ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу ПРОЛІА®

(PROLIA®)

Склад:

діюча речовина: деносумаб;

1 мл розчину містить 60 мг деносумабу;

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

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

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

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

Код АТХ М05В Х04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Деносумаб – це моноклональне антитіло людини (IgG2), вироблене на клітинній лінії ссавців (Chinese hamster ovary cells) з допомогою технології рекомбінантної ДНК, мішенню для якого є RANKL, з яким препарат зв'язується з високою афінністю та специфічністю, запобігаючи активації його рецептора RANK на поверхні прекурсорів остеокластів та остеокластів. Запобігання взаємодії RANKL/RANK пригнічує утворення остеокластів, їх функціонування та життєздатність, таким чином зменшуючи резорбцію як трубчастих, так і губчастих кісток.

Фармакодинамічні ефекти

Лікування препаратом Проліа® швидко зменшує рівень кісткового ремоделювання, досягаючи найнижчого рівня сироваткового маркера резорбції кісток – С-телопептидів колагену 1 типу (СТХ) (85% зменшення) – через 3 дні. Знижений рівень утримується протягом усього інтервалу між застосуванням доз. В кінці кожного періоду після введення дози препарату ефект зниження рівня СТХ був частково послаблений: з максимального зниження більш ніж на 87% до зниження приблизно більш ніж на 45% (у діапазоні від 45 до 80%), що відображає

оборотність ефектів лікарського засобу Проліа® відносно ремоделювання кісткової тканини після зниження сироваткового рівня препарату. При продовженні терапії ці ефекти зберігалися.

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

Імуногенність

Під час клінічних досліджень не спостерігалося вироблення нейтралізуючих антитіл до деносумабу. Менше 1% пацієнтів, які лікувалися деносумабом не більше 5 років, мали позитивні тести (за даними чутливого імунологічного методу) на ненейтралізуючі зв'язуючі антитіла без ознак змін фармакокінетики, токсичності або клінічного ефекту.

Клінічна ефективність та безпека у жінок у постменопаузальному періоді з остеопорозом
Ефективність та безпека деносумабу, який застосовували 1 раз кожні 6 місяців протягом 3 років, досліджувались у жінок у постменопаузальний період (7808 жінок у віці 60-91 рік, з яких 23,6% мали поширені переломи хребців) з вихідними Т-показниками мінеральної щільності кісток (МЩК) в поперековому відділі хребта або тазостегновому зчленуванні між - 2,5 і -4,0 і середньою абсолютною 10-річною ймовірністю перелому 18,60% (децили: 7,9– 32,4%) щодо основних остеопоротичних переломів і 7,22% (децили: 1,4–14,9%) щодо перелому шийки стегна. Жінки з іншими захворюваннями або ті, хто лікувався препаратами, що можуть впливати на кістки, були виключені з дослідження. Жінки отримували добавки кальцію (принаймні 1000 мг) і вітаміну D (принаймні 400 МО) щодня.

Вплив на переломи хребців

Проліа® значно знижує ризик виникнення нових переломів хребців на 1, 2 і 3 році застосування ($p < 0,0001$) (див. таблицю 1).

Таблиця 1. Вплив Проліа® на ризик нових переломів хребців

Період застосування	Частка жінок з переломом (%)		Зниження абсолютного ризику (%) (95% ДІ)	Зниження відносного ризику (%) (95% ДІ)
	Плацебо n = 3906	Проліа® n = 3902		
0–1 рік	2,2	0,9	1,4 (0,8; 1,9)	61 (42; 74)**
0–2 роки	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61; 79)**
0–3 роки	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59; 74)*

*$p < 0,0001$, **$p < 0,0001$ – розвідувальний аналіз

Вплив на переломи шийки стегна

Препарат Проліа® продемонстрував відносне зниження на 40% (0,5% зниження абсолютного ризику) ризику перелому шийки стегна протягом 3 років ($p < 0,05$). Частота переломів шийки стегна була 1,2% в групі плацебо в порівнянні з 0,7% в групі Проліа® через 3 роки.

При апостеріорному аналізі у жінок > 75 років зниження відносного ризику на 62% спостерігалося при застосуванні препарату Проліа® (1,4% зниження абсолютного ризику, $p < 0,01$).

Вплив на всі клінічні переломи

Препарат Проліа® значно знизив виникнення переломів усіх типів/груп (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Вплив Проліа® на ризик клінічних переломів протягом 3 років

Типи переломів	Частка жінок з переломом (%)		Зниження абсолютного ризику (%) (95% ДІ)	Зниження відносного ризику (%) (95% ДІ)
	Плацебо n = 3906	Проліа® n = 3902		
Будь-який клінічний перелом[1]	10,2	7,2	2,9 (1,6; 4,2)	30 (19; 41)***
Клінічний вертебральний перелом	2,6	0,8	1,8 (1,2; 2,4)	69 (53; 80)***
Невертебральний перелом[2]	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5; 33)**
Головний невертебральний перелом[3]	6,4	5,2	1,2 (0,1; 2,2)	20 (3; 34)*
Головний остеопоротичний перелом[4]	8,0	5,3	2,7 (1,6; 3,9)	35 (22; 45)***

*$p \leq 0,05$, ** $p = 0,0106$ *(вторинна кінцева точка, включена в регулювання кратності),* *** $p \leq 0,0001$

Частота подій базується на розрахунку згідно з методом Каплана–Мейєра протягом 3 років.

[1] Включає клінічні вертебральні та невертебральні переломи.

[2] Виключає переломи хребців, черепа, обличчя, нижньої щелепи, п'ясті, фаланг пальців рук і ніг.

[3] Включає таз, дистальний відділ стегна, проксимальний відділ великогомілкової кістки, ребра, проксимальний відділ плечової кістки, передпліччя і стегно.

[4] Включає клінічні вертебральні переломи, переломи шийки стегна, передпліччя і плечової кістки, як це визначено ВООЗ.

У жінок з вихідним рівнем МЩК шийки стегна ≤ -2,5 препарат Проліа® знижує ризик невертебральних переломів (35% зниження відносного ризику, 4,1% зниження абсолютного ризику, p < 0,001, розвідувальний аналіз).

Зниження частоти виникнення нових вертебральних переломів, переломів шийки стегна і невертебральних переломів через застосування Проліа® протягом 3 років були послідовними незалежно від 10-річного вихідного ризику переломів.

Вплив на мінеральну щільність кісток

Порівняно з плацебо на 1, 2 і 3 році препарат Проліа® значно підвищував МЩК у всіх анатомічних областях. Препарат Проліа® підвищив МЩК на 9,2% в поперековому відділі хребта, на 6,0% в тазостегновому зчленуванні, на 4,8% в шийці стегнової кістки, на 7,9% у вертлюзі стегнової кістки, на 3,5% у дистальному 1/3 відділі променевої кістки і на 4,1% у всьому організмі протягом 3 років (всі p < 0,0001).

