

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Пролиа, 60 мг/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG2, продуцируемое в клеточной линии млекопитающих (клетки яичника китайского хомяка) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: деносумаб.

Каждый предварительно заполненный шприц содержит 60 мг деносумаба в 1 мл раствора для подкожного введения (60 мг/мл).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (Е420) и натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до слегка желтого цвета, свободная от видимых включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Пролиа показан к применению:

- для лечения постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов. У женщин в постменопаузе препарат Пролиа значительно снижает риск вертебральных, невертебральных переломов и переломов бедра.

- для лечения потери костной массы у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, при повышенном риске переломов. У мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, препарат Пролиа значительно снижает риск вертебральных переломов.
- для лечения потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикостероидами, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Рекомендуемая доза деносумаба 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 4.4.).

Оптимальная длительность терапии остеопороза антирезорбтивными препаратами (как деносумабом, так и бисфосфонатами) 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 4.4.).

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (в возрасте ≥ 65 лет)

Коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется коррекции дозы препарата у пациентов с почечной недостаточностью (рекомендации по мониторингу концентрации кальция см. раздел 4.4.).

Отсутствуют данные о применении препарата у пациентов, имеющих тяжелую почечную недостаточность (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 30 мл/мин) и получающих длительную терапию системными глюкокортикостероидами.

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность применения деносумаба у пациентов с печеночной недостаточностью не установлены (см. раздел 5.2.).

Дети

Препарат Пролиа не следует применять у детей в возрасте < 18 лет из соображений безопасности в отношении развития тяжелой гиперкальциемии, а также возможного ингибирования роста костей и отсутствия прорезывания зубов (см. разделы 4.3. и 5.3.).

Доступные на текущий момент данные по применению препарата у детей в возрасте от 2 до 17 лет приведены в разделах 5.1. и 5.2.

Способ применения

Подкожная инъекция.

Введение препарата должно осуществляться лицом, обученным технике выполнения инъекции.

Инструкции по обращению с лекарственным препаратом перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к деносумабу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Гипокальциемия (см. раздел 4.4.).

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно фиксировать наименование и номер серии применяемого препарата.

Препараты кальция и витамина D

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

Меры предосторожности при применении

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 клинический мониторинг концентрации кальция перед введением каждой дозы препарата и 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 4.8. для ознакомления с симптомами), необходимо оценить концентрацию кальция в крови. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости сообщать о появлении симптомов, указывающих на гипокальциемию.

При пострегистрационном применении отмечались случаи тяжелой симптоматической гипокальциемии (приводящей к госпитализации, жизнеугрожающим реакциям и к летальным исходам). Хотя большинство случаев регистрировалось в течение первых

нескольких недель после начала терапии, они также наблюдались и в более поздние сроки.

Совместная терапия с глюкокортикостероидами является дополнительным фактором риска гипокальциемии.

Почечная недостаточность

У пациентов, имеющих тяжелую почечную недостаточность (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 почечной недостаточности. Сообщалось о тяжелых случаях и летальных исходах. 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 деносумаб, возможно развитие кожных инфекций (преимущественно воспаление подкожно-жировой клетчатки), требующих госпитализации (см. раздел 4.8.). Пациентам следует сообщить о необходимости незамедлительного 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 4.8.).

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 «польза-риск» 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 введении) и суммарная доза антирезорбтивной терапии.

- злокачественные опухоли, сопутствующая патология (например, анемия, коагулопатии, инфекции), курение.
- сопутствующая терапия (глюкокортикостероиды, 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 деносумаба.

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, получающих препарат Пролиа (см. раздел 4.8.). 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 определенные лекарственные препараты (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 терапии деносумабом у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедра, с учетом индивидуальной оценки соотношения «польза – риск». Во время лечения препаратом Пролиа пациентов следует предупредить о необходимости информирования о новых или необычных болях в области бедренной кости, тазобедренного сустава или в 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 предупредить не прекращать 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 развития таких осложнений, как остеонекроз челюсти и атипичные переломы бедра, вследствие выраженного подавления процессов ремоделирования кости (см. раздел 4.2.).

Одновременное применение других лекарственных средств, содержащих деносумаб

Пациенты, получающие терапию деносумабом, не должны получать сопутствующую терапию другими лекарственными препаратами, содержащими деносумаб (для профилактики осложнений со стороны костной ткани у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость).

