

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПРОЛИА®

Регистрационный номер: ЛП-000850

Международное непатентованное название: деносумаб

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

СОСТАВ

Каждый предварительно заполненный шприц содержит:

Активное вещество: 60 мг деносумаба в 1 мл раствора (60 мг/мл).

Вспомогательные вещества: сорбитол (Е420) – 47 мг, уксусная кислота ледяная – 1 мг, полисорбат 20 – 0,1 мг, натрия гидроксид – до рН 5,0 – 5,5, вода для инъекций – до 1 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачная жидкость, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободная от видимых включений.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Препараты для лечения заболеваний костей - другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию кости. Моноклональные антитела.

Код АТХ: M05BX04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) и тем самым препятствует активации единственного

рецептора RANKL - активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоёв кости.

Фармакодинамические эффекты

Применение деносумаба в дозе 60 мг приводило к быстрому уменьшению сывороточных концентраций маркера резорбции костной ткани - 1С-телопептида (СТХ) - приблизительно на 70% в течение 6 часов после подкожного введения и приблизительно на 85% в течение последующих 3 дней. Уменьшение концентрации СТХ оставалось стабильным в 6-месячном интервале между введениями. Скорость снижения концентрации СТХ в сыворотке крови частично уменьшалась при снижении концентрации деносумаба в сыворотке крови, что отражает обратимость влияния деносумаба на ремоделирование кости. Данные эффекты наблюдались на протяжении всего курса лечения. Соответственно физиологической взаимосвязи процессов образования и резорбции при ремоделировании костной ткани наблюдалось уменьшение содержания маркеров образования кости (например, костноспецифической щелочной фосфатазы и сывороточного N-концевого пропептида коллагена I типа) с первого месяца после введения первой дозы деносумаба.

Маркеры ремоделирования кости (маркеры образования кости и резорбции кости), как правило, достигали концентраций периода до начала лечения не позднее, чем через 9 месяцев после введения последней дозы 60 мг. После возобновления лечения деносумабом степень снижения концентраций СТХ была сходна со степенью снижения концентрации СТХ в начале курса лечения деносумабом.

Было показано, что перевод с лечения алендроновой кислотой (средняя продолжительность применения - 3 года) на деносумаб приводит к дополнительному снижению концентрации СТХ в сыворотке по сравнению с группой женщин в постменопаузе с низкой костной массой, продолжавших лечение алендроновой кислотой. В то же время изменения содержания кальция в сыворотке были одинаковыми в обеих группах.

В экспериментальных исследованиях ингибирование RANK/RANKL одновременно со связыванием остеопротегерина с Fc-фрагментом (OPG-Fc), приводило к замедлению роста кости и нарушению прорезывания зубов. Поэтому, лечение деносумабом может тормозить рост костей с открытыми зонами роста у детей и приводить к нарушениям прорезывания зубов.

Иммуногенность

Деносумаб – человеческое моноклональное антитело, поэтому, как и для других лекарственных средств белковой природы существует теоретический риск иммуногенности. Более чем 13000 пациентов были обследованы на предмет образования связывающих антител с использованием метода чувствительной электрохемилюминесценции в сочетании с иммунологическим анализом. Менее чем у 1% пациентов, принимавших деносумаб в течение 5 лет, определялись антитела (включая существовавшие ранее, транзиторные и растущие). Серопозитивные пациенты были далее обследованы на предмет образования нейтрализующих антител, используя хемилюминисцентный анализ в культуре клеток *in vitro*, нейтрализующих антител не обнаружено. Не было выявлено изменений фармакокинетического профиля, токсического профиля или клинического ответа, обусловленных образованием антител.

Клиническая эффективность

Лечение остеопороза в постменопаузе

У женщин с постменопаузальным остеопорозом Пролиа® увеличивает минеральную плотность кости (МПК), уменьшает частоту переломов шейки бедра, вертебральных и невертебральных переломов. Эффективность и безопасность деносумаба в лечении постменопаузального остеопороза была доказана в исследовании, длительностью 3 года. Результаты исследования показывают, что деносумаб существенно, в сравнении с плацебо, снижает риск возникновения вертебральных и невертебральных переломов, переломов шейки бедра у женщин с остеопорозом в постменопаузе. В исследование было включено 7808 женщин, из которых у 23,6% отмечались часто встречающиеся переломы позвонков. Все три конечные точки эффективности в отношении переломов достигали статистически значимых значений, оцениваемых по предварительно заданной последовательной схеме тестирования.

Снижение риска возникновения новых вертебральных переломов при применении деносумаба в течение более чем 3 лет оставалось стабильным и значимым. Риск снижался независимо от 10-летней вероятности возникновения крупных остеопоротических переломов. На снижение риска также не влияли наличие часто встречающихся переломов позвонков в анамнезе, невертебральные переломы, возраст пациентов, МПК, уровень ремоделирования кости и предшествующая терапия по поводу остеопороза.

У женщин старше 75 лет в постменопаузе деносумаб уменьшал частоту возникновения новых вертебральных переломов, и, по данным *post hoc* анализа, уменьшал частоту переломов шейки бедра.

Уменьшение частоты возникновения невертебральных переломов наблюдалось независимо от 10-летней вероятности возникновения крупных остеопоротических переломов.

Деносумаб существенно, по сравнению с плацебо, увеличивал МПК во всех анатомических областях. МПК определяли через 1 год, 2 и 3 года после начала терапии. Сходное влияние на МПК отмечено в поясничном отделе позвоночника независимо от возраста, расовой принадлежности, индекса массы тела (ИМТ), МПК и ремоделирования кости.

Влияние лечения препаратом Пролиа® на случаи возникновения новых вертебральных и невертебральных переломов в течение года оценивались в рамках 7-ми летнего расширенного исследования общей продолжительностью 10 лет. При лечении препаратом Пролиа® сохраняется низкий риск возникновения новых вертебральных и невертебральных переломов, а также продолжает увеличиваться МПК по сравнению с исходным уровнем в поясничном отделе позвоночника, всей бедренной кости, шейки бедра и вертеле бедренной кости на протяжении 7 лет.