У клінічних дослідженнях ефектів припинення застосування препарату Проліа® МЩК повернулась приблизно до рівнів, які спостерігались перед лікуванням, і залишалася вищою, ніж у групі плацебо, протягом 18 місяців після останньої дози. Ці дані вказують на те, що подальше лікування препаратом Проліа® необхідне для підтримання ефекту лікарського засобу. Повторне застосування препарату Проліа® призвело до підвищення МЩК, подібного до такого як при першому застосуванні препарату Проліа®.

Відкрите розширене дослідження лікування постменопаузального остеопорозу

В цілому 4550 жінок (2343 з яких застосовували Проліа® і 2207 – плацебо), які пропустили не більше однієї дози препарату в базовому дослідженні, описаному вище, і завершили візит, передбачений дослідженням на 36 місяці, брали участь в 7-річному багатонаціональному багатоцентровому відкритому непорівняльному розширеному дослідженні довгострокової безпеки і ефективності препарату Проліа®. Всі жінки в розширеному дослідженні повинні були отримувати 60 мг Проліа® кожні 6 місяців, а також щоденно кальцій (принаймні 1 г) і вітамін D (принаймні 400 МО). В цілому 2626 пацієнток (58% жінок, включених в розширене дослідження, тобто 34% жінок, включених в базове дослідження) завершили розширене дослідження.

У пацієнтів, які отримували Проліа® протягом періоду тривалістю до 10 років, МЩК збільшилась від вихідних даних основного дослідження на 21,7% в поперековому відділі хребта, на 9,2% в тазостегновому зчленуванні, на 9,0% в шийці стегнової кістки, 13,0% у вертлюзі і на 2,8% в дистальному 1/3 відділі променевої кістки. Наприкінці дослідження у пацієнтів, які лікувалися протягом 10 років, середній Т-показник МЩК поперекового відділу хребта становив -1,3.

Частота виникнення переломів оцінювалась як кінцева точка безпеки, однак ефективність запобігання переломам оцінити не можна внаслідок великої кількості випадків припинення лікування та відкритого формату дослідження. У пацієнтів, які приймали деносумаб протягом 10 років (n = 1278), сумарна кількість нових випадків вертебральних та невертебральних переломів становила приблизно 6,8% та 13,1% відповідно. У пацієнтів, які з будь-яких причин не завершили дослідження, частота виникнення переломів протягом періоду лікування була більш високою.

Тринадцять встановлених випадків остеонекрозу щелепи (ОНЩ) і два встановлені випадки атипових переломів стегнової кістки спостерігались в ході розширеного дослідження.

Клінічна ефективність та безпека у чоловіків з остеопорозом

Ефективність та безпеку препарату Проліа®, який застосовували 1 раз на 6 місяців протягом 1 року, досліджували у 242 чоловіків у віці 31–84 років. Суб'єкти з рШКФ < 30 мл/хв/1,73 м^2 були виключені з дослідження. Всі чоловіки отримували добавки кальцію (принаймні 1000 мг) і вітаміну D (принаймні 800 МО) щодня.

Основним показником ефективності була відсоткова зміна показника МЩК поперекового відділу хребта, ефективність щодо переломів не оцінювали. Порівняно з плацебо препарат Проліа® значно збільшив МЩК в усіх анатомічних областях протягом 12 місяців: на 4,8% в поперековому відділі хребта, на 2,0% в тазостегновому зчленуванні, на 2,2% в шийці стегнової кістки, на 2,3% у вертлюзі стегнової кістки і на 0,9% у дистальному 1/3 відділі променевої кістки (всі p < 0,05). Проліа® збільшив показник МЩК поперекового відділу хребта від вихідних даних у 94,7% чоловіків на кінець 1 року. Значне збільшення МЩК в поперековому відділі хребта, тазостегновому зчленуванні, шийці стегнової кістки і вертлюзі стегнової кістки спостерігалося через 6 місяців (p < 0,0001).

Гістологія кісток у жінок у постменопаузальному періоді та чоловіків з остеопорозом
Гістологію кісток оцінювали у 62 жінок в постменопаузальний період з остеопорозом або низькою кістковою масою, які раніше не отримували терапії з приводу остеопорозу або які перейшли з попередньої терапії алендронатом та після 1–3 років лікування із застосуванням Проліа®. П'ятдесят дев'ять жінок взяли участь в піддослідженні кісткової біопсії на 24 місяці (n = 41) і/або 84 місяці (n = 22) розширеного дослідження, проведеного за участю жінок в постменопаузальному періоді з остеопорозом. Гістологію кісток також оцінювали у 17 чоловіків з остеопорозом після 1 року лікування препаратом Проліа®. Результати біопсії кісток показали кістку нормальної форми та якості без ознак дефектів мінералізації, незрілої кістки або фіброзу кісткового мозку. Результати гістоморфометрії в розширеному дослідженні показали, що у жінок в постменопаузальний період з остеопорозом антирезорбтивні ефекти Проліа®, які вимірювались за частотою активації і швидкості формування кісток, підтримувались протягом тривалого часу.

Клінічна ефективність та безпека у пацієнтів з втратою кісткової тканини, пов’язаної з андрогенною депривацією

Ефективність та безпеку препарату Проліа®, який застосовували 1 раз на 6 місяців протягом 3 років, досліджували у чоловіків з гістологічно підтвердженим неметастатичним раком передміхурової залози, які отримували андроген деприваційну терапію (АДТ) (1468 чоловіків у віці 48–97 років). Ці пацієнти були схильні до підвищеного ризику перелому (визначається як вік > 70 років або вік < 70 років і Т-показник МЩК в поперековому відділі хребта, тазостегновому зчленуванні або шийці стегнової кістки < -1,0 або наявність остеопоротичного перелому в анамнезі). Всі чоловіки отримували добавки кальцію (принаймні 1000 мг) і вітаміну D (принаймні 400 МО) щодня.

Порівняно з плацебо препарат Проліа® значно підвищив МЩК в усіх анатомічних областях протягом 3 років: на 7,9% в поперековому відділі хребта, на 5,7% в тазостегновому зчленуванні, на 4,9% в шийці стегнової кістки, на 6,9% в вертлюзі стегнової кістки, на 6,9% у дистальному 1/3 відділі променевої кістки і на 4,7% у всьому організмі (всі p < 0,0001). У проспективно запланованому розвідувальному аналізі спостерігалося значне збільшення МЩК в

поперековому відділі хребта, тазостегновому зчленуванні, шийці стегнової кістки і вертлюзі стегнової кістки через 1 місяць після застосування початкової дози.

Препарат Проліа® продемонстрував значне зниження відносного ризику нових переломів хребців: 85% (1,6% зниження абсолютного ризику) через 1 рік, 69% (2,2% зниження абсолютного ризику) через 2 роки і 62% (2,4% зниження абсолютного ризику) через 3 роки (всі $p < 0,01$).

