

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rolcya 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare seringă preumplută conține denosumab 60 mg în 1 ml de soluție (60 mg/ml).

Denosumab este un anticorp monoclonal IgG2 uman produs pe o linie celulară de mamifere (celule ovariene de hamster chinezesc) prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conține 47 mg sorbitol per fiecare ml de soluție.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă (injecție).

Soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis sau ușor maronie, cu un pH între 4,9 și 5,5 și o concentrație osmotică de 245 – 345 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul osteoporozei la femeile în postmenopauză și la bărbații cu risc crescut de fracturi. La femeile în postmenopauză, denosumab reduce semnificativ riscul de fracturi vertebrale, non-vertebrale și de șold.

Tratamentul pierderii de masă osoasă asociată cu ablația hormonală la bărbații cu cancer de prostată cu risc crescut de fracturi (vezi pct. 5.1). La bărbații cu cancer de prostată la care se realizează ablație hormonală, denosumab reduce semnificativ riscul de fracturi vertebrale.

Tratamentul pierderii de masă osoasă asociată cu terapia sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi la pacienții adulți cu risc crescut de fractură (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 60 mg denosumab administrată sub forma unei singure injecții subcutanate, o dată la 6 luni la nivelul coapselor sau abdomenului sau a brațului.

Pacienții trebuie să primească suplimente adecvate de calciu și vitamina D (vezi pct. 4.4).

Pacienților tratați cu Rolcya trebuie să li se furnizeze prospectul și cardul de reamintire al pacientului.

Durata totală optimă a tratamentului antiresorbtiv pentru osteoporoză (incluzând atât denosumabul cât și bifosfonații) nu a fost stabilită. Necesitatea continuării tratamentului trebuie reevaluată periodic pe baza beneficiilor și riscurilor potențiale ale denosumabului pentru fiecare pacient individual, în special după 5 sau mai mulți ani de utilizare (vezi pct. 4.4).

Vârstnici (vârsta ≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 pentru recomandări privind monitorizarea calciului).

Nu sunt disponibile date la pacienții cu terapie sistemică pe termen lung cu glucocorticoizi și insuficiență renală severă (Rata filtrării glomerulare, RFG < 30 ml/min).

Insuficiență hepatică

Siguranța și eficacitatea denosumab nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Rolcya nu trebuie utilizat la copii și adolescenți cu vârsta < 18 ani din motive legate de probleme referitoare la apariția hipercalcemiei grave și posibil inhibarea creșterii osoase și lipsa erupției dinților (vezi pct. 4.4. și 5.3). Datele disponibile în prezent pentru copii și adolescenți cu vârsta între 2 și 17 ani sunt descrise la pct. 5.1 și pct. 5.2.

Mod de administrare

Pentru administrare subcutanată.

Administrarea trebuie efectuată de către o persoană care este instruită corespunzător în ceea ce privește tehnicile de administrare a injecțiilor.

Instrucțiunile referitoare la utilizare, manipulare și eliminarea reziduurilor sunt prezentate la pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipocalcemie (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Suplimentare cu calciu și vitamina D

Pentru toți pacienții este important aportul corespunzător de calciu și vitamină D.

Precauții pentru utilizare

Hipocalcemie

Este important să se identifice pacienții cu risc pentru hipocalcemie. Hipocalcemia trebuie corectată printr-un aport corespunzător de calciu și vitamina D înainte de începerea tratamentului. Se recomandă monitorizarea clinică a concentrației de calciu înainte de fiecare doză, și la pacienți cu predispoziție la hipocalcemie, în decurs de două săptămâni, după doza inițială. Dacă un pacient prezintă simptome suspecte de hipocalcemie (vezi pct. 4.8 pentru simptome) în timpul tratamentului, trebuie măsurată calcemia. Pacienții trebuie încurajați să raporteze simptomele care indică hipocalcemia.

În perioada de după punerea pe piață s-au raportat cazuri de hipocalcemie simptomatică severă (ducând la spitalizare, evenimente care pun viața în pericol și cazuri letale). Cele mai multe cazuri au apărut în primele săptămâni de la inițierea tratamentului, însă au existat și cazuri care au apărut ulterior.

Tratamentul concomitent cu glucocorticoizi reprezintă un factor de risc suplimentar pentru hipocalcemie.

Insuficiență renală

Pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau care efectuează ședințe de dializă prezintă un risc mai mare de a dezvolta hipocalcemie. Riscurile dezvoltării hipocalcemiei și ale creșterilor hormonului paratiroidian care însoțesc hipocalcemia cresc cu creșterea gradului de insuficiență renală. Au fost raportate cazuri grave și letale. Aportul adecvat de calciu și vitamina D și monitorizarea regulată a concentrației de calciu este importantă în mod special la acești pacienți, vezi mai sus.

Infecții cutanate

Pacienții cărora li se administrează denosumab pot prezenta infecții cutanate (predominant celulită) care duc la spitalizare (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie sfătuiți să se prezinte imediat la medic dacă apar semne sau simptome de celulită.

Osteonecroză maxilară (ONM)

S-au raportat rar cazuri de ONM la pacienții tratați cu denosumab pentru osteoporoză (vezi pct. 4.8).

Inițierea tratamentului/unei cure noi de tratament trebuie întârziată la pacienții cu leziuni deschise ale țesuturilor moi din cavitatea bucală care nu se vindecă. Înaintea tratamentului cu denosumab la pacienții cu factori de risc concomitenți este recomandată o examinarea dentară cu măsuri de prevenție și o evaluare individuală a raportului beneficiu-risc.

Atunci când se evaluează riscul unui pacient de a dezvolta ONM trebuie luați în considerare următorii factori de risc:

- potența medicamentului care inhibă resorbția osoasă (risc mai mare pentru medicamente cu potență mare), calea de administrare (risc mai mare pentru administrarea parenterală) și doza cumulată a terapiei de resorbție osoasă.
- neoplazii, comorbidități (de exemplu anemie, coagulopatii, infecții), fumatul.
- tratamente concomitente: corticosteroizi, chimioterapie, inhibitori de angiogeneză, radioterapie la nivelul capului și gâtului.
- igienă orală precară, boală periodontală, proteză mobilă ajustată incorect, afecțiuni dentare preexistente, proceduri dentare invazive (cum ar fi extracțiile dentare).

Toți pacienții trebuie încurajați să mențină o igienă orală bună, să efectueze verificări stomatologice de rutină și să raporteze imediat orice simptome apărute la nivelul cavității orale cum ar fi mobilitate dentară, durere sau tumefiere sau leziuni care nu se vindecă sau care supurează în timpul tratamentului cu denosumab. În timpul tratamentului procedurile dentare invazive trebuie efectuate numai după o evaluare atentă și trebuie evitate în apropierea administrării denosumab.

Planul de tratament al pacienților care dezvoltă ONM trebuie stabilit în strânsă colaborare cu medicul curant și medicul stomatolog sau specialistul în chirurgie orală cu experiență în ONM. Trebuie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului până la rezolvarea afecțiunii și până când factorii de risc sunt atenuați atunci când este posibil.

Osteonecroză a canalului auditiv extern

La pacienții tratați cu denosumab s-a raportat osteonecroza canalului auditiv extern. Factorii de risc posibili pentru osteonecroza canalului auditiv extern includ utilizarea corticosteroizilor și chimioterapia și/sau factori de risc local cum sunt infecția sau traumatismul. Posibilitatea apariției osteonecrozei canalului auditiv extern trebuie luată în considerare la pacienții tratați cu denosumab care prezintă simptome auriculare, inclusiv infecții cronice la nivelul urechii.

Fracturi femurale atipice

Fracturi femurale atipice s-au raportat la pacienții tratați cu denosumab (vezi pct. 4.8). Fracturile femurale atipice pot să însoțească traumatismele minore sau pot apărea fără traumatisme în regiunile subtrohanteriene și diafizare ale femurului. Aceste evenimente sunt caracterizate de semne radiologice specifice. Fracturile femurale atipice s-au raportat de asemenea și la pacienții cu anumite afecțiuni asociate (de exemplu deficiență de vitamina D, artrită reumatoidă, hipofosfatazemie) și după utilizarea anumitor medicamente (de exemplu bifosfonați, glucocorticoizi, inhibitori ai pompei de protoni). Aceste evenimente au apărut de asemenea în absența tratamentului antiresorptiv. Fracturi similare raportate în asocierea cu bifosfonații sunt adesea bilaterale; de aceea, femurul contralateral ar trebui examinat în cazul pacienților tratați cu denosumab și care au suferit o fractură la nivelul femurului. La pacienții la care se suspicionează o fractură femurală atipică trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu denosumab după evaluarea pacientului pe baza raportului risc-beneficiu individual. În timpul tratamentului cu denosumab, pacienții trebuie sfătuiți să raporteze orice durere nou apărută sau neobișnuită la nivelul coapsei, șoldului sau la nivel inghinal. Pacienții care prezintă astfel de dureri trebuie evaluați pentru o fractură femurală incompletă.

Tratament antiresorptiv pe termen lung

Tratamentul antiresorptiv pe termen lung (incluzând atât denosumabul cât și bifosfonații) poate contribui la un risc crescut de apariție a unor reacții adverse cum ar fi osteonecroza maxilarului și fracturile femurale atipice datorită supresiei semnificative a remodelării osoase (vezi pct. 4.2).

Întreruperea tratamentului

După întreruperea tratamentului cu denosumab, este de așteptat o scădere a densității minerale osoase (DMO) (vezi pct. 5.1), ceea ce duce la un risc crescut de fracturi. Prin urmare, se recomandă monitorizarea DMO și trebuie luat în considerare un tratament alternativ, conform ghidurilor clinice.

