

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rolcya 60 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ferdigfylte sprøyte inneholder 60 mg denosumab i 1 ml oppløsning (60 mg/ml).

Denosumab er et humant, monoklonalt IgG2-antistoff som produseres i en pattedyrcellelinje (ovarieceller fra kinesisk hamster) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjelpestoff med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder 47 mg sorbitol i hver ml med oppløsning.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning (injeksjonsvæske).

Klar til lett opaliserende, fargeløs til lett gulaktig eller lett brunaktig oppløsning med en pH mellom 4,9 og 5,5 og en osmolalitet på 245–345 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av osteoporose hos postmenopausale kvinner og hos menn som har økt risiko for brudd. Hos postmenopausale kvinner reduserer denosumab signifikant risikoen for vertebrale brudd, ikke-vertebrale brudd og hoftebrudd.

Behandling av bentap assosiert med hormonbehandling hos menn med prostatakraft med økt risiko for brudd (se pkt. 5.1). Hos menn med prostatakraft som får hormonbehandling, reduserer denosumab signifikant risikoen for vertebrale brudd.

Behandling av bentap assosiert med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling hos voksne pasienter med økt risiko for fraktur (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 60 mg denosumab administrert som én enkelt, subkutan injeksjon, én gang hver 6. måned i låret, magen eller overarmen.

Pasienten må få tilstrekkelig tilskudd av kalsium og D-vitamin (se pkt. 4.4).

Pasienter som behandles med Rolcya, bør få utlevert pakningsvedlegg og pasientkort.

Optimal total lengde på antiresorptiv behandling mot osteoporose (med både denosumab og bisfosfonater) er ennå ikke kartlagt. Behovet for fortsatt behandling skal vurderes periodisk ut fra en nytte-risiko-vurdering for denosumab for den enkelte pasient, spesielt etter bruk i 5 år eller mer (se pkt. 4.4).

Eldre (alder ≥ 65)

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 for anbefalinger angående overvåkning av kalsium).

Det finnes ingen data tilgjengelig hos pasienter med langvarig systemisk glukokortikoidbehandling og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate, GFR < 30 ml/min).

Nedsatt leverfunksjon

Sikkerheten og effekten til denosumab er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Rolcya skal ikke brukes til barn i alderen < 18 år av hensyn til sikkerhet grunnet fare for alvorlig hyperkalsemi og potensiell hemming av benvekst og manglende tannfrembrudd (se pkt. 4.4 og 5.3). For tiden tilgjengelige data for barn i alderen 2 til 17 år er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2.

Administrasjonsmåte

Til subkutan bruk.

Preparatet må administreres av en person som har fått tilstrekkelig opplæring i injeksjonsteknikker.

For instruksjoner om bruk, håndtering og kassering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Hypokalsemi (se pkt. 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Tilskudd av kalsium og D-vitamin

Tilstrekkelig inntak av kalsium og D-vitamin er viktig hos alle pasienter.

Forsiktighetsregler

Hypokalsemi

Det er viktig å identifisere pasienter med risiko for hypokalsemi. Hypokalsemi må korrigeres med tilstrekkelig inntak av kalsium og D-vitamin før behandlingen igangsettes. Klinisk overvåkning av kalsiumnivåer anbefales før hver dose, og for pasienter som er disponert for hypokalsemi, innen to uker etter første dose. Dersom pasienter viser tegn til mistenkte symptomer på hypokalsemi under

behandlingen (se pkt. 4.8 for symptomer) skal kalsiumverdier kontrolleres. Pasientene skal oppfordres til å rapportere symptomer som kan indikere hypokalsemi.

Etter markedsføring er det rapportert om alvorlig symptomatisk hypokalsemi (med sykehusinnleggelse, livstruende hendelser og dødelige tilfeller som resultat). De fleste tilfellene oppstod i løpet av de første ukene av behandlingen, men det forekom også senere.

Glukokortikoidbehandling gitt samtidig er en ekstra risikofaktor for hypokalsemi.

Nedsatt nyrefunksjon

Pasienter med kraftig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller som får dialyse, har større risiko for å utvikle hypokalsemi. Risikoen for å utvikle hypokalsemi og medfølgende forhøyet paratyreoideahormon øker i takt med økende grad av nedsatt nyrefunksjon. Det er rapportert om alvorlige og dødelige tilfeller. Adekvat inntak av kalsium og D-vitamin og regelmessig overvåkning av kalsium er spesielt viktig hos disse pasientene, se ovenfor.

Hudinfeksjoner

Pasienter som får denosumab, kan utvikle hudinfeksjoner (hovedsakelig cellulitt), som fører til sykehusinnleggelse (se pkt. 4.8). Pasientene bør informeres om at de umiddelbart må oppsøke lege hvis de utvikler tegn eller symptomer på cellulitt.

Osteonekrose i kjeven (ONJ)

Det har blitt rapportert om noen sjeldne tilfeller av ONJ hos pasienter som fikk denosumab mot osteoporose (se pkt. 4.8).

Oppstart av behandling/ny behandlingssyklus skal utsettes hos pasienter med ikke-tilhelede, åpne lesjoner i munnens bløtvev. Det anbefales forebyggende tannbehandling og en individuell nytte-risiko-analyse før behandling med denosumab igangsettes hos pasienter med samtidige risikofaktorer.

Følgende risikofaktorer bør vurderes ved evaluering av en pasients risiko for å utvikle ONJ:

- potensen til legemidlet som hemmer benresorpsjon (høyere risiko ved høypotente forbindelser), administrasjonsvei (høyere risiko ved parenteral administrasjon) og kumulativ dose av benresorpsjonsbehandling.
- kreft, komorbide tilstander (f.eks. anemi, koagulopati, infeksjon), røyking.
- samtidig behandling: kortikosteroider, kjemoterapi, angiogeneshemmere, strålebehandling av hode og nakke.
- dårlig munnhygiene, periodontal sykdom, dårlig tilpassede tannproteser, tidligere tannsykdom, invasive tannbehandlinger (f.eks. trekking av tenner).

Alle pasienter skal oppfordres til å opprettholde god munnhygiene, gjennomgå rutinemessige tannkontroller og umiddelbart rapportere eventuelle orale symptomer som løse tenner, smerter eller hevelser, eller sår som ikke heles, eller væsking under behandling med denosumab. Mens behandlingen pågår, bør invasive tannbehandlinger bare utføres etter grundig vurdering og unngås i nær tilknytning til administrasjon av denosumab.

Behandlingsplanen for pasienter som utvikler ONJ, skal legges i nært samarbeid mellom behandlende lege og en tannlege eller oralkirurg med ekspertise på ONJ. Det bør vurderes å avbryte behandlingen midlertidig til tilstanden er bedret og de bidragende risikofaktorene om mulig er redusert.

Osteonekrose i ytre øregang

Osteonekrose i ytre øregang har blitt rapportert ved bruk av denosumab. Mulige risikofaktorer for osteonekrose i ytre øregang inkluderer bruk av steroider og kjemoterapi og/eller lokale risikofaktorer som infeksjon eller traume. Muligheten for osteonekrose i ytre øregang bør vurderes hos pasienter som bruker denosumab, og som opplever øresymptomer, inkludert kronisk øreinfeksjon.

Atypiske lårbensbrudd

Det er rapportert om atypiske lårbensbrudd hos pasienter behandlet med denosumab (se pkt. 4.8). Atypiske lårbensbrudd kan forekomme ved små eller ingen traumer i de subtrokantære og diafyseale delene av femur. Disse hendelsene kjennetegnes ved spesifikke radiografiske funn. Atypiske lårbensbrudd er også rapportert hos pasienter med visse komorbide tilstander (f.eks. vitamin D-mangel, revmatoid artritt, hypofosfati) og ved bruk av visse legemidler (f.eks. bisfosfonater, glukokortikoider, protonpumpehemmere). Disse hendelsene har også forekommet uten antiresorptiv behandling. Lignende frakturer rapportert i forbindelse med bisfosfonater er ofte bilaterale; den kontralaterale femur bør derfor undersøkes hos pasienter som behandles med denosumab, og som har opplevd en femurskaffraktur. Seponering av behandlingen med denosumab hos pasienter som mistenkes å ha et atypisk lårbensbrudd, skal vurderes i påvente av en vurdering av pasienten basert på en individuell nytte-risiko-vurdering. Under behandling med denosumab bør pasientene rådes til å melde fra om nye eller uvanlige smerter i lårene, hoftene eller lysken. Pasienter som utvikler slike symptomer, skal undersøkes med tanke på et ukomplett lårbensbrudd.

Langvarig antiresorptiv behandling

Langvarig antiresorptiv behandling (med både denosumab og bisfosfonater) kan bidra til økt risiko for negative utfall som osteonekrose i kjeven og atypiske lårbensbrudd på grunn av signifikant suppresjon av benremodelleringen (se pkt. 4.2).

Seponering av behandling

Etter seponering av denosumab forventes reduksjon i benmineralitet (BMD) (se pkt. 5.1), noe som medfører økt risiko for frakturer. Det anbefales derfor å overvåke BMD, og det bør vurderes alternativ behandling i henhold til kliniske retningslinjer.