Клінічна ефективність та безпека у пацієнтів з втратою кісткової маси, пов'язаної з ад'ювантною терапією інгібітором ароматази

Ефективність та безпеку препарату Проліа®, який застосовували 1 раз кожні 6 місяців протягом 2 років, досліджували у жінок з неметастатичним раком молочної залози (252 жінки у віці 35–84 років) і з базовим рівнем Т-показника МЩК між -1,0 та -2,5 в поперековому відділі хребта, тазостегновому зчленуванні або шийці стегнової кістки. Всі жінки отримували добавки кальцію (принаймні 1000 мг) і вітаміну D (принаймні 400 МО) щодня.

Основним показником ефективності була відсоткова зміна показника МЩК поперекового відділу хребта, ефективність щодо переломів не оцінювали. Порівняно з плацебо препарат

Проліа® значно збільшив МЩК протягом 2 років: на 7,6% в поперековому відділі хребта, 4,7% в тазостегновому зчленуванні, на 3,6% в шийці стегнової кістки, на 5,9% у вертлюзі стегнової кістки, на 6,1% в дистальному 1/3 відділі променевої кістки і на 4,2% у всьому організмі (всі $p < 0,0001$).

Лікування втрати кісткової маси, пов'язаної з системною терапією глюкокортикоїдами
Ефективність та безпеку застосування препарату Проліа® досліджували у 795 пацієнтів (70% жінок і 30% чоловіків) у віці від 20 до 94 років, які отримували ≥ 7,5 мг перорального преднізону щоденно (або його еквівалент).

Були вивчені дві субпопуляції: пацієнти, які продовжують прийом глюкокортикоїдів (≥ 7,5 мг преднізону на добу або його еквівалент протягом ≥ 3 місяців до включення в дослідження; $n = 505$), та пацієнти, які недавно розпочали приймати глюкокортикоїди (≥ 7,5 мг преднізону на добу або його еквівалент протягом < 3 місяців до включення в дослідження; $n = 290$). Пацієнти були рандомізовані (1:1) для отримання або Проліа® по 60 мг підшкірно один раз кожні 6 місяців або ризедронату по 5 мг перорально один раз на добу (активний контроль) протягом 2 років. Пацієнти щодня отримували кальцій (принаймні 1000 мг) і вітамін D (принаймні 800 МО).

Вплив на мінеральну щільність кісток

У субпопуляції, що продовжувала прийом глюкокортикоїдів, препарат Проліа® продемонстрував більш значне підвищення МЩК поперекового відділу хребта в порівнянні з ризедронатом через 1 рік (Проліа® – 3,6%, ризедронат – 2,0%; $p < 0,001$) та через 2 роки (Проліа® – 4,5%, ризедронат – 2,2%; $p < 0,001$). У субпопуляції, що розпочала прийом глюкокортикоїдів, препарат Проліа® продемонстрував більш значне підвищення МЩК поперекового відділу хребта в порівнянні з ризедронатом через 1 рік (Проліа® – 3,1%, ризедронат – 0,8%; $p < 0,001$) та через 2 роки (Проліа® – 4,6%, ризедронат – 1,5%; $p < 0,001$). Окрім того, препарат Проліа® продемонстрував значно більший середній відсоток підвищення МЩК від вихідного рівня порівняно з ризедронатом в ділянці тазостегнового зчленування,

шийки стегнової кістки і вертлюга стегнової кістки.

Дослідження не було призначене для демонстрації різниці в переломах. Через 1 рік частота виникнення нових рентгенологічних переломів хребців становила 2,7% (деносумаб) проти 3,2% (ризедронат). Частота виникнення невертебральних переломів становила 4,3% (деносумаб) проти 2,5% (ризедронат). Через 2 роки відповідні цифри становили 4,1% проти 5,8% для нових рентгенологічних переломів хребців і 5,3% проти 3,8% для невертебральних переломів. Більшість переломів відбулася в субпопуляції, що продовжувала прийом глюкокортикоїдів.

Дитяча популяція

У непорівняльному клінічному дослідженні фази III оцінювали безпеку та ефективність застосування, а також фармакокінетику в дітей з недосконалим остеогенезом віком від 2 до 17 років, з яких 52,3 % були чоловічої статі та 88,2 % належали до європеоїдної раси. Загалом підшкірні ін'єкції деносумабу в дозі 1 мг/кг маси тіла до максимальної 60 мг кожні 6 місяців протягом 36 місяців отримали 153 пацієнти. Шістдесят пацієнтів перейшли на режим введення препарату один раз кожні 3 місяці.

Через 12 місяців у групі прийому кожні 3 місяці зміна отриманого методом найменших квадратів (LS) середнього значення (стандартна помилка – SE) Z-показника МЩК у поперековому відділі хребта щодо вихідного рівня становила 1,01 (0,12).

Найпоширенішими небажаними явищами, зареєстрованими в групі прийому препарату кожні 6 місяців, були: артралгія (45,8 %), біль у кінцівках (37,9 %), біль у спині (32,7 %) і гіперкальціурія (32,0 %). Про гіперкальціємію повідомляли як у групі прийому кожні 6 місяців (19 %), так і в групі прийому кожні 3 місяці (36,7 %). У групі прийому препарату кожні 3 місяці зафіксовані серйозні небажані явища гіперкальціємії (13,3 %).

У розширеному дослідженні (N = 75) серйозні небажані явища гіперкальціємії (18,5 %) спостерігалися в групі прийому препарату кожні 3 місяці.

Дослідження були припинені достроково через виникнення загрозливих для життя небажаних явищ і випадки госпіталізації внаслідок розвитку гіперкальціємії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Європейське агентство з лікарських засобів скасувало зобов'язання надавати результати досліджень препарату Проліа® у всіх підмножинах педіатричної популяції при лікуванні втрати кісткової маси, пов'язаної з аблятивною терапією статевими гормонами, і у підмножинах педіатричної популяції у віці до 2 років при лікуванні остеопорозу. Див. розділ

«Спосіб застосування та дози» для отримання інформації щодо застосування в педіатрії.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після підшкірного введення у дозі 1,0 мг/кг, що приблизно відповідає затвердженій дозі 60 мг з огляду на показники AUC, експозиція становила 78% від рівня, отриманого при внутрішньовенному введенні цієї ж дози препарату. Після підшкірного введення 60 мг деносумабу максимальна сироваткова концентрація деносумабу (Cmax), становить 6 мкг/мл (діапазон – 1–17 мкг/мл) та досягається за 10 днів (діапазон – 2–28 днів).

Біотрансформація

Деносумаб складається виключно з амінокислот та вуглеводів, як і природний імуноглобулін. Тому малоймовірно, що він виводиться шляхом печінкового метаболізму. Вважається, що його метаболізм та виведення відбуваються тими ж шляхами, що і кліренс імуноглобуліну, після розпаду препарату на невеликі пептиди та окремі амінокислоти.

