МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-000850- 290519
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ПРОЛИА®

Регистрационный номер: ЛП-000850

Торговое наименование: Пролиа®

Международное непатентованное или группировочное наименование: 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 pH 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 человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL (лиганд к рецептору RANK), и тем самым, препятствует активации этих рецепторов RANK на поверхности остеокластов и их

предшественников. Предотвращение связывания лиганда RANK с рецептором RANK ингибирует созревание, функционирование и выживаемость остеокластов, что уменьшает костную резорбцию в кортикальном и губчатом слое кости.

Фармакодинамические эффекты

Терапия препаратом Пролиа® приводила к быстрому снижению скорости ремоделирования костной ткани, достигая минимальных (снижение на 85%) показателей концентрации маркера резорбции костной ткани – сывороточных С-телопептидов 1 типа (СТХ) в течение 3 дней. Снижение концентрации СТХ сохранялось в интервале между введениями препарата. В конце каждого интервала дозирования степень снижения концентрации СТХ частично нивелировалась приблизительно до $\geq 45\%$ по сравнению с максимальным снижением концентрации СТХ $\geq 87\%$ (диапазон – 45-80%), что отражает обратимость эффектов препарата Пролиа® в отношении костного метаболизма при снижении концентрации препарата в сыворотке. Эти эффекты сохранялись на протяжении всего периода терапии. Концентрации маркеров костной резорбции обычно достигали исходных значений, наблюдавшихся до начала терапии, в течение 9 месяцев после введения последней дозы препарата. После возобновления терапии препаратом степень снижения концентрации СТХ была сходна со степенью снижения концентрации СТХ в начале курса лечения деносумабом.

Иммуногенность

В клинических исследованиях не наблюдалось продукции нейтрализующих антител к деносумабу. Используя метод чувствительного иммунологического анализа, было показано, что у < 1% пациентов, получавших деносумаб на протяжении до 5 лет, регистрировались ненейтрализующие связывающие антитела при отсутствии признаков изменения параметров фармакокинетики, токсичности или клинического ответа.

Дети

Европейское агентство по оценке лекарственных средств отказалось от требования предоставить результаты исследований препарата Пролиа® во всех субпопуляциях пациентов детского возраста для лечения потери костной массы, на фоне аблативной терапией половыми гормонами, а также в субпопуляции детей в возрасте младше 2 лет для лечения остеопороза. Информация о применении препарата у детей приведена в разделе «Способ применения и дозы».

Фармакокинетика

Всасывание

После подкожного введения в дозе 1,0 мг/кг, приблизительно соответствующей зарегистрированной дозе 60 мг, значения AUC составили 78% по сравнению с внутривенным введением препарата в той же дозе. При подкожном введении препарата в дозе 60 мг максимальная концентрация деносумаба в сыворотке крови (C_{max}) составляла 6 мкг/мл (диапазон: 1-17 мкг/мл) и достигалась в течение 10 дней (диапазон: 2-28 дней).

Метаболизм

Деносумаб состоит только из аминокислот и углеводов в виде нативного иммуноглобулина, и элиминация с помощью печеночных метаболических механизмов маловероятна. Поэтому предполагается, что выведение препарата происходит стандартными путями расщепления иммуноглобулинов, результатом которых является распад до малых пептидов и отдельных аминокислот.

Выведение

Поле достижения максимальной концентрации деносумаба в сыворотке крови (C_{max}), концентрация препарата снижется с периодом полувыведения 26 дней (размах вариации: 6-52 дня) в течение 3 месяцев (диапазон: 1,5-4,5 месяца). У 53% пациентов через 6 месяцев после введения последней дозы деносумаба его концентрация в крови не поддавалась количественному определению.

Не наблюдалось кумулирования препарата или изменения параметров фармакокинетики в течение времени при подкожном многократном введении деносумаба в дозе 60 мг в течение 6 месяцев. Продукция связывающих антител к деносумабу, аналогичная как у мужчин, так и у женщин, не оказывала влияла влияния на параметры фармакокинетики деносумаба. Возраст (28-87 лет), раса и стадия заболевания (низкая костная масса, остеопороз, рак предстательной железы или рак молочной железы), не оказывают значительного влияния на параметры фармакокинетики деносумаба.

Наблюдалась тенденция к снижению экспозиции препарата (AUC и C_{max}) с повышением массы тела. Однако данная тенденция не расценивалась как клинически значимая, поскольку фармакодинамические эффекты (оценка которых осуществлялась по значениям концентраций маркеров метаболизма костной ткани и повышения МПКТ) были аналогичны в широком диапазоне значений массы тела.

Линейность фармакокинетики

В исследованиях применения деносумаб в различных дозах была продемонстрирована нелинейная дозозависимая фармакокинетика, со снижением клиренса препарата при

увеличении дозы или концентрации; однако приблизительно дозопропорциональное увеличение экспозиции наблюдалось при применении доз 60 мг и выше.

Отдельные группы пациентов

Дети

Фармакокинетика препарата у детей не оценивалась.

Почечная недостаточность

В исследовании у 55 пациентов с различной степенью тяжести почечной дисфункции, включая пациентов, получавших диализную терапию, было показано, что степень выраженности почечной недостаточности не влияла на параметры фармакокинетики деносумаба.