Samtidig behandling med andre legemidler som inneholder denosumab

Pasienter som behandles med Rolcya, bør ikke samtidig behandles med andre legemidler som inneholder denosumab (mot skjelettrelaterte hendelser hos voksne med benmetastaser fra solide tumorer).

Hyperkalsemi hos pediatriske pasienter

Rolcya skal ikke brukes hos pediatriske pasienter (alder < 18). Det er blitt rapportert om alvorlig hyperkalsemi. Noen tilfeller i kliniske studier ble komplisert av akutt nyreskade.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder 47 mg sorbitol i hver ml med oppløsning. Tilleggs effekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml med oppløsning, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

I en interaksjonsstudie hadde denosumab ingen effekt på farmakokinetikken for midazolam, som metaboliseres av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4). Dette tyder på at denosumab ikke endrer farmakokinetikken for legemidler som metaboliseres av CYP3A4.

Det finnes ikke kliniske data fra samtidig administrasjon av denosumab og hormonerstatningsterapi (østrogen), men potensialet for farmakodynamisk interaksjon anses å være lavt.

Hos postmenopausale kvinner med osteoporose ble ikke denosumabs farmakokinetikk og farmakodynamikk endret av tidligere alendronatterapi, basert på data fra en overgangsstudie (alendronat til denosumab).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av denosumab hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Rolcya er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon. Kvinner skal rådes til ikke å bli gravide under og i minst 5 måneder etter behandling med Rolcya. Eventuelle effekter av Rolcya er sannsynligvis større i graviditetens andre og tredje trimester, siden monoklonale antistoffer transporteres lineært over placenta etter som svangerskapet skrider frem, og den største andelen overføres i tredje trimester.

Amming

Det er ukjent om denosumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Hos genetisk modifiserte mus der reseptoraktivator av nukleær faktor κ B-ligand (RANKL) er deaktivert ved eliminering av genet (en "knock-out-mus"), antyder studier at fravær av RANKL (målet for denosumab, se pkt. 5.1) under graviditet kan påvirke modningen av brystkjertelen og føre til svekket laktasjon post-partum (se pkt. 5.3). Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling med Rolcya for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Rolcya skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ikke tilgjengelige data om effekten av denosumab på human fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rolcya har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene av denosumab (som ses hos flere enn én av ti pasienter) er smerter i muskler og skjelett og smerter i ekstremiteten. Mindre vanlige tilfeller av cellulitt, sjeldne tilfeller av hypokalsemi, overfølsomhet, osteonekrose i kjeven samt tilfeller av atypiske lårbensbrudd (se pkt. 4.4 og 4.8 – Beskrivelse av utvalgte bivirkninger) er observert hos pasienter som tar denosumab.

Liste over bivirkninger i tabellformat

Dataene i tabell 1 nedenfor beskriver bivirkninger rapportert fra kliniske fase II- og fase III-studier hos osteoporosepasienter og hormonbehandlede bryst- eller prostatakreftpasienter, og/eller spontane rapporter.

Følgende inndeling har vært brukt til klassifisering av bivirkningene (se tabell 1): svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Innenfor hvert organklasser og frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Rapporterte bivirkninger hos pasienter med osteoporose og hormonbehandlede pasienter med brystkreft eller prostatakreft

MedDRAs organklasser	Frekvenskategori	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige Vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige Mindre vanlige	Urinveisinfeksjon Infeksjon i øvre luftveier Divertikulitt ¹ Cellulitt ¹ Øreinfeksjon
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne Sjeldne	Overfølsomhet mot legemidler ¹ Anafylaktisk reaksjon ¹
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Sjeldne	Hypokalsemi ¹
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Isjias
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige Vanlige	Forstoppelse Abdominalt ubehag
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige Vanlige Vanlige Mindre vanlige Svært sjeldne	Utslett Eksem Alopesi Legemiddelindusert lichen planus ¹ Hypersensitivitetsvaskulitt
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige Svært vanlige Sjeldne Sjeldne Ikke kjent	Smerter i ekstremitetene Muskel- og skjelettsmerter ¹ Osteonekrose i kjeven ¹ Atypiske lårbensbrudd ¹ Osteonekrose i ytre øregang ²

¹ Se punktet Beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

² Se pkt. 4.4.

Ved en samlet analyse av data fra alle placebokontrollerte studier i fase II og III ble det rapportert om influensalignende sykdom med en insidensrate på 1,2 % for denosumab og 0,7 % for placebo. Selv om denne ubalansen ble identifisert i en samlet analyse, ble den ikke identifisert i en lagindelt analyse.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypokalsemi

Ved to placebokontrollerte, kliniske fase III-studier hos postmenopausale kvinner med osteoporose hadde omtrent 0,05 % (2 av 4 050) av pasientene en reduksjon i serumkalsiumnivåene (under 1,88 mmol/l) etter administrasjon av denosumab. Det ble ikke rapportert om reduserte serumkalsiumnivåer (under 1,88 mmol/l) verken i de to placebokontrollerte, kliniske fase III-studiene med hormonbehandlede pasienter eller i den placebokontrollerte, kliniske fase III-studien med menn med osteoporose.

Etter markedsføring er det rapportert om sjeldne tilfeller av alvorlig symptomatisk hypokalsemi ved behandling med denosumab, med sykehusinnleggelse, livstruende hendelser og dødelige tilfeller som resultat, i hovedsak hos pasienter som har forhøyet risiko for hypokalsemi. De fleste tilfeller forekom i løpet av de første ukene etter oppstart av behandling. Eksempler på kliniske tegn på alvorlig symptomatisk hypokalsemi har omfattet forlenget QT-intervall, tetani, krampeanfall og endret mental status (se pkt. 4.4). Symptomer på hypokalsemi i kliniske studier med denosumab omfattet parestesi eller muskelstivhet, rykninger, spasmer og muskelsmerter.

Hudinfeksjoner

Ved placebokontrollerte, kliniske fase III-studier var den generelle forekomsten av hudinfeksjoner lik i placebo- og denosumab-gruppene: hos postmenopausale kvinner med osteoporose (placebo [1,2 %, 50 av 4 041] mot denosumab [1,5 %, 59 av 4 050]); hos menn med osteoporose (placebo [0,8 %, 1 av 120] mot denosumab [0 %, 0 av 120]); hos hormonbehandlede pasienter med bryst- eller prostatakreft (placebo [1,7 %, 14 av 845] mot denosumab [1,4 %, 12 av 860]). Det ble rapportert om hudinfeksjoner som førte til sykehusinnleggelse hos 0,1 % (3 av 4 041) av postmenopausale kvinner med osteoporose som fikk placebo, sammenlignet med 0,4 % (16 av 4 050) av kvinnene som fikk

denosumab. Disse tilfellene var hovedsakelig cellulitt. Hudinfeksjoner som ble rapportert som alvorlige bivirkninger, var tilsvarende i placebogruppen (0,6 %, 5 av 845) og denosumab-gruppen (0,6 %, 5 av 860) i studiene med brystkreft og prostatakreft.

Osteonekrose i kjeven

ONJ er rapportert sjelden, hos 16 pasienter, i kliniske studier av osteoporose og av pasienter med bryst- eller prostatakreft som mottok hormonbehandling, som omfattet totalt 23 148 pasienter (se pkt. 4.4). Tretten av disse ONJ-tilfellene oppstod hos postmenopausale kvinner med osteoporose under den kliniske fase III-forlengelsesstudien etter behandling med denosumab i opptil 10 år. Forekomst av ONJ var 0,04 % ved 3 år, 0,06 % ved 5 år og 0,44 % ved 10 år med denosumab-behandling. Risikoen for ONJ økte med denosumab-behandlingens varighet.

Risikoen for ONJ har også blitt vurdert i en retrospektiv kohortstudie blant 76 192 postmenopausale kvinner som nylig hadde startet behandling med denosumab. Forekomsten av ONJ var 0,32 % (95 % konfidensintervall [KI]: 0,26, 0,39) blant pasienter som brukte denosumab i opptil 3 år, og 0,51 % (95 % KI: 0,39, 0,65) blant pasienter som brukte denosumab i opptil 5 års oppfølging.

Atypiske lårbensbrudd

I det kliniske studieprogrammet for osteoporose ble det rapportert om sjeldne tilfeller av atypiske lårbensbrudd hos pasienter behandlet med denosumab (se pkt. 4.4).

Divertikulitt

Ved en enkel, placebokontrollert, klinisk fase III-studie hos pasienter med prostatakreft, som fikk androgenundertrykkende behandling (ADT), ble det observert en ubalanse i divertikulittbivirkningene (1,2 % denosumab, 0 % placebo). Forekomsten av divertikulitt var sammenlignbar mellom behandlingsgruppene hos postmenopausale kvinner eller menn med osteoporose og hos kvinner som gjennomgikk aromatasehemmerterapi for ikke-metastatisk brystkreft.

Legemiddelrelaterte overfølsomhetsreaksjoner

Etter markedsføring er det rapportert om sjeldne tilfeller av legemiddelrelatert overfølsomhet, inkludert utslett, urticaria, opphovning av ansiktet, erytem og anafylaktiske reaksjoner hos pasienter behandlet med denosumab.