Гистологические исследования лечения препаратом Пролиа® продолжительностью 5 и 10 лет, соответственно, подтвердили нормальную архитектуру и, как и ожидалось, снижение костного ремоделирования по сравнению с плацебо. Не отмечено патологических изменений, включая фиброз, остеомалацию и нарушение архитектоники костной ткани.

Гистоморфометрия в исследовании-продолжении у женщин с постменопаузальным остеопорозом показала, что антирезорбтивные эффекты препарата Пролиа®, измеренные по частоте активации и скоростям формирования костной ткани, сохраняются с течением времени.

Клиническая эффективность при лечении потери костной массы, вызванной гормон-депривационной терапией или терапией ингибиторами ароматазы

Лечение потери костной массы, вызванной депривацией андрогенов

Эффективность и безопасность деносумаба при лечении потери костной массы, ассоциированной со снижением концентрации андрогенов, были доказаны в 3-х летнем исследовании, включавшем 1468 пациентов с метастатическим раком предстательной железы.

Существенное увеличение МПК определяли в поясничном отделе позвоночника, всей бедренной кости, шейке бедренной кости, вертеле бедренной кости спустя 1 месяц после

введения первой дозы. Увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника не зависело от возраста, расовой принадлежности, географического региона, ИМТ, начальных значений МПК, ремоделирования кости; продолжительности проведения гормон-депривационной терапии и наличия вертебрального перелома в анамнезе.

Деносумаб значительно уменьшал риск возникновения новых вертебральных переломов на протяжении 3 лет применения. Уменьшение риска наблюдалось через 1 год и через 2 года после начала терапии. Деносумаб также снижал риск возникновения более чем одного остеопоротического перелома любой локализации.

Лечение потери костной массы, у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы

Эффективность и безопасность деносумаба в лечении потери костной массы, вызванной адъювантной терапией ингибитором ароматазы, оценивалась в 2-х летнем исследовании, включавшем 252 пациентки с неметастатическим раком молочной железы.

Деносумаб значительно увеличивал МПК во всех анатомических областях, по сравнению с плацебо, в течение 2 лет. Увеличение МПК наблюдалось в поясничном отделе позвоночника спустя месяц после введения первой дозы. Положительное влияние на МПК в люмбальном отделе позвоночника отмечали вне зависимости от возраста, продолжительности терапии ингибитором ароматазы, ИМТ, предшествующей химиотерапии, предшествующего использования селективного модулятора рецепторов эстрогена (СМРЭ) и времени, прошедшего от начала менопаузы.

Лечение остеопороза у мужчин

Эффективность и безопасность Пролиа® в лечении остеопороза у мужчин была продемонстрирована в исследовании, продолжительностью 1 год, включавшем 242 пациента со сниженной костной массой, с базовым уровнем Т-показателя МПК между -2,0 и -3,5 в поясничном отделе позвоночника или шейки бедра. Также включались мужчины с Т-показателем МПК между -1,0 и -3,5 для поясничного отдела позвоночника или шейки бедра и переломами в анамнезе. Мужчины с другими заболеваниями (такими как ревматоидный артрит, остеогенез и болезнь Педжета) или лечением, которое может оказывать влияние на кость, были исключены из исследования.

Лечение препаратом Пролиа® в течение 1 года значительно увеличивало МПК по сравнению базовыми значениями в поясничном отделе позвоночника и всех отделах скелета (проксимальный отдел бедра, дистальный отдел лучевой кости). Пролиа® увеличивала МПК поясничного отдела позвоночника до 4,8%, МПК бедра до 2,0%, МПК вертела бедренной

кости до 2,3%, МПК шейки бедренной кости до 2,2%, периферический 1/3 радиус МПК до 0,9%, в сравнении с плацебо.

Увеличение в МПК поясничного отдела позвоночника, бедра и вертела бедренной кости наблюдались через 6 месяцев.

Устойчивые эффекты на МПК поясничного отдела позвоночника наблюдались независимо от возраста, расы, массы тела/индекса массы тела (ИМТ), МПК и уровня резорбции кости.

Гистология кости и гистоморфометрия

Качественные гистологические оценки показывали нормальную архитектуру и качество кости, без каких-либо дефектов минерализации костной ткани или фиброза костного мозга у пациентов, получавших Пролиа®.

Фармакокинетика

При подкожном введении деносумаб характеризуется нелинейной фармакокинетикой, дозозависимой в широком диапазоне доз, и дозозависимым увеличением экспозиции для дозы в 60 мг (или 1 мг/кг) и выше.

Всасывание

После подкожного введения деносумаба в дозе 60 мг биодоступность составила 61% и максимальная концентрация деносумаба (C_{max}) - 6 мкг/мл (диапазон 1-17 мкг/мл), данные параметры наблюдались через 10 дней (диапазон 2-28 дней). После достижения C_{max} содержание препарата в сыворотке крови снижалось с периодом полувыведения 26 дней (диапазон 6-52 дня) и далее в течение 3 месяцев (диапазон 1,5-4,5 месяцев). У 53% пациентов деносумаб не обнаруживался в сыворотке крови после 6 месяцев от последнего введения препарата.

Распределение

Не наблюдалось изменений фармакокинетических параметров деносумаба, а также кумуляции за всё время введения многократных доз препарата по 60 мг каждые 6 месяцев.

Метаболизм

Деносумаб состоит из аминокислот и углеводов, как обычный иммуноглобулин. На основании данных доклинических исследований, ожидается, что метаболизм деносумаба будет происходить по пути клиренса иммуноглобулинов, результатом которого будет распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

В исследовании, 17 женщин с постменопаузальным остеопорозом получали мидазолам (2 мг внутрь) через две недели после однократной инъекции деносумаба (60 мг подкожно), что соответствует времени достижения максимальных фармакодинамических эффектов

деносумаба. Деносумаб не влиял на фармакокинетику мидазолама, метаболизирующегося изоферментом CYP3A4 цитохрома P450. Следовательно, деносумаб не должен изменять фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся изоферментом CYP3A4.

Выведение

На основании доклинических данных, выведение деносумаба будет происходить по пути выведения всех иммуноглобулинов, результатом которого будет распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (возраст 65 лет или старше)

Возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику деносумаба по данным фармакокинетического анализа в популяции пациентов от 28 лет до 87 лет.

Дети и подростки (до 18 лет)

Фармакокинетика у детей не изучалась.