Гиперкальциемия у детей

Препарат Пролиа не следует применять у детей в возрасте до 18 лет. Сообщалось о случаях развития тяжелой гиперкальциемии. Некоторые случаи, зарегистрированные в ходе клинических исследований, сопровождались острой почечной недостаточностью.

Предупреждения в отношении вспомогательных веществ

Данный препарат содержит 47 мг сорбитола (Е 420) в 1 мл раствора. Следует учитывать аддитивный эффект совместного применения препаратов, содержащих сорбитол (Е 420)

(или фруктозу), а также поступления сорбитола (Е 420) (или фруктозы) с пищей.

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует принимать этот препарат.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 60 мг, то есть, по сути, может расцениваться как практически не содержащий натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

В исследовании лекарственного взаимодействия деносуаб не оказывал влияния на фармакокинетику мидазолама, который метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Это означает, что деносуаб не должен оказывать влияние на фармакокинетику лекарственных препаратов, метаболизирующихся с участием CYP3A4.

Отсутствуют клинические данные о совместном применении деносуаба 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 фармакокинетику и фармакодинамику деносуаба согласно данным переходного исследования (с алендроновой кислоты на деносуаб).

Фармацевтическая несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам рекомендуется избегать наступления беременности в течение периода терапии и минимум 5 месяцев после завершения терапии препаратом Пролиа.

Беременность

Данные о применении деносуаба у беременных женщин отсутствуют или ограничены.

В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность.

Не следует применять препарат Пролиа во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию. Любые эффекты препарата Пролиа, вероятно, будут более выражены в течение II и III 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 III триместра.

Лактация

Сведения о проникновении деносумаба в грудное молоко отсутствуют. В исследованиях на генетически модифицированных мышах с выключенным геном RANKL («нокаутные мыши») было показано, что отсутствие RANKL (мишени деносумаба; см. раздел 5.1.) в период беременности может оказывать влияние на созревание молочных желез, приводя к нарушению лактации в послеродовом периоде. Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Пролиа, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для новорожденного/младенца и пользу терапии для женщины.

Фертильность

Данные о влиянии деносумаба на фертильность у человека отсутствуют. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное негативное влияние на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Пролиа не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

К наиболее частым побочным действиям при применении деносумаба (отмечавшиеся 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 переломов бедренной кости у пациентов, получавших деносумаб (см. разделы 4.4. и 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Табличное резюме 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 1 ниже.

Нежелательные реакции представлены согласно классификации (см. таблицу 1): 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 ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции представлены в пределах каждого класса системы органов по степени убывания серьезности.

Таблица 1. 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	Инфекции мочевыводящих путей
	Часто	Инфекции верхних дыхательных путей
	Нечасто	Дивертикулит ¹
	Нечасто	Воспаление подкожно-жировой клетчатки ¹
	Нечасто	Инфекции уха
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакции гиперчувствительности ¹
	Редко	Анафилактическая реакция ¹
Нарушения метаболизма и питания	Редко	Гипокальциемия ¹
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Ишиас
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Запор
	Часто	Дискомфорт в животе
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
	Часто	Экзема
	Часто	Алопеция
	Нечасто	Лихеноидная лекарственная сыпь ¹
	Очень редко	Гиперчувствительный васкулит

Класс системы органов по классификации MedDRA	Частота	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто Очень часто Редко Редко Нечасто Частота неизвестна	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 4.4.

В обобщенном анализе данных всех плацебо-контролируемых исследований II и III фазы сообщалось о развитии гриппоподобного заболевания с общей частотой распространенности 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. При пострегистрационном применении отмечались редкие случаи тяжелой симптоматической гипокальциемии, приводящей к госпитализации, жизнеугрожающим реакциям и летальным исходам, преимущественно у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получавших деносумаб; 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 4.4.). 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 в группах лечения деносумабом и плацебо: 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 Пролиа - 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) женщин с постменопаузальным остеопорозом в группе плацебо и у 0,4% (16 из 4050) женщин 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 23 148 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 4.4.). 13 из этих случаев ОНЧ отмечались у женщин с постменопаузальным остеопорозом, участвовавших в расширенном клиническом исследовании III фазы и продолжавших терапию деносумабом 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 деносумабом. Риск ОНЧ возрастал по мере увеличения длительности терапии деносумабом.

Атипичные переломы бедренной кости

В клинических исследованиях остеопороза у пациентов в группе, получавшей деносумаб, были зарегистрированы редкие случаи атипичных переломов бедренной кости (см. раздел 4.4.).