Tratament concomitent cu alte medicamente care conțin denosumab

Pacienții tratați cu Rolcya nu trebuie tratați concomitent cu alte medicamente care conțin denosumab (pentru prevenirea reacțiilor adverse asociate sistemului osos la adulți cu metastaze osoase secundare tumorilor solide).

Hipercalcemia la copii și adolescenți

Rolcya nu trebuie administrat la copii și adolescenți (vârsta < 18 ani). S-au raportat cazuri de hipercalcemie gravă. Unele cazuri observate în studiile clinice au fost complicate cu afectare renală acută.

Excipienți

Acest medicament conține 47 mg sorbitol per fiecare ml de soluție.

Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând fructoză (sau sorbitol) trebuie luate în considerare.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare ml de soluție, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un studiu de interacțiune medicamentoasă, denosumab nu a influențat farmacocinetica midazolamului, care este metabolizat prin intermediul citocromului P450 3A4 (CYP3A4). Aceasta indică faptul că denosumab nu afectează farmacocinetica medicamentelor metabolizate prin intermediul CYP3A4.

Nu există date clinice cu privire la administrarea concomitentă de denosumab și terapie hormonală de substituție (pe bază de estrogen), oricum, potențialul pentru o interacțiune farmacodinamică este considerat a fi mic.

La femeile în postmenopauză cu osteoporoză, farmacocinetica și farmacodinamica denosumabului nu au fost modificate de tratamentul anterior cu alendronat, pe baza datelor rezultate dintr-un studiu de tranziție (de la alendronat la denosumab).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea denosumab la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Rolcya nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente. Femeile trebuie sfătuite să nu rămână gravide în timpul tratamentului și în decurs de cel puțin 5 luni după tratamentul cu Rolcya. Orice efecte ale medicamentului Rolcya pot fi mai mari în cursul trimestrelor al doilea și al treilea de sarcină, deoarece anticorpii monoclonali traversează placentă în mod liniar pe măsură ce sarcina progresează, cea mai mare cantitate fiind transferată în cursul celui de al treilea trimestru.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă denosumab se excretă în laptele uman. La șoarecii modificați genetic la care ligandul receptorului activator al factorului nuclear κB (RANKL) a fost inactivat prin eliminarea genei (un “șoarece inactivat”) studiile sugerează că absența RANKL (ținta denosumab, vezi pct. 5.1) în timpul sarcinii poate interfera cu maturarea glandei mamare ceea ce duce la afectarea lactației post-partum (vezi pct. 5.3). Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a se abține de la tratamentul cu Rolcya având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul denosumab asupra funcției de reproducere la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Rolcya nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse observate cu denosumab (observate la mai mult de unu din zece pacienți) sunt durerea musculo-scheletică și durerea la nivelul extremităților. La pacienții cărora li se

administrează denosumab au fost observate cazuri mai puțin frecvente de celulită, cazuri rare de hipocalcemie, hipersensibilitate, osteonecroză maxilară și fracturi femurale atipice (vezi pct. 4.4 și 4.8 – descrierea anumitor reacții adverse).

Tabel rezumativ cu reacțiile adverse

Datele din Tabelul 1 de mai jos descriu reacțiile adverse raportate în studiile clinice de fază II și III la pacienții cu osteoporoză și pacienții cu neoplasm de prostată și mamă cu ablație hormonală; și/sau în urma raportării spontane.

S-a utilizat următoarea convenție pentru clasificarea reacțiilor adverse (vezi Tabelul 1): foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență și clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1. Reacțiile adverse raportate la pacienții cu osteoporoză și la pacienții cu cancer de sân sau de prostată care efectuează tratament de ablație hormonală

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Infecții și infestări	Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente Mai puțin frecvente	Infecții ale căilor urinare Infecții ale căilor respiratorii superioare Diverticulită ¹ Celulită ¹ Infecții ale urechii
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare Rare	Hipersensibilitate la medicament ¹ Reacție anafilactică ¹
Tulburări metabolice și de nutriție	Rare	Hipocalcemie ¹
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Sciatică
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Frecvente	Constipație Disconfort abdominal
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente Frecvente Frecvente Mai puțin frecvente Foarte rare	Erupție cutanată tranzitorie Eczemă Alopecie Erupții lichenoide induse de medicament ¹ Vasculită de hipersensibilitate
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente Foarte frecvente Rare Rare Cu frecvență necunoscută	Durere la nivelul extremităților Durere musculo-scheletică ¹ Osteonecroză maxilară ¹ Fracturi femurale atipice ¹ Osteonecroză a canalului auditiv extern ²

¹ Vezi pct. Descrierea anumitor reacții adverse.

² Vezi pct. 4.4.

Într-o analiză centralizată a datelor din toate studiile placebo controlate de fază II și fază III, simptome asemănătoare gripei au fost raportate cu o rată brută a incidenței de 1,2% pentru denosumab și 0,7% pentru placebo. Deși acest dezechilibru a fost identificat prin intermediul unei analize globale, nu a fost identificat printr-o analiză stratificată.

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipocalcemie

În două studii clinice placebo controlate de fază III la femeile în postmenopauză cu osteoporoză, aproximativ 0,05% (2 din 4 050) dintre paciente au prezentat scăderi ale concentrației serice de calciu (mai puțin de 1,88 mmol/l) după administrarea denosumab. Scăderea concentrației serice de calciu (mai puțin de 1,88 mmol/l) nu a fost raportată în niciunul din cele două studii clinice controlate cu placebo de fază III la pacienții cărora li se administrează tratament de ablație hormonală, nici în studiu clinic controlat cu placebo de fază III la bărbați cu osteoporoză.

În perioada de după punere pe piață s-au raportat cazuri rare de hipocalcemie simptomatică severă care au dus la spitalizare, evenimente care pun viața în pericol și cazuri letale, preponderent la pacienții tratați cu denosumab și care prezentau risc crescut de hipocalcemie, cu cele mai multe cazuri apărând în primele săptămâni de la inițierea tratamentului. Exemple ale manifestărilor clinice ale hipocalcemiei simptomatice severe au inclus prelungirea intervalului QT, tetanie, convulsii și status mintal alterat (vezi pct. 4.4). Simptomele hipocalcemiei din studiile clinice cu denosumab au inclus paretezii sau redoare musculară, contracții musculare anormale, spasme și crampe musculare.

Infecții cutanate

În studiile clinice placebo controlate de fază III, incidența globală a infecțiilor cutanate a fost similară în lotul cu placebo și în lotul cu denosumab la femei în postmenopauză cu osteoporoză (placebo [1,2%, 50 din 4 041] față de denosumab [1,5%, 59 din 4 050]); la bărbații cu osteoporoză (placebo [0,8%, 1 din 120] față de denosumab [0%, 0 din 120]), la pacienții cu cancer de prostată sau de sân cărora li se administrează tratament de ablație hormonală (placebo [1,7%, 14 din 845] față de denosumab [1,4%, 12 din 860]). Infecțiile cutanate care duc la spitalizare au fost raportate la 0,1% (3 din 4 041) dintre femeile în postmenopauză cu osteoporoză care primesc placebo, comparativ cu 0,4% (16 din 4 050) dintre femeile cărora li se administrează denosumab. Aceste cazuri au fost reprezentate predominant de celulită. Infecțiile cutanate raportate ca reacții adverse grave au fost similare în lotul cu placebo (0,6%, 5 din 845) și în lotul cu denosumab (0,6%, 5 din 860) în cadrul studiilor cu pacienți cu cancer de sân și de prostată.

Osteonecroza maxilarului

În studiile clinice pentru osteoporoză și la pacienții cu cancer de sân sau de prostată cărora li se administrează tratament de ablație hormonală, care au inclus un număr total de 23 148 pacienți, ONM a fost raportată rar, la 16 pacienți (vezi pct. 4.4). Dintre acestea, un număr de 13 cazuri de ONM au apărut la femei cu osteoporoză în postmenopauză în timpul extensiei studiului clinic de fază III, ca urmare a tratamentului cu denosumab pentru o durată de până la 10 ani. Incidența ONM a fost de 0,04% la 3 ani, 0,06% la 5 ani și 0,44% la 10 ani de tratament cu denosumab. Riscul de apariție a ONM a crescut odată cu durata expunerii la denosumab.

Riscul de apariție a ONM a fost, de asemenea, evaluat în cadrul unui studiu de cohortă retrospectiv în rândul a 76 192 de femei în postmenopauză care au inițiat recent tratamentul cu denosumab. Incidența ONM a fost de 0,32% (interval de încredere [II] 95%: 0,26, 0,39) în rândul pacienților cărora li se administrează denosumab pe o durată de până la 3 ani, respectiv 0,51% (II 95%: 0,39, 0,65) în rândul pacienților cărora li se administrează denosumab pe o durată de până la 5 ani de monitorizare medicală.

Fracturi femurale atipice

În timpul studiilor clinice pentru osteoporoză, fracturile femurale atipice s-au raportat rar la pacienții tratați cu denosumab (vezi pct. 4.4).

Diverticulită

Într-un singur studiu clinic placebo controlat de fază III la pacienții cu cancer de prostată cărora li se administrează terapie de deprivare androgenică (ADT), a fost observat un dezechilibru în ceea ce privește diverticulita ca eveniment advers (1,2% cu denosumab, 0% cu placebo). Incidența diverticulitei a fost comparabilă între grupurile de tratament la femeile în post-menopauză sau bărbații cu osteoporoză și la femeile care urmează tratament cu inhibitori de aromatază pentru cancerul de sân non-metastatic.

Reacții de hipersensibilitate legate de administrarea medicamentului

În cadrul experienței de după punerea pe piață a medicamentului, au fost raportate cazuri rare de hipersensibilitate legate de administrarea medicamentului, inclusiv erupție cutanată tranzitorie, urticarie, edem facial, eritem și reacții anafilactice la pacienții tratați cu denosumab.