Расовая принадлежность

Фармакокинетика деносумаба не зависит от расовой принадлежности.

Пациенты с почечной недостаточностью

В исследовании на 55 пациентах с различной степенью почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику деносумаба; поэтому не требуется коррекции режима дозирования деносумаба при хронической почечной недостаточности.

Хроническая печеночная недостаточность

Исследований влияния недостаточности функции печени на фармакокинетику деносумаба не проводилось.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

- Лечение постменопаузального остеопороза.
- Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин, с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию.
- Лечение сенильного остеопороза у мужчин.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Гипокальциемия.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Нет каких-либо данных по применению препарата во время беременности. Пролиа® не рекомендуется для применения у беременных женщин.

Деносумаб не вызывал снижения фертильности у яванских макак при экспозиции к препарату в 100 раз выше экспозиции у человека (60 мг раз в 6 месяцев).

В исследовании на яванских макаках не отмечено негативного воздействия на организм матери или плод в течение периода, эквивалентного первому триместру экспозиции к деносумабу на дозах, в 99 раз превышающих дозу у человека (60 мг раз в 6 месяцев). В этом исследовании не оценивалось формирование лимфатических узлов плода.

В другом исследовании на яванских макаках, получавших деносумаб в течение беременности, при экспозиции, в 119 раз превышающей таковую у человека (60 мг раз в 6 месяцев), наблюдалось увеличение частоты рождения мертвого плода и постнатальной смертности; аномальный рост костей при сниженной прочности кости, сниженный гемопоэз и нарушение формирования зубов; отсутствие периферических лимфатических узлов; и снижение роста новорожденного. Не отмечено негативного воздействия на организм матери до родов; редко у матери наблюдались нежелательные реакции во время родов. Развитие молочной железы матери было нормальным.

Эксперименты на мышах с выключенным геном показали, что отсутствие RANKL может влиять на созревание молочной железы, что может приводить к ослаблению лактации.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выводится ли деносумаб в грудное молоко. Поскольку известно, что потенциально деносумаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Введение

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в конце настоящей инструкции.

Доза

Рекомендуемая доза препарата Пролиа® – одна подкожная инъекция 60 мг каждые 6 месяцев. В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Применение у отдельных групп пациентов

Дети

Препарат Пролиа® не рекомендован к применению в педиатрии, так как эффективность и безопасность данного препарата не изучались в этой возрастной группе.

Пациенты пожилого возраста

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе, не требуется коррекции режима дозирования препарата (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Отдельные группы пациентов»).

Почечная недостаточность

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной группе пациентов, не требуется коррекции режима дозирования препарата (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Отдельные группы пациентов»).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует большой риск развития гипокальциемии. Таким пациентам необходимо дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Печеночная недостаточность

Эффективность и безопасность не изучались.

Инструкция по использованию

Следует оценить раствор перед введением на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя использовать при помутнении или изменении цвета.

Не встряхивать.

Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует согреть раствор до комнатной температуры (до 25°C) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца. Шприц с остатками препарата выбросить.

Подробные рекомендации по самостоятельному подкожному введению препарата включены в данную инструкцию по медицинскому применению.

Любые количества неиспользованного препарата или неиспользованные материалы должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Заключение по профилю безопасности препарата

По результатам четырех плацебо-контролируемых исследований третьей фазы профиль безопасности препарата Пролиа® сходен при применении у женщин в постменопаузальном периоде и у пациентов со злокачественными новообразованиями молочных желез или предстательной железы, получавших гормон-депривационную терапию.

При применении препарата Пролиа® нечасто сообщалось о развитии целлюлита, редких случаях гипокальциемии, гиперчувствительности и остеонекроза челюсти, и редких случаях развития атипичных переломов бедренной кости (см. раздел «Особые указания» и «Описание отдельных нежелательных реакций» данного раздела).

Нежелательные реакции, зарегистрированные в исследованиях II и III фазы, включавших пациенток в постменопаузе и получавших гормон-депривационную терапию, а также спонтанные сообщения, полученные в пострегистрационный период, приведены в таблице ниже.

Частота возникновения определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), на основании общего коэффициента встречаемости. В каждой группе систем органов и частоты сообщений, нежелательные реакции приводятся по убыванию степени серьезности.

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто	Инфекции мочевыводящих путей
	Часто	Респираторные инфекции
	Нечасто	Дивертикулит ¹
	Нечасто	Воспаление подкожной клетчатки ¹
	Нечасто	Инфекции уха
Со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности ¹
Со стороны метаболизма и электролитного обмена	Редко	Гипокальциемия ¹
Со стороны нервной системы	Часто	Ишиалгия
Со стороны органа зрения	Часто	Катаракта ¹

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Со стороны системы пищеварения	Часто	Запор
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Часто Часто	Сыпь Экзема
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто Редко Редко	Боль в конечностях Остеонекроз челюсти ¹ Атипичный перелом бедренной кости ¹

¹ см. «Описание отдельных нежелательных реакций».

В обобщенном анализе данных, из всех плацебо-контролируемых исследований II и III фазы, о развитии гриппоподобного синдрома сообщалось с общим коэффициентом встречаемости 1,2% для деносумаба и 0,7% для плацебо. Этот дисбаланс был установлен в обобщенном анализе данных и не обнаружен при стратифицированном анализе.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипокальциемия

В двух плацебо-контролируемых исследованиях третьей фазы, включавших женщин в постменопаузальном периоде, у приблизительно 0,05% пациентов (2 из 4050) уменьшались концентрации кальция в сыворотке крови (менее 1,88 ммоль/л) после введения препарата. Не сообщалось о снижении концентраций кальция в сыворотке крови (ниже 1,88 ммоль/л) в двух плацебо-контролируемых исследованиях, включавших пациентов, получавших гормон-депривационную терапию.

При применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролиа®.