Печеночная недостаточность

Не проводилось специальных исследований у пациентов с печеночной недостаточностью. Как правило, моноклональные антитела не выводятся при помощи печеночных метаболических механизмов. Предполагается, что печеночная недостаточность не оказывает влияния на параметры фармакокинетики деносумаба.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов. У женщин в постменопаузе Пролиа® значительно снижает риск вертебральных, невертебральных переломов и переломов бедра.
- Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, при повышенном риске переломов. У мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, Пролиа® значительно снижает риск вертебральных переломов.
- Лечение потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикоидами, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата.
- Гипокальциемия (см. раздел «Особые указания»).
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные о применении деносумаба в период беременности ограничены. В исследованиях на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность препарата.

Препарат Пролиа® не следует применять в период беременности и у женщин в репродуктивном периоде, не использующих контрацептивы. Женщинам рекомендуется избегать наступления беременности в течение периода терапии и минимум 5 месяцев после завершения терапии препаратом. Любые эффекты препарата Пролиа® вероятно будут более выражены в течение второго и третьего триместров беременности, поскольку моноклональные антитела проникают через плаценту, и степень их проникновения линейно возрастает по мере увеличения срока беременности, а наибольшие значения отмечаются в течение третьего триместра.

Лактация

Неизвестно, проникает ли деносумаб в грудное молоко. В исследованиях на генетически модифицированных мышах с выключенным геном RANKL («нокаутные мыши») было показано, что отсутствие RANKL (мишени деносумаба; см. раздел «Фармакодинамика») в период беременности может оказывать влияние на созревание молочных желез, приводя к нарушению лактации в послеродовом периоде. Решение о необходимости прекращения грудного кормления или прекращения терапии препаратом Пролиа® следует принимать с учетом пользы грудного кормления для ребенка и пользы терапии для матери.

Влияние на фертильность

Данные о влиянии деносумаба на фертильность у человека отсутствуют. Исследования на животных не продемонстрировали прямого или косвенного негативного влияния препарата на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Доза

Рекомендуемая доза препарата Пролиа® составляет 60 мг, которая вводится путем подкожной инъекции 1 раз в 6 месяцев в бедро, живот или плечо.

Во время курса лечения необходимо принимать препараты кальция и витамина D в адекватных дозах (см. раздел «Особые указания»).

Оптимальная длительность терапии остеопороза антирезорбтивными препаратами (деносумаб и бисфосфонаты) не установлена. Необходимость продолжения терапии периодически должна переоцениваться с учетом пользы и потенциальных рисков применения деносумаба у каждого конкретного пациента, и в частности, через 5 лет и более после начала применения препарата (см. раздел «Особые указания»).

Использование в отдельных популяциях пациентов

Дети

Применение препарата Пролиа® у детей (в возрасте < 18 лет) не рекомендуется, поскольку безопасность и эффективность препарата у данной возрастной группы пациентов не установлены. Ингибирование лиганда RANK/RANK (RANKL) в исследованиях на животных ассоциировалось с ингибированием роста костей и отсутствием прорезывания зубов.

Пожилые пациенты (в возрасте ≥ 65 лет)

Коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется.

Нарушение функции почек

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с нарушением функции почек (рекомендации по мониторингу концентрации кальция см. в разделе «Особые указания»).

Отсутствуют данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин) и получающих длительную терапию системными глюкокортикоидами.

Нарушение функции печени

Безопасность и эффективность использования деносумаба у пациентов с нарушением функции печени не установлены (см. раздел «Фармакокинетика»).

Способ введения

Подкожно.

Введение препарата должно осуществляться лицом, обученным технике выполнения инъекции.

Особые меры предосторожности при применении и утилизации см. в разделе «Особые указания».

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Заключение по профилю безопасности препарата

К наиболее частым побочным действиям (отмечавшимися более чем у одного из 10 пациентов) относятся скелетно-мышечные боли и боли в конечностях. Сообщалось о нечастых случаях

воспаления подкожно-жировой клетчатки и редких случаях гипокальциемии, гиперчувствительности, остеонекроза челюсти и атипичных переломах бедренной кости (см. раздел «Особые указания» и «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Табличный перечень нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные в клинических исследованиях II и III фазы у пациентов с остеопорозом и раком молочной железы или раком простаты, получавших гормон-депривационную терапию, а также спонтанные сообщения, представлены в таблице 3 ниже.

Нежелательные реакции представлены согласно классификации (см. таблицу 3): очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); редко (≥ 1/10000, < 1/1000); очень редко (< 1/10000). Нежелательные реакции представлены в пределах каждого класса системы органов по степени убыванию серьезности.

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмечавшиеся у пациентов с остеопорозом и раком молочной железы или раком предстательной железы, получавших гормон-депривационную терапию

Класс системы органов по классификации MedDRA	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Инфекции и инвазии	Часто Часто Нечасто Нечасто Нечасто	Инфекции мочевыводящих путей Инфекции верхних дыхательных путей Дивертикулит[1] Воспаление подкожно-жировой клетчатки[1] Инфекции уха
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко Редко	Реакции гиперчувствительности[1] Анафилактическая реакция[1]
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Редко	Гипокальциемия[1]
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Ишиас
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто Часто	Запор Дискомфорт в животе

Класс системы органов по классификации MedDRA	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Часто Часто	Сыпь Экзема
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто Очень часто Редко Редко Нечасто Неизвестно	Боль в конечностях Скелетно-мышечная боль [1] Остеонекроз челюсти[1] Атипичный перелом бедренной кости[1] Множественные переломы позвоночника вследствие отмены лечения препаратом Пролиа[1] Остеонекроз наружного слухового прохода [2]

[1] См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

[2] См. раздел «Особые указания».