Muskel- og skjelettsmerter

Muskel- og skjelettsmerter, inkludert alvorlige tilfeller, er rapportert hos pasienter som har fått denosumab etter markedsføring. I kliniske studier var muskel- og skjelettsmerter svært vanlige både i denosumab- og placebogruppen. Det var mindre vanlig at muskel- og skjelettsmerter førte til at studiebehandlingen ble avbrutt.

Legemiddelindusert lichen planus

Legemiddelindusert lichen planus (f.eks. lichen planus-lignende reaksjoner) er rapportert hos pasienter etter markedsføring.

Andre spesielle populasjoner

Pediatrisk populasjon

Rolcyra skal ikke brukes hos pediatriske pasienter (alder < 18). Det er blitt rapportert om alvorlig hyperkalsemi (se pkt. 5.1). Noen tilfeller i kliniske studier ble komplisert av akutt nyreskade.

Nedsatt nyrefunksjon

Ved kliniske studier hadde pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) eller dialysepasienter, større risiko for å utvikle hypokalsemi i fravær av kalsiumtilskudd. Tilstrekkelig inntak av kalsium og D-vitamin er viktig hos pasienter med sterkt nedsatt nyrefunksjon eller som får dialyse (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Det er ingen erfaringer fra overdosering ved kliniske studier. Denosumab er administrert i kliniske studier ved bruk av doser opptil 180 mg hver 4. uke (kumulative doser opptil 1 080 mg over 6 måneder), og ingen ytterligere bivirkninger ble observert.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler til behandling av bensykdommer – Andre legemidler som påvirker benstrukturen og mineraliseringen, ATC-kode: M05BX04

Rolcya er et biotilsvarende («biosimilar») legemiddel. Detaljert informasjon er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

Virkningsmekanisme

Denosumab er et humant monoklonalt antistoff (IgG2) som bindes med høy affinitet og spesifisitet til RANKL. Dermed forhindres aktivisering av dens reseptor, RANK, som finnes på overflaten av osteoklastprekursorer og osteoklaster. Når RANKL/RANK-interaksjonen forhindres, hemmes osteoklastdannelse, -funksjon og -overlevelse, slik at benresorpsjonen reduseres i både kortikalt og trabekulært ben.

Farmakodynamiske effekter

Behandling med denosumab reduserte raskt hastigheten av benomsetningen, og nadir for benresorpsjonsmarkøren i serum type 1 C-telopeptider (CTX) (85 % reduksjon) ble nådd innen 3 dager. Reduksjonen ble opprettholdt over doseringsintervallet. I slutten av hvert doseringsintervall avtok CTX-reduksjonene delvis fra maksimal reduksjon på $\geq 87\%$ til omtrent $\geq 45\%$ (område 45-80 %). Dette gjenspeiler reversibiliteten i denosumabs effekter på benremodelleringen, så snart serumnivåene minsker. Disse effektene ble opprettholdt ved fortsatt behandling. Innen 9 måneder etter siste dose var benomsetningsmarkørene vanligvis tilbake til samme nivå som før behandling. Ved ny behandlingsstart var reduksjonen i CTX forårsaket av denosumab lik reduksjonen som ble observert hos pasienter som startet primær behandling.

Immunogenisitet

Anti-denosumab-antistoffer kan utvikles under behandling med denosumab. Det er ikke observert noen tilsynelatende korrelasjon mellom antistoffutvikling og farmakokinetikk, klinisk respons eller bivirkning.

Klinisk effekt og sikkerhet hos postmenopausale kvinner med osteoporose

Effekten og sikkerheten av denosumab gitt én gang hver 6. måned i 3 år ble undersøkt hos postmenopausale kvinner (7 808 kvinner i alderen 60–91 år, 23,6 % av disse hadde prevalente vertebrale brudd) med T-score ved baseline for benmineraltetthet (BMD) ved lumbalkolumna eller total hofte på mellom $-2,5$ og $-4,0$ og en gjennomsnittlig absolutt 10-års bruddsannsynlighet på 18,60 % (desiler: 7,9–32,4 %) for større osteoporotiske brudd og 7,22 % (desiler: 1,4–14,9 %) for hoftebrudd. Kvinner med andre sykdommer eller som fikk terapi som kan påvirke skjelettet, ble

utelukket fra studien. Kvinnene fikk kalsiumtilskudd (minst 1 000 mg) og D-vitamintilskudd (minst 400 IE) daglig.

Effekt på vertebrale brudd

Denosumab reduserte signifikant risikoen for nye vertebrale brudd ved 1, 2 og 3 år ($p < 0,0001$) (se tabell 2).

Tabell 2: Effekten av denosumab på risikoen for nye vertebrale brudd

	Andel av kvinner med brudd (%)		Absolutt risikoreduksjon (%) (95 % KI)	Relativ risikoreduksjon (%) (95 % KI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
0–1 år	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0–2 år	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0–3 år	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

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

Effekt på hoftebrudd

Denosumab viste en relativ reduksjon på 40 % (0,5 % absolutt risikoreduksjon) i risikoen for hoftebrudd over 3 år ($p < 0,05$). Forekomsten av hoftebrudd var 1,2 % i placebogruppen sammenlignet med 0,7 % i denosumab-gruppen ved 3 år.

Ved en post-hoc-analyse hos kvinner > 75 år, ble det observert en relativ risikoreduksjon på 62 % for denosumab (1,4 % absolutt risikoreduksjon, $p < 0,01$).

Effekt på alle kliniske brudd

Denosumab reduserte signifikant bruddene på tvers av alle bruddtyper/-grupper (se tabell 3).

Tabell 3: Effekten av denosumab på risikoen for kliniske brudd over 3 år

	Andel av kvinner med brudd (%) ⁺		Absolutt risikoreduksjon (%) (95 % KI)	Relativ risikoreduksjon (%) (95 % KI)
	Placebo n = 3 906	Denosumab n = 3 902		
Alle kliniske brudd ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Kliniske vertebrale brudd	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Ikke-vertebrale brudd ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Større ikke-vertebrale brudd ³	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Større osteoporotiske brudd ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (sekundært endepunkt inkludert i multiplisitetstjustering), *** $p \leq 0,0001$ ⁺

Hendelsesfrekvenser basert på Kaplan-Meier-anslag ved 3 år.

¹ Omfatter kliniske vertebrale brudd og ikke-vertebrale brudd.

² Utelukker brudd i vertebra, kranium, ansikt, mandibula, metacarpus og finger- og tåfalanger.

³ Omfatter bekken, distal femur, proksimal tibia, ribben, proksimal humerus, underarm og hofte.

⁴ Omfatter kliniske vertebrale brudd, hofte-, underarms- og humerusbrudd, som definert av WHO.

Hos kvinner som hadde BMD i lårhalsen på $\leq -2,5$ ved baseline, reduserte denosumab risikoen for ikke-vertebrale brudd (35 % relativ risikoreduksjon, 4,1 % absolutt risikoreduksjon, $p < 0,001$, undersøkende analyse).

Reduksjonen i forekomsten av nye vertebrale brudd, hoftebrudd og ikke-vertebrale brudd med denosumab over 3 år var konsistent, uavhengig av 10-års bruddrisiko ved baseline.

Effekt på benmineralitet

Denosumab økte signifikant BMD ved alle kliniske steder som ble målt, i forhold til placebo ved 1, 2 og 3 år. Denosumab økte BMD med 9,2 % for lumbalcolumna, 6,0 % for total hofte, 4,8 % for lårhals, 7,9 % for trokanter, 3,5 % for distal 1/3 radius og 4,1 % for total kropp over 3 år (alle $p < 0,0001$).

Ved kliniske studier som undersøkte effekten av seponering av denosumab, gikk BMD tilbake til omtrent samme nivå som før behandling og holdt seg over placebonivå, innen 18 måneder etter siste dose. Disse dataene antyder at fortsatt behandling med denosumab er nødvendig for å opprettholde effekten av legemidlet. Ny start av behandling med denosumab førte til økninger i BMD i likhet med da denosumab ble administrert for første gang.

Åpen forlengelsesstudie for behandling av postmenopausal osteoporose

Totalt 4 550 kvinner (2 343 denosumab og 2 207 placebo) som ikke hadde gått glipp av mer enn én dose av det undersøkte legemidlet i den pivotale studien beskrevet over, og som gjennomførte studiebesøket ved måned 36, samtykket i å delta i en 7-årig multinasjonal, multisenter, åpen, enarmet forlengelsesstudie for å evaluere den langsiktige sikkerheten og effekten av denosumab. Alle kvinner i forlengelsesstudien skulle få denosumab 60 mg hver 6. måned, samt daglig kalsium (minst 1 g) og D-vitamin (minst 400 IE). Til sammen 2 626 personer (58 % av kvinnene som deltok i forlengelsesstudien, dvs. 34 % av kvinnene som deltok i den pivotale studien) fullførte forlengelsesstudien.

