffre o ha mai sofferto di gravi problemi renali, insufficienza renale o se è stato sottoposto a dialisi o sta assumendo medicinali chiamati glucocorticoidi (quali prednisolone o desametasone), che potrebbero aumentarle il rischio di avere bassi livelli di calcio nel sangue, se non assume integratori di calcio.

### **Problemi a bocca, denti o alla mandibola/mascella**

In pazienti ricevanti denosumab per l'osteoporosi, è stato segnalato, raramente (può manifestarsi fino ad 1 soggetto su 1 000) un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella),. Il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella aumenta nei pazienti trattati per un lungo periodo (può manifestarsi fino ad 1 soggetto su 200, se trattato per 10 anni). L'osteonecrosi della mandibola/mascella può manifestarsi anche dopo l'interruzione del trattamento. È importante cercare di prevenire lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella ,in quanto è una condizione dolorosa che può essere difficile da trattare. Al fine di ridurre il rischio di sviluppare osteonecrosi della mandibola/mascella, prenda le seguenti precauzioni:

Prima di ricevere il trattamento, informi il medico o l'infermiere (operatore sanitario) se lei:

- ha qualsiasi problema alla bocca o ai denti, come una scarsa igiene dentale, malattia alle gengive, o ha in previsione una estrazione di dente;
- non si sottopone regolarmente a cure odontoiatriche o non ha effettuato un controllo odontoiatrico per lungo periodo;
- è un fumatore (in quanto ciò può aumentare il rischio di disturbi dentali);
- è stato trattato in precedenza con un bisfosfonato (usato per trattare o prevenire malattie ossee);
- sta assumendo medicinali chiamati corticosteroidi (come il prednisolone o il desametasone);
- ha un cancro.

Il medico può chiederle di effettuare una visita odontoiatrica (dal dentista), prima di iniziare il trattamento con Rolcyra.

Durante il trattamento è necessario mantenere una buona igiene orale e sottoporsi a periodici controlli odontoiatrici. Se porta protesi dentali è necessario assicurarsi che queste siano inserite correttamente. Se ha in corso un trattamento odontoiatrico o prevede di sottoporsi a chirurgia dentale (ad esempio, estrazioni dentarie), informi il medico del trattamento dentale e informi il dentista che è in trattamento con Rolcyra.

Contatti immediatamente il medico e il dentista se nota la comparsa di problemi alla bocca o ai denti, come denti tentennanti, dolore o gonfiore o la mancata guarigione di ulcere della bocca o presenza di secrezioni, perché potrebbero essere segni di un effetto indesiderato chiamato osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ).

#### Fratture atipiche dell'osso della coscia (femore)

Durante il trattamento con denosumab, alcune persone hanno sviluppato fratture atipiche dell'osso della coscia (femore). Contatti il medico se manifesta un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine o alla coscia.

#### **Bambini e adolescenti**

Rolcyra non deve essere usato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni.

#### **Altri medicinali e Rolcyra**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. È particolarmente importante che informi il medico se sta assumendo altri farmaci che contengono denosumab.

Non deve assumere Rolcyra assieme ad altri medicinali che contengono denosumab.

#### **Gravidanza e allattamento**

Denosumab non è stato studiato nelle donne in gravidanza. È importante che lei informi il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza. L'uso di Rolcyra non è raccomandato se è in stato di gravidanza. Le donne in età fertile devono usare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con Rolcyra, e per almeno 5 mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Se inizia una gravidanza durante il trattamento con Rolcyra, o a meno di 5 mesi dopo aver interrotto il trattamento con Rolcyra, per favore informi il medico.

Non è noto se denosumab sia escreto nel latte materno. È importante che lei informi il medico se sta allattando o sta pianificando di allattare. Il medico l'aiuterà quindi a decidere se interrompere l'allattamento o l'assunzione di Rolcyra, considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino ed il beneficio dell'assunzione di Rolcyra per la madre.

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Rolcya non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

### **Rolcya contiene sorbitolo**

Questo medicinale contiene 47 mg di sorbitolo per ogni mL di soluzione.

