

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ПРОЛІА™ (PROLIA™)

Склад:

діюча речовина: деносумаб;

1 мл розчину містить 60 мг деносумабу;

допоміжні речовини: кислота оцтова льодяна, натрію гідроксид, сорбіт (Е 420), полісорбат 20 (лише у попередньо заповненому шприці), вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування захворювань кісток, інші лікарські засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток Код АТС М05В Х04.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування остеопорозу у жінок постменопаузального періоду та чоловіків із підвищеним ризиком виникнення переломів.

Лікування втрати кісткової маси у чоловіків зі збільшеним ризиком виникнення переломів хребців, які отримують гормоносупресивну терапію у зв'язку з раком передміхурової залози.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату. Гіпокальціємія.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовують підшкірно.

Дозування

Рекомендована доза Проліа – одна підшкірна ін'єкція 60 мг препарату 1 раз кожні 6 місяців, що вводиться у стегно, живіт або зовнішню поверхню плеча.

На тлі цієї терапії пацієнти як доповнення повинні отримувати препарати та харчові добавки, що містять кальцій та вітамін D (див. розділ «Особливості застосування»).

Спосіб застосування

Препарат для підшкірного введення. Препарат повинен застосовуватися особами, які належним чином навчені техніці ін'єкційного введення.

Перед застосуванням розчин Проліа необхідно оглянути на наявність твердих часточок або зміни кольору. Розчин не можна використовувати, якщо він помутнів або змінив свій колір. Не струшувати. Для запобігання дискомфорту у місці ін'єкції необхідно дати попередньо заповненому шприцу нагрітися до кімнатної температури (до 25 °С) перед ін'єкцією та вводити препарат повільно. Потрібно ввести весь вміст попередньо заповненого шприца. Будь-яку кількість лікарського засобу, що залишилася у попередньо заповненому шприці після ін'єкції, слід ліквідувати.

Ниркова недостатність

Змінювати дозу препарату для лікування хворих з нирковою недостатністю не потрібно (див. розділ «Особливості застосування» щодо рекомендацій стосовно контролю за вмістом кальцію).

Печінкова недостатність

Безпека та ефективність деносумабу для лікування пацієнтів з печінковою недостатністю не вивчалися.

Хворі літнього віку

Змінювати дозу препарату для лікування пацієнтів літнього віку не потрібно.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифіковані у такі групи відповідно до частоти їх виникнення:

дуже часто	≥1 з 10;
часто	≥1 зі 100 та <1 з 10;
нечасто	≥1 з 1000 та <1 зі 100;
рідко	≥1 з 10 000 та <1 з 1000;
дуже рідко	<1 з 10 000.

У межах кожної групи побічні реакції вказані за частотою та системою та представлені в порядку зменшення частоти виникнення.

Система	Категорія частоти	Побічний ефект
Інфекційні та паразитарні захворювання	Часто Нечасто	Інфекції сечовидільної системи, інфекції верхніх відділів дихальної системи Дивертикуліт, целюліт, інфекції вуха
Розлади з боку імунної системи	Рідко	Медикаментозна гіперчутливість, Анафілактична реакція
Метаболічні та аліментарні розлади	Рідко	Гіпокальціємія
Розлади з боку нервової системи	Часто	Ішіас
Розлади з боку органів зору	Часто	Катаракта ²
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту	Часто	Запор, дискофорт у животі
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто Часто	Висипання, Екзема, включаючи дерматит, алергічний дерматит, атопічний дерматит та контактний дерматит.
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Дуже часто Рідко Дуже рідко	Біль у кінцівках Біль у м'язах та кістках Остеонекроз щелепи Атипові переломи стегна ³

¹ Див. розділ «Особливості застосування»

² у чоловіків з раком передміхурової залози, які отримували гормональну терапію.

³у клінічних дослідженнях повідомлялося про випадки виникнення атипових переломів стегна у хворих, які лікувались Проліа.