Множественные переломы позвоночника (МПП) вследствие отмены лечения препаратом

Пролиа

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

Дивертикулит

В плацебо-контролируемом клиническом исследовании III фазы у пациентов с раком предстательной железы, получавших андроген-депривационную терапию (АДТ), 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 поводу метастатического рака молочной железы.

Реакции гиперчувствительности

При пострегистрационном применении у пациентов, получавших препарат Пролиа, сообщалось с частотой «редко» о реакциях гиперчувствительности, связанных с препаратом, включая сыпь, крапивницу, отек лица, эритему и анафилактические реакции.

Скелетно-мышечная боль

При пострегистрационном применении у пациентов, получавших препарат Пролиа, были отмечены скелетно-мышечные боли, включая тяжелые случаи. 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.

Лихеноидная лекарственная сыпь

Лихеноидная лекарственная сыпь (например, реакции, похожие на красный плоский лишай) отмечалась у пациентов при пострегистрационном применении.

Прочие особые популяции

Пациенты с почечной недостаточностью

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 4.4.).

Дети

Препарат Пролиа не следует применять у детей в возрасте до 18 лет. Сообщалось о случаях развития тяжелой гиперкальциемии (см. раздел 5.1.). Некоторые случаи, зарегистрированные в ходе клинических исследований, сопровождались острой почечной недостаточностью.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1

Телефон: +7-495-698-45-38, +7-499-578-02-30

Факс: +7-495-698-15-73

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан:

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»
Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения
Республики Казахстан

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь:

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а

Телефон/факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения заболеваний костей; средства, влияющие на структуру и минерализацию костей; другие средства, влияющие на структуру и минерализацию костей.

Код АТХ: M05BX04

Механизм действия

Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к RANKL (лиганд к рецептору RANK), и тем самым, препятствующее 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. С помощью 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.

Клиническая эффективность и безопасность препарата у женщин с постменопаузальным остеопорозом

Было проведено исследование эффективности и безопасности деносумаба при введении один раз каждые 6 месяцев в течение 3 лет у женщин в постменопаузе (7808 женщин в возрасте от 60 до 91 года; 23,6% из них — с часто встречающимися серьезными вертебральными переломами) с исходными показателями минеральной плотности кости (МПК) по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника или в области тазобедренного сустава между - 2,5 и - 4,0; при этом средняя абсолютная 10-летняя вероятность перелома составила 18,60% (децили: 7,9–32,4%) для серьезного остеопоротического перелома и 7,22% (децили: 1,4–14,9%) для перелома бедра. Женщины, имевшие другие заболевания или проходившие терапию, способную повлиять на костную ткань, были исключены из данного исследования. Женщины ежедневно получали препараты кальция (не менее 1000 мг) и витамина D (не менее 400 МЕ).

Влияние на частоту вертебральных переломов

Препарат Пролиа значительно снижал риск новых вертебральных переломов через 1, 2 и 3 года ($p < 0,0001$) (см. таблицу 2).

Таблица 2. Влияние препарата Пролиа на риск новых вертебральных переломов

	Доля женщин с переломами (%)		Абсолютное снижение риска (%) (95% ДИ)	Относительное снижение риска (%) (95% ДИ)
	Плацебо n = 3906	Пролиа n = 3902		
0–1 год	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0–2 года	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0–3 года	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

* $p < 0,0001$; ** $p < 0,0001$ — эксплораторный анализ

Влияние на частоту переломов бедра

При применении препарата Пролиа было отмечено 40-процентное относительное снижение риска (0,5-процентное абсолютное снижение риска) перелома бедра через 3 года ($p < 0,05$). Частота переломов бедра через 3 года составила 1,2% в группе плацебо и 0,7% в группе препарата Пролиа.

По результатам ретроспективного анализа данных, полученных для женщин в возрасте > 75 лет, при применении препарата Пролиа относительное снижение риска составило 62% (а абсолютное снижение риска — 1,4%; $p < 0,01$).

Влияние на частоту всех клинических переломов

При применении препарата Пролиа было отмечено значительное снижение частоты переломов всех типов и групп (см. таблицу 3).