В обобщенном анализе данных всех плацебо-контролируемых исследований II и III фазы, сообщалось о развитии гриппоподобного заболевания с частотой 1,2% в группе с деносумабом и 0,7% - в группе плацебо. Этот дисбаланс был установлен в обобщенном анализе данных и не был обнаружен при стратифицированном анализе.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипокальциемия

В двух плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у женщин с постменопаузальным остеопорозом, приблизительно у 0,05% пациентов (2 из 4050) снижалась концентрация кальция в сыворотке крови (менее 1,88 ммоль/л) после введения препарата Пролиа®. Не сообщалось о снижении концентрации кальция в сыворотке крови (ниже 1,88 ммоль/л) в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы у пациентов, получавших гормон-депривационную терапию, или в плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы у мужчин с остеопорозом.

В постмаркетинговых исследованиях отмечались редкие случаи тяжелой симптоматической гипокальциемии, преимущественно у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получавших препарат Пролиа®; при этом большинство случаев отмечалось в течение первых

недель после начала терапии. Примерами клинических проявлений тяжелой симптоматической гипокальциемии являются удлинение интервала QT, тетания, судорожные припадки и изменение психического статуса (см. раздел «Особые указания»). Симптомами гипокальциемии в исследованиях деносумаба являлись парестезия или скованность мышц, мышечные подергивания, спазмы или судорожные сокращения мышц.

Инфекции кожи

Частота сообщений развития инфекций кожи в плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы была идентична у женщин с постменопаузальным остеопорозом (в группе лечения препаратом Пролиа® — 1,5%; 59 из 4050, в группе плацебо — 1,2%; 50 из 4041); у мужчин с остеопорозом (в группе плацебо — 0,8%; 1 из 120; в группе с препаратом — 0%; 0 из 120); у пациентов с раком молочной железы и раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию (в группе плацебо — 1,7%; 14 из 845; в группе лечения препаратом Пролиа® — 1,4%; 12 из 860). Кожные инфекции, требующие госпитализации, были отмечены у 0,1% (3 из 4041) пациентов с постменопаузальным остеопорозом в группе плацебо и у 0,4% (16 из 4050) пациентов в группе лечения препаратом Пролиа®. Преимущественно, это были случаи воспаления подкожно-жировой клетчатки. О серьезных случаях инфекций кожи сообщалось со сходной частотой в группах плацебо (0,6%; 5 из 845) и группах лечения препаратом Пролиа® (0,6%; 5 из 860) в исследованиях рака молочной железы и рака предстательной железы.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ)

Отмечались редкие случаи ОНЧ: у 16 из включенных 23148 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях применения препарата у пациентов с остеопорозом, раком молочной железы или раком предстательной железы, получавших гормон-депривационную терапию (см. раздел «Особые указания»). 13 из этих случаев ОНЧ отмечались у женщин с постменопаузальным остеопорозом, участвовавших в расширенном клиническом исследовании III фазы и продолжавших терапию препаратом Пролиа® в течение/до 10 лет. Частота ОНЧ составила 0,04% – в течение 3 лет; 0,06% – в течение 5 лет и 0,44% – в течение 10 лет терапии препаратом Пролиа®. Риск ОНЧ возрастал по мере увеличения длительности терапии препаратом Пролиа®.

Атипичные переломы бедренной кости

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

Множественные переломы позвоночника (МПП) вследствие отмены лечения препаратом Пролиа®

В клинических исследованиях остеопороза зарегистрированы случаи МПП вследствие отмены лечения препаратом Пролиа®, в особенности у пациентов с переломами позвоночника в анамнезе.

Дивертикулит

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы у пациентов с раком предстательной железы, получавших гормон-депривационную терапию, отмечен дисбаланс в сообщениях о развитии дивертикулита (1,2% в группе лечения деносумабом, 0% в группе плацебо). Частота развития дивертикулита была сравнима в группах исследований, включавших женщин в постменопаузе или мужчин с остеопорозом, а также у женщин, получавших терапию ингибиторами ароматазы по причине неметастатического рака молочной железы.

Реакции гиперчувствительности

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

Скелетно-мышечная боль

Скелетно-мышечные боли, в том числе тяжелые, отмечались у пациентов, получавших препарат Пролиа®, в постмаркетинговых исследованиях. В клинических исследованиях скелетно-мышечные боли регистрировались очень часто, как в группе лечения деносумабом, так и в группе плацебо. Скелетно-мышечная боль, приводившая к досрочному завершению участия в исследовании, отмечалась нечасто.

Использование в других особых популяциях

Почечная недостаточность

В клинических исследованиях у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или пациентов, получавших диализ, отмечался более высокий риск развития гипокальциемии при отсутствии приема препаратов кальция. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью или пациентам, получающим диализ, важно принимать препараты кальция и витамина D (см. раздел «Особые указания»).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Не регистрировалось случаев передозировки в клинических исследованиях. В клинических исследованиях деносумаб вводился в дозах до 180 мг, каждые 4 недели (суммарная доза в течение 6 месяцев – до 1080 мг), при этом дополнительных нежелательных реакций не наблюдалось.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

В исследовании лекарственного взаимодействия препарат Пролиа® не оказывал влияния на параметры фармакокинетики мидазолама, который метаболизируется цитохромом Р450 3А4 (CYP3A4). Это означает, что препарат Пролиа® не должен оказывать влияние на параметры фармакокинетики лекарственных средств, метаболизирующихся с участием CYP3A4.