Инфекции кожи

Частота сообщений о развитии инфекций кожи была сравнима для групп препарата Пролиа® (1,5%, 59 из 4050) и плацебо (1,2%, 50 из 4041) в контролируемых исследованиях третьей фазы у женщин с постменопаузальным остеопорозом и у пациентов, получающих гормон-депривационную терапию по поводу рака молочной железы или предстательной железы (плацебо [1,7%, 14 из 845] в сравнении с группой препарата Пролиа® [1,4%, 12 из 860]). Кожные инфекции, потребовавшие госпитализации развивались у 0,1% (3 из 4041) пациенток

с постменопаузальным остеопорозом в группе плацебо и у 0,4% (16 из 4050) пациенток группы препарата Пролиа®. Это преимущественно были случаи целлюлита. О серьезных случаях инфекций кожи сообщалось со сходной частотой в группах плацебо (0,6%, 5 из 845) и препарата Пролиа® (0,6%, 5 из 860) в исследованиях с гормон-депривационной терапией.

Остеонекроз челюсти

В клинических исследованиях остеопороза (пролечено 9768 пациентов более одного года), зарегистрированы редкие сообщения о развитии остеонекроза челюсти в группе препарата Пролиа® (см. раздел «Особые указания»).

Атипичные переломы бедренной кости

В клинических исследованиях остеопороза зарегистрированы редкие случаи атипичных переломов бедренной кости у пациентов в группе, получавшей препарат Пролиа® (см. раздел «Особые указания»).

Катаракта

В одном из плацебо-контролируемых исследований III фазы у пациентов с раком предстательной железы, получавших гормон-депривационную терапию, отмечен дисбаланс сообщений о развитии катаракты (4,7% в группе деносуаба, 1,2% в группе плацебо). Подобного дисбаланса не зарегистрировано в исследованиях, включавших женщин в постменопаузе или у женщин, получавших терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы.

Дивертикулит

В одном из плацебо-контролируемых исследований III фазы у пациентов с раком предстательной железы, получавших гормон-депривационную терапию, отмечен дисбаланс сообщений о развитии дивертикулита (1,2% в группе деносуаба, 0% в группе плацебо). Частота развития дивертикулита была сравнимой в группах исследований, включавших женщин в постменопаузе или у женщин, получавших терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы.

Реакции гиперчувствительности

У пациентов, получающих препарат Пролиа® в пострегистрационном периоде, редко сообщалось о реакциях гиперчувствительности, связанных с вводимым препаратом, включая сыпь, крапивницу, отек лица, эритему и анафилактические реакции.

Костно-мышечная боль

У пациентов, получающих препарат Пролиа®, сообщалось о костно-мышечной боли, включая тяжелой степени.

Другие отдельные группы пациентов

В клинических исследованиях, включавших пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мл) или диализных пациентов, отмечался более высокий риск развития гипокальциемии при отсутствии добавок кальция. Пациентам этой группы важно принимать препараты кальция и витамина D (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях не отмечено случаев передозировки препарата.

В клинических исследованиях вводили дозы деносумаба до 180 мг каждые 4 недели (кумулятивная доза до 1080 мг в 6 месяцев).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Пролиа® (60 мг подкожно) не влияет на фармакокинетику мидазолама, метаболизирующегося изоферментом CYP3A4 цитохрома P450, что показывает отсутствие влияния на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся по этому пути (см. раздел «Фармакокинетика»).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролиа®.

Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется мониторинг концентрации кальция во время терапии у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии, особенно в первые недели после начала терапии (см. раздел «Побочное действие»).

У пациентов, получающих препарат Пролиа®, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. О таких реакциях чаще сообщалось для группы деносумаба (0.4%) чем группы плацебо (0.1%) (см. раздел «Побочное действие»). При этом общая

частота возникновения кожных инфекций сравнима в группах деносуаба и плацебо. Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

У пациентов с распространенным раком, получавших 120 мг деносуаба каждые 4 недели сообщалось о развитии случаев остеонекроза челюсти. Имеются отдельные сообщения о развитии остеонекроза челюсти на дозе 60 мг каждые 6 месяцев (см. раздел «Побочное действие»).

Недостаточная гигиена полости рта и инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов), являлись факторами риска развития ОНЧ у пациентов, получающих препарат Пролиа® в клинических исследованиях. Риск ОНЧ может возрастать при увеличении длительности лечения препаратом Пролиа®.

Перед началом терапии важно оценить пациентов в отношении факторов риска развития ОНЧ. При выявлении факторов риска, перед терапией препаратом Пролиа® рекомендуется провести обследование полости рта и зубов с проведением соответствующих профилактических стоматологических мероприятий. Во время лечения препаратом Пролиа® следует поддерживать адекватную гигиену полости рта.

Во время лечения препаратом Пролиа® следует избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур, решение по плану лечения каждого пациента должно приниматься совместно с лечащим врачом на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск.

Пациенты с подозрением на развитие ОНЧ, или у которых ОНЧ развился во время лечения препаратом Пролиа®, должны находиться под наблюдением стоматолога или челюстно-лицевого хирурга. У пациентов с ОНЧ, развившимся во время применения препарата Пролиа®, может быть принято решение о временном прекращении лечения до разрешения состояния, на основании индивидуальной оценки соотношения риск/польза.

Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациенток в группе препарата Пролиа®. Атипичные переломы бедренной кости - подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости - могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. На снимках эти переломы обычно имеют характерный внешний вид. Об атипичных переломах бедренной кости также сообщалось у пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями (например, недостаток витаминов, ревматоидный артрит, гипофосфатазия), и у пациентов, получающих некоторые виды терапии (например, бисфосфонаты, глюкокортикостероиды, ингибиторы протонного насоса).

Эти случаи также наблюдались и в отсутствие антирезорбтивной терапии. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Пролиа[®], о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости и также должно быть исследовано контралатеральное бедро.

Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса).

Пролиа[®] содержит такое же активное вещество (деносумаб), как и *Эксджива*. Пациенты, получающие Пролиа[®], не должны принимать препарат *Эксджива*.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследований влияния на способность к вождению транспортных средств и управлению механизмами не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного введения 60 мг/мл в одноразовом предварительно заполненном шприце (ПЗШ) 1 мл из стекла I гидролитического класса с иглой 27G из нержавеющей стали, эластомерным колпачком и эластомерным плунжером, ламинированным фторполимером (с защитным устройством для иглы или без него). Маркированный шприц помещают в пачку картонную, вместе с инструкцией по применению.

ПЗШ может быть дополнительно помещен в контурную ячейковую упаковку с термоэтикеткой.