Таблица 3. Влияние препарата Пролиа на риск клинических переломов через 3 года

	Доля женщин с переломами (%) ⁺		Абсолютное снижение риска (%) (95% ДИ)	Относительное снижение риска (%) (95% ДИ)
	Плацебо n = 3906	Пролиа n = 3902		
Все клинические переломы ¹	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Клинический вертебральный перелом	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Невертебральный перелом ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Серьезный невертебральный перелом ³	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Серьезный остеопоротический перелом ⁴	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

* $p \leq 0,05$; ** $p = 0,0106$ (вторичная конечная точка включена в коррекцию множественности); *** $p \leq 0,0001$

⁺ Частота исходов на основе оценок Каплана — Мейера через 3 года

¹ С учетом клинических вертебральных и невертебральных переломов

² Без учета переломов позвонков, черепа, лицевых костей, нижней челюсти, пястных костей и фаланг пальцев рук и ног

³ С учетом переломов таза, дистального отдела бедренной кости, проксимального отдела большеберцовой кости, ребер, проксимального отдела плечевой кости, костей предплечья и бедра

⁴ С учетом клинических вертебральных переломов, переломов бедра, костей предплечья и плечевой кости, согласно определению ВОЗ

В случае женщин с исходным показателем МПК шейки бедра $\leq -2,5$ при применении препарата Пролиа было отмечено снижение риска невертебральных переломов (относительное снижение риска — 35%, абсолютное снижение риска — 4,1, $p < 0,001$ по результатам эксплораторного анализа).

Снижение частоты новых вертебральных переломов, переломов бедра и невертебральных переломов при применении препарата Пролиа через 3 года было сопоставимым независимо от 10-летнего исходного риска переломов.

Влияние на минеральную плотность кости

По результатам анализа образцов, полученных из всех анатомических участков для проведения соответствующего измерения, препарат Пролиа значительно увеличил МПК по сравнению с плацебо через 1, 2 и 3 года. Препарат Пролиа увеличил МПК на 9,2% в поясничном отделе позвоночника, на 6,0% в области тазобедренного сустава, на 4,8% в области шейки бедра, на 7,9% в области вертела бедренной кости, на 3,5% в дистальной трети лучевой кости и на 4,1% во всем организме через 3 года (все значения $p < 0,0001$).

По данным клинических исследований эффектов отмены препарата Пролиа показатели МПК вернулись почти на тот же уровень, что и до его применения, и по-прежнему превышали показатели в группе плацебо через 18 месяцев после введения последней дозы. Это указывает на необходимость продолжения лечения препаратом Пролиа для поддержания эффекта данного лекарственного препарата. При возобновлении терапии препаратом Пролиа показатели МПК увеличивались до значений, которые наблюдались при первом курсе терапии данным препаратом.

Открытое расширенное исследование применения препарата для лечения постменопаузального остеопороза

В общей сложности 4550 женщин (2343 в группе препарата Пролиа и 2207 в группе плацебо), которые пропустили не более одной дозы исследуемого препарата в описанном выше базовом исследовании и выполнили визит на 36-м месяце исследования, согласились принять участие в 7-летнем международном многоцентровом открытом несравнительном расширенном исследовании для оценки долгосрочной безопасности и эффективности препарата Пролиа. Все женщины, принимающие участие в расширенном исследовании, должны были получать препарат Пролиа в дозе 60 мг каждые 6 месяцев, а также ежедневно получать кальций (не менее 1 г) и витамин D (не менее 400 МЕ). Участие в расширенном исследовании завершили в общей сложности 2626 пациенток (58% женщин, включенных в расширенное исследование, т. е. 34% женщин, включенных в базовое исследование).

У пациенток, получавших препарат Пролиа в течение периода до 10 лет, показатель МПК увеличился в сравнении с показателем, полученным на момент начала участия в базовом исследовании, на 21,7% в поясничном отделе позвоночника, на 9,2% в области тазобедренного сустава, на 9,0% в области шейки бедра, на 13,0% в области вертела бедренной кости и на 2,8% в дистальной трети лучевой кости. У пациенток, получавших препарат в течение 10 лет, среднее значение МПК по Т-критерию в поясничном отделе в конце исследования составило -1,3.

Частота переломов оценивалась как конечная точка безопасности, но эффективность предотвращения переломов не могла оцениваться из-за большого количества случаев прекращения участия в исследовании и открытого дизайна исследования. У пациенток, которые проходили терапию деносумабом в течение 10 лет ($n = 1278$), совокупная частота новых вертебральных и невертебральных переломов составила около 6,8% и 13,1% соответственно. У пациенток, не завершивших участие в исследовании по любой причине, частота переломов, диагностированных во время терапии, была выше.

В расширенном исследовании было зарегистрировано тринадцать подтвержденных случаев остеонекроза челюсти (ОНЧ) и два подтвержденных случая атипичных переломов бедренной кости.