Отсутствуют клинические данные о совместном применении деносумаба и гормон-заместительной терапии (эстрогенами), вероятность данного фармакодинамического взаимодействия расценивается как низкая.

У женщин с постменопаузальным остеопорозом предшествующая терапия алендроновой кислотой не оказывала влияния на параметры фармакокинетики и фармакодинамики деносумаба согласно данным переходного исследования (с алендроновой кислоты на деносумаб).

Фармацевтическая несовместимость

В связи с отсутствием результатов исследований по совместимости данный препарат не следует применять с другими лекарственными средствами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Препараты кальция и витамина D

Всем пациентам рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах во время терапии препаратом Пролиа®.

Меры предосторожности при использовании

Гипокальциемия

Важно выявить пациентов с риском развития гипокальциемии. Гипокальциемия должна быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах до начала терапии. Рекомендуется мониторинг концентрации кальция перед введением каждой дозы препарата у пациентов, предрасположенных к развитию гипокальциемии, в течение 2-х недель

после введения первой дозы. При развитии симптомов гипокальциемии в течение курса терапии (см. раздел «Побочное действие»), необходимо оценить концентрацию кальция в крови. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать при появлении симптомов, указывающих на гипокальциемию.

В постмаркетинговых исследованиях отмечались случаи тяжелой симптоматической гипокальциемии (см. раздел «Побочное действие»), которые чаще всего регистрировались в течение первых недель после начала терапии, однако их развитие возможно и в более поздние сроки.

Одновременная терапия глюкокортикоидами является дополнительным фактором риска гипокальциемии.

Почечная недостаточность

У пациентов с тяжелым нарушением функции почек (имеющие клиренс креатинина < 30 мл/мин) или получающих диализ существует повышенный риск развития гипокальциемии. Риск развития гипокальциемии и сопутствующего увеличения уровня паратиреоидного гормона возрастает с увеличением степени тяжести нарушения функции почек. Данным пациентам особенно важно принимать препараты кальция и витамина D в адекватных дозах, а также проводить регулярный мониторинг концентрации кальция в крови (см. выше).

Инфекции кожи

У пациентов, получающих препарат Пролиа®, возможно развитие кожных инфекций (преимущественно, воспаление подкожно-жировой клетчатки), требующих госпитализации (см. раздел «Побочное действие»). Пациентам следует сообщить о необходимости немедлительного обращения за медицинской помощью при появлении признаков или симптомов воспаления подкожно-жировой клетчатки.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ)

Были зарегистрированы редкие случаи ОНЧ у пациентов, получавших препарат Пролиа® для лечения остеопороза (см. раздел «Побочное действие»).

Необходимо отложить начало терапии/проведение нового курса терапии у пациентов с незажившими открытыми повреждениями мягких тканей полости рта. Перед началом терапии деносумабом у пациентов с наличием сопутствующих факторов риска необходимо проведение стоматологического обследования и превентивных стоматологических мероприятий, а также индивидуальная оценка соотношения пользы и рисков терапии деносумабом.

При оценке индивидуального риска развития ОНЧ у пациента необходимо учитывать следующие факторы риска:

- активность лекарственного препарата, ингибирующего резорбцию костной ткани (увеличение риска для сильнодействующих препаратов), способ введения (увеличение риска при парентеральном введение) и суммарная доза антирезорбтивной терапии.
- злокачественные опухоли, сопутствующая патология (например, анемия, коагулопатии, инфекции), курение.
- сопутствующая терапия (кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия области головы и шеи).
- недостаточная гигиена полости рта, болезни пародонта, плохо подобранные зубные протезы, наличие стоматологических заболеваний в анамнезе, инвазивные стоматологические процедуры (например, экстракции зубов).

Во время лечения деносумабом всем пациентам следует поддерживать надлежащую гигиену полости рта, проходить регулярные стоматологические осмотры, а также немедленно сообщать о любых нежелательных симптомах со стороны ротовой полости, таких как подвижность зубов, боль, отек, незаживающие поражения слизистой или наличие выделений. В процессе терапии инвазивные стоматологические процедуры следует проводить только после тщательной оценки; необходимо избегать выполнения данных процедур непосредственно перед введением и/или сразу после введения препарата Пролиа®.

План лечения пациентов с ОНЧ должен быть разработан совместно с лечащим врачом и стоматологом или челюстно-лицевым хирургом с опытом лечения данной патологии.

Следует рассмотреть вопрос о временном прекращении терапии до разрешения данного состояния и устранения факторов риска во всех случаях, когда это возможно.

Остеонекроз наружного слухового канала

На фоне терапии деносумабом отмечались случаи остеонекроза наружного слухового прохода. Возможными факторами риска данного состояния являются применение стероидов и химиотерапия, и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. Возможность развития остеонекроза наружного слухового канала следует рассматривать у пациентов, принимающих деносумаб, у которых имеются симптомы со стороны уха, включая хронические инфекции уха.