### **Rolcya contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per ogni mL di soluzione, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

## **3. Come usare Rolcya**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una siringa preriempita da 60 mg somministrata una volta ogni 6 mesi, come singola iniezione sotto la pelle (sottocutanea). I punti più adatti per l’iniezione sono la parte superiore delle cosce e l’addome. Se ha una persona che la assiste per praticarle l’iniezione, può usare anche la parte esterna superiore del braccio. Consulti il medico riguardo alla data della possibile iniezione successiva. Ogni confezione di Rolcya contiene una carta calendario con un adesivo, che può essere usata per tenere traccia della data dell’iniezione successiva.

Durante il trattamento con Rolcya deve assumere anche integratori di calcio e vitamina D. Il medico ne discuterà con lei.

Il medico può decidere se sia meglio che sia lei o la persona che la assiste a praticare l’iniezione di Rolcya. Il medico o il personale infermieristico mostreranno a lei o alla persona che la assiste come assumere Rolcya.

**Per istruzioni su come iniettare Rolcya, consulti il paragrafo 7 “Istruzioni per l’uso” alla fine di questo foglio illustrativo.**

Non agitare.

### **Se dimentica di usare Rolcya**

Se ha dimenticato una dose di Rolcya, l’iniezione deve essere fatta il prima possibile. Successivamente, le iniezioni dovranno essere effettuate ogni 6 mesi dalla data dell’ultima iniezione.

### **Se interrompe il trattamento con Rolcya**

Per trarre il massimo beneficio dal trattamento per la riduzione del rischio di fratture, è importante assumere Rolcya per tutto il periodo prescritto dal medico. Non interrompa il trattamento senza consultare il medico.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.



I pazienti in trattamento con denosumab possono sviluppare, non comunemente, infezioni della cute (soprattutto cellulite). **Informi immediatamente il medico** se, mentre sta assumendo Rolcya, si manifesta uno qualunque di questi sintomi: gonfiore, comparsa di arrossamento della cute, più comunemente nella parte inferiore della gamba, con sensazione di calore e di dolore e con possibile sintomatologia febbrile.

I pazienti in trattamento con denosumab possono sviluppare, raramente, dolore alla bocca e/o alla mandibola/mascella, gonfiore o ulcere alla bocca o alla mandibola/mascella che non si rimarginano, presenza di secrezioni, intorpidimento o sensazione di pesantezza alla mandibola/mascella, o tentennamento di un dente. Questi potrebbero essere segni di una grave degenerazione del tessuto osseo della mandibola/mascella (osteonecrosi). **Informi immediatamente il medico e il dentista** se riscontra tali sintomi durante il trattamento con Rolcya o dopo l'interruzione del trattamento.

I pazienti in trattamento con Rolcya possono, raramente, avere bassi livelli di calcio nel sangue (ipocalcemia); bassi livelli di calcio nel sangue di grado severo possono portare all'ospedalizzazione e essere anche pericolosi per la vita. I sintomi includono spasmi, contratture o crampi muscolari, e/o intorpidimento o formicolio alle dita delle mani, dei piedi o intorno alla bocca e/o crisi epilettiche, confusione, o perdita di coscienza. **Informi immediatamente il medico** se compare uno di questi sintomi. Bassi livelli di calcio nel sangue possono anche portare ad una modifica del ritmo del cuore chiamata QT prolungato, che viene evidenziato con l'elettrocardiogramma (ECG).

In pazienti in trattamento con Rolcya, raramente, possono manifestarsi fratture atipiche del femore. **Contatti il medico** se manifesta un nuovo o insolito dolore all'anca, all'inguine o alla coscia, in quanto si potrebbe trattare di un segnale precoce di una possibile frattura del femore.

In pazienti in trattamento con denosumab, raramente, possono manifestarsi reazioni allergiche. I sintomi includono gonfiore di viso, labbra, lingua, gola o di altre parti del corpo; eruzione cutanea, sensazione di prurito, orticaria, respiro sibilante o respirazione difficoltosa. **Informi il medico** se lei manifesta uno qualunque di questi sintomi durante il trattamento con Rolcya.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono manifestarsi in più di 1 soggetto su 10):

- dolore a ossa, articolazioni e/o muscoli, talvolta grave,
- dolore a braccia o gambe (dolore a un arto).