Hos pasienter behandlet med denosumab i opptil 10 år økte BMD med 21,7 % i lumbalcolumna, 9,2 % i total hofte, 9,0 % i lårhalsen, 13,0 % i trokanter og 2,8 % i distal 1/3 radius i forhold til baseline i den pivotale studien. Gjennomsnittlig BMD T-score ved lumbalcolumna ved studiens slutt var -1,3 hos pasienter som var behandlet i 10 år.

Frakturinsidensen ble evaluert som sikkerhetsendepunkt, men effekten på frakturforebygging kan ikke estimeres på grunn av et høyt antall seponeringer og studiens åpne design. Kumulativ insidens av nye vertebrale og ikke-vertebrale frakturer var henholdsvis ca. 6,8 % og 13,1 % hos pasienter som ble behandlet med denosumab i 10 år ($n = 1\,278$). Pasienter som ikke fullførte studien uavhengig av årsak hadde høyere frakturnter på behandling.

Det oppstod tretten erklærte tilfeller av osteonekrose i kjeven (ONJ) og to erklærte tilfeller av atypiske femurfrakturer i løpet av forlengelsesstudien.

Klinisk effekt og sikkerhet hos menn med osteoporose

Sikkerheten og effekten av denosumab gitt én gang hver 6. måned i 1 år ble evaluert hos 242 menn i alderen 31–84 år. Pasienter med estimert glomerulær filtrasjonsrate (eGFR) < 30 ml/min/1,73 m² ble utelukket fra studien. Alle menn fikk daglig tilskudd av kalsium (minst 1 000 mg) og D-vitamin (minst 800 IE).

Den primære effektvariabelen var prosentvis endring i BMD for lumbalcolumna. Effekten på frakturer ble ikke evaluert. Denosumab økte signifikant BMD ved alle kliniske steder som ble målt, i forhold til placebo ved 12 måneder: 4,8 % for lumbalcolumna, 2,0 % for total hofte, 2,2 % for lårhals, 2,3 % for trokanter og 0,9 % for distal 1/3 radius (alle $p < 0,05$). Denosumab økte BMD for lumbalcolumna fra baseline hos 94,7 % av mennene ved 1 år. Signifikante økninger i BMD for lumbalcolumna, total hofte, lårhals og trokanter ble observert ved 6 måneder ($p < 0,0001$).

Benhistologi hos postmenopausale kvinner og menn med osteoporose

Benhistologien ble evaluert etter 1–3 års behandling med denosumab hos 62 postmenopausale kvinner med osteoporose eller lav benmasse, som enten var naive til osteoporosebehandling eller hadde byttet fra tidligere alendronatbehandling. Femtini kvinner deltok i benbiopsi-understudien ved måned 24 ($n = 41$) og/eller måned 84 ($n = 22$) av forlengelsesstudien av postmenopausale kvinner med osteoporose. Benhistologien ble også evaluert hos 17 menn med osteoporose etter 1 års behandling med denosumab. Benbiopsiresultater viste ben med normal arkitektur og kvalitet, uten tegn på

mineraliseringsdefekter, ikke-lamellært ben eller margfibrose. Histomorfometriresultater i forlengelsesstudien av postmenopausale kvinner med osteoporose viste at den antiresorptive effekten av denosumab, målt ved aktiveringsfrekvens og hastighet på bendannelse, ble opprettholdt over tid.

Klinisk effekt og sikkerhet hos pasienter med bentap assosiert med androgen deprivasjon

Effekten og sikkerheten ved denosumab gitt én gang hver 6. måned i 3 år ble undersøkt hos menn med histologisk bekreftet ikke-metastatisk prostatakreft som fikk ADT (1 468 menn i alderen 48–97 år) som hadde økt risiko for brudd (definert som > 70 år eller < 70 år med en T-score for BMD ved lumbalcolumna, total hofte eller lårhals på < -1,0 eller tidligere osteoporotiske brudd.) Alle menn fikk tilskudd av kalsium (minst 1 000 mg) og D-vitamin (minst 400 IE) daglig.

Denosumab økte signifikant BMD ved alle kliniske steder som ble målt, i forhold til behandling med placebo ved 3 år: 7,9 % for lumbalcolumna, 5,7 % for total hofte, 4,9 % for lårhals, 6,9 % for trokanter, 6,9 % for distal 1/3 radius og 4,7 % for total kropp (alle $p < 0,0001$). Ved en prospektivt planlagt undersøkende analyse ble det observert signifikante økninger i BMD ved lumbalcolumna, total hofte, lårhals og trokanter 1 måned etter innledende dose.

Denosumab viste en signifikant relativ risikoreduksjon for nye vertebrale brudd: 85 % (1,6 % absolutt risikoreduksjon) ved 1 år, 69 % (2,2 % absolutt risikoreduksjon) ved 2 år og 62 % (2,4 % absolutt risikoreduksjon) ved 3 år (alle $p < 0,01$).

Klinisk effekt og sikkerhet hos pasienter med bentap assosiert med adjuvant behandling med aromataschemmer

Effekten og sikkerheten av denosumab gitt én gang hver 6. måned i 2 år ble undersøkt hos kvinner med ikke-metastatisk brystkreft (252 kvinner i alderen 35–84 år) og T-score for BMD ved baseline på mellom -1,0 og -2,5 ved lumbalcolumna, total hofte eller lårhals. Alle kvinner fikk tilskudd av kalsium (minst 1 000 mg) og D-vitamin (minst 400 IE) daglig.

Den primære effektvariabelen var prosentvis endring i BMD for lumbalcolumna. Effekten på frakturer ble ikke evaluert. Denosumab økte signifikant BMD ved alle kliniske steder som ble målt, i forhold til behandling med placebo ved 2 år: 7,6 % for lumbalcolumna, 4,7 % for total hofte, 3,6 % for lårhals, 5,9 % for trokanter, 6,1 % for distal 1/3 radius og 4,2 % for total kropp (alle $p < 0,0001$).

Behandling av bentap assosiert med systemisk glukokortikoidbehandling

Sikkerheten og effekten av denosumab ble undersøkt hos 795 pasienter (70 % kvinner og 30 % menn) i alderen 20 til 94 år, som ble behandlet med $\geq 7,5$ mg oral prednison daglig (eller tilsvarende).

To underpopulasjoner ble studert: Underpopulasjon som fortsatte med glukokortikoider ($\geq 7,5$ mg prednison daglig eller tilsvarende i ≥ 3 måneder før studieinnmelding; $n = 505$) og underpopulasjon som startet opp med glukokortikoider ($\geq 7,5$ mg prednison daglig eller tilsvarende i < 3 måneder før studieinnmelding; $n = 290$). Pasienter ble randomisert (1:1) til å motta enten denosumab 60 mg subkutant én gang hver 6. måned, eller oral risedronat 5 mg én gang daglig (aktiv kontroll) i 2 år. Pasienter fikk tilskudd av kalsium (minst 1000 mg) og D-vitamin (minst 800 IE) daglig.

Effekt på benmineralitet (BMD)

Hos underpopulasjonen som fortsatte med glukokortikoider ga denosumab en større økning i BMD ved lumbalcolumna sammenlignet med risedronat ved 1 år (denosumab 3,6 %, risedronat 2,0 %; $p < 0,001$) og 2 år (denosumab 4,5 %, risedronat 2,2 %; $p < 0,001$). Hos underpopulasjonen som startet opp med glukokortikoider ga denosumab en større økning i BMD ved lumbalcolumna sammenlignet med risedronat ved 1 år (denosumab 3,1 %, risedronat 0,8 %; $p < 0,001$) og 2 år (denosumab 4,6 %, risedronat 1,5 %; $p < 0,001$).

I tillegg demonstrerte denosumab en signifikant større gjennomsnittlig prosentvis økning i BMD fra baseline sammenlignet med risedronat ved total hofte, lårhals og trokanter.

Studien hadde ikke statistisk styrke til å vise en forskjell i frakturer. Etter 1 år var forekomsten av nye radiologiske vertebrale brudd hos deltakerne 2,7 % (denosumab) versus 3,2 % (risedronat). Forekomsten av ikke-vertebrale brudd hos deltakerne var 4,3 % (denosumab) versus 2,5 % (risedronat). Etter 2 år var de korresponderende tallene 4,1 % versus 5,8 % for nye radiologiske vertebrale brudd og 5,3 % versus 3,8 % for ikke-vertebrale brudd. De fleste bruddene forekom hos underpopulasjonen som fortsatte med glukokortikoider.

Pediatrisk populasjon

En enarmet fase III-studie som evaluerte effekten, sikkerheten og farmakokinetikken, ble utført med barn med osteogenesis imperfecta, i alderen 2 til 17 år, 52,3 % gutter, 88,2 % med hvit hudfarge. Totalt 153 studiedeltakere fikk til å begynne med subkutan (s.c.) denosumab 1 mg/kg, opp til maksimalt 60 mg, hver 6. måned i 36 måneder. Seksti studiedeltakere gikk over til dosering hver 3. måned.

I måned 12 ved dosering hver 3. måned var endringen i minste kvadraters (LS) gjennomsnitt (standardfeil, SE) fra baseline i BMD Z-score for lumbalcolumna 1,01 (0,12).