Durere musculo-scheletică

În perioada de după punere pe piață, la pacienții cărora li s-a administrat denosumab, s-au raportat cazuri de durere musculo-scheletică, incluzând cazuri severe. În studiile clinice, durerea musculo-scheletică a fost foarte frecventă la ambele grupe și în cel în care s-a administrat denosumab și în cel în care s-a administrat placebo. Durerea musculo-scheletică care conduce la întreruperea tratamentului din studiu a fost mai puțin frecventă.

Erupții lichenoidale induse de medicament

În perioada de după punere pe piață, au fost raportate de către pacienți erupții lichenoidale induse de medicament (de exemplu reacții asemănătoare cu lichenul plan).

Alte categorii speciale de pacienți

Copii și adolescenți

Rolcyca nu trebuie administrat la copii și adolescenți (vârsta < 18 ani). S-au raportat cazuri de hipercalcemie gravă (vezi pct. 5.1). Unele cazuri observate în studiile clinice au fost complicate cu afectare renală acută.

Insuficiență renală

În studii clinice, pacienții cu insuficiență renală severă (clearance al creatininei < 30 ml/min) sau care efectuează dializă au prezentat risc mai mare de a prezenta hipocalcemie în absența suplimentării aportului de calciu. Este important aportul corespunzător de calciu și vitamina D la pacienții cu insuficiență renală severă sau care efectuează dializă (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există experiență a supradozajului în studiile clinice. Denosumab a fost administrat în studii clinice utilizând doze de până la 180 mg la fiecare 4 săptămâni (doze cumulative de până la 1 080 mg pe durata a 6 luni) și nu s-au observat alte reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul afecțiunilor osoase – alte medicamente care influențează structura și mineralizarea oaselor, codul ATC: M05BX04

Rolcyca este un medicament biosimilar. Informații detaliate sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/>.

Mecanism de acțiune

Denosumab este un anticorp monoclonal uman (IgG2) care are ca țintă și se leagă cu mare afinitate și specificitate de RANKL, prevenind activarea receptorului său, RANK, pe suprafața precursorilor

osteoclaștilor și pe suprafața osteoclaștilor. Prevenirea interacțiunii RANKL/RANK inhibă formarea, funcția și supraviețuirea osteoclaștilor, reducând astfel resorbția osoasă atât la nivelul osului cortical cât și a celui trabecular.

Efecte farmacodinamice

Tratamentul cu denosumab reduce rapid rata turnover-ului osos, atingând valoarea minimă a concentrației serice a markerului de resorbție osoasă C-telopeptidele de tip 1 (CTX) (reducere cu 85%) în 3 zile, cu reduceri menținute pe perioada dintre administrări. La finalul fiecărei perioade dintre administrări, scăderea CTX a fost parțial atenuată de la reducerea maximală de $\geq 87\%$ la aproximativ $\geq 45\%$ (interval 45 - 80%), reflectând caracterul reversibil al efectelor denosumab asupra remodelării osoase după scăderea concentrației serice. Aceste efecte au fost susținute în cazul continuării tratamentului. Markerii turnoverului osos au atins, în general, concentrații preterapeutice în următoarele 9 luni după ultima doză. În cazul reîncepterii tratamentului, reduceri de CTX de către denosumab au fost similare cu cele observate la pacienții cu inițierea tratamentului primar cu denosumab.

Imunogenitate

În timpul tratamentului cu denosumab se pot dezvolta anticorpi anti-denosumab. Nu a fost observată nicio corelație evidentă între dezvoltarea de anticorpi și farmacocinetică, răspunsul clinic sau evenimentele adverse.

Eficacitate și siguranță clinică la femeile în postmenopauză cu osteoporoză

Eficacitatea și siguranța denosumab, administrat o dată la 6 luni au fost investigate într-un studiu placebo controlat, cu durată de 3 ani, la femei în postmenopauză (7 808 de femei cu vârsta între 60 și 91 de ani, din care 23,6% aveau fracturi vertebrale prevalente) ce aveau la momentul inițial scoruri T ale densității minerale osoase (DMO) la nivelul coloanei lombare sau șoldului total între -2,5 și -4,0 și o probabilitate absolută medie de fractură la 10 ani de 18,60% (percentila: 7,9 - 32,4%) pentru fracturile osteoporotice majore și de 7,22% (percentila: 1,4 - 14,9%) pentru fracturile de șold. Femei cu alte afecțiuni sau aflate în tratamente care pot avea efect asupra osului au fost excluse din studiu. Femeile au primit suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 400 UI).

Efectul asupra fracturilor vertebrale

Denosumab a redus semnificativ riscul de noi fracturi vertebrale la 1, 2 și 3 ani ($p < 0,0001$) (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2. Efectul denosumab asupra riscului de noi fracturi vertebrale

	Procent de femei cu fractură (%)		Reducerea riscului absolut (%) (Î 95%)	Reducerea riscului relativ (%) (Î 95%)
	Placebo nr = 3 906	Denosumab nr = 3 902		
0 - 1 an	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0 - 2 ani	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0 - 3 ani	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

* $p < 0,0001$, ** $p < 0,0001$ – analiză exploratorie

Efecte asupra fracturii de șold

Denosumab a demonstrat o reducere relativă de 40% (reducere a riscului absolut 0,5%) a riscului de fractură de șold timp de 3 ani ($p < 0,05$). Incidența fracturii de șold a fost de 1,2% în lotul cu placebo, comparativ cu 0,7% în lotul cu denosumab la 3 ani.

Într-o analiză post-hoc la femeile cu vârsta > 75 de ani, s-a observat o reducere cu 62% a riscului relativ în cazul denosumab (reducere a riscului absolut cu 1,4%, $p < 0,01$).

Efectul asupra tuturor fracturilor clinice

Denosumab a redus semnificativ fracturile pentru toate categoriile/tipurile de fracturi (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3. Efectul denosumab asupra riscului de fracturi clinice pe durata a 3 ani

	Procent de femei cu fractură (%) ⁺		Reducere a riscului absolut (%) (Î 95%)	Reducere a riscului relativ (%) (Î 95%)
	Placebo nr = 3 906	Denosumab nr = 3 902		
Orice fractură clinică ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Fractură vertebrală clinică	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Fractură non-vertebrală ²	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Fractură non-vertebrală majoră ³	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Fractură osteoporotică majoră ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

* $p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ (criteriul de evaluare secundar inclus în ajustarea multiplicității),

*** $p \leq 0,0001$

⁺ Ratele de evenimente bazate pe estimările Kaplan-Meier la 3 ani.

¹ Include fracturi vertebrale clinice și fracturi non-vertebrale.

² Excluce fracturile vertebrale, craniene, faciale, mandibulare, metacarpene și ale degetelor de la mâini și de la picioare.

³ Include pelvisul, femurul distal, tibia proximală, coastele, humerusul proximal (adică humerusul excluzând cotul), antebrațul și șoldul.

⁴ Include fracturile vertebrale clinice, de șold, antebraț și de humerus, conform definiției OMS.

La femeile cu DMO la nivelul colului femural la momentul inițial $\leq -2,5$, denosumab a redus riscul fracturii non-vertebrale (reducere cu 35% a riscului relativ, reducere cu 4,1% a riscului absolut, $p < 0,001$, analiză exploratorie).

Reducerea incidenței fracturilor vertebrale noi, fracturilor de șold și fracturilor non-vertebrale de către denosumab pe durata a 3 ani a fost constantă indiferent de riscul inițial de fractură la 10 ani.

Efectul asupra densității minerale osoase

Denosumab a crescut semnificativ DMO la nivelul tuturor localizărilor clinice măsurate, versus tratamentul cu placebo la 1, 2 și 3 ani. Denosumab a crescut DMO cu 9,2% la nivelul coloanei lombare, 6,0% la nivelul șoldului total, 4,8% la nivelul colului femural, 7,9% la nivelul trohanterului femural, 3,5% la nivelul treimii distale a radiusului și 4,1% la nivelul întregului corp pe durata a 3 ani (toate $p < 0,0001$).

În studiile clinice care au investigat efectele întreruperii administrării de denosumab, DMO a revenit aproximativ la nivelele preterapeutice și s-a menținut peste placebo la 18 luni după ultima doză. Aceste date indică faptul că este necesară continuarea tratamentului cu denosumab pentru menținerea efectului medicamentului. Reînceperea tratamentului cu denosumab a dus la creșteri ale DMO similare cu cele din cazul primei administrări a denosumab.

Studiul de extensie deschis referitor la tratamentul osteoporozei în postmenopauză

Un număr de 4 550 de femei (2 343 tratate cu denosumab și 2 207 cu placebo) care au pierdut nu mai mult de 1 doză din medicamentul pentru investigație clinică administrat în studiul pivot menționat mai sus, și care au finalizat vizita de studiu din luna 36, au fost de acord să fie înrolate într-un studiu multinațional, multicentric, de extensie, deschis, cu un singur braț, care a evaluat siguranța și eficacitatea denosumab pe termen lung, desfășurat pe o perioadă de 7 ani. Tuturor femeilor din studiul de extensie trebuia să li se administreze denosumab 60 mg la fiecare 6 luni și calciu zilnic (cel puțin 1 g) și vitamina D (cel puțin 400 UI). Un număr de 2 626 subiecți (58% din femeile incluse în studiul de extensie, adică 34% dintre femeile incluse în studiul pivot) au finalizat studiul de extensie.

La pacienții tratați cu denosumab timp de până la 10 ani, DMO a crescut de la valorile inițiale din studiul pivot, cu 21,7% la nivelul coloanei vertebrale lombare, 9,2% la nivelul șoldului, 9,0% la nivelul colului femural, 13,0% la nivelul trohanterului și 2,8% la nivelul treimii distale a radiusului. La sfârșitul studiului, valoarea medie a scorului T-BMD la nivelul coloanei vertebrale lombare la pacienții tratați timp de 10 ani a fost de 1,3.