**Effetti indesiderati comuni** (possono manifestarsi fino a 1 soggetto su 10):

- necessità frequente e dolorosa di urinare, sangue nelle urine, incontinenza urinaria,
- infezione delle vie respiratorie superiori,
- dolore, formicolio o intorpidimento che si irradia agli arti inferiori (sciatica),
- stitichezza,
- fastidio addominale,
- eruzione cutanea,
- sensazione di prurito, arrossamento e/o secchezza della cute (eczema),
- perdita di capelli (alopecia).

**Effetti indesiderati non comuni** (possono manifestarsi fino a 1 soggetto su 100):

- febbre, vomito e dolore addominale o disturbi addominali (diverticolite),
- infezione all'orecchio,
- eruzione che può manifestarsi sulla cute o ulcere nella bocca (eruzioni lichenoidi da farmaci).

**Effetti indesiderati molto rari** (possono manifestarsi fino a 1 soggetto su 10 000):

- reazione allergica che può danneggiare i vasi sanguigni principalmente a livello cutaneo (per es., chiazze viola o rosso-brunastre, orticaria o ulcere della cute) (vasculite da ipersensibilità).

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- informi il medico se manifesta dolore all'orecchio, perdite dall'orecchio, e/o un'infezione dell'orecchio. Questi potrebbero essere segni di danno all'osso dell'orecchio.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Rolcya**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima dell'iniezione la siringa preriempita può essere lasciata fuori dal frigorifero in modo tale da raggiungere la temperatura ambiente (fino a 25 °C). Questo renderà l'iniezione più confortevole. Una volta che la siringa ha raggiunto la temperatura ambiente (fino a 25 °C), deve essere utilizzata entro 30 giorni. Informazioni più dettagliate sono riportate nel paragrafo 7 "Istruzioni per l'uso" alla fine del presente foglio illustrativo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Rolcya**

- Il principio attivo è denosumab. Ogni siringa preriempita con protezione di sicurezza da 1 mL contiene 60 mg di denosumab (60 mg/mL).
- Gli altri componenti sono acido acetico glaciale, sorbitolo (E 420), polisorbato 20, sodio idrossido, acido cloridrico e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Rolcya e contenuto della confezione**

Rolcya è una soluzione iniettabile da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra o leggermente brunastra. Rolcya è fornito in una siringa preriempita di vetro trasparente di tipo I, pronta per l'uso, con un ago calibro 29 in acciaio inossidabile, con protezione di sicurezza, cappuccio dell'ago in gomma (elastomero termoplastico), tappo dello stantuffo in gomma (gomma bromobutilica) e asta dello stantuffo in plastica.

Ogni confezione contiene una siringa preriempita con protezione di sicurezza.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
6250 Kundl  
Austria

**Produttore**

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH  
Biochemiestr. 10  
6336 Langkampfen  
Austria

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

Sandoz nv/sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark/Norge/Ísland/Sverige**

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

**Malta**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Tel: +35699644126

**Deutschland**

Hexal AG  
Tel: +49 8024 908 0

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Ελλάδα**

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

**Polska**

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

**España**

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

**Portugal**

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

**France**

Sandoz SAS  
Tél: +33 1 49 64 48 00

**România**

Sandoz Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 407 51 60

**Hrvatska**

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

**Slovenija**

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

**Ireland**

Rowex Ltd.  
Tel: +353 27 50077

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Sandoz GmbH (Austria)  
Tel: +43 5338 2000