Дані післяреєстраційного спостереження

Реакції гіперчутливості

У хворих, які лікувались Проліа, виникали реакції гіперчутливості що включали висипання, кропив'янку, припухлість обличчя, еритему та анафілактичні реакції.

Тяжка гіпокальціємія

У хворих зі збільшеним ризиком виникнення гіпокальціємії, які отримували Пролію, повідомлялося про випадки тяжкої симптоматичної гіпокальціємії.

М'язово-скелетний біль

У хворих, які отримували Пролію, повідомлялося про м'язово-скелетний біль, включаючи тяжкі випадки.

Передозування.

Не було отримано даних стосовно передозування препарату. При дозах до 180 мг кожні 4 тижні (кумулятивна доза – до 1080 мг за 6 місяців) не спостерігалось інших, окрім уже наведених побічних ефектів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Дані про безпеку застосування препарату вагітним наразі відсутні. Препарат Пролія не рекомендований для застосування у період вагітності.

Жінкам, які завагітніли під час лікування Пролією, слід сприяти у можливості бути включеними до Програми спостереження за вагітними компанії Амджен. Для цього жінка або її лікар повинні звернутись до місцевого офісу компанії ГлаксоСмітКляйн.

Годування груддю

Невідомо, чи деносумаб екскретується у грудне молоко людини. Рішення про відмову від грудного вигодовування або від лікування препаратом Пролія слід приймати, зважуючи переваги грудного вигодовування для немовляти та лікування препаратом Пролія для матері. При необхідності лікування слід відмовитись від грудного вигодовування.

Фертильність

Даних про вплив деносумабу на фертильність людини немає.

Діти.

Препарат Пролія не рекомендований для застосування дітям, оскільки його безпека та ефективність для пацієнтів дитячого віку не встановлені. В експериментальних дослідженнях на тваринах інгібування рецептора-активатора ядерного фактора κВ (RANK) / ліганду RANK (RANKL) супроводжувалося інгібуванням росту кісток та затримкою прорізування зубів.

Особливості застосування.

Поповнення кальцію та вітаміну D

Для всіх пацієнтів дуже важливим є адекватне вживання кальцію та вітаміну D.

Гіпокальціємія

Важливо ідентифікувати пацієнтів з ризиком виникнення гіпокальціємії та скорегувати гіпокальціємію за допомогою адекватного вживання кальцію та вітаміну D до початку лікування препаратом. Протягом лікування, особливо в перші декілька тижнів рекомендований клінічний моніторинг рівнів кальцію у крові пацієнтів, схильних до розвитку гіпокальціємії. Якщо у будь-якого пацієнта на тлі лікування препаратом можна запідозрити симптоми гіпокальціємії (див розділ «Побічні реакції»), слід визначити рівень кальцію.

Інфекції шкіри

У пацієнтів, які приймають Пролія, можуть виникнути інфекції шкіри (переважно целюліт), що призводять до госпіталізації (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтам необхідно негайно звернутися за медичною допомогою, якщо у них з'являться симптоми або ознаки целюліту.

Остеонекроз щелепи

За даними клінічних досліджень та післяреєстраційного спостереження у пацієнтів, які отримували деносумаб у дозі 60 мг кожні 6 місяців, повідомлялося про поодинокі випадки виникнення остонекрозу щелепи. У клінічних дослідженнях із залученням пацієнтів з розповсюдженим раком, які лікувались деносумабом у дозі 120 мг кожен місяць, випадки остонекрозу щелепи виникали часто.

До відомих факторів ризику виникнення остонекрозу щелепи належать попереднє лікування бісфосфонатами, літній вік, погана гігієна порожнини рота, інвазивні стоматологічні процедури (екстракції зубів, зубні імпланти, хірургічні втручання у порожнині рота), коморбідні порушення (наприклад наявні захворювання зубів, анемія, коагулопатії, інфекції), паління, встановлений діагноз раку з ураженням кісток, супутня терапія (наприклад хіміотерапія, антиангіогенні біологічні препарати, кортикостероїди, радіотерапія голови та шиї).