De vanligste bivirkningene som ble rapportert ved dosering hver 6. måned, var artralgi (45,8 %), smerter i ekstremitetene (37,9 %), rygg smerter (32,7 %) og hyperkalsiuri (32,0 %). Hyperkalsemi ble rapportert ved dosering hver 6. måned (19 %) og hver 3. måned (36,7 %). Alvorlige bivirkningshendelser med hyperkalsemi (13,3 %) ble rapportert ved dosering hver 3. måned.

I en forlengelsesstudie (N = 75) ble det observert alvorlige bivirkningshendelser med hyperkalsemi (18,5 %) ved dosering hver 3. måned.

Disse studiene ble avsluttet tidlig på grunn av forekomsten av livstruende hendelser og sykehusinnleggelser grunnet hyperkalsemi (se pkt. 4.2).

I en multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert parallellgruppestudie utført på 24 pediatriske pasienter med glukokortikoid-indusert osteoporose, i alderen 5 til 17 år, som evaluerte endring fra baseline i BMD-Z-score for lumbalcolumna, ble ikke sikkerhet og effektivitet etablert, og denosumab bør derfor ikke brukes for denne indikasjonen.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder denosumab i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved behandling av bentap assosiert med hormonbehandling, og i undergrupper av den pediatriske populasjonen under 2 års alder ved behandling av osteoporose (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan administrasjon av en dose på 1,0 mg/kg, tilsvarende godkjent dose på 60 mg, var eksponeringen basert på AUC (område under kurven) 78 %, sammenlignet med intravenøs administrasjon ved samme dosenivå. Ved en subkutan dose på 60 mg oppsto maksimale denosumabkonsentrasjoner i serum ($C_{\max}$) på 6 mikrog/ml (område 1–17 mikrog/ml) i løpet av 10 dager (område 2–28 dager).

Biotransformasjon

Denosumab består kun av aminosyrer og karbohydrater som nativt immunglobulin, og vil trolig ikke elimineres via levermetabolisme. Metabolismen og elimineringen forventes å følge clearancebanene for immunglobulin, det vil si nedbryting til små peptider og individuelle aminosyrer.

Eliminasjon

Etter $C_{\max}$ ble serumnivåene redusert med en halveringstid på 26 dager (område 6–52 dager) over en periode på 3 måneder (område 1,5–4,5 måneder). Hos femtitre prosent (53 %) av pasientene ble det ikke påvist målbare denosumabmengder 6 måneder etter dosering.

Ved subkutan gjentatt dosering på 60 mg én gang hver 6. måned ble det ikke observert noen akkumulasjon eller endring i denosumabs farmakokinetikk over tid. Denosumabs farmakokinetikk ble ikke påvirket av dannelsen av bindende antistoffer mot denosumab, og var tilsvarende for menn og kvinner. Alder (28–87 år), rase og sykdomstilstand (lav benmasse eller osteoporose, prostata- eller brystkreft) ser ikke ut til å påvirke denosumabs farmakokinetikk vesentlig.

Det ble observert en trend mellom høyere kroppsvekt og lavere eksponering, basert på AUC og $C_{\max}$. Trenden anses imidlertid ikke å ha klinisk betydning, siden de farmakodynamiske effektene, basert på benomsetningsmarkører og BMD, var konsistente ved et bredt spekter av kroppsvekter.

Linearitet/ikke-linearitet

I dosevarierende studier viste denosumab ikke-lineær, doseavhengig farmakokinetikk med lavere clearance ved høyere doser eller konsentrasjoner, men omtrent doseproporsjonale økninger i eksponeringen for doser på 60 mg og over.

Nedsatt nyrefunksjon

I en studie med 55 pasienter med varierende grad av nyrefunksjon, inkludert pasienter som fikk dialyse, hadde graden av nyresvekkelse ingen effekt på denosumabs farmakokinetikk.

Nedsatt leverfunksjon

Det ble ikke utført noen spesifikk studie av pasienter med nedsatt leverfunksjon. Generelt sett elimineres ikke monoklonale antistoffer via hepatisk-metabolske mekanismer. Farmakokinetikken til denosumab forventes ikke å påvirkes av nedsatt leverfunksjon.

Pediatrik populasjon

Rolcy skal ikke brukes i pediatriske populasjoner (se pkt. 4.2. og 5.1).

I en fase III-studie av pediatriske pasienter med osteogenesis imperfecta (N = 153) ble maksimale konsentrasjoner av denosumab i serum observert på dag 10 hos alle aldersgrupper. Ved dosering hver 3. måned og hver 6. måned ble gjennomsnittlige minimumskonsentrasjoner av denosumab i serum observert å være høyere hos barn på 11 til 17 år, mens barn på 2 til 6 år hadde den laveste gjennomsnittlige minimumskonsentrasjonen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ved toksisitetstudier med enkelt og gjentatt dosering hos cynomolgusaper hadde denosumabdoser som førte til 100 til 150 ganger større systemisk eksponering enn anbefalte humane doser, ingen påvirkning på kardiovaskulær fysiologi, fertilitet hos hanner eller hunner eller produsert spesifikk målorgantoksitet.

Standardtester for å undersøke det gentoksiske potensialet til denosumab er ikke vurdert, siden slike tester ikke er relevante for dette molekylet. På grunn av denosumabs karakter er det usannsynlig at preparatet har gentoksisk potensiale.

Det karsinogene potensialet til denosumab er ikke evaluert ved langsiktige dyrestudier.

Ved prekliniske studier som ble utført på knockout-mus som manglet RANK eller RANKL, ble det observert svekket lymfeknutedannelse hos fosteret. Manglende laktasjon på grunn av hemming av brystkjertelmodning (utvikling av den lobulo-alveolære kjertelen under svangerskap) ble også observert hos knockout-mus som manglet RANK eller RANKL.

I en studie av cynomolgusaper som ble dosert med denosumab med en AUC-eksponering opptil 99 ganger høyere enn human dose (60 mg hver 6. måned) i en periode som tilsvarer svangerskapets første trimester, ble det ikke påvist tegn til skader hos mor eller foster. Fosterets lymfeknuter ble ikke undersøkt i denne studien.

I en annen studie av cynomolgusaper som gjennom hele svangerskapet ble dosert med denosumab med 119 ganger høyere AUC-eksponering enn human dose (60 mg hver 6. måned), ble det observert økt forekomst av dødfødsler og postnatal mortalitet, unormal benvekst som førte til nedsatt benstyrke, nedsatt hematopoese og feil tannstilling, fravær av perifere lymfeknuter og redusert neonatal vekst. Det ble ikke fastslått noe nivå for ingen observerte bivirkninger for reproduksjonseffekter. Seks måneder etter fødsel ble det observert bedring i de benrelaterte endringene, og det var ingen effekt på tannfrembrudd. Effekten på lymfeknuter og feil tannstilling vedvarte imidlertid, og det ble observert minimal til moderat mineralisering i flere vev hos ett dyr (usikkert om dette er behandlingsrelatert). Det ble ikke observert tegn til skader på mor før fødselen, og det oppstod sjelden maternelle bivirkninger under fødsel. Utviklingen av melkekjertler hos mor var normal.

Ved prekliniske benkvalitetsstudier hos aper som fikk langvarig denosumabbehandling, ble reduksjoner i benomsetningen assosiert med forbedret benstyrke og normal benhistologi. Kalsiumnivåene ble midlertidig redusert, og paratyroidhormonnivåene midlertidig økt hos aper der eggstokkene var fjernet, og som ble behandlet med denosumab.

Hos hannmus genmodifisert til å uttrykke huRANKL (knock-in-mus), som ble utsatt for et transkortikalt brudd, forsinket denosumab fjerningen av brusk og remodelleringen av bruddcallus, sammenlignet med kontrollgruppen. Denosumab påvirket ikke den biomekaniske styrken negativt.

Knockout-mus (se pkt. 4.6) som manglet RANK eller RANKL, utviste redusert kroppsvekt, redusert benvekst og manglende tannfrembrudd. Hos neonatale rotter ble hemming av RANKL (målet for denosumabterapien) med høye doser av sammenbundet osteoprotegerin og Fc (OPG-Fc) assosiert med hemming av benvekst og tannfrembrudd. Disse endringene var delvis reversible i denne modellen når dosering med RANKL-hemmere ble seponert. Unge primater som fikk denosumabdoser som var 27 og 150 ganger høyere enn (10 og 50 mg/kg dose) ved den kliniske eksponeringen, hadde unormale vekstplater. Derfor kan behandling med denosumab svekke benveksten hos barn med åpne vekstplater og hemme tannfrembrudd.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Eddiksyre, konsentrert*

Sorbitol (E420)

Polysorbat 20

Natriumhydroksid (til pH-justering)*

Saltsyre (til pH-justering)

Vann til injeksjonsvæsker

* Acetatbuffer dannes ved å blande eddiksyre med natriumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Etter at Rolcya er tatt ut av kjøleskapet, kan det oppbevares ved romtemperatur (opptil 25 °C) i opptil 30 dager i ytteremballasjen for å beskytte mot lys. Det må brukes innen disse 30 dagene.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

1 ml oppløsning i ferdigfylt sprøyte til engangsbruk av glass type I med 29 gauge nål i rustfritt stål, med nålebeskyttelse, en nålehetten av gummi (termoplastisk elastomer), en gummistempelpropp (brombutylgummi) og en plaststempelstang.