**Latvija**

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

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

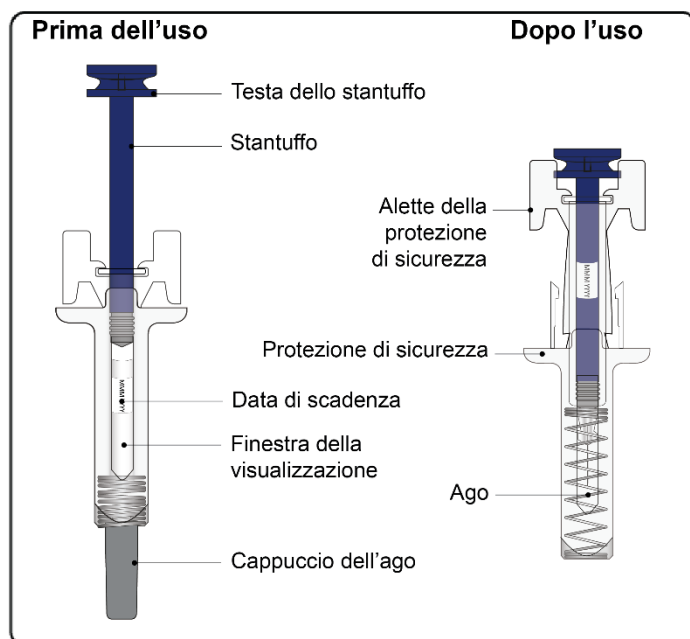
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

**7. Istruzioni per l'uso**

Queste "Istruzioni per l'uso" contengono informazioni su come effettuare l'iniezione di Rolcya.

Se il medico decide che lei o la persona che la assiste potete effettuare le iniezioni di Rolcya a casa, prima di utilizzarla per la prima volta, si assicuri che il medico o l'infermiere mostri a lei o alla persona che la assiste come preparare e praticare l'iniezione con la siringa preriempita di Rolcya.

Si assicuri di aver letto e compreso le presenti Istruzioni per l'Uso, prima di effettuare l'iniezione con la siringa preriempita di Rolcya. In caso di dubbi, si rivolga al medico.



## **Informazioni importanti che deve conoscere prima di effettuare l'iniezione di Rolcya**

- Rolcya va somministrato unicamente attraverso iniezione sottocutanea (da iniettare direttamente nello strato adiposo sotto la pelle).
- **Non** usi la siringa preriempita se uno dei sigilli di sicurezza sull'imballaggio esterno o il sigillo dell'involucro di plastica sono rotti.
- **Non** agiti mai la siringa preriempita.
- **Non** usi la siringa preriempita se è caduta su una superficie dura o se è caduta dopo che è stato rimosso il cappuccio dell'ago.
- La siringa preriempita è dotata di una protezione di sicurezza che si attiva per ricoprire l'ago al termine dell'iniezione. La protezione di sicurezza aiuta a prevenire le lesioni da puntura d'ago per chiunque maneggi la siringa preriempita dopo l'iniezione.
- **Presti attenzione a non toccare le alette della protezione di sicurezza** prima dell'uso. Toccandole, la protezione di sicurezza potrebbe attivarsi troppo presto.
- **Non** cerchi di riutilizzare o smontare la siringa preriempita.
- **Non** tiri indietro lo stantuffo.

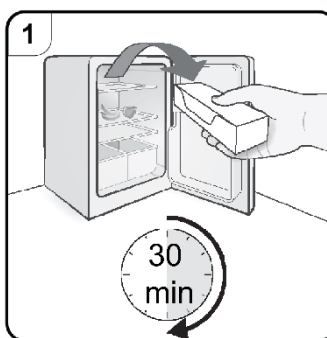
## **Come conservare Rolcya**

- Conservare in frigorifero a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.
- **Non** congelare.
- Se necessario, si può conservare la siringa preriempita a temperatura ambiente fino a 25 °C, per un massimo di 30 giorni.
- Dopo 30 giorni, gettare la siringa preriempita conservata a temperatura ambiente.
- Conservare la siringa preriempita nella confezione originale fino al momento dell'uso per proteggere il medicinale dalla luce.
- Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

## Preparazione all'iniezione di Rolcya

### Passaggio 1. Portare a temperatura ambiente

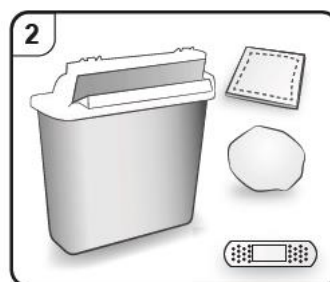
Estrarre dal frigorifero la confezione contenente la siringa preriempita, senza aprirla, lasciarla per circa 15-30 minuti in modo che raggiunga la temperatura ambiente.