Incidența fracturilor a fost evaluată ca obiectiv principal de siguranță dar eficacitatea în prevenirea fracturilor nu poate fi estimată datorită numărului mare de întreruperi ale tratamentului și a designului de tip deschis al studiului. Incidența cumulativă a noilor fracturi vertebrale și non-vertebrale a fost de aproximativ 6,8% și, respectiv, 13,1% la pacienții care au rămas în tratament cu denosumab timp de 10 ani (n = 1 278). Pacienții care nu au finalizat studiul, din orice motiv, au avut rate mai mari de fracturi sub tratament.

În cursul perioadei de extensie a studiului s-au înregistrat 13 cazuri atribuite de osteonecroză maxilară (ONM) și 2 cazuri atribuite de fracturi femurale atipice.

Eficacitate și siguranță clinică la bărbați cu osteoporoză

Eficacitatea și siguranța medicamentului denosumab administrat o dată la fiecare 6 luni timp de un an au fost studiate la 242 bărbați cu vârsta între 31 și 84 ani. Pacienții cu o rată de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) < 30 ml/min și 1,73 m² au fost excluși din studiu. Tuturor bărbaților li s-au administrat suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 800 UI).

Variabila principală de eficacitate a fost procentul de modificare al DMO la nivelul coloanei lombare iar eficacitatea privind fracturile nu a fost evaluată. Denosumab a crescut semnificativ DMO la nivelul tuturor locurilor unde a fost măsurată, comparativ cu placebo la 12 luni: 4,8% la nivelul coloanei lombare, 2,0% la nivelul șoldului total, 2,2% la nivelul colului femural, 2,3% la nivelul trohanterului femural și 0,9% la nivelul treimii distale a radiusului (toate p < 0,05). Denosumab a crescut DMO la nivelul coloanei lombare de la valoarea inițială la 94,7% din bărbați la 1 an. La 6 luni s-au observat creșteri semnificative ale DMO la nivelul coloanei lombare, șoldului total, colului femural și trohanterului femural (p < 0,0001).

Histologie osoasă la femeile în postmenopauză și bărbați cu osteoporoză

Histologia osoasă s-a evaluat după 1 - 3 ani de tratament cu denosumab la 62 de femei în postmenopauză cu osteoporoză sau cu masă osoasă scăzută cărora fie nu li s-a mai administrat tratament pentru osteoporoză, fie au trecut de la tratament anterior cu alendronat. În sub-studiul de biopsie osoasă din luna 24 (n = 41) și/sau luna 84 (n = 22) a studiului de extensie la femeile cu osteoporoză în postmenopauză au participat 59 de femei. Histologia osoasă a fost evaluată de asemenea la 17 bărbați cu osteoporoză după 1 an de tratament cu denosumab. Rezultatele biopsiilor osoase au evidențiat os cu arhitectură și calitate normale, fără dovezi de defecte de mineralizare, de os reticular sau de fibroză a măduvei osoase. Rezultatele histomorfometrice din studiul de extensie la femeile cu osteoporoză în postmenopauză au demonstrat că efectele anti-reabsorbție ale denosumab, măsurate prin frecvența de activare și ratele de formare ale osului, s-au menținut în timp.

Eficacitate și siguranță clinică la pacienții cu pierdere osoasă asociată cu terapia de deprivare androgenică

Eficacitatea și siguranța denosumab au fost investigate o dată la fiecare 6 luni timp de 3 ani la bărbați cu cancer de prostată non-metastatic confirmat histologic cărora li se administrează ADT (1 468 bărbați cu vârsta între 48 și 97 de ani) care au prezentat risc crescut de fracturi (cum ar fi bărbați > 70 ani, sau < 70 ani cu scor T al DMO de la nivelul coloanei lombare, șoldului total sau colului femural < -1,0 sau antecedente de fractură osteoporotică). Toți bărbații au primit suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 400 UI).

Denosumab a determinat creșterea semnificativă a DMO la nivelul tuturor localizărilor clinice măsurate, comparativ cu tratamentul cu placebo la 3 ani: 7,9% la nivelul coloanei lombare, 5,7% la

nivelul șoldului total, 4,9% la nivelul colului femural, 6,9% la nivelul trohanterului femural, 6,9% la nivelul treimii distale a radiusului și 4,7% la nivelul întregului corp (toate $p < 0,0001$). Într-o analiză exploratorie planificată prospectiv, s-au observat creșteri semnificative ale DMO la nivelul coloanei lombare, șoldului total, colului femural și trohanterului femural la 1 lună după doza inițială.

Denosumab a demonstrat o reducere semnificativă a riscului relativ de noi fracturi vertebrale: 85% (reducere cu 1,6% a riscului absolut) la 1 an, 69% (reducere cu 2,2% a riscului absolut) la 2 ani și 62% (reducere cu 2,4% a riscului absolut) la 3 ani (toate $p < 0,01$).

Eficacitate și siguranță clinică la pacienții cu pierdere osoasă asociată cu terapia adjuvantă cu inhibitor de aromatază

Eficacitatea și siguranța denosumab administrat o dată la fiecare 6 luni timp de 2 ani, au fost investigate la femei cu cancer de sân non-metastatic (252 de femei cu vârstă între 35 și 84 de ani) și scoruri T al DMO la momentul inițial între -1,0 și -2,5 la nivelul coloanei lombare, șoldului total sau colului femural. Toate femeile au primit suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 400 UI).

Principală variabilă de eficacitate a fost modificarea procentuală a DMO la nivelul coloanei lombare; eficacitatea asupra fracturii nu a fost evaluată. Denosumab a crescut semnificativ DMO la nivelul tuturor localizărilor clinice măsurate, față de tratamentul cu placebo la 2 ani: 7,6% la coloana lombară, 4,7% la șoldul total, 3,6% la colul femural, 5,9% la trohanterul femural, 6,1% la nivelul treimii distale a radiusului și 4,2% la nivelul întregului corp (toate $p < 0,0001$).

Tratamentul pierderii de masă osoasă asociată cu terapia sistemică cu glucocorticoizi

Eficacitatea și siguranța denosumab au fost investigate la 795 pacienți (70% femei și 30% bărbați) cu vârstă între 20 și 94 de ani tratați cu $\geq 7,5$ mg prednison oral zilnic (sau echivalent).

Au fost studiate două subpopulații: care au continuat tratamentul cu glucocorticoizi ($\geq 7,5$ mg prednison zilnic sau echivalentul acestuia pe o durată ≥ 3 luni înainte de înscrierea în studiu; $n = 505$) și cei la care s-a inițiat tratamentul cu glucocorticoizi ($\geq 7,5$ mg prednison zilnic sau echivalentul acestuia pe o durată < 3 luni înainte de înscrierea în studiu; $n = 290$). Pacienții au fost randomizați (1:1) pentru a li se administra denosumab 60 mg subcutanat o dată la fiecare 6 luni sau risendronat oral 5 mg o dată pe zi (control activ) timp de 2 ani. Pacienții au primit suplimente zilnice de calciu (cel puțin 1 000 mg) și vitamina D (cel puțin 800 UI).

Efectul asupra Densității Minerale Osoase (DMO)

La subpopulația care a continuat tratamentul cu glucocorticoizi, denosumab a demonstrat o creștere mai mare a DMO la nivelul coloanei lombare comparativ cu risendronat la 1 an (denosumab 3,6%, risendronat 2,0%; $p < 0,001$) și 2 ani (denosumab 4,5%, risendronat 2,2%; $p < 0,001$). La subpopulația la care s-a inițiat tratamentul cu glucocorticoizi, denosumab a demonstrat o creștere mai mare a DMO la nivelul coloanei lombare comparativ cu risendronat la 1 an (denosumab 3,1%, risendronat 0,8%; $p < 0,001$) și 2 ani (denosumab 4,6%, risendronat 1,5%; $p < 0,001$).

În plus, denosumab a demonstrat o creștere procentuală medie semnificativ mai mare a DMO de la valoarea inițială comparativ cu risendronat la nivelul șoldului total, la nivelul colului femural și la nivelul trohanterului șoldului.

Studiul nu a fost conceput pentru a avea puterea să arate o diferență în ceea ce privește fracturile. La 1 an, incidența fracturii vertebrale noi, confirmată radiologic, la pacienți a fost de 2,7% (denosumab) față de 3,2% (risendronat). Incidența fracturii non vertebrale la pacienți a fost de 4,3% (denosumab) față de 2,5% (risendronat). La 2 ani, numerele corespunzătoare erau 4,1% față de 5,8% pentru fracturile vertebrale noi, confirmate radiologic, și 5,3% față de 3,8% pentru fracturile non vertebrale. Majoritatea fracturilor au apărut la subpopulația cu C-GC.

Copii și adolescenți

A fost desfășurat un studiu de fază III cu un singur braț, care a evaluat eficacitatea, siguranța și farmacocinetica la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta, cu vârsta între 2 și 17 ani, 52,3% de sex masculin, 88,2% caucazieni. La un număr total de 153 de subiecți s-a administrat inițial subcutanat (s.c.) denosumab 1 mg/kg până la o doză maximă de 60 mg, la interval de 6 luni, timp de 36 de luni. La un număr de șizeci de subiecți s-a trecut la administrarea dozelor la interval de 3 luni.

În luna 12 de administrare a dozelor la interval de 3 luni, media celor mai mici pătrate (LS) (eroare standard, SE) față de momentul inițial al studiului, pentru scorul Z al DMO evaluat la nivelul coloanei lombare, a fost de 1,01 (0,12).