Каждую контурную ячейковую упаковку помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению и карточкой для пациента с описанием техники инъекции (для ПЗШ с защитным устройством для иглы).

Пачка картонная снабжена отрывной карточкой-напоминанием с двумя напоминающими наклейками.

На каждую пачку наклеивают прозрачные защитные этикетки – контроль первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

Пролиа[®] представляет собой стерильный продукт и не содержит консервантов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре 2 – 8°C. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте!

После изъятия из холодильника Пролиа® может храниться при комнатной температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке не более 30 дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать по окончании срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда

Нидерланды

Упаковано: ООО «Добролек», 115446, Москва, Коломенский проезд, 13А.

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РОССИИ

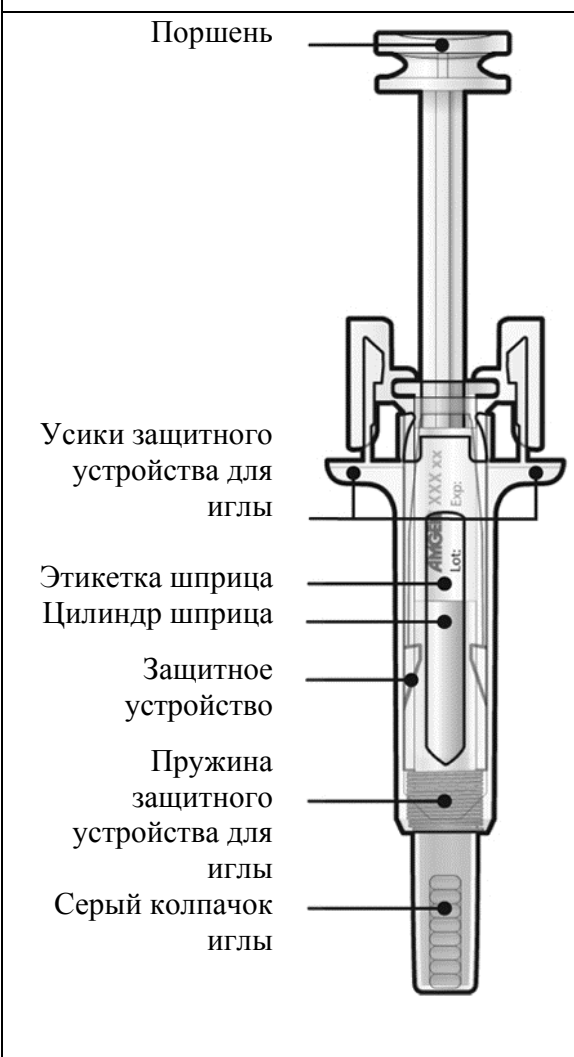
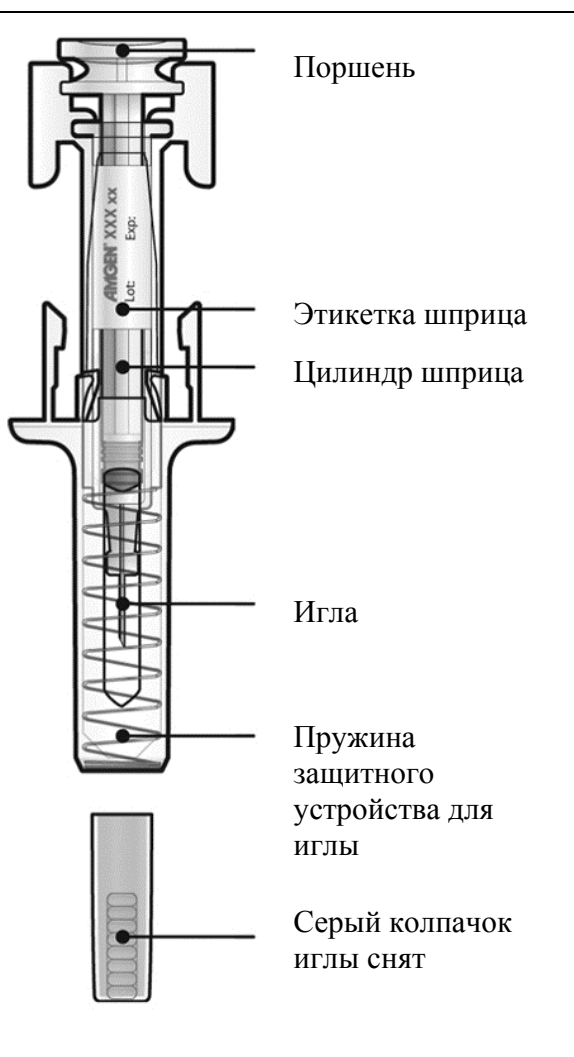
ООО «Амджен»

123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7^{ой} этаж

Тел: +7 (495) 745 04 78

Факс: +7 (499) 995 19 65

Инструкции по введению препарата Пролиа® в предварительно заполненном шприце с защитным устройством для иглы

Руководство по частям шприца	
Перед использованием	После использования
<p>Поршень</p>  <p>Усики защитного устройства для иглы</p> <p>Этикетка шприца</p> <p>Цилиндр шприца</p> <p>Защитное устройство</p> <p>Пружина защитного устройства для иглы</p> <p>Серый колпачок иглы</p>	 <p>Поршень</p> <p>Этикетка шприца</p> <p>Цилиндр шприца</p> <p>Игла</p> <p>Пружина защитного устройства для иглы</p> <p>Серый колпачок иглы снят</p>

Важно

Внимательно прочитайте данную инструкцию перед использованием препарата Пролиа® в предварительно заполненном шприце с защитным устройством для иглы:

- ✘** Очень важно, чтобы перед тем, как Вы приступите к самостоятельным инъекциям, ваш лечащий врач или медицинская сестра подробно проинструктировали Вас по технике выполнения инъекции.
- ✘** Пролиа® вводится подкожно (подкожная инъекция).
- ✘** Сообщите Вашему врачу, если у Вас есть аллергия на латекс (колпачок иглы предварительно заполненного шприца состоит из производного латекса).
- ✘** **Не** снимайте серый колпачок с иглы предварительно заполненного шприца, пока вы не готовы к инъекции.
- ✘** **Не** используйте предварительно заполненный шприц, если он упал на твердую поверхность. Используйте новый предварительно заполненный шприц и сообщите об этом Вашему лечащему врачу или медицинской сестре.
- ✘** **Не** пытайтесь активировать защитное устройство предварительно заполненного шприца перед инъекцией.
- ✘** **Не** пытайтесь снять прозрачное защитное устройство с предварительно заполненного шприца перед инъекцией.