### Passaggio 2. Preparare i materiali necessari

Si assicuri di avere a disposizione quanto segue (non incluso nella confezione):

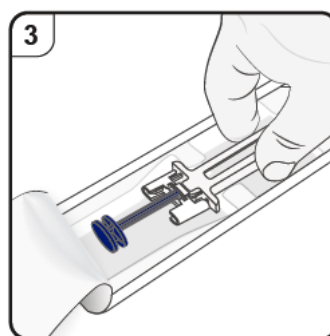
- salvietta imbevuta di alcool
- Batuffolo di cotone o della garza
- Contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti
- Cerotto adesivo



### Passaggio 3. Aprire la confezione

Apra il vassoio in plastica, strappando la copertura. Estragga la siringa preriempita afferrandola per la parte centrale, come mostrato.

**Non** tolga il cappuccio dell'ago finché non è pronto a praticare l'iniezione.

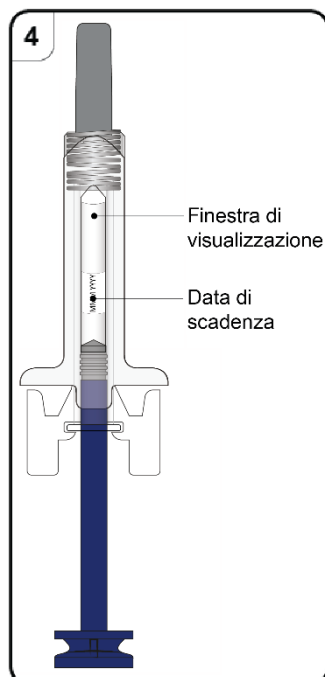


### Passaggio 4. Eseguire i controlli di sicurezza

Guardi attraverso la finestra di visualizzazione della siringa preriempita. All'interno, il liquido deve essere una soluzione da limpida a leggermente opalescente, da incolore a leggermente giallastra o leggermente brunastra. Nel liquido potrebbe notare la presenza di bolle d'aria, il che è normale.

**Non** cerchi di rimuovere l'aria.

- **Non** usi la siringa preriempita se il liquido è torbido o se contiene particelle visibili.
- **Non** usi la siringa preriempita se sembra danneggiata o se è fuoriuscito del liquido.
- **Non** usi la siringa preriempita dopo la data di scadenza (Scad./EXP) stampata sull'etichetta della siringa preriempita e sulla confezione.



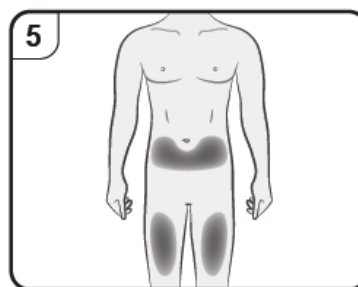
In tutti questi casi, si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista.

### Passaggio 5. Scelta della sede di iniezione

L'iniezione deve essere effettuata nella parte anteriore delle cosce o in quella inferiore dello stomaco, **tranne** un'area di 5 cm attorno all'ombelico.

**Non** inietti dove la pelle è sensibile, presenta lividi, è arrossata, dquamosa, indurita o in aree con cicatrici o smagliature.

Se l'iniezione viene eseguita dalla persona che la assiste, dal medico o dall'infermiere, è possibile utilizzare anche la parte superiore del braccio.

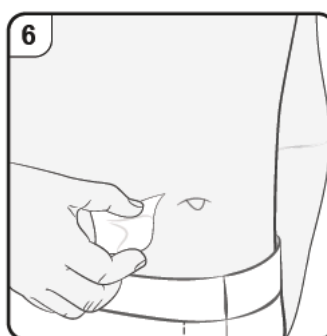


### Iniezione di Rolcya

#### Passaggio 6. Pulire la sede di iniezione

Si lavi le mani con acqua e sapone. Pulisca la sede di iniezione scelta con una salviettina imbevuta di alcool. Lasci asciugare prima di eseguire l'iniezione

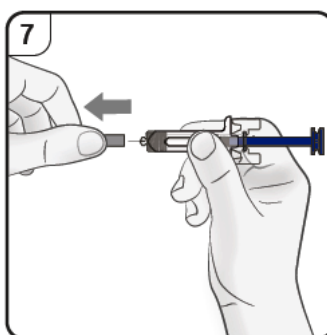
**Non** tocchi né soffi sull'area pulita prima di effettuare l'iniezione.