Cele mai frecvente evenimente adverse raportate în perioada de administrare a dozelor la interval de 6 luni au fost: artralgie (45,8%), durere la nivelul extremităților (37,9%), dursalgie (32,7%) și hipercalcemie (32,0%). Hipercalcemia a fost raportată în perioadele de administrare a dozelor la interval de 6 luni (19%), respectiv 3 luni (36,7%). În perioada de administrare a dozelor la interval de 3 luni au fost raportate evenimente adverse grave de hipercalcemie (13,3%).

Într-un studiu de extensie (N = 75), în perioada de administrare a dozelor la interval de 3 luni au fost observate evenimente adverse grave de hipercalcemie (18,5%).

Studiile au fost încheiate anticipat din cauza apariției unor evenimente care pun în pericol viața și a spitalizărilor pentru hipercalcemie (vezi pct. 4.2).

Într-un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu grupuri paralele, realizat la 24 pacienți copii și adolescenți cu osteoporoză indusă de glucocorticoizi, cu vârsta între 5 și 17 ani, prin care s-a evaluat modificarea scorului Z-DMO la nivelul coloanei vertebrale lombare față de valorile inițiale, siguranța și eficacitatea nu au fost stabilite; prin urmare, denosumab nu trebuie utilizat pentru această indicație.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține denosumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți. În tratamentul pierderii osoase asociate cu terapia de ablație a hormonilor sexuali și la subgrupele de copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 2 ani aflați în tratament pentru osteoporoză (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată a unei doze de 1,0 mg/kg, care este aproximativ echivalentă cu doza aprobată de 60 mg, expunerea exprimată ca ASC (aria de sub curbă) a fost de 78%, comparativ cu administrarea intravenoasă a aceleiași doze. După administrarea unei doze subcutanate de 60 mg, concentrațiile plasmatice maxime de denosumab (C_{max}) de 6 $\mu\text{g/ml}$ (interval cuprins între 1 și 17 $\mu\text{g/ml}$) s-au atins în 10 zile (interval cuprins între 2 și 28 zile).

Metabolizare

Denosumab are în compoziție doar aminoacizi și carbohidrați, ca imunoglobulină nativă, și este puțin probabil să fie eliminat prin mecanisme de metabolizare hepatică. Este de așteptat ca metabolizarea și eliminarea sa să respecte căile de clearance al imunoglobulinelor, ducând la degradarea în peptide mici și aminoacizi individuali.

Eliminare

După atingerea C_{max} , concentrațiile plasmatice au scăzut cu un timp de înjumătățire de 26 de zile (interval cuprins între 6 și 52 de zile) pe o perioadă de 3 luni (interval cuprins între 1,5 și 4,5 luni). La

53% dintre pacienți nu au fost detectate cantități măsurabile de denosumab la 6 luni post administrare a dozei.

După administrarea subcutanată de doze repetate de 60 mg o dată la fiecare 6 luni, nu s-a observat acumulare sau modificare a farmacocineticii denosumabului. Proprietățile farmacocinetice ale denosumabului nu au fost influențate de formarea de anticorpi de legare pentru denosumab și au fost similare la bărbați și femei.

Vârsta (28-87 de ani), rasa și statusul bolii (masă osoasă scăzută sau osteoporoză; neoplasm de prostată sau neoplasm mamar) nu par să afecteze semnificativ farmacocinetica denosumabului.

S-a observat o tendință de asociere între o greutate corporală mai mare și o expunere mai mică, pe baza ASC și C_{max} . Cu toate acestea, tendința nu este considerată ca având importanță clinică, deoarece efectele farmacodinamice bazate pe markerii de turnover osos și creșterile DMO au fost concordante pentru diferite greutăți corporale.

Linearitate/Non-linearitate

În studiile de stabilire a dozei, denosumab a prezentat o farmacocinetică non-liniară, dependentă de doză, cu un clearance mai scăzut la doze sau concentrații mai mari, dar cu creșteri aproximativ proporționale cu doza în cazul expunerii la doze mai mari de 60 mg sau mai mari.

Insuficiența renală

Într-un studiu la 55 de pacienți cu funcție renală de diverse grade, inclusiv pacienți dializați, gradul de insuficiență renală nu a avut niciun efect asupra farmacocineticii denosumabului.

Insuficiența hepatică

Nu s-au efectuat studii specifice la pacienții cu insuficiență hepatică. În general, anticorpii monoclonali nu se elimină prin mecanisme metabolice hepatice. Farmacocinetica denosumabului nu este de așteptat să fie afectată de către insuficiența hepatică.

Copii și adolescenți

Rolcya nu trebuie utilizat de către copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Într-un studiu de fază III desfășurat la copii și adolescenți cu osteogenesis imperfecta (N = 153), concentrațiile plasmatice maxime de denosumab au fost observate în ziua 10 pentru toate grupele de vârstă. În cazul administrării dozelor la interval de 3 luni, respectiv 6 luni, copiii și adolescenții cu vârsta între 11 și 17 ani au prezentat valori superioare ale mediei concentrațiilor plasmatice minime de denosumab, în timp ce copiii cu vârste între 2 și 6 ani au prezentat cele mai scăzute valori ale mediei concentrațiilor plasmatice minime.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doză unică și cu doze repetate efectuate la maimuțe cynomolgus, dozele de denosumab au dus la expuneri sistemice de 100 până la 150 de ori mai mari decât doza recomandată la om și nu au avut impact asupra fiziologiei cardiovasculare, fertilității masculine sau feminine și nu au produs toxicitate la nivelul organelor țintă specifice.

Nu au fost evaluate testele standard pentru investigarea potențialului de genotoxicitate a denosumabului, deoarece aceste teste nu au relevanță pentru această moleculă. Cu toate acestea, din cauza caracterului său, este puțin probabil ca denosumabul să aibă potențial genotoxic.

Potențialul carcinogen al denosumabului nu a fost evaluat în studii efectuate la animale, pe termen lung.

În studiile preclinice efectuate la șoareci inactivați, cărora le lipsește RANK sau RANKL, s-a observat afectarea formării ganglionilor limfatici la făt. De asemenea, la șoarecii inactivați cărora le lipsește RANK sau RANKL s-a observat absența lactației ca urmare a inhibării maturării glandelor mamare (dezvoltarea glandelor lobulo-alveolare în timpul sarcinii).

Într-un studiu efectuat la maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat denosumab în perioada echivalentă primului trimestru de sarcină, la expuneri sistemice (ASC) de 99 ori mai mari decât doza recomandată la om (60 mg la fiecare 6 luni) nu au existat dovezi de afectare a mamei sau fătului. În acest studiu, ganglionii limfatici ai fătului nu au fost examinați.

Într-un alt studiu efectuat la maimuțe cynomolgus cărora li s-a administrat denosumab pe durata gestației cu expuneri sistemice (ASC) de 119 ori mai mari decât doza recomandată la om (60 mg la fiecare 6 luni), s-a observat o creștere a numărului de fete născuți morți și a mortalității postnatale; dezvoltare osoasă anormală care determină reducerea rezistenței osoase, hematopoieză redusă și aliniere dentară defectuoasă; absența a ganglionilor limfatici periferici și dezvoltare neonatală deficitară. Nu a fost stabilit un nivel la care să nu se observe reacții adverse în ceea ce privește efectele asupra funcției de reproducere. La 6 luni după naștere, s-a observat recuperarea modificărilor osoase și nu a existat nici un efect asupra erupției dentare. Cu toate acestea, efectele asupra ganglionilor limfatici și alinierii dentare defectuoase au persistat, iar mineralizarea de la minimă la moderată la nivelul mai multor țesuturi a fost observată la un animal (relația cu tratamentul este incertă). Nu au existat dovezi de efecte nocive la mamă înainte de instalarea travaliului; reacțiile adverse la mamă au apărut inconstant în timpul travaliului. Dezvoltarea glandei mamare la mamă a fost normală.

În studiile preclinice referitoare la calitatea osului la maimuțe în cazul tratamentului cu denosumab pe termen lung, scăderi ale turnover-ului osos s-au asociat cu ameliorări ale rezistenței osoase și cu histologie osoasă normală. Concentrațiile de calciu au scăzut tranzitoriu, iar concentrațiile de hormon paratiroidian au crescut tranzitoriu la maimuțele ovariectomizate tratate cu denosumab.

La șoarecii masculi, modificați genetic să exprime huRANKL (șoareci activați), care au fost supuși unei fracturi transcorticale, denosumabul a amânat eliminarea cartilajului și remodelarea calusului fracturii comparativ cu substanța de control, dar rezistența biomecanică nu a fost influențată negativ.

Șoarecii inactivați (vezi pct. 4.6) cărora le lipsește RANK sau RANKL au prezentat scăderea greutatei corporale, reducerea creșterii osoase și absența erupției dentare. La șobolani nou-născuți, inhibarea RANKL (ținta terapiei cu denosumab) cu doze mari dintr-un compus de osteoprotegerină legată de Fc (OPG-Fc) s-a asociat cu inhibarea creșterii osoase și erupției dentare. În acest model, aceste modificări au fost parțial reversibile, atunci când administrarea inhibitorilor RANKL a fost întreruptă. Primarele adolescente la care s-a administrat denosumab în doze de 27 și 150 de ori (doza de 10 și 50 mg/kg) mai mari față de expunerea clinică, au prezentat cartilaje de creștere anormale. Prin urmare, tratamentul cu denosumab poate afecta creșterea osoasă la copiii cu cartilaje de creștere deschise și poate inhiba erupția dentară.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid acetic glacial*

Sorbitol (E 420)

Polisorbat 20

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)*

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Apă pentru preparate injectabile

* Se formează tampon acetat amestecând acid acetic cu hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Odată scos din frigider, Rolcya poate fi păstrat la temperatura camerei (sub 25 °C) timp de până la 30 zile în cutie pentru a fi protejat de lumină. Acesta trebuie utilizat în cursul acestei perioade de 30 de zile.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Un ml de soluție într-o seringă preumplută pentru o singură utilizare, din sticlă tip I cu ac din oțel inoxidabil de mărimea 29, cu protecție pentru ac, un capac fără filet pentru ac, din cauciuc (elastomer termoplast), un opritor din cauciuc (cauciuc bromobutil) pentru piston și o tijă de piston din plastic.