В случае возникновения вопросов, обращайтесь к Вашему лечащему врачу или медицинской сестре.

Шаг 1: Подготовка

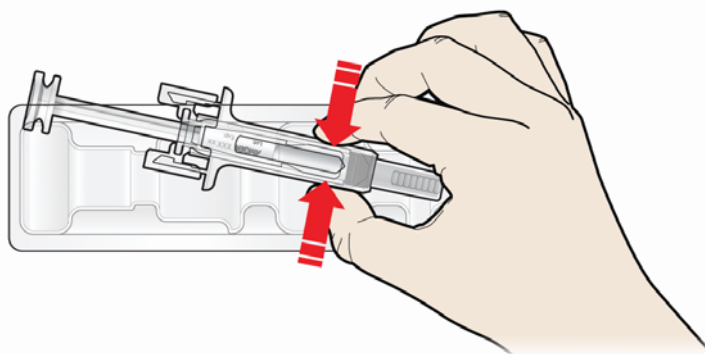
А Извлеките контурную ячейковую упаковку с предварительно заполненным шприцем из упаковки и подготовьте все, что необходимо для инъекции.

Для более комфортной инъекции, оставьте предварительно заполненный шприц при комнатной температуре, в течение примерно 30 минут перед инъекцией. Тщательно вымойте руки с мылом.

Расположите предварительно заполненный шприц на чистой, хорошо освещенной поверхности. Также подготовьте смоченные спиртом салфетки, ватные тампоны или бинт и пластырь (не прилагаются к шприцу).

- ✗ Не** пытайтесь подогреть шприц в горячей воде или микроволновой печи.
- ✗ Не** оставляйте предварительно заполненный шприц под прямыми солнечными лучами.
- ✗ Не** встряхивайте предварительно заполненный шприц.
- ✗ Храните предварительно заполненный шприц в недоступном для детей месте.**

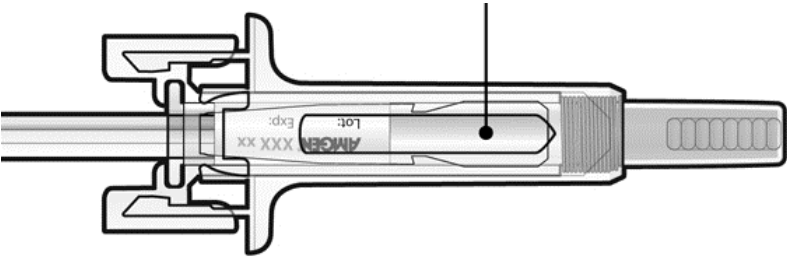
В Откройте контурную ячейковую упаковку, потянув за этикетку. Для извлечения предварительно заполненного шприца из контурной ячейковой упаковки, возьмитесь за защитное устройство.



Возьмите шприц, как показано на рисунке

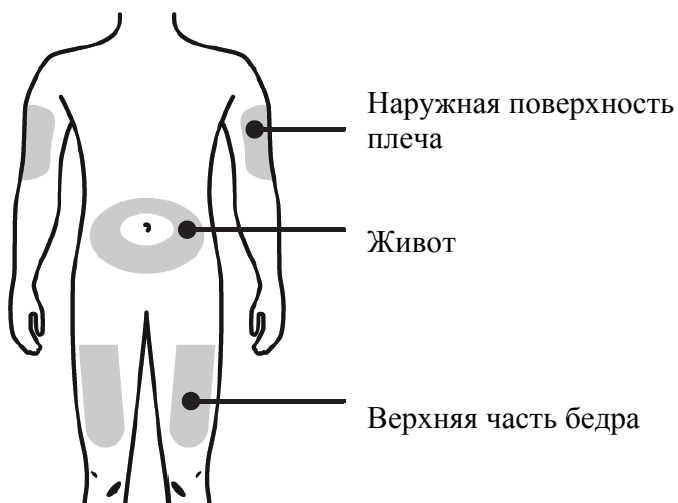
В целях безопасности:

- ✗ Не** беритесь за плунжер
- ✗ Не** беритесь за серый колпачок иглы

С	Проверьте препарат и предварительно заполненный шприц.
<p style="text-align: center;">Препарат</p> 	
<p>x Не используйте предварительно заполненный шприц, если:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарат мутный или содержит посторонние частицы. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым. • Любая из частей повреждена или сломана. • Серый колпачок иглы отсутствует или неплотно надет. • Истек последний день указанного на этикетке месяца срока годности. <p>Сообщите Вашему лечащему врачу или медицинской сестре обо всех перечисленных случаях.</p>	

Шаг 2: Подготовка места инъекции

А Тщательно вымойте руки. Подготовьте и обработайте место инъекции.



Вы можете использовать:

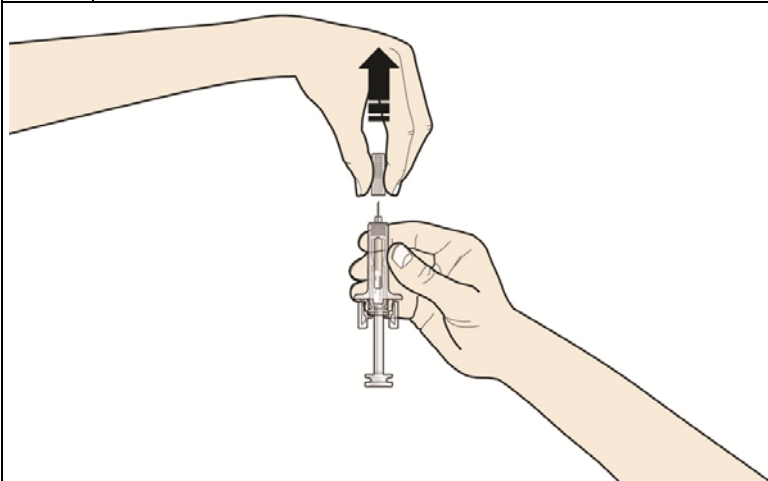
- Верхнюю часть бедра
- Живот, за исключением области вокруг пупка, примерно 5 см
- Наружную поверхность плеча (только если инъекцию Вам делает кто-то другой)

Обработайте место инъекции смоченным в спирте тампоном. Дайте коже высохнуть.