Атипичные переломы бедра

Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациентов, принимающих Пролиа® (см. раздел «Побочное действие»). Атипичные переломы бедренной кости могут возникать при небольших травмах или отсутствии травм в подвертельной или диафизарной проксимальной части бедренной кости. На рентгенологических снимках эти переломы обычно имеют характерный внешний вид. Об атипичных переломах бедренной кости также сообщалось у пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями и состояниями (например, недостаток витамина D, ревматоидный артрит, гипофосфатазия), и у пациентов, получающих некоторые виды терапии (например, бисфосфонаты, глюкокортикостероиды, ингибиторы протонной помпы). Эти случаи также наблюдались и в отсутствии антирезорбтивной терапии. Подобные переломы, связанные с приемом бисфосфонатов, часто имеют двусторонний характер; поэтому у пациентов, получающих терапию деносумабом, при выявлении перелома бедренной кости, необходимо обследование бедра с противоположной стороны. Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Пролиа® у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедра, с учетом индивидуальной оценки соотношения пользы и риска. Во время лечения Пролиа® пациентов следует предупредить о необходимости информирования о новых или необычных болях в области бедренной кости, тазобедренной кости или паховой области. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие неполных переломов бедренной кости.

Множественные переломы позвоночника (МПП) вследствие отмены лечения препаратом Пролиа®, в особенности у пациентов с переломами позвоночника в анамнезе.

Пациентов следует проинструктировать не прерывать терапию препаратом Пролиа® без консультации с лечащим врачом. Перед отменой лечения препаратом Пролиа® необходимо провести индивидуальную оценку соотношения польза/риск.

В случае отмены лечения препаратом Пролиа® необходимо рассмотреть перевод на альтернативную антирезорбтивную терапию.

Длительная антирезорбтивная терапия

Длительная антирезорбтивная терапия (как деносумабом, так и бисфосфонатами) может способствовать повышению риска таких осложнений, как остеонекроз челюсти и атипичные переломы бедра, вследствие выраженного подавления процессов ремоделирования кости (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Одновременное применение других лекарственных средств, содержащих деносумаб

Пациенты, получающие терапию препаратом Пролиа®, не должны получать одновременно другие содержащие деносумаб лекарственные препараты (для профилактики осложнений со стороны костной ткани у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость).

Сухой натуральный каучук

Колпачок иглы предварительно заполненного шприца содержит сухой натуральный каучук (производное латекса), который может вызывать аллергические реакции.

Предупреждения в отношении вспомогательных веществ

Данный препарат содержит 47 мг сорбитола в 1 мл раствора. Следует учитывать аддитивный эффект одновременного применения препаратов, содержащих сорбитол (или фруктозу), а также поступления сорбитола (или фруктозы) с пищей.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 60 мг, т.е. может расцениваться как не содержащий натрия.

Особые меры предосторожности при применении и утилизации

- Перед введением следует оценить раствор на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя использовать при помутнении, наличии взвешенных частиц или изменении цвета.
- Не встряхивать.
- Чтобы избежать дискомфорт в месте введения, следует довести препарат до комнатной температуры (до 25°С) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца.

Любое количество неиспользованного препарата или неиспользованных материалов должно быть утилизировано в соответствии с надлежащими требованиями.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследований влияния препарата Пролиа® на способность к управлению автомобилем и работе с механизмами не проводилось.

ФОРМА ВЫПУСКА

Предварительно заполненные шприцы с раствором для подкожного введения 60 мг/мл

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°С. 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°С в оригинальной упаковке не более 30 дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не применять по истечении срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Амджен Мэньюфэкчуринг Лимитед, Пуэрто-Рико

Роуд 31, Км 24.6, Джанкос, Пуэрто-Рико, 00777, США

Производитель (Выпускающий контроль качества):

Амджен Европа Б.В., Нидерланды

Минервум 7061, 4817 ZK Бреда, Нидерланды

или

Амджен Технолоджи (Айрлэнд) Анлимитед Компани,

Поттери Роуд, Дан Лэйри, гр. Дублин, Ирландия

или

ООО «Добролек», 115446, Москва, Коломенский проезд, 13А

ОРГАНИЗАЦИЯ, ПРИНИМАЮЩАЯ ПРЕТЕНЗИИ ОТ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ

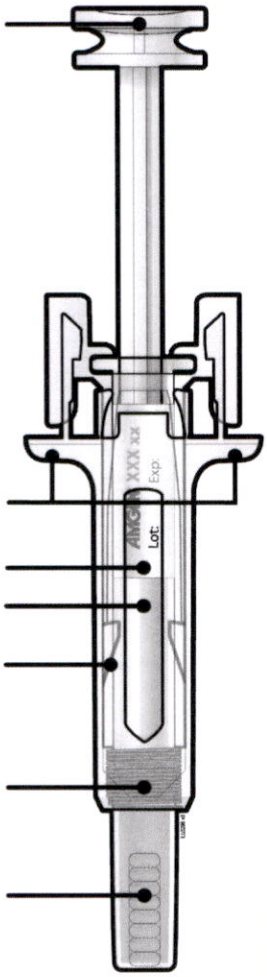
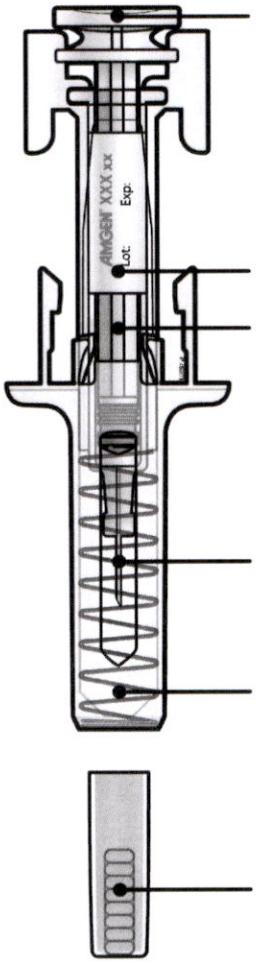
ООО «Амджен»

123112, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7ой этаж

Тел: +7 (495) 745 04 78

Факс: +7 (499) 995 19 65

Инструкция по использованию:

Описание	
Перед использованием	После использования
Поршень Усики защитного устройства для иглы Этикетка шприца Цилиндр шприца Защитное устройство Пружина защитного устройства для иглы Серый колпачок иглы 	 Поршень Этикетка шприца Цилиндр шприца Игла Пружина защитного устройства для иглы Серый колпачок иглы снят

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 заполоненного шприца перед инъекцией. В случае возникновения вопросов, обращайтесь к Вашему лечащему врачу или медицинской сестре.