Виведення

Після досягнення Cmax сироватковий рівень знижується протягом 3 місяців (діапазон – 1,5– 4,5 місяця) у зв'язку з періодом напіввиведення, що становить 26 днів (діапазон – 6–52 дні). У 53% пацієнтів через 6 місяців після застосування препарату деносумаб не виявлявся.

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

Спостерігалася тенденція до збільшення маси тіла та зменшення експозиції препарату з огляду на показники AUC та Cmax. Однак така тенденція не вважається клінічно значущою, оскільки фармакодинамічний ефект оцінюється за маркерами ремоделювання кісток та збільшенням МЩК, що були постійними у різних вагових категоріях хворих.

Лінійність/нелінійність

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

Ниркова недостатність

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

Печінкова недостатність

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

Препарат Проліа® не можна призначати пацієнтам дитячого віку (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакологічні властивості»).

У дослідженні фази III в дітей із недосконалим остеогенезом (N = 153) максимальні концентрації деносумабу в сироватці в пацієнтів усіх вікових груп спостерігалися на день 10. У групі прийому препарату кожні 3 місяці й кожні 6 місяців середні мінімальні залишкові концентрації деносумабу в сироватці були вищими в дітей віком від 11 до 17 років; найнижчі середні залишкові концентрації реєстрували в дітей віком від 2 до 6 років.

Дані доклінічних досліджень

В дослідженнях токсичності однократної та багатократних доз на яванських макаках дози деносумабу, які призводили до системної відповіді, вищі в 100–150 разів відрекомендованих для людини, не впливали на фізіологію серцево-судинної системи, репродуктивну функцію самців або самок або на виникнення специфічної токсичності для органів-мішеней.

Стандартні тести для визначення потенціалу генотоксичності деносумабу не виконувались, оскільки такі тести не є релевантними для цієї молекули. Проте малоймовірно, що деносумаб має будь-який потенціал генотоксичності. Канцерогенний потенціал деносумабу не оцінювався в довготривалих дослідженнях на тваринах.

У доклінічних дослідженнях миші із заблокованим геном RANK або RANKL демонстрували порушення утворення лімфовузлів плода та не мали лактації у зв'язку з пригніченням дозрівання молочних залоз (лобуло-альвеолярний розвиток залоз під час вагітності).

В дослідженні на яванських макакак, яким вводили деносумаб протягом періоду, еквівалентному I триместру вагітності, при дозуванні на рівні AUC, до 99 разів вищому за дозування у людини (60 мг кожні 6 місяців), не було виявлено негативного впливу на організми матері та плода. В цьому дослідженні лімфатичні вузли плода не вивчали.

В іншому дослідженні на яванських макакак, яким вводили деносумаб протягом вагітності при дозуванні на рівні AUC, у 119 разів вищому за дозування у людини (60 мг кожні 6 місяців), було виявлено: підвищення рівнів мертвонародження та постнатальної летальності; порушення росту кісток, які проявлялися зниженням міцності кісток, зниженням гематопоезу та затримкою прорізування зубів; відсутність периферичних лімфатичних вузлів та зниження неонатального росту плода. Максимальна доза, яка не призводила до виникнення спостережуваних небажаних ефектів, не була встановлена. Через 6 місяців після народження зміни, пов'язані з кістками, показали повернення до норми, не відмічалося впливу на прорізування зубів. Однак ефекти на лімфатичні вузли та прикус залишалися, а у однієї тварини спостерігалася мінімальна або середня мінералізація численних тканин (зв'язок з лікуванням не очевидний). Не було доказів шкоди для матері до пологів; небажані реакції у матері нечасто виникали під час пологів. Розвиток молочних залоз макак не відрізнявся від норми.

У доклінічних дослідженнях якості кісток на мавпах при тривалому лікуванні деносумабом уповільнення ремоделювання пов'язувалося з покращенням міцності кісток та нормальними гістологічними параметрами кісток. Рівень кальцію тимчасово знижувався, а рівень гормонів паращитовидної залози тимчасово підвищувався у мавп після оваріектомії, які отримували деносумаб.

У самців мишей, які шляхом генної модифікації мали експресію huRANKL (технологія knock-in mice) і піддавалися транскортикальному перелому, деносумаб затримував організацію хрящової тканини та ремоделювання кісткового мозоля у порівнянні з контролем, але біохімічна міцність не зазнавала небажаного впливу.

Нокаутні миші (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю») із заблокованим геном RANK або RANKL демонстрували зменшення маси тіла, послаблення росту кісткової тканини, порушення зон росту та відсутність прорізування зубів. Ослаблення росту кісткової тканини, порушення зон росту та відсутність прорізування зубів також відмічалися в дослідженнях на новонароджених щурах, яким вводили інгібітори RANKL, і ці зміни були частково оборотними після відміни інгібітору RANKL.

У новонароджених мишей інгібування RANKL (цільова терапія деносумабом) високими дозами конструкції остеопротегерину, зв'язаного з Fc (OPG Fc), було пов'язано з пригніченням росту кісток та прорізуванням зубів. Ці зміни були частково оборотні в цій моделі, коли дозування інгібіторів RANKL було припинено. У приматів підліткового віку, які отримували деносумаб в дозі, в 27 та 150 разів (доза 10 та 50 мг/кг) вищій за клінічну дозу, були патологічно змінені зони росту. Таким чином, лікування деносумабом може порушувати ріст кісткової тканини у дітей з відкритими зонами росту та може пригнічувати прорізування зубів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування остеопорозу у жінок у постменопаузальному періоді та у чоловіків із підвищеним ризиком переломів. У жінок у постменопаузальному періоді препарат Проліа® значно зменшує ризик переломів хребців, переломів нехребцевої локалізації та переломів стегна.

Лікування втрати кісткової маси у чоловіків з підвищеним ризиком переломів, які отримують гормоносупресивну терапію у зв’язку з раком передміхурової залози (див. розділ

«Фармакодинаміка»). У чоловіків з раком передміхурової залози, які отримують гормоносупресивну терапію, Проліа® значно знижує ризик переломів хребців.

Лікування втрати кісткової маси, пов’язаної з тривалою системною терапією глюкокортикоїдами, у дорослих пацієнтів із підвищеним ризиком переломів (див. розділ

«Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів препарату.

Гіпокальціємія (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

У дослідженні взаємодії було встановлено, що деносумаб не впливає на фармакокінетику мідазоламу, що метаболізується за допомогою цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4). Це свідчить про відсутність впливу деносумабу на фармакокінетику лікарських засобів, що метаболізуються CYP3A4.

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

За даними дослідження (при переході з попередньої терапії алендронатом на лікування деносумабом), у жінок у постменопаузальному періоді з остеопорозом, фармакокінетика та фармакодинаміка деносумабу не змінилися після попереднього застосування алендронату.