Pakningsstørrelser på én ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

- Før administrasjon må oppløsningen undersøkes. Ikke injiser løsningen hvis den er sløret eller inneholder synlige partikler.
- Må ikke ristes.
- For å unngå ubehag på injeksjonsstedet må den ferdigfylte sprøyten oppnå romtemperatur (opptil 25 °C) før injeksjon. Injiser sakte.
- Injiser hele innholdet i den ferdigfylte sprøyten.

Fullstendig bruksanvisning finnes i pakningsvedlegget, avsnitt 7, «Bruksanvisning».

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1958/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 17. juli 2025

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE
OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Slovenia

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østerrike

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal sørge for at det blir utarbeidet et pasientkort som gjelder osteonekrose i kneen.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**FERDIGFYLT SPRØYTE, ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rolcya 60 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte
denosumab

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

1 ml ferdigfylt sprøyte med 60 mg denosumab (60 mg/ml).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: eddiksyre, konsentrert, sorbitol (E420), saltsyre, natriumhydroksid, polysorbat 20, vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

injeksjonsvæske, oppløsning

1 ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Subkutan bruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

Må ikke ristes.

Må ikke brukes hvis sikkerhetsforseglingen er brutt.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1958/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rolcya

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
TEKST PÅ BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rolcya 60 mg injeksjonsvæske
denosumab

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

3. UTLØPSDATO

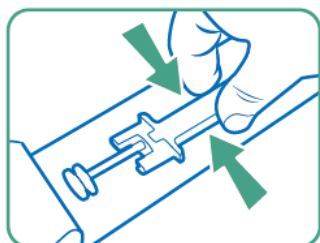
EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

S.C.



**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

SPRØYTE, ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Rolcya 60 mg injeksjonsvæske
denosumab
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

TEKST PÅ KALENDERKORT (inkludert i pakningen)
--

Rolcya 60 mg injeksjonsvæske
denosumab

s.c.

Neste injeksjon om 6 måneder:

Bruk Rolcya så lenge legen din skriver det ut til deg.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rolcya 60 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte denosumab

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.
- Legen kommer til å gi deg et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon som du må kjenne til før og under behandling med Rolcya.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Rolcya er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rolcya
3. Hvordan du bruker Rolcya
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rolcya
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Rolcya er og hva det brukes mot

Hva Rolcya er, og hvordan det virker

Rolcya inneholder denosumab, et protein (monoklonalt antistoff) som påvirker virkningen til et annet protein for å behandle bentap og osteoporose. Behandling med Rolcya styrker benbygningen og gir mindre sannsynlighet for brudd.

Ben er levende vev som fornyes hele tiden. Østrogen bidrar til å holde benbygningen frisk. Etter menopausen synker østrogennivået, og dette kan gjøre at benbygningen fortynnes og blir skjørere. Til slutt kan dette føre til en lidelse som kalles osteoporose. Osteoporose kan også forekomme hos menn av en rekke årsaker, deriblant alder og/eller lavt nivå av det mannlige hormonet testosteron. Det kan også oppstå hos pasienter som behandles med glukokortikoider. Mange pasienter med osteoporose får ingen symptomer, men har likevel risiko for brudd, særlig i ryggrad, hofter og håndledd.

Kirurgi eller legemidler som stanser produksjonen av østrogen eller testosteron, og som brukes til å behandle pasienter med bryst- eller prostatakrefte, kan også føre til bentap. Bena blir svakere og brykker lettere.

Hva Rolcya brukes mot

Rolcya brukes til å behandle:

- osteoporose hos kvinner etter menopausen (postmenopausalt) og menn som har økt risiko for brudd (benbrudd), og redusere risikoen for brudd i ryggrad, hoftebrudd og andre brudd
- bentap som oppstår på grunn av redusert hormonnivå (testosteron) forårsaket av kirurgi eller behandling med legemidler hos pasienter med prostatakrefte

- bentap som er en følge av langvarig behandling med glukokortikoider hos pasienter som har en økt risiko for brudd.

2. Hva du må vite før du bruker Rolcya

Bruk ikke Rolcya

- dersom du har lavt kalsiumnivå i blodet (hypokalsemi)
- dersom du er allergisk overfor denosumab eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rolcya.

Når du behandles med Rolcya, kan du utvikle en hudinfeksjon med symptomer som et hovent, rødt hudområde, vanligvis nederst på leggen, som føles varmt og ømt (cellulitt), og muligens med symptomer på feber. Informer legen umiddelbart hvis du utvikler noen av disse symptomene.

Du bør også ta kalsium- og D-vitamintilskudd mens du behandles med Rolcya. Legen vil diskutere dette med deg.

Du kan ha lavt kalsiumnivå i blodet mens du bruker Rolcya. Informer legen umiddelbart dersom du opplever noen av disse symptomene: spasmer, rykninger eller muskelkramper, og/eller nummenhet eller prikking i fingre, tær eller rundt munnen, og/eller krampeanfall, forvirring eller bevisstløshet.

I sjeldne tilfeller er det rapportert om svært lave kalsiumnivåer i blodet, noe som har ført til sykehusinnleggelse og til og med livstruende reaksjoner. Før hver dose og hos pasienter som er disponert for hypokalsemi innen to uker etter første dose, vil kalsiumnivået i blodet ditt derfor bli kontrollert (ved hjelp av blodprøve).

Informér legen hvis du har eller noen gang har hatt alvorlige nyreproblemer, nyresvikt eller har hatt behov for dialyse eller tar legemidler som kalles glukokortikoider (for eksempel prednisolon eller deksametason). Dette kan øke risikoen for at du får lavt kalsiumnivå i blodet dersom du ikke tar kalsiumtilskudd.

Problemer med munn, tenner eller kjeve

En bivirkning som kalles osteonekrose i kjeven (ONJ) (skade på bena i kjeven), er rapportert sjelden (kan forekomme hos opptil 1 av 1 000 personer) hos pasienter som har fått denosumab ved osteoporose. Risikoen for ONJ øker hos pasienter som har blitt behandlet over lang tid (kan forekomme hos opptil 1 av 200 personer hvis de blir behandlet i 10 år). ONJ kan også forekomme etter avsluttet behandling. Det er viktig å prøve å unngå at det oppstår ONJ, fordi dette kan være en smertefull tilstand som kan være vanskelig å behandle. For å redusere risikoen for å utvikle osteonekrose i kjeven bør du ta noen forholdsregler.

Før du mottar behandling, må du si ifra til legen eller sykepleieren (helsepersonell) hvis du:

- har problemer med munnen eller tennene, som dårlig tannhelse, tannkjøtt sykdom eller planlagt trekking av tenner
- ikke får rutinemessig tannpleie eller ikke har vært til kontroll hos tannlege på lenge
- røyker (fordi dette kan øke risikoen for tannproblemer)
- tidligere har fått behandling med et bisfosfonat (brukes til å behandle eller motvirke skjelettlidelser)
- tar legemidler som kalles kortikosteroider (som prednisolon eller deksametason)
- har kreft

Legen kan be deg om å gjennomgå en tannundersøkelse før du begynner behandling med Rolcya.

Mens behandlingen pågår, bør du opprettholde god munnhygiene og gå til rutinemessig kontroll av tennene. Hvis du bruker tannproteser, skal du sørge for at disse er ordentlig tilpasset. Hvis du mottar tannbehandling eller skal gjennomgå tannkirurgi (f.eks. trekke en tann), må du informere legen om tannbehandlingen og fortelle tannlegen at du behandles med Rolcya.

Kontakt lege og tannlege umiddelbart dersom du får problemer med munnen eller tennene, for eksempel løse tenner, smerter eller hevelser, eller sår som ikke leges eller avgir puss (væsker), fordi dette kan være tegn på ONJ.

Uvanlige lårbensbrudd

Noen personer har utviklet uvanlige brudd i lårbenet mens de ble behandlet med denosumab. Kontakt legen din hvis du opplever ny eller uvanlig smerte i hofte, lyske eller lår.

Barn og ungdom

Rolcya skal ikke brukes hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Rolcya

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Det er spesielt viktig at du sier fra til legen hvis du får behandling med et annet legemiddel som inneholder denosumab.

Du skal ikke ta Rolcya sammen med et annet legemiddel som inneholder denosumab.

Graviditet og amming

Denosumab er ikke testet hos gravide kvinner. Det er viktig at du informerer legen hvis du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Rolcya anbefales ikke hvis du er gravid. Kvinner som kan bli gravide, må bruke sikker prevensjon mens de behandles med Rolcya, og i minst 5 måneder etter at behandlingen med Rolcya er avsluttet.

Informér legen hvis du blir gravid mens du behandles med Rolcya, eller hvis det har gått mindre enn 5 måneder siden behandlingen med Rolcya ble avsluttet.