Клиническая эффективность и безопасность препарата у мужчин с остеопорозом

Эффективность и безопасность препарата Пролиа, вводимого каждые 6 месяцев в течение 1 года, оценивались среди 242 мужчин в возрасте от 31 года до 84 лет. Пациенты с $\text{pСКФ} < 30 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ были исключены из данного исследования. Все мужчины ежедневно получали препараты кальция (не менее 1000 мг) и витамина D (не менее 800 ME).

Основным показателем эффективности препарата был процент изменения МПК в поясничном отделе позвоночника, при этом эффективность предотвращения переломов не оценивалась. По результатам анализа образцов, полученных из всех анатомических участков для проведения соответствующего измерения, препарат Пролиа значительно увеличил МПК по сравнению с плацебо через 12 месяцев: на 4,8% в поясничном отделе позвоночника, на 2,0% в области тазобедренного сустава, на 2,2% в области шейки бедра, на 2,3% в области вертела бедренной кости и на 0,9% в дистальной трети лучевой кости (все значения $p < 0,05$). Препарат Пролиа увеличил МПК в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходным показателем у 94,7% мужчин через 1 год. Значительное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника и в областях тазобедренного сустава, шейки бедра и вертела бедренной кости наблюдалось через 6 месяцев ($p < 0,0001$).

Результаты гистологических исследований костной ткани у женщин в постменопаузе и мужчин с остеопорозом

Гистологические исследования костной ткани проводились у 62 женщин с постменопаузальным остеопорозом или низкой костной массой, которые либо не проходили лечение от остеопороза, либо в прошлом получали алендроновую кислоту, по прошествии 1–3 лет применения препарата Пролиа. Пятьдесят девять женщин участвовали в дополнительном исследовании с биопсией костной ткани на 24-м месяце ($n = 41$) и (или) 84-м месяце ($n = 22$), которое проводилось в рамках расширенного исследования для женщин с постменопаузальным остеопорозом. Гистологические исследования костной ткани также проведены у 17 мужчин с остеопорозом по прошествии 1 года лечения препаратом Пролиа. Результаты биопсии костной ткани показали нормальное строение и качество костной ткани без каких-либо признаков минерализации, незрелости или фиброза костного мозга. Результаты гистоморфометрического исследования, проводимого в рамках расширенного исследования для женщин с постменопаузальным остеопорозом, показали, что антирезорбтивные эффекты препарата Пролиа, измеренные по частоте активации и скорости остеогенеза, сохранялись с течением времени.

Клиническая эффективность и безопасность препарата у пациентов с потерей костной массы, связанной с андроген-депривационной терапией

Эффективность и безопасность препарата Пролиа, вводимого каждые 6 месяцев в течение 3 лет, оценивались у мужчин с гистологически подтвержденным нематастатическим раком предстательной железы, получавших АДТ (1468 мужчин в возрасте от 48 до 97 лет), с повышенным риском переломов (по возрасту: > 70 лет или < 70 лет с показателем МПК по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника, области тазобедренного сустава или области шейки бедра $< -1,0$; либо по наличию остеопоротического перелома в анамнезе). Все мужчины ежедневно получали препараты кальция (не менее 1000 мг) и витамина D (не менее 400 МЕ).

По результатам анализа образцов, полученных из всех анатомических участков для проведения соответствующего измерения, препарат Пролиа значительно увеличил МПК по сравнению с плацебо через 3 года: на 7,9% в поясничном отделе позвоночника, на 5,7% в области тазобедренного сустава, на 4,9% в области шейки бедра, на 6,9% в области вертела бедренной кости, на 6,9% в дистальной трети лучевой кости и на 4,7% во всем организме (все значения $p < 0,0001$). Результаты запланированного проспективного эксплораторного анализа показали, что МПК значительно увеличивалась в поясничном

отделе позвоночника, а также в областях тазобедренного сустава, шейки бедра и вертела бедренной кости через 1 месяц после введения первой дозы.

При применении препарата Пролиа было отмечено значительное относительное снижение риска новых вертебральных переломов: 85% (абсолютное снижение риска — 1,6%) через 1 год, 69% (абсолютное снижение риска — 2,2%) через 2 года и 62% (абсолютное снижение риска — 2,4%) через 3 года (все значения $p < 0,01$).