Перед лікуванням препаратом Пролія хворим із супутніми факторами ризику потрібна попередня консультація стоматолога з проведенням відповідних профілактичних заходів.

Під час лікування препаратом Пролія слід дотримуватися відповідних правил гігієни порожнини рота, проходити регулярні профілактичні огляди у свого стоматолога та негайно повідомляти щодо будь-яких оральних симптомів, включаючи рухливість зубів, біль або набряки протягом лікування препаратом Пролія. Під час лікування такі пацієнти повинні за можливості уникати інвазивних стоматологічних процедур. У разі виникнення остонекрозу щелепи у хворих, які лікуються препаратом Пролія, оперативне втручання на щелепі може загострити хворобу. Виникнення остонекрозу щелепи під час лікування препаратом

потребує проведення лікарем пацієнта разом із стоматологом або хірургом клінічної оцінки та складання плану лікування пацієнта, що базується на індивідуальній оцінці співвідношення ризику/користі з тимчасовою зупинкою лікування препаратом Проліа поки остеонекроз шелепи не буде подолано та фактори ризику не будуть пом'якшені.

Атипові переломи стегна

У хворих, які лікувались Пролією, повідомлялось про випадки атипових переломів стегна (див. розділ «Побічні реакції»). Атипові переломи стегна можуть виникати при маленьких травмах або при відсутності травм у підвертельній або діафізальній ділянці стегна та можуть бути двосторонніми. Ці переломи характеризуються специфічними радіографічними показниками. Атипові переломистегна також повідомлялись у пацієнтів з певними коморбідними станами (наприклад, дефіцитом вітаміну D, ревматоїдним артритом, гіпофосфатазією) та при застосуванні певних фармацевтичних засобів (наприклад, біфосфонатів, глюкокортикоїдів, інгібіторів протонної помпи). Такі явища також виникали без антирезорбтивної терапії. Під час лікування Пролією пацієнтів слід попередити щодо необхідності повідомлення про нові або незвичайні випадки болю у стегновій кістці, стегні або у паховій ділянці. Пацієнтів, які мають такі симптоми, необхідно обстежити на наявність неповних переломів стегна, обстеженню також підлягає стегно з протилежної сторони.

Сухий природний каучук

Ковпачок голки на попередньо заповненому шприці одноразового використання містить сухий природний каучук (похідне латексу), що може спричинити алергічну реакцію.

Сумісне лікування з іншими лікарськими засобами, що містять деносумаб

Пацієнти, які лікуються Пролією, не повинні одночасно приймати інші лікарські засоби, що містять деносумаб (для профілактики уражень кісткової системи у дорослих хворих з кістковими метастазами з солідних новоутворень).

Ниркова недостатність

У пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв.) або у тих, хто перебуває на діалізі, збільшується ризик розвитку гіпокальціємії.

Супутні речовини

Пацієнти із рідкісною вродженою непереносимістю фруктози не повинні застосовувати препарат Проліа. Препарат містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на 60 мг, тобто, по суті, є вільним від натрію.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Препарат Проліа не має або має дуже незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Досліджень із вивчення взаємодії не проводилося.

Клінічних даних стосовно взаємодії деносумабу та гормональної замісної терапії (естрогенів) немає, однак потенційна можливість фармакодинамічної взаємодії вважається низькою.

За даними дослідження жінок постменопаузального періоду, які були переведені з попередньої терапії алендронатом на лікування деносумабом, фармакокінетика та фармакодинаміка деносумабу не змінилися після попереднього застосування алендронату.