Det er ukjent om denosumab blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det er viktig at du informerer legen hvis du ammer eller planlegger å gjøre det. Legen vil hjelpe deg å avgjøre om du bør slutte å amme eller slutte å bruke Rolcya, og vurdere fordelene ved amming for barnet opp mot fordelene ved Rolcya for moren.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet, dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid, eller planlegger å bli gravid.

Kjøring og bruk av maskiner

Rolcya har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Rolcya inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 47 mg sorbitol i hver ml med oppløsning.

Rolcya inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver ml med oppløsning, og er så godt som “natriumfritt”.

3. Hvordan du bruker Rolcya

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én ferdigfylt sprøyte på 60 mg administrert én gang hver 6. måned, som én enkelt injeksjon under huden (subkutant). De beste stedene å injisere er øverst på lårene og på magen. Omsorgspersonen din kan også bruke yttersiden av overarmen. Ta kontakt med legen din for å avtale en mulig dato for neste injeksjon. Hver pakke med Rolcya inneholder et kalenderkort med et klistremerke som kan brukes til å holde oversikt over datoen for neste injeksjon.

Du bør også ta kalsium- og D-vitamintilskudd mens du behandles med Rolcya. Legen vil diskutere dette med deg.

Legen kan avgjøre at det er best at du selv eller en omsorgsperson injiserer Rolcya. Legen eller helsepersonell vil vise deg eller omsorgspersonen hvordan Rolcya brukes.

Du finner informasjon om injeksjon av Rolcya i avsnitt 7, «Bruksanvisning», på slutten av dette pakningsvedlegget.

Må ikke ristes.

Dersom du har glemt å ta Rolcya

Dersom du glemmer en dose av Rolcya, må injeksjonen settes så snart som mulig. Deretter tas injeksjonene hver 6. måned fra datoen for siste injeksjon.

Dersom du avbryter behandling med Rolcya

For at du skal få størst mulig utbytte av behandlingen for reduksjon av risiko for brudd, er det viktig at du bruker Rolcya så lenge legen forskriver det. Ikke avbryt behandlingen uten å først snakke med legen din.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

I mindre vanlige tilfeller kan pasienter som får denosumab, utvikle hudinfeksjoner (hovedsakelig cellulitt).

Informér legen umiddelbart hvis du utvikler noen av disse symptomene mens du behandles med Rolcya: hovent, rødt område av huden, vanligst i nederst på leggene, som føles varmt og ømt, og muligens med symptomer på feber.

I sjeldne tilfeller kan pasienter som får denosumab, utvikle smerter i munn og/eller kjeve, hevelse eller sår som ikke gror i munn eller kjeve, pussdannelse, nummenhet eller tyngdefølelse i kjeven eller en tann som løsner. Dette kan være tegn på benskade i kjeven (osteonekrose). **Informér lege og tannlege umiddelbart** hvis du opplever slike symptomer mens du får behandling med Rolcya eller etter at behandlingen er avsluttet.

I sjeldne tilfeller kan pasienter som får Rolcya, ha lavt kalsiumnivå i blodet (hypokalsemi), svært lave kalsiumnivåer i blodet kan føre til sykehusinnleggelse og til og med være livstruende. Symptomene omfatter spasmer, rykninger eller kramper i musklene og/eller nummenhet eller prikking i fingre, tær eller rundt munnen og/eller krampeanfallet, forvirring eller bevisstløshet. Hvis noe av dette gjelder deg, **må du informere lege umiddelbart**. Lavt kalsiumnivå i blodet kan også føre til en endring i hjerterytmen som kalles QT-forlengelse, som kan ses på elektrokardiogram (EKG).

I sjeldne tilfeller kan det forekomme uvanlige lårbensbrudd hos pasienter som får Rolcya. **Ta kontakt med legen din** hvis du opplever ny eller uvanlig smerte i hofte, lyske eller lår, ettersom dette kan være et tidlig tegn på et mulig brudd i lårbenet.

I sjeldne tilfeller kan det forekomme allergiske reaksjoner hos pasienter som får denosumab. Symptomer inkluderer opphovning av ansikt, lepper, tunge, hals eller andre deler av kroppen; utslett, kløe eller elveblest på huden, hvesing eller vanskeligheter med å puste. **Si ifra til legen din** hvis du utvikler noen av disse symptomene mens du får behandling med Rolcya.

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer):

- skjelett-, ledd- og/eller muskelsmerter som iblant kan være kraftige
- smerter i armer eller ben (smerter i ekstremitetene)

Vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer):

- smerter under vannlating, hyppig vannlating, blod i urinen, manglende evne til å holde på urin
- infeksjon i øvre luftveier
- smerter, prikking eller nummenhet som beveger seg nedover benet (isjias)
- forstoppelse
- ubehag i magen
- utslett
- hudlidelse med kløe, rødme og/eller tørrhet (eksem)
- hårtap (alopesi).

Mindre vanlige bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 100 personer):

- feber, oppkast, magesmerter eller ubehag (divertikulitt)
- øreinfeksjon
- utslett som kan forekomme på huden eller sår i munnen (legemiddelindusert lichen planus).

Svært sjeldne bivirkninger (kan oppstå hos opptil 1 av 10 000 personer):

- allergisk reaksjon som, kan skade blodkar, hovedsakelig i huden (f.eks. lilla eller brunrøde flekker, hudutslett eller sår) (hypersensitivitetsvaskulitt).

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data):

- snakk med legen din dersom du har smerter i øret, pussdannelse fra øret og/eller en infeksjon i øret. Dette kan være tegn på benskade i øret.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rolcya

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på etiketten og esken etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Den ferdigfylte sprøyten kan stå utenfor kjøleskapet for å oppnå romtemperatur (opptil 25 °C) før injeksjon. Dette gjør injeksjonen mer behagelig. Når sprøyten først har blitt tatt ut for romtemperering (opptil 25 °C), må den brukes innen 30 dager. Du finner detaljert informasjon i avsnitt 7, «Bruksanvisning», på slutten av dette pakningsvedlegget.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rolcya

- Virkestoff er denosumab. Hver 1 ml ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse inneholder 60 mg denosumab (60 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er eddiksyre, konsentrert, sorbitol (E420), polysorbat 20, natriumhydroksid, saltsyre og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Rolcya ser ut og innholdet i pakningen

Rolcya er en klar til lett opaliserende, fargeløs til lett gulaktig eller lett brunaktig injeksjonsvæske, oppløsning. Rolcya leveres i en bruksklar ferdigfylt sprøyte av glass type I med 29 gauge nål i rustfritt stål med nålebeskyttelse, en nålehetten av gummi (termoplastisk elastomer), en stempelpropp av gummi (brombutylgummi) og en stempelstang av plast.

Hver pakning inneholder én ferdigfylt sprøyte med nålebeskyttelse.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Østerrike

Tilvirker

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Østerrike

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: +353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH (Austria)
Tel: +43 5338 2000

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

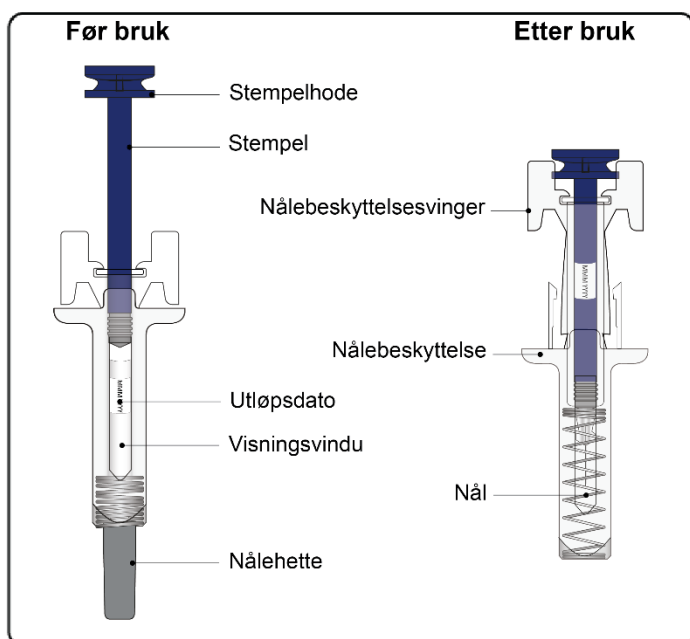
Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

7. Bruksanvisning

Denne bruksanvisningen inneholder informasjon om hvordan du injiserer Rolcya.

Hvis legen din bestemmer at du eller omsorgspersonen din kan gi injeksjonene dine med Rolcya hjemme, må du sørge for at legen eller sykepleieren din viser deg eller omsorgspersonen hvordan dere forbereder og injiserer med Rolcya ferdigfylt sprøyte, før dere bruker den for første gang.

Sørg for at du leser og forstår denne bruksanvisningen før du injiserer med Rolcya ferdigfylt sprøyte. Snakk med legen din hvis du har spørsmål.