✗ Не дотрагивайтесь до места инъекции перед инъекцией.

! Не используйте для инъекций области, где кожа тонкая, с гематомой, покрасневшая или жесткая. Избегайте инъекций в области со шрамами или растяжками.

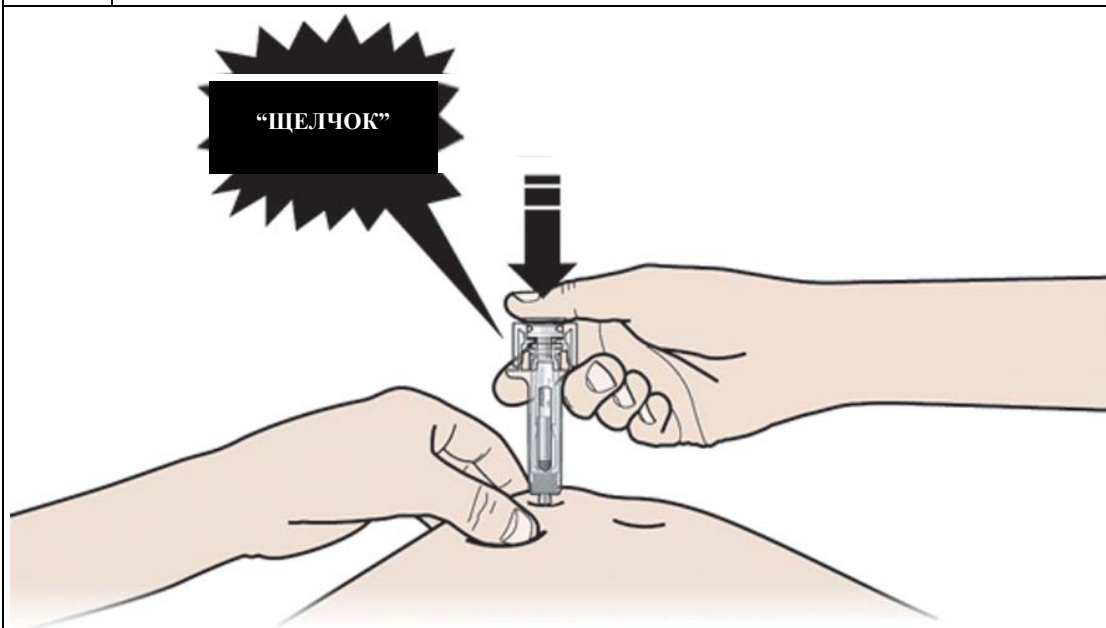
В Осторожно потяните серый колпачок с иглы без скручивания, по направлению от шприца.



С	Зажмите место инъекции для получения упругой поверхности.
	
	Важно удерживать кожу зажатой при проведении инъекции.

Шаг 3: Введение	
А	Зажмите кожу. ВВЕДИТЕ иглу в кожу.
	
	Не дотрагивайтесь до обработанной области инъекции.

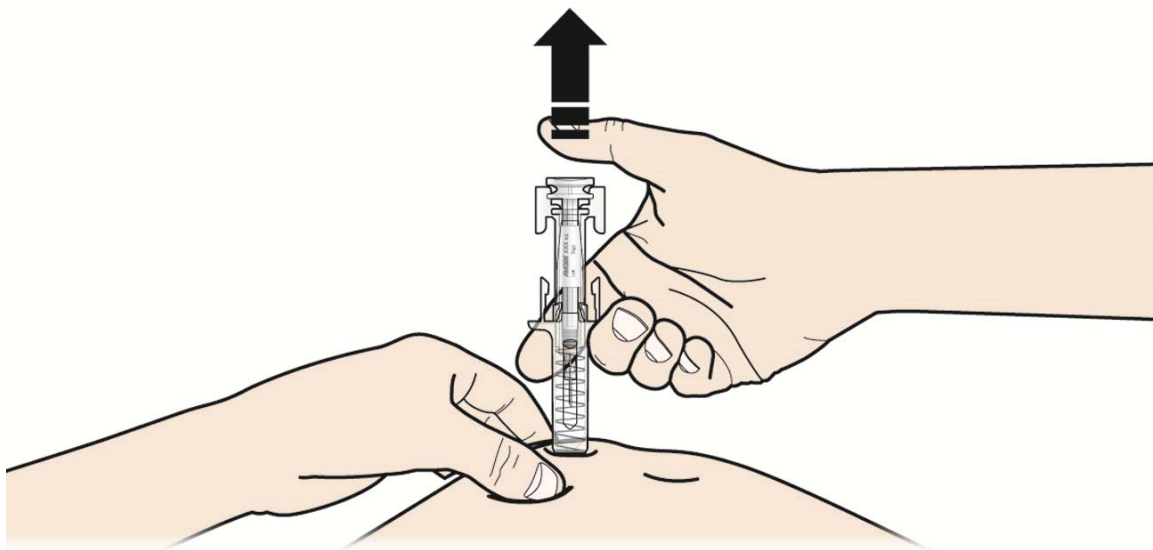
В Медленно и плавно **НАДАВЛИВАЙТЕ** на поршень до тех пор, пока Вы не почувствуете или услышите «щелчок». Надавливайте на поршень до щелчка.



Важно надавливать на поршень до щелчка, для введения всей дозы.

С

ОТПУСТИТЕ большой палец. Затем ИЗВЛЕКИТЕ шприц из кожи.