#### Passaggio 7. Togliere il cappuccio dell'ago

Tiri con decisione per rimuovere il cappuccio dell'ago dalla siringa preriempita. L'eventuale fuoriuscita di una goccia di liquido dall'estremità dell'ago è normale.

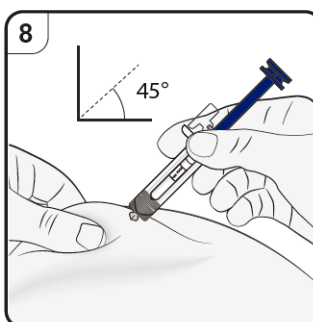
**Non** rimetta il cappuccio sull'ago e lo getti via.



#### Passaggio 8. Inserire l'ago

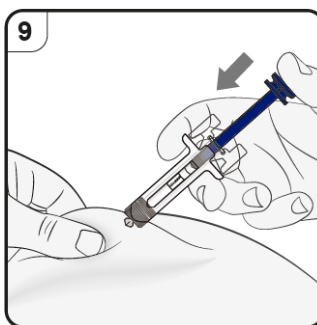
Afferri delicatamente la pelle nella sede di iniezione e la mantenga sollevata per tutta la durata dell'iniezione. Con l'altra mano inserisca l'ago nella pelle con un angolo di circa 45 gradi, come mostrato.

**Non** prema lo stantuffo durante l'inserimento dell'ago.



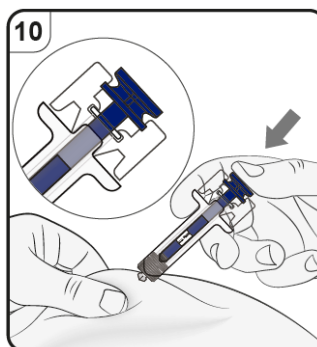
### Passaggio 9. Iniziare l'iniezione

Continuando a mantenere la pelle sollevata, prema lentamente lo stantuffo **fino all'arresto**. In questo modo si garantisce l'iniezione di una dose completa.



### Passaggio 10. Completare l'iniezione

Verifichi che la testa dello stantuffo si trovi tra le alette della protezione di sicurezza, come mostrato. In questo modo si assicura che la protezione di sicurezza sia stata attivata e che ricopra l'ago al termine dell'iniezione.



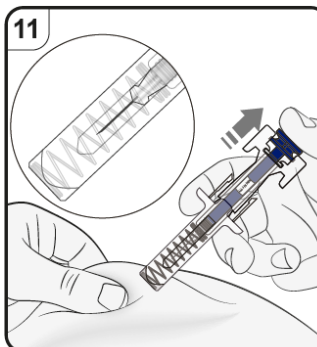
### Passaggio 11. Rilasciare lo stantuffo

Tenendo la siringa preriempita nella sede di iniezione, rilasci lentamente lo stantuffo finché l'ago non viene ricoperto dalla protezione di sicurezza.

Estragga la siringa preriempita dalla sede di iniezione e rilasci la pelle.

Potrebbe essere presente una piccola quantità di sangue nella sede di iniezione. Può premere un batuffolo di cotone o una garza sulla sede di iniezione finché il sanguinamento non si arresta.

**Non** strofini la sede di iniezione. Se necessario, ricopra la sede di iniezione con un piccolo cerotto adesivo.



### Dopo l'iniezione

#### Passaggio 12. Smaltire la siringa preriempita

Subito dopo l'uso, getti la siringa preriempita in un contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti. **Non** getti la siringa preriempita nei rifiuti domestici.

Chieda al medico o al farmacista come smaltire correttamente il contenitore per lo smaltimento dei materiali taglienti. Potrebbero esserci normative locali per lo smaltimento.