Mărime de ambalaj cu o seringă preumplută, cu dispozitiv de protecție.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

- Înainte de administrare, soluția trebuie inspectată vizual. Soluția nu trebuie injectată dacă este tulbure sau conține particule vizibile.
- A nu se agita.
- Pentru a evita disconfortul la locul injectării, lăsați seringă preumplută să ajungă la temperatura camerei (până la 25 °C) înainte de injectare și administrați injecția lent.
- Administrați tot conținutul seringii preumplute.

Instrucțiunile de utilizare complete sunt disponibile în prospect, la pct. 7, „Instrucțiuni de utilizare”.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1958/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 iulie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL
RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Kolodvorska cesta 27
1234 Menges
Slovenia

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să asigure că este implementat un card de reamintire pentru pacient privind osteonecroza de maxilar.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE SERINGĂ PREUMPLUTĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Rolcya 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
denosumab

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

1 ml soluție în seringă preumplută conține denosumab 60 mg (60 mg/ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: acid acetic glacial, sorbitol (E 420), acid clorhidric, hidroxid de sodiu, polisorbat 20, apă pentru preparate injectabile.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

soluție injectabilă

1 seringă preumplută cu dispozitiv de protecție.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

A nu se agita.

A nu se utiliza dacă sigiliile de siguranță sunt rupte.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1958/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Rolcya

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

TEXT BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Rolcya 60 mg injecție
denosumab

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3. DATA DE EXPIRARE

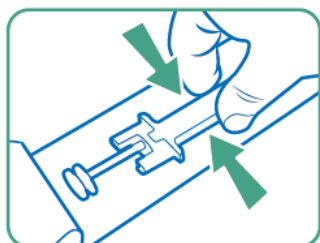
EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

S.C.



MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE SERINGĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Rolcya 60 mg injecție
denosumab
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

TEXT CARD CALENDAR (inclus în cutie)

Rolcya 60 mg injecție
denosumab

s.c.

Următoarea injecție la interval de 6 luni:

Utilizați Rolcya atât timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Rolcya 60 mg soluție injectabilă în seringă preumplută denosumab

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Medicul dumneavoastră vă va înmâna un card de reamintire pentru pacient care conține informații de siguranță importante despre care trebuie să aveți cunoștință înainte de a începe tratamentul și în cursul tratamentului cu Rolcya.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Rolcya și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rolcya
3. Cum să utilizați Rolcya
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Rolcya
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Rolcya și pentru ce se utilizează

Ce este Rolcya și cum acționează

Rolcya conține denosumab, o proteină (anticorp monoclonal) care interferează cu acțiunea altei proteine, pentru a trata pierderea osoasă și osteoporoza. Tratamentul cu Rolcya face oasele mai rezistente micșorând probabilitatea ca acestea să se fractureze.

Osul este un țesut viu și care se reînnoiește tot timpul. Estrogenul ajută la păstrarea sănătății osului. După menopauză, concentrația de estrogen scade, lucru care poate face ca oasele să devină subțiri și fragile. Acest lucru poate duce în cele din urmă la o afecțiune denumită osteoporoză. Osteoporoza poate să apară și la bărbați ca urmare a numeroase cauze incluzând îmbătrânirea și/sau valorile scăzute ale hormonului masculin, testosteronul. Aceasta poate apare, de asemenea, la pacienții cărora li se administrează glucocorticoizi. Mulți pacienți cu osteoporoză nu au simptome, dar cu toate acestea ei au risc de fracturi osoase, mai ales la nivelul coloanei vertebrale, șoldurilor și încheieturilor mâinilor.

Intervențiile chirurgicale sau medicamentele care întrerup producerea de estrogen sau de testosteron, care sunt utilizate pentru tratamentul pacienților cu cancer de sân sau cu cancer de prostată, pot duce și ele la pierdere osoasă. Oasele devin mai fragile și se fracturează mai ușor.

Pentru ce se utilizează Rolcya

Rolcya se utilizează pentru tratamentul:

- osteoporozei la femei după menopauză (postmenopauză) și la bărbați cu risc crescut de fractură (ruperea oaselor), reducând riscul de fracturi vertebrale, altele decât cele vertebrale și de șold.
- pierderii osoase care rezultă ca urmare a scăderii concentrației hormonale (a testosteronului) provocată de intervenția chirurgicală sau de tratamentul cu medicamente la pacienții cu cancer de prostată.
- pierderii osoase care rezultă ca urmare a tratamentului pe termen lung cu glucocorticoizi la pacienții cu risc crescut de fractură.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Rolcya

Nu utilizați Rolcya

- dacă aveți concentrații scăzute de calciu în sânge (hipocalcemie).
- dacă sunteți alergic la denosumab sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Rolcya, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

În timpul tratamentului cu Rolcya poate să vă apară o infecție la nivelul pielii cu simptome precum o zonă umflată și roșie pe piele, cel mai frecvent în partea inferioară a piciorului, care se simte caldă și sensibilă (celulită) și, eventual, cu simptome de febră. Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare din aceste simptome.

De asemenea, trebuie să luați suplimente de calciu și vitamina D în timp ce sunteți în tratament cu Rolcya. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre acest lucru.

În timpul tratamentului cu Rolcya se poate să aveți valori scăzute de calciu în sânge. Vă rugăm să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă vă apar oricare din următoarele simptome: spasme, contracții musculare anormale sau crampe la nivelul mușchilor și/sau amorțeli sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini, picioare și în jurul gurii și/sau convulsii, confuzie sau pierderea conștienței.

Au fost raportate cazuri rare de valori foarte scăzute ale calciului în sânge care au dus la spitalizare și chiar la reacții care pun viața în pericol. Prin urmare, valorile calciului din sânge vor fi verificate (prin intermediul unei analize de sânge) înainte de fiecare doză și la pacienții cu predispoziție la hipocalcemie, în decurs de două săptămâni de la doza inițială.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată probleme renale severe, insuficiență renală sau ați avut nevoie de dializă sau utilizați medicamente numite corticosteroizi (cum ar fi prednisolon sau dexametazonă), care pot determina creșterea riscului de scădere a concentrației de calciu în sânge în cazul în care nu utilizați suplimente de calciu.

Probleme la nivelul gurii, dinților sau maxilarului

La pacienții tratați cu denosumab administrat pentru osteoporoză s-a raportat rar (poate afecta până la 1 persoană din 1 000) o reacție adversă denumită osteonecroza de maxilar (ONM) (leziune osoasă la nivelul maxilarului). Riscul de ONM crește la pacienții tratați mult timp (poate afecta până la 1 persoană din 200 tratate timp de 10 ani). ONM poate să apară și după întreruperea tratamentului. Este important să încercați să preveniți apariția ONM care poate fi o afecțiune dureroasă care poate fi dificil de tratat. Pentru a reduce riscul de apariție a ONM, respectați următoarele precauții:

Înainte de a începe tratamentul spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale (profesionistului din domeniul sănătății) dacă:

- aveți orice problemă la nivelul cavității bucale sau dinților cum ar fi sănătate dentară precară, afecțiuni ale gingiilor sau o extracție dentară planificată.
- nu beneficiați de îngrijire dentară regulată sau dacă nu ați efectuat de mult un control stomatologic.
- sunteți fumător (deoarece aceasta poate crește riscul de apariție a problemelor dentare).
- ați fost tratat anterior cu bifosfonați (utilizați pentru a trata sau preveni afecțiunile osoase).
- utilizați medicamente denumite corticosteroizi (cum ar fi prednisolon sau dexametazonă).
- aveți cancer.

Medicul dumneavoastră vă poate cere să efectuați un control stomatologic înainte de începerea tratamentului cu Rolcy.

Trebuie să mențineți o bună igienă orală și să efectuați controale stomatologice de rutină în timpul tratamentului. Dacă purtați proteză dentară trebuie să vă asigurați că aceasta se fixează în mod corespunzător. Dacă urmați un tratament dentar sau dacă veți efectua o intervenție chirurgicală stomatologică (de exemplu extracții dentare), spuneți medicului dumneavoastră despre tratamentul dentar și dentistului că urmați tratament cu Rolcy.

Contactați imediat medicul și stomatologul dumneavoastră dacă aveți orice probleme la nivelul gurii sau dinților cum ar fi pierderea dinților, durere sau apariția de umflături sau leziuni care nu se vindecă sau secreții, deoarece acestea ar putea fi semne ale ONM.

Fracturi neobișnuite la nivelul osului coapsei (femurului)

La unii oameni au apărut fracturi neobișnuite la nivelul femurului în timp ce au fost tratați cu denosumab. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți dureri nou apărute sau neobișnuite la nivelul șoldului, la nivel inghinal sau la nivelul coapsei.

Copii și adolescenți

Rolcy nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

Rolcy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. În special, este important să îi spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți tratat cu un alt medicament care conține denosumab.

Nu trebuie să luați Rolcy împreună cu alte medicamente care conțin denosumab.

Sarcina și alăptarea

Denosumab nu a fost testat la femeile gravide. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă. Nu se recomandă utilizarea Rolcy dacă sunteți gravidă. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode de contracepție eficace în timpul tratamentului cu Rolcy și timp de cel puțin 5 luni după oprirea tratamentului cu Rolcy.

Dacă rămâneți gravidă pe durata tratamentului cu Rolcy sau în perioada de cel puțin 5 luni după oprirea tratamentului cu Rolcy, vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră.

