Пролиа



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Деносумаб

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр[МНН] Википедия[МНН] Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Раствор для п/к введения прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от видимых включений.

	1 шприц	**1 мл**
денозумаб	60 мг	60 мг

Вспомогательные вещества: сорбитол (E420) 47 мг, уксусная кислота ледяная 1 мг, натрия гидроксид до pH 5.0 - 5.5, полисорбат 20 0.1 мг, вода д/и до 1 мл.

1 мл - шприцы одноразовые (1) предварительно заполненные - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа B (RANKL) и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL - активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

Фармакодинамические эффекты

Назначение деносумаба в дозе 60 мг приводило к быстрому уменьшению сывороточных концентраций маркера

резорбции костной ткани - 1С-телопептида (СТХ) - приблизительно на 70% в течение 6 ч после п/к введения и приблизительно на 85% в течение последующих 3 дней. Уменьшение концентрации СТХ оставалось стабильным в 6-месячном интервале между дозированием. Скорость снижения концентрации СТХ в сыворотке крови частично уменьшалась при снижении концентрации деносумаба в сыворотке крови, что отражает обратимость влияния деносумаба на ремоделирование кости. Данные эффекты наблюдались на протяжении всего курса лечения. Соответственно физиологической взаимосвязи процессов образования и резорбции при ремоделировании костной ткани наблюдалось уменьшение содержания маркеров образования кости (например, костноспецифической щелочной фосфатазы и сывороточного N-концевого пропептида
коллагена 1 типа) с первого месяца после введения первой дозы деносумаба. Маркеры ремоделирования кости (маркеры образования кости и резорбции кости), как правило, достигали концентраций периода до начала лечения не позднее, чем через 9 месяцев после приема последней дозы препарата. После возобновления лечения деносумабом степень
снижения концентраций СТХ была сходна со степенью снижения концентрации СТХ в начале курса лечения деносумабом.

Было показано, что перевод с лечения алендроновой кислотой (средняя продолжительность применения - 3 года) на деносумаб приводит к дополнительному снижению концентрации СТХ в сыворотке по сравнению с группой женщин в постменопаузе с низкой костной массой, продолжавших лечение алендроновой кислотой. В то же время изменения содержания кальция в сыворотке были одинаковыми в обеих группах.

В экспериментальных исследованиях ингибирование RANK/RANKL одновременно со связыванием остеопротегерина с Fc-фрагментом (OPG-Fc), приводило к замедлению роста кости и нарушению прорезывания зубов. Поэтому, лечение деносумабом может тормозить рост костей с открытыми зонами роста у детей и приводить к нарушениям прорезывания
зубов.

Иммуногенность

Деносумаб - человеческое моноклональное антитело, поэтому, как и для других лекарственных средств белковой природы существует теоретический риск иммуногенности. Более чем 13 000 пациентов были обследованы на предмет образования, связывающих антител с использованием метода чувствительной электрохемилюминесценции в сочетании с иммунологическим анализом. Менее чем у 1% пациентов, принимавших деносумаб в течение 5 лет, определялись антитела (включая существовавшие ранее, транзиторные и растущие). Серопозитивные пациенты были далее обследованы на предмет образования нейтрализующих антител, используя хемилюминисцентный анализ в культуре клеток in vitro, нейтрализующих антител не обнаружено. Не было выявлено изменений фармакокинетического профиля, токсического профиля или клинического ответа, обусловленных образованием антител.

Клиническая эффективность

Лечение остеопороза в постменопаузе

У женщин с постменопаузным остеопорозом Пролиа увеличивает минеральную плотность кости (МПК), уменьшает частоту переломов шейки бедра, вертебральных и невертебральных переломов. Эффективность и безопасность деносумаба в лечении постменопаузного остеопороза была доказана в исследовании, длительностью 3 года. Результаты исследования показывают, что деносумаб существенно, в сравнении с плацебо снижает риск возникновения вертебральных и невертебральных переломов, переломов шейки бедра у женщин с остеопорозом в постменопаузе. В исследование было включено 7808 женщин, из которых у 23% отмечались часто встречающиеся переломы позвонков. Все три конечные точки эффективности в отношений переломов достигали статистически значимых значений, оцениваемых по предварительно заданной последовательной схеме тестирования.