Клиническая эффективность и безопасность препарата у пациентов с потерей костной массы, связанной с адъювантной терапией ингибиторами ароматазы

Эффективность и безопасность препарата Пролиа, вводимого каждые 6 месяцев в течение 2 лет, оценивалась у женщин с неметастатическим раком молочной железы (252 женщины в возрасте от 35 до 84 лет) и исходным показателем МПК по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника, области тазобедренного сустава или области шейки бедра между -1,0 и -2,5. Все женщины ежедневно получали препараты кальция (не менее 1000 мг) и витамина D (не менее 400 МЕ).

Основным показателем эффективности препарата был процент изменения МПК в поясничном отделе позвоночника, при этом эффективность предотвращения переломов не оценивалась. По результатам анализа образцов, полученных из всех анатомических участков для проведения соответствующего измерения, препарат Пролиа значительно увеличил МПК по сравнению с плацебо через 2 года: на 7,6% в поясничном отделе позвоночника, на 4,7% в области тазобедренного сустава, на 3,6% в области шейки бедра, на 5,9% в области вертела бедренной кости, на 6,1% в дистальной трети лучевой кости и на 4,2% во всем организме (все значения $p < 0,0001$).

Лечение потери костной массы, связанной с терапией системными глюкокортикоидами

Проведена оценка эффективности и безопасности препарата Пролиа у 795 пациентов в возрасте от 20 до 94 лет (среди них 70% женщин и 30% мужчин), ежедневно получавших преднизон перорально в дозе $\geq 7,5$ мг (или аналогичный препарат).

В исследовании участвовали две подгруппы пациентов: продолжающие лечение глюкокортикоидами (суточная доза преднизона или аналогичного препарата $\geq 7,5$ мг в течение как минимум 3 месяцев до включения в исследование; $n = 505$) и начавшие лечение глюкокортикоидами (суточная доза преднизона или аналогичного препарата $\geq 7,5$ мг при приеме менее 3 месяцев до включения в исследование; $n = 290$). Пациенты были рандомизированы (1:1) в следующие группы: группа препарата Пролиа с подкожным введением в дозе 60 мг однократно каждые 6 месяцев и группа ризедроната с пероральным приемом в дозе 5 мг один раз в сутки (активный контроль) в течение 2 лет.

Пациенты ежедневно получали препараты кальция (не менее 1000 мг) и витамина D (не менее 800 МЕ).

Влияние на минеральную плотность кости (МПК)

В подгруппе пациентов, продолжавших лечение глюкокортикоидами, при применении препарата Пролиа было отмечено большее увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, чем при применении ризедроната, через 1 год (Пролиа — 3,6%, ризедронат — 2,0%; $p < 0,001$) и 2 года (Пролиа — 4,5%, ризедронат — 2,2%; $p < 0,001$).

В подгруппе пациентов, начинавших лечение глюкокортикоидами, при применении препарата Пролиа было отмечено большее увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника, чем при применении ризедроната, через 1 год (Пролиа — 3,1%, ризедронат — 0,8%; $p < 0,001$) и 2 года (Пролиа — 4,6%, ризедронат — 1,5%; $p < 0,001$).

Кроме того, при применении препарата Пролиа было отмечено значительно большее среднее процентное увеличение МПК по сравнению с исходным показателем, чем при применении ризедроната, в областях тазобедренного сустава, шейки бедра и вертела бедренной кости.

Статистическая мощность исследования была недостаточной для определения различий в переломах. Через 1 год частота диагностирования у пациентов новых вертебральных переломов по рентгенологическим признакам составила 2,7% (деносумаб) и 3,2% (ризедронат). Частота диагностирования у пациентов невертебральных переломов составила 4,3% (деносумаб) и 2,5% (ризедронат). Через 2 года соответствующие показатели составили 4,1% и 5,8% для новых вертебральных переломов, диагностированных по рентгенологическим признакам, и 5,3% и 3,8% для невертебральных переломов. Большинство переломов было зафиксировано в подгруппе пациентов, продолжавших прием глюкокортикоидов.

Дети

Проводилось исследование фазы 3 без контрольной группы с целью оценки эффективности, безопасности и фармакокинетики препарата с участием детей с несовершенным остеогенезом в возрасте от 2 до 17 лет, из которых 52,3% были пациентами мужского пола и 88,2% пациентами европеоидной расы. Всего 153 пациента изначально получали деносумаб подкожно (п/к) в дозировке 1 мг/кг (с максимально возможной дозой 60 мг) каждые 6 месяцев на протяжении 36 месяцев. Шестьдесят пациентов перешли на применение препарата каждые 3 месяца.

