

ПРОЛИА™ (PROLIA)

DENOSUMAB M05B X04

GlaxoSmithKline

СОСТАВ И ФОРМА ВЫПУСКА:

р-р д/ин. 60 мг/мл фл. стекл. 1 мл, № 1

р-р д/ин. 60 мг/мл шприц 1 мл, с игл., закр. колп., № 1

р-р д/ин. 60 мг/мл шприц 1 мл, с игл. закр. колп., защ. устр., № 1

Деносумаб 60 мг/мл

№ UA/12077/01/01 от 23.02.2012 до 23.02.2017

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:

фармакодинамика. Деносумаб — это моноклональное антитело человека (IgG₂), мишенью для которого является RANKL, с которым препарат связывается с высокой аффинностью и специфичностью, предотвращая активацию его рецептора RANK на поверхности прекурсоров, остеокластов и остеобластов. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK угнетает образование остеокластов, ухудшает их функционирование и жизнеспособность, таким образом уменьшая резорбцию как трубчатых, так и губчатых костей.

Лечение препаратом Пролиа быстро снижает уровень костного ремоделирования, достигая наиболее низкого уровня сывороточного маркера резорбции костей — С-телопептидов коллагена 1-го типа (СТХ) (снижение на 85%) — через 3 дня и сохраняясь на протяжении всего интервала между дозами. В конце каждого периода после введения дозы препарата выраженность эффекта снижения уровня СТХ была частично уменьшена: с максимального снижения более чем на 87% до снижения приблизительно более чем на 45% (в диапазоне 45–80%), что отображает обратимость эффектов деносумаба относительно ремоделирования костной ткани после снижения сывороточного уровня препарата. При продолжении терапии эти эффекты сохранялись.

Маркеры ремоделирования костной ткани в целом достигали уровней, которые отмечали до начала лечения препаратом, на протяжении 9 мес после введения последней дозы. После повторного инициирования лечения уровень ингибирования СТХ деносумабом был подобен таковому у пациентов, которые впервые начали лечение этим препаратом.

Иммуногенность. По данным клинических исследований, во время применения препарата Пролиа не отмечена выработка нейтрализующих антител. Менее 1% пациентов, которые принимали деносумаб не более 5 лет, имели положительные тесты (по данным чувствительного иммунологического метода) на нейтрализующие связывающие антитела без признаков влияния на фармакокинетику, токсичность или клинический эффект.

Фармакокинетика. После п/к введения в дозе 1,0 мг/кг массы тела, что приблизительно соответствует дозе 60 мг, концентрация препарата, базируясь на показателях AUC, составляла 78% уровня, полученного при в/в введении этой же дозы препарата. После п/к введения 60 мг деносуаба сывороточные C_{max} деносуаба, составляющие в среднем 6 мкг/мл (диапазон — 1–17 мкг/мл), достигаются в среднем за 10 дней (диапазон — 2–28 дней). После достижения C_{max} сывороточные уровни препарата снижаются на протяжении 3 мес (диапазон — 1,5–4,5 мес) в связи с $T_{1/2}$ препарата продолжительностью 26 дней (диапазон — 6–52 дня). У 53% пациентов через 6 мес после применения препарата денозумаб не выявлен в количествах, которые можно было бы измерить. В ходе исследований по изучению дозозависимости выявлена нелинейная связь фармакокинетики препарата с его дозой и уменьшением клиренса препарата при повышении его дозы, но приблизительное пропорциональное дозозависимое увеличение экспозиции препарата отмечают при применении в дозе 60 мг и выше. При многократном применении деносуаба в режиме 60 мг п/к 1 раз каждые 6 мес не выявлено ни кумуляции препарата, ни изменений его фармакокинетики со временем. На фармакокинетику деносуаба не влияло формирование связей антител с деносуабом, и фармакокинетика препарата была одинаковой у женщин и мужчин. Возраст (28–87 лет), расовая принадлежность, течение заболевания (уменьшение костной массы или остеопороз, рак предстательной железы или рак молочной железы) не оказывали существенного влияния на фармакокинетику деносуаба. Выявлена тенденция к увеличению массы тела и уменьшению экспозиции препарата, базируясь на показателях AUC и C_{max} . Однако такая тенденция не считается клинически значимой, поскольку фармакодинамический эффект оценивается по маркерам ремоделирования костей и увеличения минеральной плотности костей, которые были постоянными в разных весовых категориях больных. Как естественный иммуноглобулин деносуаб состоит только из аминокислот и углеводов, и можно ожидать, что метаболизм деносуаба будет осуществляться обычными путями выведения из организма иммуноглобулинов, что будет обуславливать его деградацию до малых пептидов и отдельных аминокислот.