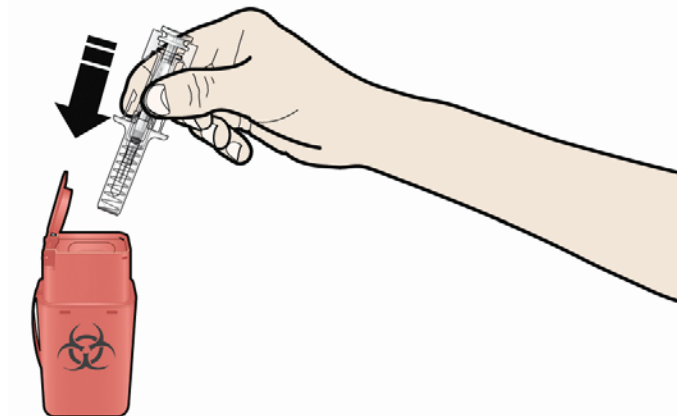


После того, как вы отпустите поршень, защитное устройство предварительно заполненного шприца покроет иглу.

✘ Не надевайте серый колпачок иглы обратно на предварительно заполненный шприц.

Шаг 4: Окончание

А	Выбросьте использованный предварительно заполненный шприц и другие сопутствующие материалы в соответствии с местными правилами.
---	---



Выбросьте использованный предварительно заполненный шприц и серый колпачок иглы. Лекарственные препараты должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями. Спросите у врача или провизора, как уничтожить препарат, если он больше не требуется. Эти меры помогут защитить окружающую среду. Храните шприцы и сопутствующие материалы в недоступном для детей месте.

✘ Не используйте предварительно заполненный шприц повторно.

В	Осмотрите место инъекции.
---	---------------------------

Если в месте инъекции выступит кровь, прижмите к нему ватный тампон или бинт. **Не** растирайте место инъекции. При необходимости, заклейте место инъекции пластырем.

Инструкции по введению препарата Пролиа® в предварительно заполненном шприце

В этом разделе приводится информация по правильному проведению инъекции предварительно заполненным шприцем. **Очень важно, чтобы перед тем, как Вы приступите к самостоятельным инъекциям, Ваш лечащий врач, медицинская сестра подробно проинструктировали Вас по технике выполнения инъекции.** Тщательно вымойте руки перед выполнением инъекции. Если у Вас возникнут вопросы по технике выполнения инъекции, то обратитесь к Вашему лечащему врачу или медицинской сестре.

Перед началом инъекции:

Внимательно прочитайте все инструкции перед использованием ПЗШ.

НЕ используйте ПЗШ, если колпачок был удален.

Как использовать предварительно заполненный шприц?

Ваш врач назначил вам препарат Пролиа® ПЗШ для подкожных инъекций. Вы должны ввести все содержимое шприца (1 мл) однократно и повторить инъекцию через 6 месяцев, как назначено лечащим врачом.

Оборудование:

Для самостоятельной инъекции Вам потребуется:

1. новый ПЗШ препарата Пролиа®; и
2. смоченные спиртом тампоны или сходные материалы.

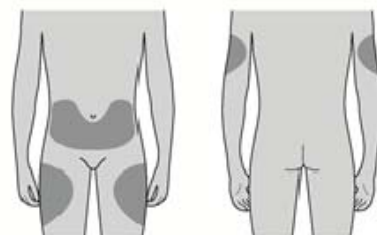
Что Вы должны сделать до самостоятельного введения Пролиа® подкожно?

1. Достать шприц из холодильника. **НЕ** берите ПЗШ за поршень или защитный колпачок, это может повредить устройство.
2. **ПЗШ можно оставить вне холодильника для достижения комнатной температуры.** Это позволит сделать инъекцию более комфортной.
НЕ подогревайте ПЗШ каким-либо другим способом (например, в микроволновой печи либо в горячей воде).
НЕ оставляйте шприц под прямыми солнечными лучами.
3. **НЕ** встряхивайте ПЗШ.
4. **НЕ** снимайте колпачок с ПЗШ до тех пор, пока Вы не готовы к инъекции.
5. Проверить срок годности ПЗШ. Срок годности указан на упаковке как «ГОДЕН ДО: ММ.ГГГГ».
НЕ используйте ПЗШ, если истек последний день указанного на этикетке месяца срока годности.
6. Проверить внешний вид препарата Пролиа®. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым. Если раствор помутнел или окрашен иначе, препарат использовать нельзя.
7. Выбрать комфортное, хорошо освещенное место и чистую поверхность, где можно удобно расположить все необходимые материалы.

8. Тщательно вымыть руки.

Как правильно выбрать место для инъекции?

Лучше всего делать инъекции в верхнюю часть бедра и в живот. Если инъекции Вам делает кто-то другой, можно использовать наружную поверхность плеча.

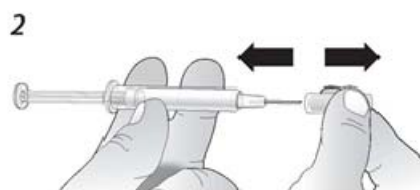


Как правильно сделать инъекцию?

1. Проздезинфицируйте место инъекции с помощью смоченного в спирте тампона.
2. Во избежание загиба иглы, аккуратно потяните колпачок с иглы **сразу** без скручивания, как показано на рисунках 1 и 2.

НЕ дотрагивайтесь до иглы и не нажимайте на поршень.

3. Если внутри ПЗШ видны маленькие пузырьки воздуха, нет необходимости удалять их перед инъекцией. Введение раствора с пузырьками воздуха является безопасным.
4. Зажмите кожу (не сдавливая) между большим и указательным пальцами. Введите иглу в кожу полностью, как показывал Вам доктор или медицинская сестра.
5. **Медленно** и плавно надавливайте на поршень, одновременно придерживая кожную складку. Надавливать на поршень следует до тех пор, пока шприц **не опустеет**.
6. Извлеките иглу из кожи, и отпустите кожную складку.
7. Если выступит кровь в месте инъекционного прокола, аккуратно стереть ее ватным тампоном или тканью. Не растирайте место инъекции. При необходимости, заклейте место инъекции пластырем.
8. Используйте один ПЗШ только для одной инъекции. **НЕ** используйте оставшийся в шприце препарат.



Помните: При возникновении проблем, обратитесь за помощью или советом к лечащему врачу или медицинской сестре.

Уничтожение использованных шприцев

- **НЕ** надевайте обратно колпачок на использованный шприц.
- Храните использованный шприц в недоступном для детей месте.
- Использованный шприц должен быть утилизирован в соответствии с местными правилами. Спросите у врача или провизора, как уничтожить препарат, если он больше не требуется. Эти меры помогут защитить окружающую среду.