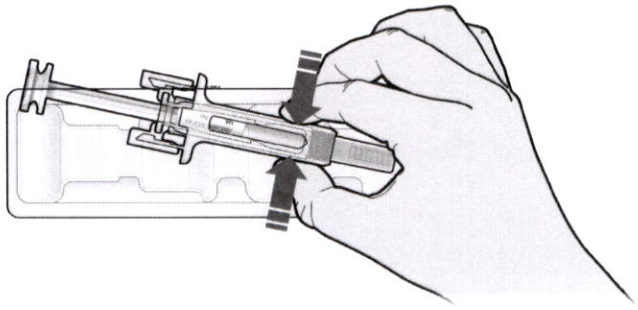
Шаг 1: **Подготовка**	
A	Извлеките контурную ячейковую упаковку с предварительно заполненным шприцем из упаковки и подготовьте все необходимое для инъекции: спиртовые салфетки, ватный тампон или марлевую салфетку, пластырь и контейнер для острых отходов (не включены в упаковку).

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 и другие необходимые расходные материалы на чистой, хорошо освещенной поверхности.

- ✘ **Не** пытайтесь подогревать 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.**

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



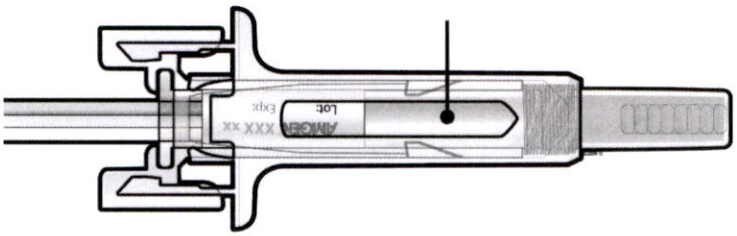
Возьмите шприц, как показано на рисунке

В целях безопасности:

- ✘ **Не** беритесь за плунжер.
- ✘ **Не** беритесь за серый колпачок иглы.

C	Проверьте препарат и предварительно заполненный шприц.

Препарат

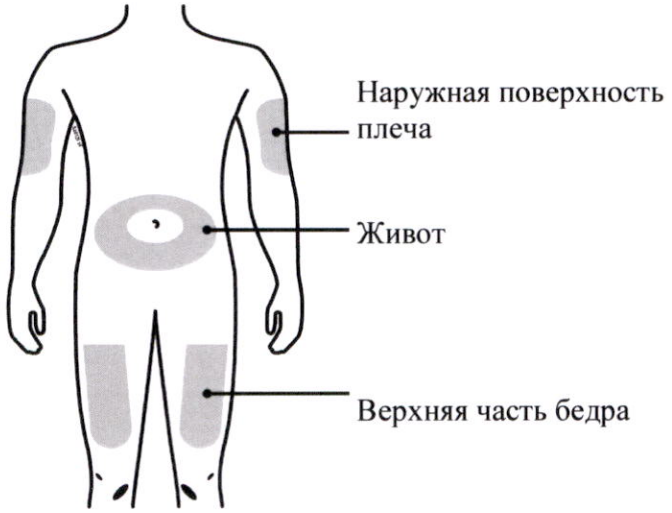


✘ **Не** используйте предварительно заполненный шприц, если:

- 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.

Сообщите Вашему лечащему врачу или медицинской сестре обо всех перечисленных случаях.

Шаг 2: **Подготовка места инъекции**	
A	Тщательно вымойте руки. Подготовьте и обработайте место инъекции.



Вы можете использовать:

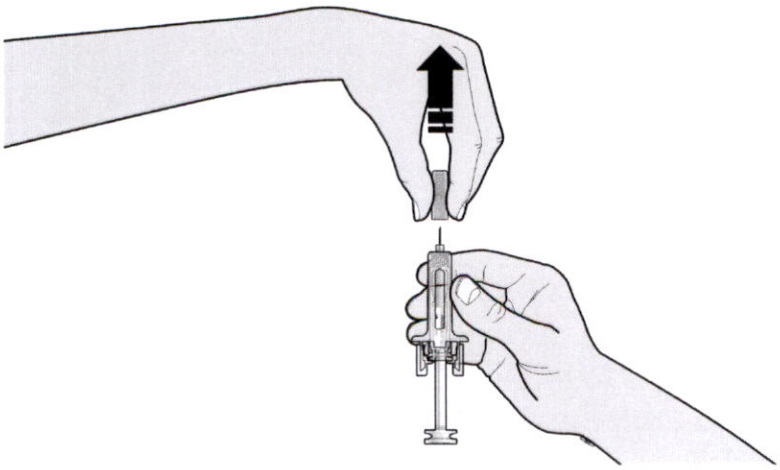
- Верхнюю часть бедра.
- Живот, за исключением области вокруг пупка, примерно 5 см.
- Наружную поверхность плеча (только если инъекцию Вам делает кто-то другой).