Особливості застосування.

Відстежуваність

Із метою покращення відстежуваності біологічних медичних продуктів має бути чітко зафіксовано назву та номер серії застосованого препарату.

Поповнення кальцію та вітаміну D

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

Застережні заходи при застосуванні

Гіпокальціємія

Важливо ідентифікувати пацієнтів з ризиком виникнення гіпокальціємії. Корегують гіпокальціємію за допомогою адекватного вживання кальцію та вітаміну D до початку лікування препаратом. Рекомендований клінічний моніторинг рівнів кальцію у крові пацієнтів, схильних до розвитку гіпокальціємії, в перші два тижні після початкової дози. Якщо у будь-якого пацієнта на тлі лікування препаратом можна запідозрити симптоми гіпокальціємії (див. розділ «Побічні реакції» для ознайомлення з симптомами), слід визначити рівень кальцію. Пацієнтам слід рекомендувати повідомляти про симптоми, які вказують на гіпокальціємію.

В умовах постмаркетингового спостереження були отримані повідомлення про тяжку симптоматичну гіпокальціємію (що призводила до госпіталізації, загрозливих для життя подій та летальних випадків), яка в більшості випадків виникала в перші тижні після початку лікування, але може також виникати пізніше.

Супутнє лікування глюкокортикоїдами є додатковим фактором ризику гіпокальціємії.

Ниркова недостатність

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

гіпокальціємії та супутнього підвищення рівнів паратиреоїдного гормону зростають зі збільшенням ступеня ниркової недостатності. Повідомлялося про тяжкі та летальні випадки. Для цих пацієнтів особливо важливі адекватне вживання кальцію, вітаміну D та регулярний моніторинг рівня кальцію (див. вище).

Інфекції шкіри

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

Остеонекроз щелепи (ОНЩ)

Отримані рідкісні повідомлення про ОНЩ у пацієнтів, які перебувають на лікуванні остеопорозу препаратом Проліа® (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам з ураженнями м’яких тканин ротової порожнини, які не загоюються, слід на один

місяць відкласти початок/новий курс лікування.

Перед лікуванням деносумабом хворим із супутніми факторами ризику потрібна попередня консультація стоматолога з проведенням відповідних профілактичних заходів та індивідуальної оцінки співвідношення користь/ризик.

Фактори, які слід взяти до уваги при оцінці ризику розвитку у пацієнта ОНЩ:

· сила лікарського засобу, який гальмує резорбцію кістки (більший ризик для більш потужних сполук), шлях введення (більший ризик для парентерального введення) та кумулятивна доза препарату для лікування резорбції кістки;

· рак, супутні стани (наприклад анемія, коагулопатії, інфекції), паління;

· супутня терапія: кортикостероїди, хіміотерапія, інгібітори ангіогенезу, радіотерапія голови та шиї;

· погана гігієна порожнини рота, захворювання періодонту, невідповідне протезування зубів, хвороба зубів в анамнезі, інвазивні стоматологічні процедури (наприклад екстракції зубів).

Всі пацієнти повинні дотримуватися відповідних правил гігієни порожнини рота, проходити регулярні профілактичні огляди у стоматолога та негайно повідомляти про будь-які симптоми з боку ротової порожнини, включаючи рухливість зубів, біль або набряки, рани, які не загоюються, або виділення з ран протягом лікування деносумабом.

Якщо після уважного розгляду прийнято рішення щодо необхідності проведення інвазивних стоматологічних процедур, їх не слід проводити у дні безпосередньо перед або відразу після введення деносумабу.

Виникнення ОНЩ потребує проведення лікарем пацієнта разом із стоматологом або хірургом, який має досвід лікування ОНЩ клінічної оцінки та складання плану лікування пацієнта. Необхідно розглянути можливість тимчасової зупинки лікування поки остеонекроз щелепи не буде подолано та фактори ризику не будуть пом’якшені.

Остеонекроз зовнішнього слухового каналу

Повідомлялося про випадки остеонекрозу зовнішнього слухового каналу, що виникали при лікуванні деносумабом. До можливих чинників ризику виникнення остеонекрозу зовнішнього слухового каналу належать застосування стероїдів і хіміотерапія та/або локальні чинники ризику, такі як інфекція або травма. Вірогідність виникнення остеонекрозу зовнішнього слухового каналу необхідно враховувати у разі лікування деносумабом пацієнтів з порушеннями з боку вуха, включаючи хронічні інфекції вуха.

Атипові переломи стегна

У хворих, які лікувались деносумабом, повідомлялось про випадки атипових переломів стегна (див. розділ «Побічні реакції»). Атипові переломи стегна можуть виникати при незначних травмах або при відсутності травм у підвертлюжній або діафізальній ділянці стегна. Ці явища характеризуються специфічними радіографічними показниками. Про атипові переломи стегна також повідомлялось у пацієнтів з певними коморбідними станами (наприклад дефіцитом вітаміну D, ревматоїдним артритом, гіпофосфатазією) та при застосуванні певних медичних препаратів (наприклад, біфосфонатів, глюкокортикоїдів, інгібіторів протонної помпи). Такі

явища також виникали без антирезорбтивної терапії. Подібні переломи, про які повідомлялося у зв'язку з прийомом біфосфонатів, часто є білатеральними; таким чином, протягом терапії

деносумабом необхідно обстежувати протилежне стегно у пацієнтів з підтвердженим переломом тіла стегнової кістки.

Потрібно розглянути відміну деносумабу для пацієнтів з підозрою на атиповий перелом стегна під час оцінки пацієнта на основі індивідуального співвідношення користь/ризик.

Під час лікування деносумабом пацієнтів слід попередити про необхідність повідомляти про нові або незвичайні випадки болю у стегновій кістці, стегні або у паховій ділянці. Пацієнтів, які мають такі симптоми, необхідно обстежити на наявність неповних переломів стегна.

Тривале лікування препаратами антирезорбтивної дії

Тривале лікування препаратами антирезорбтивної дії (включаючи як деносумаб, так і біфосфонати) може призводити до підвищення ризику виникнення побічних ефектів, таких як остеонекроз щелепи й атипові переломи стегна, внаслідок суттєвого пригнічення процесу ремоделювання кісткової тканини (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Припинення лікування

Після припинення застосування деносумабу очікується зниження мінеральної щільності кісткової тканини (див. розділ «Фармакологічні властивості»), що призводить до підвищеного ризику виникнення переломів. Рекомендується моніторинг мінеральної щільності кісткової тканини, а також слід розглянути можливість альтернативного лікування відповідно до клінічних настанов.

Сумісне лікування з іншими лікарськими засобами, що містять деносумаб

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

Гіперкальціємія в пацієнтів дитячого віку

Препарат Проліа® не можна призначати пацієнтам дитячого віку (до 18 років). Повідомлялося про тяжкі випадки гіперкальціємії. Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів виникали такі ускладнення, як гостра ниркова недостатність.