Специальные группы больных. В исследовании с участием 55 пациентов с разными стадиями почечной недостаточности, включая пациентов, которым необходим диализ, степень почечной недостаточности не влияла на фармакокинетику деносуаба. Специальных исследований при участии пациентов с печеночной недостаточностью не проводили. В целом моноклональные антитела не выводятся путем печеночного метаболизма, поэтому можно ожидать, что печеночная недостаточность не будет влиять на фармакокинетику деносуаба. Фармакокинетику препарата у пациентов пожилого возраста не определяли.

ПОКАЗАНИЯ:

| | частоты | |
|---|-------------|--|
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Часто | Инфекции мочевыделительной системы, инфекции верхних отделов дыхательной системы |
| | Нечасто | Дивертикулит, целлюлит, инфекции уха |
| Метаболические и алиментарные нарушения | Редко | Гипокальциемия ¹ |
| Нарушения со стороны нервной системы | Часто | Ишиас |
| Нарушения со стороны органа зрения | Часто | Катаракта ² |
| Нарушения со стороны ЖКТ | Часто | Запор |
| Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки | Часто | Высыпание |
| | Нечасто | Экзема, включая дерматит, аллергический дерматит, атопический дерматит и контактный дерматит |
| Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани | Часто | Боль в конечностях |
| | Редко | Остеонекроз челюсти |
| | Очень редко | Атипичные переломы бедра ³ |

¹См.

ОСОБЫЕ

УКАЗАНИЯ

²У мужчин с раком предстательной железы, которые получали гормональную терапию.

³ В клинических исследованиях сообщалось о случаях возникновения атипичных переломов бедра у больных, которые принимали Пролиа. Данные пострегистрационного наблюдения Реакции гиперчувствительности. Иногда у больных, которые принимали Пролиа, возникали реакции гиперчувствительности, связанные с применением лекарственного средства, которые включали сыпь, крапивницу, припухлость лица и эритему.

Тяжелая гипокальциемия. У больных с повышенным риском возникновения гипокальциемии, которые получали Пролиа, сообщалось о случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:

восполнение кальция и витамина D. Для всех пациентов очень важным является адекватное употребление кальция и витамина D. До начала лечения необходимо корректировать гипокальциемию с помощью адекватного употребления кальция и витамина D. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) или у тех, кто находится на диализе, повышается риск развития гипокальциемии. Рекомендуется клинический мониторинг уровней кальция в крови пациентов, предрасположенных к развитию гипокальциемии. У пациентов, которые принимают Пролиа, могут возникнуть инфекции кожи (преимущественно целлюлит), которые приводят к госпитализации. Пациентам необходимо немедленно обратиться за медпомощью, если у них появятся симптомы целлюлита. При лечении пациентов препаратом Пролиа или бисфосфонатами, антирезорбтивными препаратами другого класса, были сообщения о случаях остеонекроза челюсти. Большинство случаев было зарегистрировано у больных раком, однако несколько случаев отмечены у больных с остеопорозом. Были единичные сообщения о случаях остеонекроза челюсти у пациентов с остеопорозом, которые получали 60 мг препарата каждые 6 мес. У пациентов с распространенным раком, которые принимали деносумаб в месячной дозе 120 мг, сообщалось о случаях остеонекроза челюсти. К известным факторам риска возникновения остеонекроза челюсти относят установленный диагноз рака с поражением костей, сопутствующую терапию (например химиотерапия, антиангиогенные биологические препараты, кортикостероиды, радиотерапия области головы и шеи), плохая гигиена полости рта, экстракция зубов и коморбидные нарушения (например имеющиеся заболевания зубов, анемия, коагулопатии, инфекции) и предшествующее лечение бисфосфонатами. Перед лечением препаратом Пролиа больным с сопутствующими факторами риска необходима предварительная консультация стоматолога с проведением соответствующих профилактических мер. Во время лечения такие пациенты должны по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур. Во время лечения препаратом Пролиа необходимо соблюдать соответствующие правила гигиены полости рта. В случае возникновения остеонекроза челюсти у больных, которые принимают препарат Пролиа, оперативное вмешательство на челюсти может заострить заболевание. Возникновение остеонекроза челюсти во время лечения препаратом требует проведения клинической оценки и составления плана лечения пациента, который базируется на индивидуальной оценке соотношения риска/пользы. Колпачок иглы на предварительно заполненном шприце одноразового использования содержит сухой естественный каучук (производное латекса), что может быть причиной аллергической реакции. Пациенты, которые лечатся Пролией, не должны одновременно принимать

другие лекарственные средства, содержащие деносумаб (для профилактики поражений костной системы у взрослых больных с костными метастазами из солидных новообразований) .