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

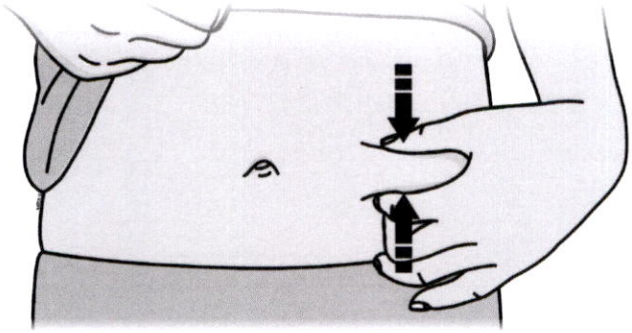
✘ **Не** дотрагивайтесь до места инъекции перед инъекцией.

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

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

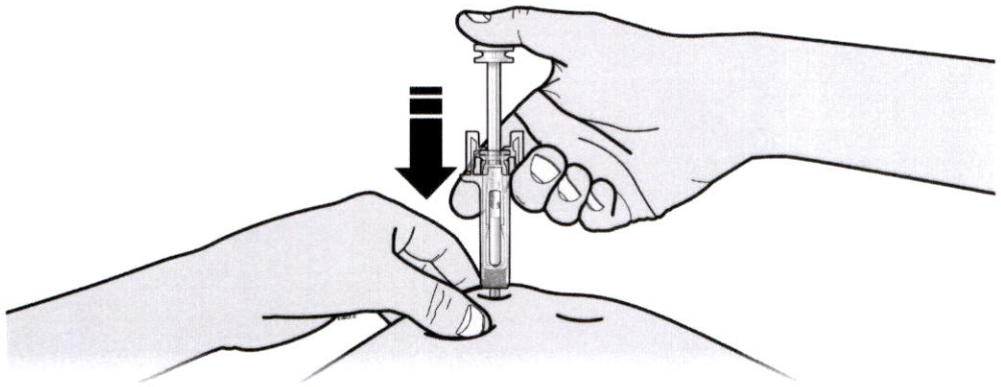


C	Зажмите место инъекции для получения упругой поверхности.



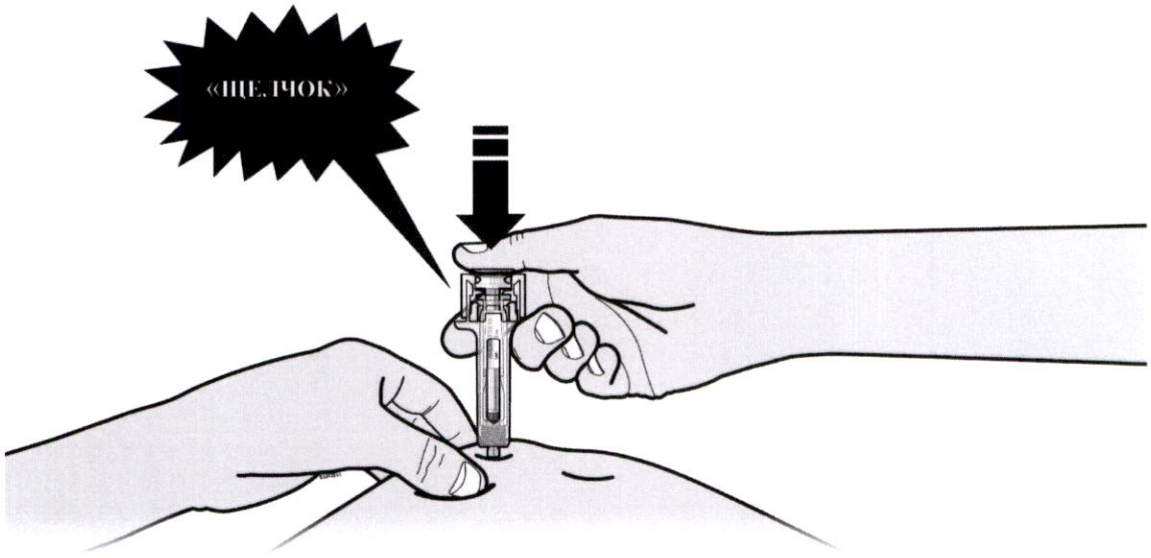
Важно удерживать кожу зажатой при проведении инъекции.

Шаг 3: **Введение**	
A	Зажмите кожу. ВВЕДИТЕ иглу в кожу.