Застереження щодо допоміжних речовин

Цей лікарський засіб містить 47 мг сорбіту в кожному мл розчину.

Необхідно враховувати адитивну дію одночасно застосовуваних препаратів, що містять сорбіт (або фруктозу), і прийом сорбіту (або фруктози), який отримують з їжею.

Препарат містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на 60 мг, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Існують обмежені дані щодо застосування деносумабу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах вказують на наявність репродуктивної токсичності (див. розділ «Дані доклінічних досліджень»).

Препарат Проліа® не рекомендований до застосовування вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. Жінкам слід рекомендувати уникати вагітності під час лікування препаратом Проліа® і протягом щонайменше 5 місяців після цього. Будь-які ефекти препарату Проліа®, ймовірно, будуть сильнішими в другому і третьому триместрах вагітності, оскільки моноклональні антитіла транспортуються через плаценту лінійним чином з розвитком вагітності, причому найбільша кількість переноситься протягом третього триместру.

Годування груддю

Невідомо, чи екскретується деносумаб у грудне молоко людини. Дослідження на генетично модифікованих мишах, у яких RANKL відключено через видалення гена (нокаутних мишах) дають змогу припустити, що відсутність RANKL (мішень для деносумабу, див. розділ

«Фармакодинаміка») впливає на дозрівання молочних залоз, що призводить до порушень годування груддю після пологів (див. розділ «Дані доклінічних досліджень»). Рішення про відмову від грудного вигодовування або від лікування препаратом Проліа® слід приймати, зважуючи переваги грудного вигодовування для немовляти та лікування препаратом Проліа® для матері.

Фертильність

Даних про вплив деносумабу на фертильність людини немає. Дослідження на тваринах не вказують на наявність прямих або непрямих негативних ефектів на фертильність (див. розділ

«Дані доклінічних досліджень»).

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

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

Спосіб застосування та дози.

Дозування

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

Пацієнти як доповнення до лікування повинні отримувати препарати та харчові добавки, що містять кальцій та вітамін D (див. розділ «Особливості застосування»).

Оптимальна загальна тривалість лікування остеопорозу шляхом застосування препаратів антирезорбтивної дії (включаючи як деносумаб, так і біфосфонати) не була визначена.

Необхідно періодично переглядати питання щодо потреби у безперервному лікуванні, враховуючи користь і потенційний ризик від застосування деносумабу для кожного окремого пацієнта, особливо через 5 або більше років лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти літнього віку (віком ≥ 65 років)

Змінювати дозу препарату для лікування пацієнтів літнього віку не потрібно.

Ниркова недостатність

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

Немає даних щодо пацієнтів із тривалою системною терапією глюкокортикоїдами і тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ < 30 мл/хв)).

Печінкова недостатність

Безпека та ефективність деносумабу для лікування пацієнтів з печінковою недостатністю не вивчалися (див. розділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування

Для підшкірного введення.

Препарат повинні застосовувати пацієнти, які пройшли інструктаж з техніки ін’єкційного введення.

Особливі запобіжні заходи при поводженні з препаратом і його утилізації:

· Перед застосуванням розчин Проліа® необхідно оглянути на наявність твердих часточок або зміни кольору. Розчин не можна використовувати, якщо він містить часточки чи помутнів або змінив свій колір.

· Не струшувати.

· Для запобігання дискомфорту у місці ін’єкції необхідно дати попередньо заповненому шприцу нагрітися до кімнатної температури (до 25 °С) перед ін’єкцією та вводити препарат повільно.

· Потрібно ввести весь вміст попередньо заповненого шприца.

Будь-яку кількість лікарського засобу, що залишилася у попередньо заповненому шприці після ін’єкції, слід знищити згідно з діючими вимогами.

Вказівки для пацієнта щодо використання попередньо заповненого шприца з голкою, закритою ковпачком, із захисним пристроєм від випадкового уколу голкою

Схема пристрою	
До застосування	Після застосування
Поршень	Використаний
	поршень
	Етикетка шприца
	Використане тіло
	шприца
Місця для пальців	
Етикетка шприца Тіло шприца	Використана голка
Захисний пристрій	
	Використаний
	пристрій
Запобіжна пружина	
Надітий сірий	
ковпачок	Знятий сірий
	ковпачок

Важливо!
Перед застосуванням Проліа® попередньо заповненого шприца з голкою, закритою ковпачком, із захисним пристроєм проти випадкового уколу голкою, прочитайте цю важливу інформацію:

- Не намагайтесь виконувати ін’єкції самостійно до отримання інструкцій від Вашого лікаря чи медичного працівника.
- Препарат Проліа® вводять шляхом ін’єкції у тканину, що розташована зразу під шкірою (підшкірна ін’єкція).
- **Не** знімайте сірий ковпачок з попередньо заповненого шприца поки Ви не будете готові до ін’єкції.
- **Не** використовуйте попередньо заповнений шприц, якщо перед тим він впав на тверду поверхню. Застосовуйте новий попередньо заповнений шприц та зверніться до свого лікаря або медичного працівника.
- **Не** активуйте попередньо заповнений шприц, якщо Ви не збираєтесь виконувати ін’єкцію.
- **Не** знімайте прозорий захисний пристрій від випадкового уколу голкою з попередньо заповненого шприца.

У разі виникнення питань зверніться до свого лікаря або медичного працівника.

Крок 1: **Підготовка**	
A	Витягніть контейнер з попередньо заповненим шприцом з упаковки та підготуйте необхідні для ін’єкції приладдя: спиртові серветки, ватний тампон або марлеву серветку, пластир та контейнер для утилізації гострих предметів (не входять в комплект).

Для комфортної ін’єкції витримайте попередньо заповнений шприц при кімнатній температурі протягом 30 хвилин перед ін’єкцією. Ретельно вимийте руки з милом. Покладіть шприц та необхідні приладдя на чисту, добре освітлену робочу поверхню.	
	Не намагайтеся зігріти шприц за допомогою джерела тепла, наприклад гарячою водою або у мікрохвильовій печі.
	Не залишайте попередньо заповнений шприц під прямими сонячними променями.
	Не струшуйте попередньо заповнений шприц.
·	**Зберігайте попередньо заповнений шприц у недоступному та непомітному для дітей місці.**

B	Відкрийте контейнер шприца, видаливши покриття. Видаліть попередньо заповнений шприц з контейнера.
	Тримати тут
Для безпечного застосування:	
	Не торкайтеся поршня.
	Не торкайтеся сірого ковпачка для голки.