На 12-й месяц после применения препарата каждые 3 месяца разница стандартной ошибки (SE) среднего значения МПК по Z критерию в поясничном отделе, рассчитанного методом наименьших квадратов, относительно исходного значения составила 1,01 (0,12).

Наиболее частыми нежелательными реакциями, наблюдаемыми при применении препарата каждые 6 месяцев, были артралгия (45,8%), боль в конечности (37,9%), боль в спине (32,7%) и гиперкальциурия (32,0%). Гиперкальциемия наблюдалась при применении препарата каждые 6 месяцев (19%) и каждые 3 месяца (36,7%). Серьезные нежелательные реакции гиперкальциемии (13,3%) были отмечены при применении препарата каждые 3 месяца.

В ходе расширенного исследования ($n = 75$) серьезные нежелательные реакции гиперкальциемии (18,5%) были отмечены при применении препарата каждые 3 месяца.

Эти исследования были прекращены досрочно из-за развития жизнеугрожающих состояний и госпитализации в связи с гиперкальциемией (см. раздел 4.2.).

Применение препарата Пролиа противопоказано у детей до 18 лет (см. раздел 4.3.).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 деносуаба в сыворотке крови ($C_{\max}$) составляла 6 мкг/мл (диапазон: 1-17 мкг/мл) и достигалась в течение 10 дней (диапазон: 2-28 дней).

Биотрансформация

Деносуаб состоит только из аминокислот и углеводов, как природный иммуноглобулин, и поэтому маловероятно его выведение через печеночные пути метаболизма. Поэтому предполагается, что выведение препарата происходит стандартными путями расщепления иммуноглобулинов, результатом которых является распад до малых пептидов и отдельных аминокислот.

Элиминация

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

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

предстательной железы или рак молочной железы), не оказывают значительного влияния на фармакокинетику 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 (нелинейность)

В исследованиях применения деносумаба 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.

Почечная недостаточность

В исследовании у 55 пациентов с различной степенью нарушения функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, было показано, что степень выраженности почечной недостаточности не влияла на фармакокинетику деносумаба.

Печеночная недостаточность

Не проводилось специальных исследований у пациентов с печеночной недостаточностью. Как правило, моноклональные антитела не выводятся через печеночные метаболические пути. Предполагается, что печеночная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику деносумаба.

Дети

Препарат Пролиа не следует применять у детей (см. разделы 4.2. и 5.1.).

В ходе исследования фазы 3 с участием детей с несовершенным остеогенезом ($n = 153$) максимальная концентрация деносумаба в сыворотке крови наблюдалась на 10-й день во всех возрастных группах. При применении препарата каждые 3 месяца и каждые 6 месяцев среднее значение остаточной концентрации препарата в сыворотке крови было выше у детей в возрасте от 11 до 17 лет, а самым низким это значение было у детей в возрасте от 2 до 6 лет.

5.3. Данные доклинической безопасности

Результаты исследования токсичности однократных и многократных доз на яванских макаках показали, что дозы деносумаба, системное воздействие которых в 100–150 раз превышало системное воздействие дозы, рекомендованной для человека, не влияли ни на сердечно-сосудистую физиологию, ни на фертильность самцов и самок, а также не оказывали особого токсического действия на органы-мишени.

Стандартные анализы для оценки генотоксического потенциала деносумаба не проводились, поскольку подобные анализы не применимы к данной молекуле. Тем не менее, учитывая характеристики препарата, можно предположить, что деносумаб вряд ли обладает каким-либо генотоксическим потенциалом.

Канцерогенный потенциал деносумаба не оценивался в долгосрочных исследованиях на животных.

В доклинических исследованиях на нокаутных мышах, у которых не было гена RANK или RANKL, отмечалось нарушение формирования лимфатических узлов у плода. Кроме того, у нокаутных мышей, у которых не было гена RANK или RANKL, отмечалось отсутствие лактации из-за ингибирования созревания молочных желез (дольчато-альвеолярное развитие во время беременности).

В исследовании на яванских макаках, которым вводили деносумаб в течение периода, эквивалентного первому триместру, при экспозиции AUC до 99 раз выше, чем доза, рекомендованная для человека (60 мг каждые 6 месяцев), не было обнаружено вреда для матери или плода. В рамках данного исследования лимфатические узлы плода не изучались.