Проліа (60 мг підшкірно) не впливає на фармакокінетику мідазоламу, що метаболізується за допомогою цитохрому P450 3A4 (CYP3A4). Це свідчить про відсутність впливу препарату на фармакокінетику лікарських засобів, що метаболізуються цим ферментом.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Деносумаб – це моноклональне антитіло людини (IgG2), мішенню для якого є RANKL, з яким препарат зв'язується з високою афінністю та специфічністю, запобігаючи активаційного рецептора RANK на поверхні прекурсорів остеокластів та остеокластів. Запобігання взаємодії RANKL/RANK пригнічує утворення остеокластів, погіршує їх функціонування та життєздатність, таким чином зменшуючи резорбцію як трубчастих, так і губчастих кісток.

Лікування препаратом Проліа швидко зменшує рівень кісткового ремоделювання, досягаючи найнижчого рівня сироваткового маркера резорбції кісток – С-телопептидів колагену 1 типу (СТХ) (85 % зменшення) – через 3 дні та утримується протягом усього інтервалу між дозами. В кінці кожного періоду після введення дози препарату ефект зниження рівня СТХ був частково послаблений: з максимального зниження більш ніж на 87 % до зниження приблизно більш ніж на 45 % (у діапазоні від 45 до 80 %), що відображає зворотність ефектів деносумабу відносно ремоделювання кісткової тканини після зниження сироваткового рівня препарату. При продовженні терапії ці ефекти зберігалися.

Маркери ремоделювання кісткової тканини загалом досягали рівнів, на яких вони були до початку лікування препаратом, протягом 9 місяців після введення останньої дози. Після повторного ініціювання лікування рівень інгібування СТХ деносумабом був подібним до того, що спостерігався у пацієнтів, які вперше розпочали лікування цим препаратом.

Імуногенність

За даними клінічних досліджень під час застосування препарату Проліа не спостерігалось вироблення нейтралізуючих антитіл. Менше 1 % пацієнтів, які лікувалися деносумабом не більше 5 років, мали позитивні тести (за даними чутливого імунологічного методу) на нейтралізуючі зв'язуючі антитіла без ознак впливу на фармакокінетику, токсичність або клінічний ефект.

Фармакокінетика.

Після підшкірного введення у дозі 1,0 мг/кг, що приблизно відповідає дозі 60 мг, концентрація препарату, базуючись на показниках AUC (площа під кривою «концентрація/час»), становила 78 % від рівня, отриманого при внутрішньовенному введенні цієї ж дози препарату. Після підшкірного введення 60 мг деносумабу максимальні сироваткові концентрації деносумабу (C_{max}), що становлять в середньому 6 мкг/мл (діапазон – 1-17 мкг/мл), досягаються в середньому за 10 днів (діапазон – 2-28 днів). Після досягнення C_{max} сироваткові рівні препарату знижуються протягом 3 місяців (діапазон – 1,5-4,5 місяці) у зв'язку періодом напіввиведення препарату тривалістю 26 днів (діапазон – 6-52 дні). У 53 % пацієнтів через 6 місяців після застосування препарату деносумаб не виявлявся у кількостях, які можна було б виміряти.

У ході досліджень з вивчення дозозалежності був виявлений нелінійний зв'язок фармакокінетики препарату з його дозою зі зменшенням кліренсу препарату при збільшенні його дози, але приблизне пропорційне дозозалежне зростання експозиції препарату спостерігається при застосуванні доз від 60 мг і вище.

При багаторазовому застосуванні деносумабу в режимі 60 мг підшкірно 1 раз кожні 6 місяців не спостерігалось ані акумуляції препарату, ані змін його фармакокінетики з часом. На фармакокінетику деносумабу не впливало формування зв'язків антитіл з деносумабом, та фармакокінетика препарату була однаковою у жінок і чоловіків. Вік (28-87 років), расова приналежність, стан хвороби (втрата кісткової маси або остеопороз, рак передміхурової залози або рак молочної залози) не мали суттєвого впливу на фармакокінетику деносумабу.

Спостерігалася тенденція до збільшення маси тіла та зменшення експозиції препарату, базуючись на показниках AUC та C_{max} . Однак така тенденція не вважається клінічно значущою, оскільки фармакодинамічний ефект оцінюється за маркерами ремоделювання кісток та збільшення мінеральної щільності кісток, що були постійними у різних вагових категоріях хворих.