Nu se cunoaște dacă denosumab se excretă în laptele uman. Este important să spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați sau plănuți să faceți acest lucru. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă trebuie să nu mai alăptați sau dacă să întrerupeți administrarea Rolcy, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul Rolcy pentru mamă.

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Rolcya nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Rolcya conține sorbitol

Acest medicament conține 47 mg sorbitol per fiecare ml de soluție.

Rolcya conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per fiecare ml de soluție, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Rolcya

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de o seringă preumplută de 60 mg, administrată o dată la fiecare 6 luni, sub forma unei injecții administrate sub piele (subcutanat). Cele mai bune locuri pentru injectare sunt în partea de sus a coapselor și a abdomenului. Persoana care vă acordă îngrijire poate utiliza, de asemenea, zona exterioară a brațului. Vă rugăm să consultați medicul cu privire la data unei eventuale noi injecții. Fiecare ambalaj de Rolcya conține un card calendar cu un autocolant care poate fi utilizat pentru a vă nota data următoarei injecții.

De asemenea, trebuie să luați suplimente de calciu și vitamina D în timp ce sunteți în tratament cu Rolcya. Medicul dumneavoastră va discuta despre acest lucru cu dumneavoastră.

Medicul poate decide că este cel mai bine pentru dumneavoastră sau pentru persoana care vă acordă îngrijire să faceți injecție cu Rolcya. Medicul dumneavoastră sau personalul medical vă vor arăta dumneavoastră sau persoanei care vă acordă îngrijire cum se utilizează Rolcya.

Pentru instrucțiuni legate de modul de administrare a injecției de Rolcya, vă rugăm să citiți pct. 7, „Instrucțiuni de utilizare”, de la finalul acestui prospect.

A nu se agita.

Dacă uitați să utilizați Rolcya

Dacă uitați să administrați o doză de Rolcya, injecția trebuie administrată cât mai curând posibil. După aceea, injecțiile trebuie programate la fiecare 6 luni de la data ultimei injecții.

Dacă încetați să utilizați Rolcya

Pentru a beneficia la maxim de tratamentul dumneavoastră pentru reducerea riscului de fracturi, este important să utilizați Rolcya atât timp cât v-a prescris medicul dumneavoastră. Nu opriți tratamentul fără a vă contacta medicul.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Mai puțin frecvent, la pacienții cărora li se administrează denosumab pot să apară infecții ale pielii (predominant celulită). **Vă rugăm să spuneți imediat medicului** dacă apar oricare dintre aceste simptome în timp ce sunteți în tratament cu Rolcya: zonă umflată, roșie pe piele, cel mai frecvent în partea inferioară a piciorului, care se simte caldă și sensibilă, și, eventual, cu simptome de febră.

Rar, la pacienții cărora li se administrează denosumab poate să apară durere la nivelul gurii și/sau maxilarului, umflături sau absența vindecării unor răni la nivelul gurii sau maxilarului, supurații, senzație de amorțeală sau o senzație de greutate la nivelul maxilarului sau pierderea unui dinte. Acestea ar putea fi semne ale afectării osului maxilarului (osteonecroză). **Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau stomatologului** dacă aveți astfel de simptome în timpul tratamentului cu Rolcya sau după întreruperea acestuia.

Rar, pacienții cărora li se administrează Rolcya pot să aibă valori scăzute ale calciului în sânge (hipocalcemie); valorile foarte scăzute ale calciului în sânge pot duce la spitalizare și chiar la situații care pun viața în pericol. Simptomele includ spasme, contracții musculare anormale sau crampe la nivelul mușchilor și/sau amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini, picioare sau în jurul gurii și/sau convulsii, confuzie sau pierderea conștiinței. Dacă vi se întâmplă oricare dintre aceste situații **spuneți imediat medicului dumneavoastră**. Valori scăzute ale calciului din sânge pot conduce de asemenea la o modificare a ritmului cardiac numită prelungirea intervalului QT care se vede pe electrocardiogramă (ECG).

În cazul pacienților cărora li se administrează Rolcya, pot apărea rar fracturi anormale ale osului de la nivelul coapsei. **Adresați-vă medicului dumneavoastră** dacă aveți o durere nouă sau neobișnuită la nivelul șoldului, inghinal sau la nivelul coapsei, deoarece aceasta poate indica o posibilă fractură a osului coapsei.

Rar, la pacienții cărora li se administrează denosumab pot să apară reacții alergice. Simptomele includ umflarea feței, a buzelor, a limbii, a gâtului sau a altor părți ale corpului; erupții trecătoare pe piele, mâncărime sau urticarie pe piele, respirație șuierătoare sau dificultăți de respirație. **Vă rugăm să spuneți medicului dumneavoastră** dacă dezvoltăți oricare dintre aceste simptome în timpul tratamentului cu Rolcya.

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- dureri osoase, articulare și/sau musculare care uneori sunt severe,
- dureri ale brațelor și picioarelor (dureri ale extremităților).

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- dureri la urinare, urinare frecventă, sânge în urină, incapacitate de a reține urinarea,
- infecții ale căilor respiratorii superioare,
- durere, furnicături sau amorțeli care iradiază în jos pe picior (sciatică),
- constipație,
- disconfort abdominal,
- erupție trecătoare pe piele,
- afecțiune la nivelul pielii asociată cu mâncărime, roșeață și/sau uscăciune (eczemă),
- căderea părului (alopecie).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- febră, vărsături și durere sau disconfort abdominal (diverticulită),
- infecții ale urechii,
- pot apărea erupții pe piele sau leziuni la nivelul gurii (erupții lichenoide induse de medicament).

Reacții adverse foarte rare (pot afecta până la 1 din 10 000 persoane):

- reacție alergică ce poate deteriora vasele de sânge, în special la nivelul pielii (de exemplu, puncte violete sau roșii-maronii, urticarie sau leziuni pe piele) (vasculită de hipersensibilitate).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- adresați-vă medicului dumneavoastră dacă aveți durere la nivelul urechii, scurgere din ureche și/sau o infecție la nivelul urechii. Acestea ar putea fi semne ale unei leziuni a osului din ureche.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Rolcya

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

A se ține seringă preumplută în cutie pentru a fi protejată de lumină.

Seringa preumplută poate fi lăsată în afara frigiderului pentru a ajunge la temperatura camerei (sub 25 °C) înainte de injectare. Acest lucru va face ca injectia să fie mai confortabilă. Odată ce seringă dumneavoastră a fost lăsată la temperatura camerei (sub 25 °C), trebuie utilizată în următoarele 30 de zile. Informații detaliate sunt disponibile la pct. 7, „Instrucțiuni de utilizare”, de la finalul acestui prospect.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Rolcya

- Substanța activă este denosumab. Fiecare 1 ml soluție din seringă preumplută cu dispozitiv de protecție conține denosumab 60 mg (60 mg/ml).
- Celelalte componente sunt acid acetic glacial, sorbitol (E 420), polisorbitat 20, hidroxid de sodiu, acid clorhidric și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Rolcya și conținutul ambalajului

Rolcya este o soluție injectabilă limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis sau ușor maronie. Rolcya este furnizat într-o seringă preumplută gata de utilizare din sticlă tip I, cu ac din oțel inoxidabil de mărimea 29, cu dispozitiv de protecție, un capac fără filet pentru ac, din cauciuc (elastomer termoplastice), un opritor din cauciuc (cauciuc bromobutil) pentru piston și o tijă de piston din plastic.

Fiecare ambalaj conține o seringă preumplută, cu dispozitiv de protecție.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
6250 Kundl
Austria

Fabricantul

Novartis Pharmaceutical Manufacturing GmbH
Biochemiestr. 10
6336 Langkampfen
Austria

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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/Simi/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

Acest prospect a fost revizuit în

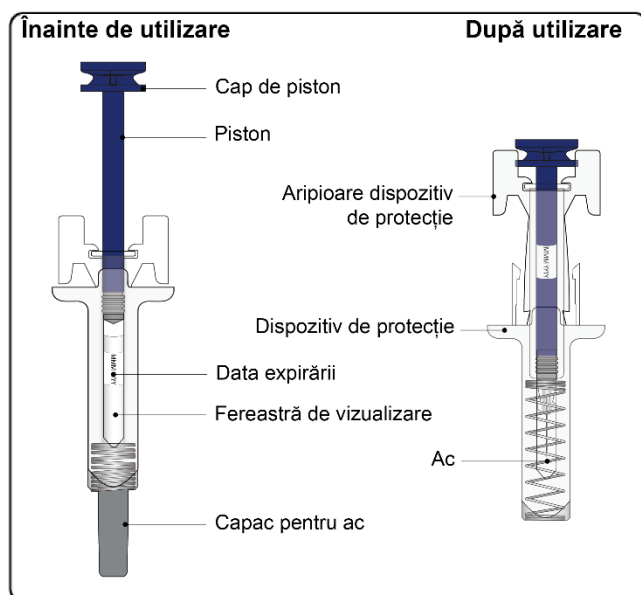
Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>

7. Instrucțiuni de utilizare

Aceste „Instrucțiuni de utilizare” conțin informații referitoare la modul în care se injectează Rolcya.

Dacă medicul dumneavoastră decide că dumneavoastră sau persoana care vă acordă îngrijiri puteți să faceți injecțiile cu Rolcya la domiciliu, asigurați-vă că medicul sau asistenta dumneavoastră vă arată, dumneavoastră sau persoanei care vă acordă îngrijiri, cum să preparați și să injectați cu ajutorul seringii preumplute de Rolcya înainte de prima utilizare.

Asigurați-vă că ați citit și ați înțeles aceste Instrucțiuni de utilizare înainte de injectarea cu ajutorul seringii preumplute de Rolcya. Dacă aveți întrebări, adresați-vă medicului dumneavoastră.