Снижение риска возникновения новых вертебральных переломов при применении деносумаба в течение более чем 3 лет оставалось стабильным и значимым. Риск снижался независимо от 10-летней вероятности возникновения крупных остеопоротических переломов. На снижение риска также не влияли наличие часто встречающихся переломов позвонков в анамнезе, невертебральные переломы, возраст, пациентов, МПК, уровень ремоделирования кости и предшествующая терапия по поводу остеопороза.

У женщин старше 75 лет в постменопаузе деносумаб уменьшал частоту возникновения новых вертебральных переломов, и, по данным post hoc анализа, уменьшал частоту переломов шейки бедра.

Уменьшение частоты возникновения невертебральных переломов наблюдалось независимо от 10-летней вероятности возникновения крупных остеопоротических переломов.

Деносумаб существенно, по сравнению с плацебо, увеличивал МПК во всех анатомических областях. МПК определяли через 1 год, 2 и 3 года после начала терапии. Сходное влияние на МПК отмечено в поясничном отделе позвоночника независимо от возраста, расовой принадлежности, индекса массы тела (ИМТ), МПК и ремоделирования кости.

Гистологические исследования подтвердили нормальную архитектонику кости и, как и ожидалось, снижение костного ремоделирования по сравнению с плацебо. Не отмечено патологических изменений, включая фиброз, остеомаляцию и нарушение архитектоники костной ткани.

Клиническая эффективность при лечении потери костной массы, вызванной гормондепривационной терапией или терапией ингибиторами ароматазы

Лечение потери костной массы, вызванной депривацией андрогенов

Эффективность и безопасность деносумаба при лечении потери костной массы, ассоциированной со снижением концентрации андрогенов, были доказаны в 3-х летнем исследовании включавшем 1 468 пациентов с неметастатическим раком предстательной железы.

Существенное увеличение МПК определяли в поясничном отделе позвоночника, всей бедренной кости, шейке бедренной кости, вертеле бедренной кости спустя 1 месяц после приема первой дозы. Увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника не зависело от возраста, расовой принадлежности, географического региона, ИМТ, начальных значений
МПК, ремоделирования кости; продолжительности проведения гормон-депривационной терапии и наличия вертебрального перелома в анамнезе.

Деносумаб значительно уменьшал риск возникновения новых вертебральных переломов на протяжении 3 лет применения. Уменьшение риска наблюдалось через 1 год и через 2 года после начала терапии. Деносумаб также снижал риск возникновения более чем одного остеопоротического перелома любой локализации.

Лечение потери костной массы, у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной желеы

Эффективность и безопасность деносумаба в лечении потери костной массы, вызванной адъювантной терапией ингибитором ароматазы, оценивалась в 2-летнем исследовании, включавшем 252 пациентки с неметастатическим раком молочной железы. Деносумаб значительно увеличивал МПК во всех анатомических областях, по сравнению с плацебо, в течение 2 лет. Увеличение МПК наблюдалось в поясничном отделе позвоночника спустя месяц после приема первой дозы. Положительное влияние на МПК в люмбальном отделе позвоночника отмечали вне зависимости от возраста, родолжительности терапии ингибитором ароматазы, ИМТ, предшествующей химиотерапии, предшествующего использования селективного модулятора рецепторов эстрогена (СМРЭ) и времени, прошедшего от начала менопаузы.

Фармакокинетика

При п/к введении деносумаб характеризуется нелинейной фармакокинетикой, дозозависимой в широком диапазоне доз, и дозозависимым увеличением экспозиции для дозы в 60 мг (или 1 мг/кг) и выше.

Всасывание

После п/к введения деносумаба в дозе 60 мг биодоступность составила 61% и C_{max} деносумаба - 6 мкг/мл (диапазон 1-17 мкг/мл), данные параметры наблюдались через 10 дней (диапазон 2-28 дней). После достижения C_{max} содержание препарата в сыворотке крови снижалось с $T_{1/2}$ 26 дней (диапазон 6-52 дня) и далее в течение 3 месяцев (диапазон 1.5-4.5 месяцев). У 53% пациентов деносумаб не обнаруживался в сыворотке крови после 6 месяцев от последнего введения
препарата.