Як природний імуноглобулін деносумаб складається лише з амінокислот та вуглеводів і очікується, що метаболізм деносумабу буде здійснюватися звичайними шляхами виведення з організму імуноглобулінів, що буде обумовлювати його деградацію до малих пептидів та окремих амінокислот.

Дані доклінічних досліджень

При експозиції макак протягом вагітності за рівнями AUC (площа під кривою «концентрація/час») до 100 разів вище за дозування у людей (60 мг кожні 6 місяців) деносумаб не впливав на фертильність макак.

В дослідженні на макаках, яким вводили деносумаб протягом періоду, що відповідає I триместру, за рівнями AUC до 99 разів вище за дозування у людей (60 мг кожні 6 місяців) не було виявлено негативного впливу на організми матері та плода. В цьому дослідженні лімфатичні вузли плода не вивчали.

В іншому дослідженні на макаках, яким вводили деносумаб протягом вагітності при рівнях AUC у 119 разів вище за дозування у людей (60 мг кожні 6 місяців) було виявлено: підвищення рівнів мертворождалих та постнатальної летальності; порушення у рості кісток, які проявлялися в зниженій міцності кісток, зниженні гематопоезу та зміщенні зубів; відсутність периферичних лімфатичних вузлів та зниження неонатального росту. Розвиток молочних залоз материнських організмів не відрізнявся від норми.

Дослідження на нокаутних мишах (генетично модифіковані миші, у яких RANKL, що є мішенню для деносумабу, відключено через видалення гену) дають змогу припустити, що відсутність RANKL впливає на дозрівання молочних залоз материнського організму, що призводить до порушень годування груддю після родів.

Спеціальні групи хворих

У дослідженні за участю 55 пацієнтів з різними стадіями ниркової недостатності, включаючи пацієнтів, які потребували діалізу, рівень ниркової недостатності не впливав на фармакокінетику деносумабу.

Спеціальних досліджень за участю пацієнтів з печінковою недостатністю не проводилось. Загалом моноклональні антитіла не виводяться шляхом печінкового метаболізму, тому очікується, що печінкова недостатність не буде мати впливу на фармакокінетику деносумабу.

Фармакокінетика препарату у пацієнтів літнього віку не визначалась.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний або жовтуватий розчин, що практично не містить сторонніх часток.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику при температурі 28 °С в оригінальній упаковці. Після вилучення з холодильника зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Не струшувати. Термін придатності після вилучення з холодильника – 30 днів. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Попередньо заповнений шприц

Скляний попередньо заповнений шприц з голкою, закритою ковпачком, із захисним пристроєм від випадкового уколу голкою, що містить 1 мл розчину для ін'єкцій. По 1 попередньо заповненому шприцу з захисним пристроєм в блістері, поміщеному в картонну коробку, або

скляний попередньо заповнений шприц з голкою, закритою ковпачком, що містить 1 мл розчину для ін'єкцій. По 1 попередньо заповненому шприцу в блістері або без блістера, поміщеному в картонну коробку.

Флакони

Скляний флакон із фторполімерною ламінованою еластомерною пробкою та алюмінієвою обкаткою з захисною пластиковою кришечкою, що містить 1 мл розчину для ін'єкцій. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «Амджен Мануфакчурінг Лімітед»

Amgen Manufacturing Limited;

«Амджен Європа Б.В.»

Amgen Europe B.V.

Місцезнаходження.

«Амджен Мануфакчурінг Лімітед» Стейт Роуд 31, Кілометр 24.6, Джанкос, Пуерто-Ріко 00777, США
Amgen Manufacturing Limited, State Road, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto-Rico 00777, USA;

«Амджен Європа Б.В.», Мінервум 7061, 4817 ZK, Бреда, Нідерланди
Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK, Breda, the Netherlands.