C	Проведіть огляд лікарського засобу та попередньо заповненого шприца.
Лікарський засіб	
	Не використовуйте попередньо заповнений шприц, якщо:
· Лікарський засіб непрозорий або має тверді часточки, розчин має бути прозорим, безбарвним або жовтуватого кольору. · Будь-яка частина шприца має тріщини або зламана. · Сірий ковпачок для голки відсутній або голка ним не повністю прикрита. · Сплинув останній день місяця, який вказано на етикетці як кінцевий термін використання.	
У всіх зазначених випадках зверніться до свого лікаря або медичного працівника.	

Крок 2: **Приготування**

A Ретельно вимийте руки. Підготуйте та очистіть місце ін’єкції.

Зовнішня поверхня плеча
Живіт

Верхня частина стегна

Можна використовувати:

· Верхню частину стегна.
· Живіт, окрім 5-сантиметрової зони (2 дюйми) довкола пупка.
· Зовнішню поверхню плеча (тільки якщо хтось робить Вам ін’єкцію).

Обробіть місце ін’єкції за допомогою спиртової серветки. Дочекайтесь, щоб шкіра стала сухою.

Не торкайтеся місця ін’єкції до її проведення.

Не виконуйте ін’єкції у місця, де шкіра тонка, незвичайного кольору, напружена або порушена її цілісність. Уникайте ін'єкції в місця шрамів і розтяжок.

B	Обережно зніміть сірий ковпачок з голки у напрямку, протилежному від вашого тіла.

C	Затисніть місце ін'єкції, щоб створити міцну поверхню.
	Важливо тримати шкіру затиснутою при введенні.

Крок 3: **Введення**	
A	Тримаючи шкіру затиснутою, ВВЕДІТЬ голку у шкіру.
	Не торкайтеся обробленої ділянки шкіри.

B	Повільно та постійно ТИСНІТЬ на поршень, просуваючи його, доки не відчуєте або не почуєте звук «тріску». Дотисніть поршень донизу до появи «тріску».

«ТРІСК»

Важливо натискати на поршень до кінця до появи «тріску» задля введення повної дози.

C	ВІДПУСТІТЬ великий палець. Потім ПІДНІМІТЬ шприц над шкірою.
Після того, як Ви відпустили поршень, захисний пристрій від випадкового уколу голкою накриє голку.	
	Не надягайте назад сірий ковпачок на використаний шприц.

Крок 4: **Завершення**	
A	Викиньте використаний шприц та інші матеріали у контейнер для утилізації гострих відходів.
Ліки мають бути утилізовані відповідно до місцевих вимог. Дізнайтесь у Вашого лікаря, як потрібно належним чином утилізувати шприц. Ці заходи допоможуть зберегти навколишнє середовище. Зберігайте шприц та контейнер для гострих відходів у недоступному та непомітному для дітей місці.	
Не використовуйте повторно використаний шприц.	
Не піддавайте попередньо заповнені шприци переробці та не викидайте їх у побутові відходи.	

B	Проведіть огляд місця ін’єкції.
Якщо виступає кров, притисніть ватний або марлевий тампон до місця ін’єкції. **Не** тріть місце ін'єкції. Накладіть пластир, якщо це необхідно.	

Діти

Препарат Проліа® не можна призначати дітям (віком до 18 років) через ризик розвитку тяжкої гіперкальціємії, можливе інгібування росту кісток та затримка прорізування зубів (див. розділи «Дані доклінічних досліджень» і «Особливості застосування»). Актуальні дані щодо дітей віком від 2 до 17 років наведено в розділах «Фармакологічні властивості» і

«Фармакокінетика».

Передозування.

В ході клінічних досліджень не було отримано даних стосовно передозування препарату. У клінічних дослідженнях деносумаб застосовували при дозах до 180 мг кожні 4 тижні (кумулятивна доза – до 1080 мг за 6 місяців) і не спостерігалося інших, окрім уже наведених, побічних ефектів.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Найбільш поширені побічні ефекти при застосуванні деносумабу (які спостерігались в більш ніж одного пацієнта з десяти) є скелетно-м'язовий біль і біль в кінцівках. Нечасті випадки целюліту; рідкісні випадки гіпокальціємії, гіперчутливості, остеонекрозу щелепи й атипових переломів стегнової кістки (див. розділи «Особливості застосування» і «Побічні реакції»: Опис окремих побічних реакцій) спостерігалися у пацієнтів, які приймають деносумаб.

Табличний список побічних реакцій

В таблиці 3 описані побічні реакції, щодо яких були повідомлення в ході клінічних випробувань фази II і III при застосуванні у хворих з остеопорозом і раком молочної залози або раком простати, які отримують гормональну терапію і/або спонтанні повідомлення.

Побічні реакції класифіковані у такі групи відповідно до частоти їх виникнення (див. таблицю 3): дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 та < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 та < 1/100), рідко (≥ 1/10000 та < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000) та частота невідома (не можна оцінити за наявними даними). У межах кожної групи побічні реакції вказані за частотою та системою та представлені в порядку зменшення частоти виникнення.

Таблиця 3. Побічні реакції у пацієнтів з остеопорозом і раком молочної залози або раком простати, які отримують гормоносупресивну терапію

Клас системи органів за MedDRA	**Категорія частоти**	**Побічний ефект**
Інфекційні та паразитарні захворювання	Часто	Інфекції сечовидільної системи
	Часто	Інфекції верхніх дихальних шляхів
	Нечасто	Дивертикуліт[1]
	Нечасто	Целюліт[1]
	Нечасто	Інфекції вуха

Розлади з боку імунної системи	Рідко	Медикаментозна гіперчутливість[1]
	Рідко	Анафілактична реакція[1]
Метаболічні та аліментарні розлади	Рідко	Гіпокальціємія[1]
Розлади з боку нервової системи	Часто	Ішіас
Розлади з боку шлунково- кишкового тракту	Часто	Запор
	Часто	Дискомфорт у животі
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Часто	Висипання
	Часто	Екзема
	Часто	Алопеція
	Нечасто	Лишаєподібні висипання, викликані лікарським засобом[1]
	Дуже рідко	Алергічний васкуліт

Клас системи органів за MedDRA	**Категорія частоти**	**Побічний ефект**
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Дуже часто	Біль у кінцівках
	Дуже часто	Біль у м’язах та кістках[1]
	Рідко	Остеонекроз щелепи[1]
	Рідко	Атипові переломи стегна[1]
	Частота невідома	Остеонекроз зовнішнього слухового каналу[2]

[1] Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

[2] Див. розділ «Особливості застосування».

В узагальненому аналізі даних усіх плацебо-контрольованих досліджень II і III фази повідомлялося про захворюваність грипом, яка становила 1,2% для деносумабу і 0,7% для плацебо. Однак, цей дисбаланс був встановлений в узагальненому аналізі даних і не виявлений при стратифікованому аналізі.