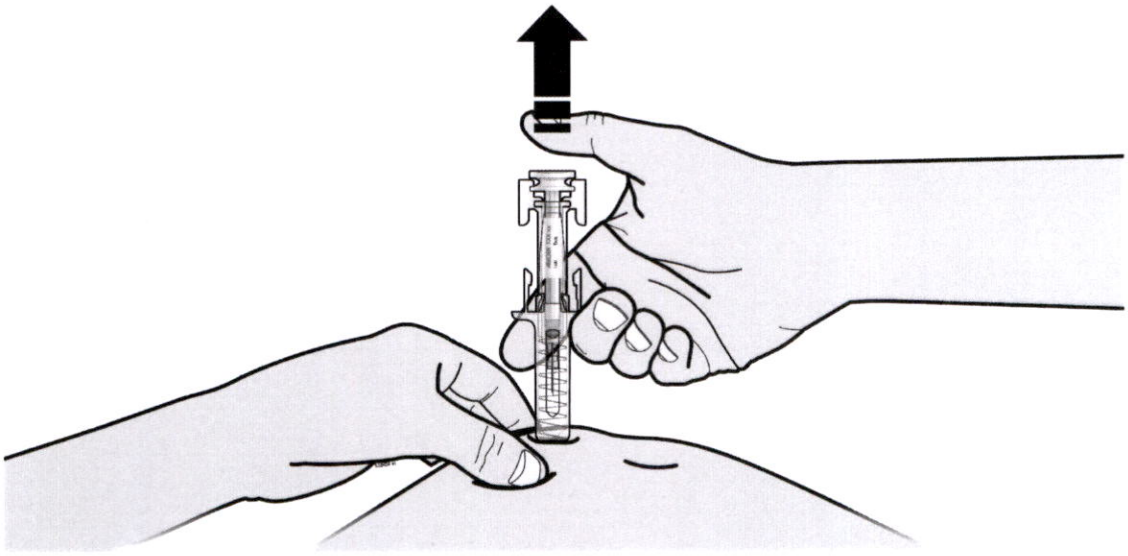
✘ **Не** дотрагивайтесь до обработанной области инъекции.

B	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.

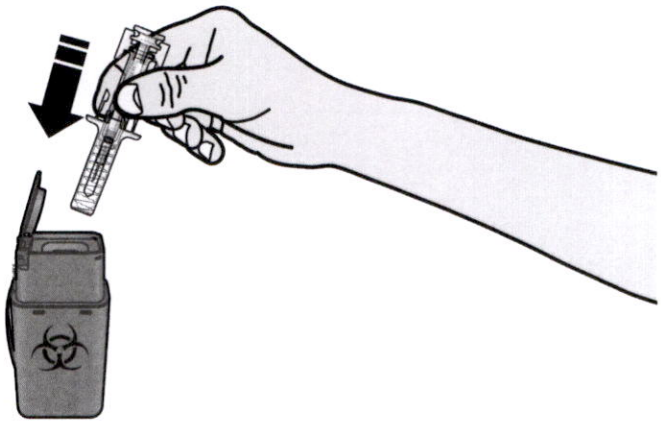
C	ОТПУСТИТЕ большой палец. Затем ИЗВЛЕКИТЕ шприц из кожи.



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**	
A	Выбросите использованный предварительно заполненный шприц и другие сопутствующие материалы в контейнер для острых отходов.



Лекарственные препараты должны быть утилизированы в соответствии с надлежащими 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.

✘ **Не** сдавайте предварительно заполненный шприц на переработку и не выбрасывайте его с бытовым мусором.

B	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.

Инструкция 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 предварительно заполненного шприца.

НЕ используйте ПЗШ, если колпачок был удален.

Как использовать предварительно заполненный шприц?

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

Оборудование:

Для самостоятельной инъекции Вам потребуется:

1. новый предварительно заполненный шприц с препарата Пролиа®; и
2. спиртовые салфетки или подобные материалы.

Что Вы должны сделать до самостоятельного введения Пролиа® подкожно?

1. Достать шприц из холодильника. **НЕ** берите предварительно заполненный шприц за поршень или защитный колпачок, это может повредить устройство.
2. **Предварительно заполненный шприц можно оставить вне холодильника для достижения комнатной температуры.** Это позволит сделать инъекцию более комфортной.

   НЕ подогревайте предварительно заполненный шприц каким-либо другим способом (например, в микроволновой печи или в горячей воде).

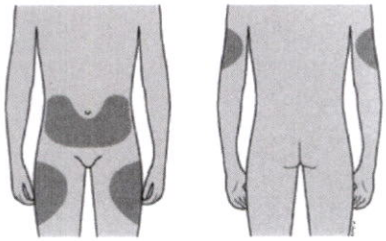
   НЕ оставляйте шприц под прямыми солнечными лучами.
3. **НЕ** встряхивайте предварительно заполненный шприц.
4. **НЕ** снимайте колпачок с предварительно заполненного шприца до тех пор, пока Вы не готовы к инъекции.
5. Проверить срок годности предварительно заполненного шприца на упаковке.

   НЕ используйте предварительно заполненный шприц, 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?

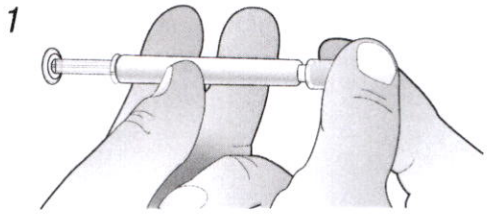
Лучше всего делать инъекции в верхнюю часть бедра и в живот. Если инъекции Вам делает кто-то другой, можно использовать наружную поверхность плеча.

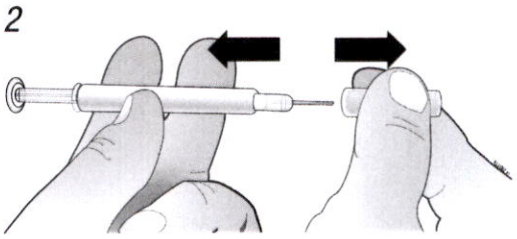


Как правильно сделать инъекцию?

1. Продезинфицируйте место инъекции с помощью спиртовой салфетки.
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 предварительно заполненного шприца 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 сотрите ее ватным тампоном или салфеткой. 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 надлежащими требованиями. Спросите у врача или провизора, как уничтожить препарат, если он больше не требуется. Эти меры помогут защитить окружающую среду.