У больных, которые лечились Пролией, сообщалось о случаях атипичных переломов бедра. Атипичные переломы бедра могут возникать при небольших травмах или при отсутствии травм в подвертельной или диафизальной области бедра и могут быть двусторонними. Эти переломы характеризуются специфическими радиографическими показателями. Об атипичных переломах бедра также сообщалось у пациентов с определенными коморбидными состояниями (например дефицитом витамина D, ревматоидным артритом, гипофосфатазией) и при применении определенных лекарств (например бисфосфонатов, глюкокортикоидов, ингибиторов протонной помпы). Такие явления также возникали без антирезорбтивной терапии. Во время лечения Пролией пациентов следует предупредить о необходимости уведомления о новых или необычных случаях боли в бедренной кости, бедре или в паховой области. Пациентов, которые имеют такие симптомы, необходимо обследовать на наличие неполных переломов бедра, обследованию также подлежит бедро с противоположной стороны. Пациенты с редкой врожденной непереносимостью фруктозы не должны применять препарат Пролиа.

Препарат содержит <1 ммоль натрия (23 мг) на 60 мг, то есть, в сущности, свободен от натрия.

Применение в период беременности и кормления грудью
Беременность. Данных о безопасности применения препарата у беременных в настоящее время нет. Препарат Пролиа не рекомендуется для применения в период беременности.

Женщинам, которые забеременели во время лечения препаратом Пролиа, следует способствовать в возможности быть включенными в Программу наблюдения за беременными компании Амджен. Для этого женщина или ее врач должны обратиться в местный офис компании ГлаксоСмитКляйн. *Кормление грудью.* Неизвестно, экскретируется ли деносумаб в грудное молоко человека. Решение об отказе от грудного вскармливания или от лечения препаратом Пролиа необходимо принимать, взвешивая преимущества грудного вскармливания для грудного ребенка и лечения препаратом Пролиа для матери. При необходимости лечения следует отказаться от грудного вскармливания.

Фертильность. Данных о влиянии деносумаба на фертильность человека нет.

Дети. Препарат Пролиа не рекомендуется для применения у детей, поскольку его безопасность и эффективность для пациентов детского возраста не установлены. В экспериментальных исследованиях на животных ингибирование рецептора — активатора ядерного фактора κB (RANK)/лиганда RANK (RANKL) сопровождалось ингибированием роста костей и задержкой прорезывания зубов.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами. Препарат Пролиа не оказывает или оказывает очень незначительное влияние на скорость реакции при управлении транспортными средствами или работе с другими механизмами.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ:

исследований изучения взаимодействия не проводили. Клинических данных относительно взаимодействия деносуаба и гормональной заместительной терапии (эстрогенов) нет, однако потенциальную возможность фармакодинамического взаимодействия считают низкой.

По данным исследования женщин в постменопаузальный период, которые были переведены с предыдущей терапии алендронатом на лечение деносуабом, фармакокинетика и фармакодинамика деносуаба не изменились после предыдущего применения алендроната. Пролиа (60 мг п/к) не влияет на фармакокинетику мидазолама, который метаболизируется с помощью цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Это свидетельствует об отсутствии влияния препарата на фармакокинетику лекарственных средств, которые метаболизируются этим ферментом.

ПЕРЕДОЗИРОВКА:

не получено данных относительно передозировки препарата. При дозах до 180 мг каждые 4 нед (кумулятивная доза — до 1080 мг за 6 мес) не выявлено других, кроме уже приведенных побочных эффектов.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:

в холодильнике при температуре 2–8 °C в оригинальной упаковке. После изъятия из холодильника хранить при температуре не выше 25 °C в оригинальной упаковке. Не замораживать. Не встряхивать. Срок годности после изъятия из холодильника — 30 дней.
UA/ISG/0035/14.10.09