В другом исследовании на яванских макаках, которым вводили деносумаб на протяжении всей беременности при экспозиции AUC, в 119 раз превышающей дозу, рекомендованную для человека (60 мг каждые 6 месяцев), отмечались увеличение числа мертворождений и послеродовой смертности; аномальный рост костей, приводящий к снижению прочности костной ткани, снижение гемопоэза и смещение зубов; отсутствие периферических лимфатических узлов; а также уменьшение роста новорожденных. Доза препарата, не приводящая к возникновению нежелательных явлений со стороны репродуктивной системы, не была установлена. По прошествии 6 месяцев с момента рождения наблюдалось восстановление измененной костной ткани, а также отсутствие влияния на прорезывание зубов. Однако сохранялось влияние на лимфатические узлы и смещение зубов; также у одного животного наблюдалась минимальная или умеренная минерализация нескольких тканей (связь с терапией не определена). До родов вреда для здоровья матери обнаружено не было; во время родов нежелательные для здоровья матери явления возникали редко. Развитие молочных желез во время беременности протекало нормально.

В рамках доклинических исследований качества костной ткани у обезьян, получавших деносумаб в течение длительного времени, снижение интенсивности ремоделирования костной ткани было связано с укреплением костей и нормальными результатами гистологического исследования костной ткани. Зарегистрировано временное снижение

уровня кальция и временное повышение уровня гормона паращитовидной железы после овариэктомии у обезьян, получавших деносумаб.

У самцов мышей, генетически модифицированных для экспрессии человеческого гена RANKL (мыши с нокином), с транскортикальными переломами применение деносумаба приводило к более позднему удалению хряща и ремоделированию костной мозоли в отличие от контрольной группы, но негативного влияния на биомеханическую силу зафиксировано не было.

У нокаутных мышей (см. раздел 4.6.) с отсутствовавшим геном RANK или RANKL наблюдались снижение массы тела, замедление роста костной ткани и отсутствие прорезывания зубов. У новорожденных крыс ингибирование гена RANKL (цель терапии деносумабом) высокими дозами остеопротегерина, связанного с Fc (OPG-Fc), было связано с ингибированием роста костной ткани и прорезывания зубов. Эти изменения были частично обратимыми в данной модели при прекращении применения ингибиторов гена RANKL. У молодых приматов, получавших деносумаб в дозе, превышающей клиническую экспозицию в 27 и 150 раз (в дозе 10 и 50 мг/кг), было отмечено появление аномальных зон роста кости. Таким образом, применение деносумаба может отрицательно сказываться на росте костной ткани у детей с открытыми зонами роста и ингибировать прорезывание зубов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Уксусная кислота, ледяная*

Натрия гидроксид (для коррекции pH)*

Сорбитол (E420)

Полисорбат 20

Вода для инъекций

* Для приготовления ацетатного буфера уксусная кислота смешивается с гидроксидом натрия

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре 2 – 8 °С.

Не замораживать.

Хранить предварительно заполненный шприц в оригинальной упаковке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Предварительно заполненный шприц (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 ПЗШ вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в лоток и в пачку картонную.

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

Каждую контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную.

Пачка картонная снабжена отрывной карточкой-напоминанием.

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

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

- Препарат Пролиа представляет собой стерильный продукт и не содержит консервантов.
- Перед введением следует оценить раствор на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя применять при помутнении, наличии взвешенных частиц или изменении цвета.
- Не встряхивать.
- Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует довести препарат до комнатной температуры (до 25 °С) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с национальным законодательством.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

4817 ZK Бреда

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять локальному представителю держателя регистрационного удостоверения по адресу:

Российская Федерация

ООО «Амджен»

123112, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Пресненский, проезд 1-й

Красногвардейский, д. 15, помещ. 1/4

Тел: +7 (495) 745 04 78

Факс: +7 (499) 995 19 65

Республика Казахстан

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

Фактический адрес: 041609, Алматинская область, Талгарский район, Бесагашский сельский округ, с. Бесагаш, ул. Түркістан, здание 1

Тел./Факс: +7 727 389 95 45

Эл. почта: safety@euroservice-east.kz

Республика Беларусь

Представительство ООО «AlenMed Promotion» (Латвия) в Республике Беларусь

220020, г. Минск, пр. Победителей, 103, 7-й этаж, помещение 4

Тел.: +375 17 308-73-84

Факс: +375 17 308-73-88

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация: ЛП-№(001390)-(РГ-RU)

Республика Беларусь: ЛП-№001390-ГП-ВУ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первичной регистрации:

Российская Федерация: 08.11.2022

Республика Беларусь: 14.11.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 21.05.2026 № 10113
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0023)

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Пролиа доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.