Informații importante pe care trebuie să le cunoașteți înainte de injectarea cu Rolcya

- Rolcya se administrează numai prin injecție subcutanată (injecții direct în stratul de grăsime de sub piele).
- A **nu** se utiliza seringă preumplută dacă oricare dintre sigiliile de siguranță de pe cutie sau sigiliul tăviței de plastic este rupt.
- A **nu** se agita niciodată seringă preumplută.
- A **nu** se utiliza seringă preumplută dacă a fost scăpată pe o suprafață dură sau dacă a fost scăpată după scoaterea capacului fără filet de pe ac.
- Seringă preumplută are un dispozitiv de protecție care se activează pentru a acoperi acul după finalizarea injecției. Dispozitivul de protecție ajută la prevenirea vătămării prin înțepare cu acul a oricărei persoane care manevrează seringă preumplută după injectare.
- **Aveți grijă să nu atingeți aripioarele dispozitivului de siguranță** înainte de utilizare. Atingerea lor poate provoca activarea prea devreme a dispozitivului de protecție.
- **Nu** încercați să refolosiți sau să demontați seringă preumplută.
- **Nu** trageți pistonul în sens invers.

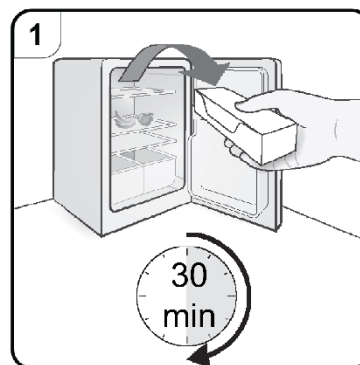
Cum se păstrează Rolcya

- A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).
- A nu se congela.
- Dacă este nevoie, puteți păstra seringă preumplută la temperatura camerei, sub 25 °C, timp de cel mult 30 de zile.
- După 30 de zile, aruncați seringă preumplută păstrată la temperatura camerei.
- A se ține seringă preumplută în cutia originală până la utilizare, pentru a fi protejată de lumină.
- A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Pregătirea pentru injectarea Rolcya

Pasul 1. Aducerea la temperatura camerei

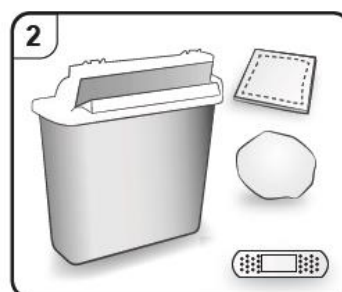
Scoateți din frigider cutia care conține seringă preumplută și lăsați-o nedesfăcută timp de aproximativ 15 – 30 de minute, pentru a ajunge la temperatura camerei.



Pasul 2. Adunarea materialelor necesare

Asigurați-vă că aveți următoarele (neincluse în cutie):

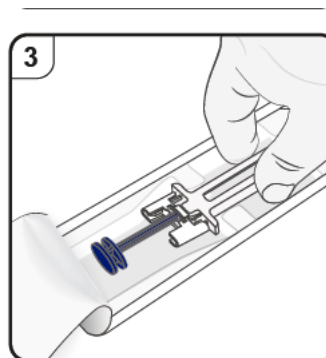
- un tampon cu alcool,
- un tampon de vată sau tifon,
- un recipient pentru eliminarea obiectelor ascuțite,
- un plasture adeziv.



Pasul 3. Despachetarea

Desfaceți tăvița din plastic dezlipind capacul. Scoateți seringă preumplută ținând-o din mijloc, după cum se arată în imagine.

Nu scoateți capacul acului decât în momentul în care sunteți pregătit(ă) de injectare.



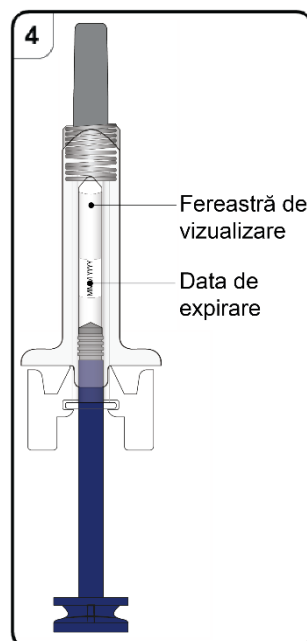
Pasul 4. Efectuați verificările de siguranță

Uitați-vă prin fereastra seringii preumplute. Lichidul din interior trebuie să fie o soluție limpede până la ușor opalescentă, incoloră până la gălbui deschis sau ușor maronie. Este posibil să vedeți bule de aer în lichid, ceea ce este normal.

Nu încercați să scoateți aerul.

- A **nu** se utiliza seringă preumplută dacă lichidul este tulbure sau conține particule vizibile.
- A **nu** se utiliza seringă preumplută dacă aceasta pare să fie deteriorată sau dacă prezintă scurgeri.
- A **nu** se utiliza seringă preumplută după data de expirare (EXP) care este inscripționată pe eticheta și pe cutia seringii preumplute.

În toate aceste cazuri, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.

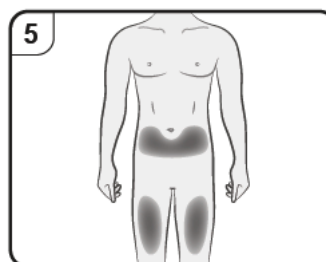


Pasul 5. Alegerea locului de injectare

Ar trebui să injectați în partea superioară a coapsei sau în zona inferioară a abdomenului, **însă nu** în zona de 5 cm din jurul ombilicului.

Nu injectați în zonele în care pielea prezintă sensibilitate, vânătăi, roșeață, unde se decojește sau este întărită sau în zonele cu cicatrici sau vergeturi.

Dacă persoana care vă acordă îngrijiri, medicul dumneavoastră sau asistenta vă efectuează injecția, aceștia pot face injectarea și în partea de sus a brațului.



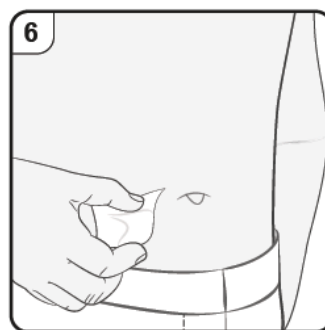
Injectarea cu Rolcya

Pasul 6. Curățarea locului de injectare

Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun.

Spălați locul ales pentru injectare cu un tampon cu alcool. Lăsați să se usuce înainte de injectare.

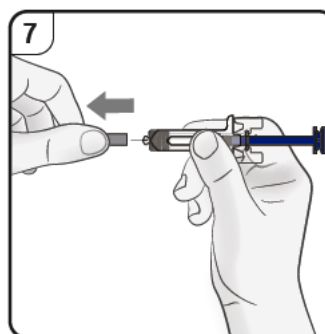
Nu atingeți și nu suflați peste suprafața curățată, înainte de injectare.



Pasul 7. Scoaterea capacului fără filet de pe ac

Trageți ferm, în linie dreaptă, de capac pentru a-l scoate de pe siringa preumplută. Este posibil să vedeți o picătură de lichid în capătul acului. Acest lucru este normal.

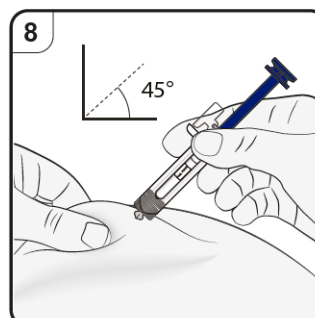
Nu puneți la loc capacul pe ac. Aruncați capacul.



Pasul 8. Introducerea acului

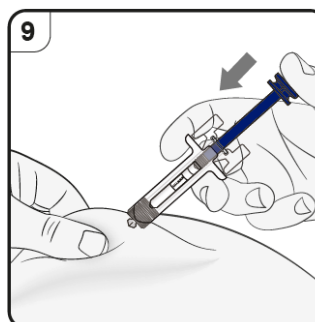
Prindeți ușor între degete pielea de la locul de injectare și mențineți-o strânsă pe toată durata injectării. Cu cealaltă mână, introduceți acul în piele la un unghi de aproximativ 45 de grade, după cum se arată în imagine.

Nu apăsați pistonul în timp ce introduceți acul.



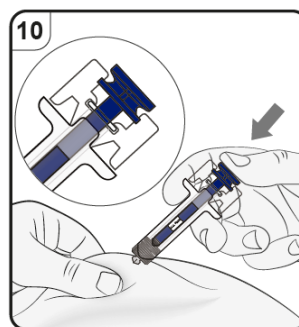
Pasul 9. Începerea injectării

Țineți în continuare pielea între degete. Apăsați încet pistonul **până la capăt**. Acest lucru va asigura injectarea întregii doze.



Pasul 10. Finalizarea injectării

Confirmați poziția capului de piston între aripioarele dispozitivului de protecție, după cum se arată în imagine. Aceasta va garanta faptul că dispozitivul de protecție a fost activat și că acesta va acoperi acul după finalizarea injectării.



Pasul 11. Eliberarea pistonului

Menținând seringă preumplută în locul de injectare, eliberați încet pistonul până când acul este acoperit de dispozitivul de protecție.

Îndepărtați seringă preumplută de locul de injectare și dați drumul pielii ținute între degete.

La locul injectării poate exista o mică cantitate de sânge. Puteți apăsa un tampon de vată sau tifon pe locul injectării până la oprirea sângerării.

Nu frecați locul injectării. Dacă este nevoie, acoperiți locul injectării cu un plastru adeziv mic.

După injectare

Pasul 12. Eliminarea seringii preumplute

Puneți seringă preumplută într-un recipient pentru obiecte ascuțite imediat după utilizare. **Nu** aruncați seringă preumplută împreună cu gunoiul menajer.

Discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul despre eliminarea corectă a recipientului pentru obiecte ascuțite. Eliminarea poate fi supusă reglementărilor locale.