Viktig informasjon du må kjenne til før du injiserer Rolcya

- Rolcya er bare for subkutan injeksjon (injiser direkte inn i fettlaget under huden).
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis noen av sikkerhetsforseglingene på ytteremballasjen eller forseglingen på plastbrettet er brutt.
- **Ikke** rist den ferdigfylte sprøyten.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den har vært mistet på en hard overflate eller mistet etter at nålehetten er fjernet.
- Den ferdigfylte sprøyten har en nålebeskyttelse som aktiveres for å dekke nålen etter at injeksjonen er ferdig. Nålebeskyttelsen hindrer nålestikkskader på personer som håndterer den ferdigfylte sprøyten etter injeksjon.
- **Pass på å ikke berøre nålebeskyttelsesvingene** før bruk. Hvis de berøres, kan det føre til at nålebeskyttelsen aktiveres for tidlig.
- **Ikke** prøv å bruke den ferdigfylte sprøyten på nytt eller ta den fra hverandre.
- **Ikke** trekk stempelet tilbake.

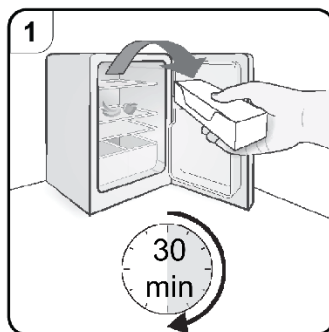
Oppbevare Rolcya

- Oppbevares i kjøleskap mellom 2 °C og 8 °C.
- **Skal ikke** fryses.
- Om nødvendig kan den ferdigfylte sprøyten oppbevares i romtemperatur opp til 25 °C i opptil 30 dager.
- Kast en ferdigfylt sprøyte som har blitt oppbevart i romtemperatur, etter 30 dager.
- Oppbevar den ferdigfylte sprøyten i originalpakningen til den er klar til bruk, for å beskytte mot lys.
- Oppbevares utilgjengelig for barn.

Gjør deg klar til å injisere Rolcya

Trinn 1. La sprøyten oppnå romtemperatur

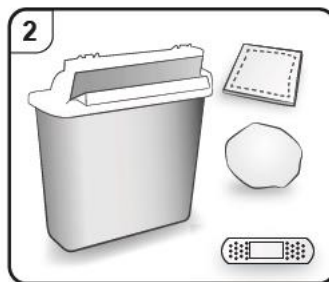
Ta pakningen med den ferdigfylte sprøyten ut av kjøleskapet, og la den være uåpnet i 15 til 30 minutter, slik at den når romtemperatur.



Trinn 2. Finn frem det du trenger

Sørg for at du har følgende (følger ikke med i pakningen):

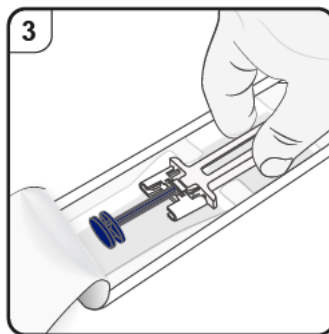
- alkoholserviett
- bomullsdott eller gaskompress
- beholder for skarpe gjenstander
- plaster



Trinn 3. Åpne pakningen

Åpne plastbrettet ved å dra av lokket. Ta ut den ferdigfylte sprøyten ved å holde den på midten som vist.

Ikke fjern nålehetten før du er klar til å injisere.

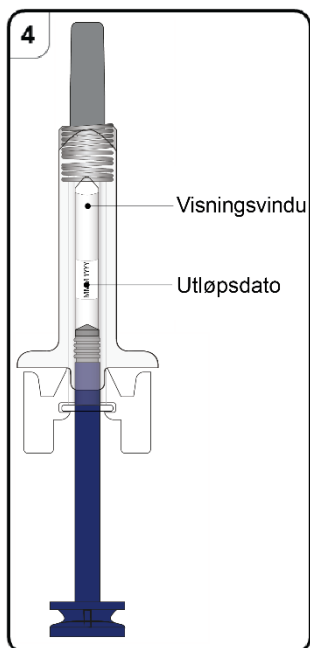


Trinn 4. Utfør sikkerhetskontroller

Se gjennom visningsvinduet til den ferdigfylte sprøyten. Væsken inni skal være en klar til lett opaliserende, fargeløs til lett gulaktig eller lett brunaktig oppløsning. Du vil kanskje se luftbobler i væsken, noe som er normalt.

Ikke forsøk å fjerne luften.

- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis væsken er uklar eller inneholder synlige partikler.
- **Ikke** bruk den ferdigfylte sprøyten hvis den ser ut til å være skadet eller har lekket.
- **Ikke bruk** den ferdigfylte sprøyten etter utløpsdatoen (EXP), som er trykt på etiketten og pakningen til den ferdigfylte sprøyten. Ta i alle slike tilfeller kontakt med lege eller sykepleier.

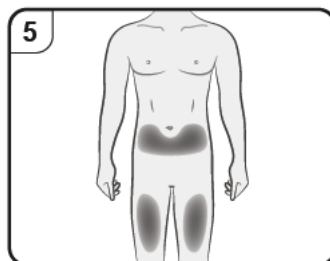


Trinn 5. Velg injeksjonssted

Du skal injisere på forsiden av lårene eller nedre del av magen, **men ikke** området 5 cm rundt navlen.

Ikke injiser inn i hud som er øm, har blåmerker, er rød, flasser, er hard, eller i områder med arr eller strekkmerker.

Hvis omsorgspersonen, legen eller sykepleieren gir deg injeksjonen, kan de også injisere i overarmen.



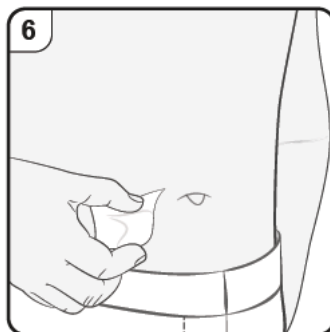
Injiser med Rolcya

Trinn 6. Rengjør injeksjonsstedet

Vask hendene med såpe og vann.

Rengjør det valgte injeksjonsstedet med en alkoholserviett. La det tørke før du injiserer.

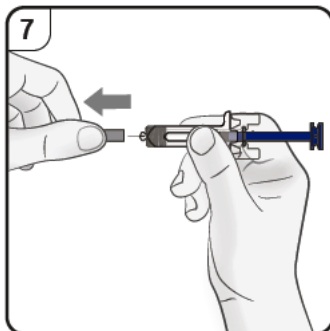
Ikke berør eller blås på det rengjorte området før du injiserer.



Trinn 7. Fjern nålehetten

Trekk hardt og rett for å fjerne nålehetten fra den ferdigfylte sprøyten. Du vil kanskje se en dråpe væske på enden av nålen. Dette er normalt.

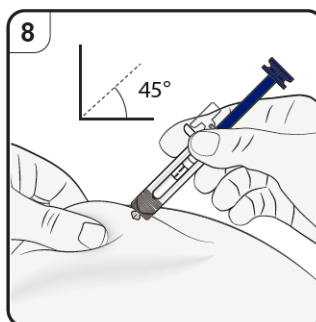
Ikke sett nålehetten på igjen. Kast nålehetten.



Trinn 8. Stikk inn nålen

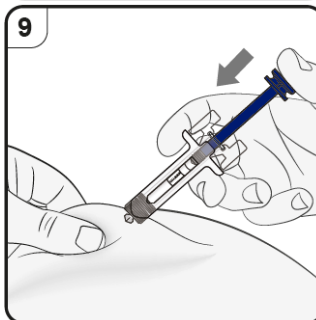
Klem forsiktig rundt huden på injeksjonsstedet og hold grepet gjennom hele injeksjonen. Stikk nålen inn i huden med den andre hånden i en vinkel på ca. 45 grader som vist.

Ikke trykk på stampelet mens du stikker inn nålen.



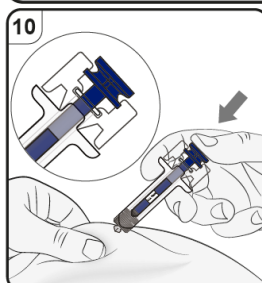
Trinn 9. Start injeksjonen

Fortsett å klemme rundt huden. Trykk langsomt på stampelet **så langt det går**. Dette sikrer at en full dose blir injisert.



Trinn 10. Fullfør injeksjonen

Sjekk at stempelhodet er mellom nålebeskyttelsesvingene som vist. Dette sikrer at nålebeskyttelsen er aktivert og vil dekke nålen etter at injeksjonen er fullført.



Trinn 11. Slipp stampelet

Hold den ferdigfylte sprøyten på injeksjonsstedet og slipp stampelet langsomt til nålen er dekket av nålebeskyttelsen.

Fjern den ferdigfylte sprøyten fra injeksjonsstedet og slipp grepet rundt huden.

Det kan være litt blod på injeksjonsstedet. Du kan trykke en bomullsdott eller gaskompress over injeksjonsstedet til blødningen stopper.

Ikke gni på injeksjonsstedet. Dekk om nødvendig injeksjonsstedet med et lite plaster.

Etter injeksjonen

Trinn 12. Kast den ferdigfylte sprøyten

Legg den ferdigfylte sprøyten i en beholder for skarpe gjenstander umiddelbart etter bruk. **Ikke** kast den ferdigfylte sprøyten som husholdningsavfall.

Snakk med lege eller apotek om riktig avhending av beholderen for skarpe gjenstander. Det kan være lokale bestemmelser om avhending.