Опис окремих побічних реакцій

Гіпокальціємія

У двох плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях III фази у жінок в постменопаузі з остеопорозом, приблизно 0,05% (2 з 4050) мали зниження сироваткових рівнів кальцію (менше 1,88 ммоль/л) після введення препарату Проліа®. Зниження сироваткових рівнів кальцію (менше 1,88 ммоль/л) не повідомлялось ні в двох плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях фази III у пацієнтів, які отримують гормональну терапію, ні в плацебо-контрольованому клінічному дослідженні фази III у чоловіків з остеопорозом.

За даними постмаркетингового спостереження, повідомляли про рідкісні випадки тяжкої

симптоматичної гіпокальціємії, що призводила до госпіталізації, загрозливих для життя подій та летальних випадків, переважно у пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення гіпокальціємії, які приймали деносумаб, та переважно у перші тижні після початку терапії.

Випадки клінічних проявів тяжкої симптоматичної гіпокальціємії включали пролонгацію інтервалу QT, тетанію, судоми і зміни психічного стану (див. розділ «Особливості застосування»). Симптоми гіпокальціємії, які було виявлено у ході клінічних досліджень із застосуванням деносумабу, включали парестезії або жорсткість м'язів, посмикування, спазми і м'язові судоми.

Шкірні інфекції

У плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях фази III загальна частота інфекцій шкіри була подібною у групі плацебо і групі, де приймали деносумаб: у жінок в постменопаузі з остеопорозом (плацебо [1,2%, 50 з 4041] в порівнянні з препаратом Проліа® [1,5%, 59 з 4050]);

у чоловіків з остеопорозом (плацебо [0,8%, 1 з 120] в порівнянні з препаратом Проліа® [0%, 0 з 120]); у пацієнтів з раком грудної залози або простати, які отримують гормональну терапію (плацебо [1,7%, 14 з 845] в порівнянні з препаратом Проліа® [1,4%, 12 з 860]). Шкірні інфекції, що призвели до госпіталізації становили 0,1% (3 з 4041) серед жінок в постменопаузі з остеопорозом, які отримували плацебо в порівнянні з 0,4% (16 з 4050) серед жінок, які приймали препарат Проліа®. У більшості випадків це був целюліт. Інфекції шкіри, які повідомлялись як серйозні побічні реакції, були подібними у групі плацебо (0,6%, 5 з 845) та групі, в якій приймали Проліа® (0,6%, 5 з 860) в дослідженнях раку грудної залози і простати.
Остеонекроз щелепи

Випадки виникнення ОНЩ повідомлялися рідко, у 16 хворих, в клінічних випробуваннях при остеопорозі та при раку грудної залози або раку простати у пацієнтів, які отримували гормональну терапію з загальною кількістю 23148 пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»). 13 із цих випадків сталися у жінок в постменопаузі з остеопорозом під час клінічного випробування фази III з продовженням подальшого лікування деносумабом до 10 років. Частота випадків виникнення остеонекрозу щелепи становила 0,04% через 3 роки, 0,06% через 5 років та 0,44% через 10 років лікування деносумабом. Ризик виникнення остеонекрозу щелепи зростав зі збільшенням періоду лікування деносумабом.

Ризик ОНЩ також було оцінено в ретроспективному когортному дослідженні серед 76192 жінок у постменопаузальному періоді, які вперше почали лікування препаратом Проліа®. Частота виникнення ОНЩ становила 0,32% (95% довірчий інтервал [ДІ]: 0,26, 0,39) серед пацієнтів, які застосовували деносумаб до 3 років, і 0,51% (95% ДІ: 0,39, 0,65) серед пацієнтів, які застосовували деносумаб до 5 років спостереження.

Атипові переломи стегна

У пацієнтів, яким застосовували деносумаб згідно програми клінічних випробувань лікування остеопорозу, рідко повідомлялося про атипові переломи стегна (див. розділ «Особливості застосування»).

Дивертикуліт

В фазі III одного плацебо-контрольованого клінічного дослідження пацієнтів з раком простати,

які отримували андроген-деприваційну терапію (ADT), спостерігали дисбаланс у побічних реакціях відносно дивертикуліту (1,2% – у групі деносумабу, 0% – у групі плацебо). Захворюваність дивертикулітом була порівнянна між групами лікування у жінок в постменопаузальному періоді або чоловіків з остеопорозом і у жінок з лікуванням неметастатичного раку молочної залози інгібітором ароматази.

Медикаментозна гіперчутливість

При постмаркетингових спостереженнях у пацієнтів, що отримували лікування препаратом Проліа®, спостерігалися рідкісні явища медикаментозної гіперчутливості, включаючи висипання, кропив'янку, набряк обличчя, еритему і анафілактичні реакції.

М'язово-скелетний біль

При постмаркетингових спостереженнях у хворих, які отримували препарат Проліа®, повідомляли щодо м'язово-скелетного болю, включаючи тяжкі випадки. У клінічних випробуваннях м'язово-скелетний біль спостерігали дуже часто в обох групах дослідження: лікування деносумабом та плацебо. Нечасто повідомляли щодо м'язово-скелетного болю, що призводив до припинення лікування у клінічному дослідженні.

Лишаєподібні висипання, викликані лікарським засобом.

Лишаєподібні висипання, викликані лікарським засобом (наприклад, реакції, подібні до плескатого лишаю), відмічались у пацієнтів у постмаркетинговий період.

Інші спеціальні групи пацієнтів

Дитяча популяція

Препарат Проліа® не можна призначати пацієнтам дитячого віку (до 18 років). Повідомлялося про тяжкі випадки гіперкальціємії (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Під час клінічних досліджень у деяких пацієнтів виникали такі ускладнення, як гостра ниркова недостатність.

Ниркова недостатність

У клінічних дослідженнях пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну

< 30 мл/хв) або пацієнти, які отримують діаліз, піддаються більшому ризику гіпокальціємії за відсутності добавок кальцію. Адекватне споживання кальцію і вітаміну D має важливе значення у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю або пацієнтів, які отримують діаліз (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Фахівців в галузі охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °С в оригінальній упаковці. Після вилучення з холодильника зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці. Не

заморожувати. Не струшувати. Термін придатності після вилучення з холодильника – 30 днів. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Через відсутність досліджень сумісності, цей лікарський засіб не слід змішувати з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 1 мл розчину в скляному попередньо наповненому шприці з голкою, закритою ковпачком, із захисним пристроєм від випадкового уколу голкою; по 1 попередньо заповненому шприцу з захисним пристроєм в блістері; по 1 блістеру в картонній коробці;

по 1 мл розчину в скляному попередньо заповненому шприці з голкою, закритою ковпачком; по 1 попередньо заповненому шприцу в блістері або без блістера, поміщеному в картонну коробку.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Амджен Європа Б.В., Нідерланди/Amgen Europe B.V., The Netherlands.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Мінервум 7061, 4817 ZK, Бреда, Нідерланди/Minervum 7061, 4817 ZK, Breda, The Netherlands.
Дата останнього перегляду.