Распределение

Не наблюдалось изменений фармакокинетических параметров деносумаба, а также кумуляции за все время приема многократных доз препарата по 60 мг каждые 6 месяцев

Метаболизм

Деносумаб состоит из аминокислот и углеводов, как обычный иммуноглобулин. На основании данных доклинических исследований, ожидается, что метаболизм деносумаба будет происходить по пути клиренса иммуноглобулинов, результатом которого будет распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

Выведение

На основании доклинических данных, выведение деносумаба будет происходить по пути выведения всех иммуноглобулинов, результатом которого будет распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

Отдельные группы пациентов

Возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику деносумаба по данным фармакокинетического анализа в популяции пациентов от 28 лет до 87 лет.

Фармакокинетика у детей не изучалась.

Фармакокинетика деносумаба не зависит от расовой принадлежности.

В исследовании на 55 пациентах с различной степенью почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику деносумаба; поэтому не требуется коррекции режима дозирования деносумаба при хронической почечной недостаточности.

Исследований влияния недостаточности функции печени на фармакокинетику деносумаба не проводилось.

Показания к применению:

— лечение постменопаузного остеопороза;

— лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию.

Относится к болезням:

- Остеопороз
- Рак

Противопоказания:

— гипокальциемия;

— повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Способ применения и дозы:

Введение

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения - см. рекомендации по введению препарата, приведенные в конце настоящей инструкци.

Рекомендуемая доза препарата Пролиа - одна п/к инъекция 60 мг каждые 6 месяцев. В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Дети

Препарат Пролиа не рекомендован к применению в педиатрии, так как эффективность и безопасность данного препарата не изучались в этой возрастной группе.

Пациенты пожилого возраста

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе, не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Почечная недостаточность

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной группе пациентов, не требуется коррекции режима дозирования препарата.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует большой риск развития гипокальциемии. Таким пациентам необходимо дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Печеночная недостаточность

Эффективность и безопасность не изучались.

Инструкция по использованию

Следует оценить раствор перед введением на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя использовать при помутнении или изменении цвета. Не встряхивать.

Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует согреть раствор до комнатной температуры (до 25°C) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца. Шприц с остатками препарата выбросить.

Любые количества неиспользованного препарата или неиспользованные материалы должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями

Побочное действие:

Данные, подученные при контролируемом применении в клинических исследованиях.

Нежелательные реакции приводятся по классам систем органов в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA).

Частота возникновения нежелательных явлений классифицировалась следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), иногда (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные случаи.

В каждой группе систем органов и частоты сообщений нежелательные реакции приводятся по убыванию степени серьезности.

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	воспаление подкожной клетчатки
Со стороны метаболизма и электролитного обмена	Очень редко	гипокальциемия
Со стороны органа зрения	Часто	катаракта у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Нечасто	экзема, включая дерматиты, аллергические дерматиты, атопический дерматит, контактный дерматит
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто Редко	Боль в конечностях Остеонекроз челюсти

Передозировка:

В клинических исследованиях не отмечено случаев передозировки препарата.

В клинических исследованиях вводили дозы деносумаба до 180 > мг каждые 4 недели (кумулятивная доза до 1080 мг в 6 месяцев).

Применение при беременности и кормлении грудью:

Нет каких-либо данных по применению препарата во время беременности Пролиа не рекомендуется для применения у беременных женщин.

В токсикологических исследованиях на низших приматах было показано, что в дозах, 100-кратно превышающих рекомендуемые для клинического применения, деносумаб не оказывал влияния на фертильность или развитие плода.

Эксперименты на мышах с выключенным геном показали, что отсутствие RANKL может приводить к нарушению развития лимфатических узлов у плода, а в постнатальном периоде может быть причиной нарушения прорезывания зубов, и роста костей; также возможно влияние на созревание молочной железы, что может приводить к ослаблению лактации.

Неизвестно, выводится ли деносумаб в грудное молоко. Поскольку известно, что потенциально деносумаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

Особые указания и меры предосторожности:

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролиа.

Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется контроль концентрации кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии.

У пациентов, получающих препарат Пролиа, могут развиться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. О таких реакциях чаще сообщалось для группы деносумаба (0.4%) чем группы плацебо (0.1%). При этом общая частота возникновения.кожных инфекций сравнима в группах деносумаба и плацебо. Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

У пациентов с распространенным раком, получавших 120 мг деносумаба каждые 4 недели сообщалось о развитии случаев остеонекроза челюсти. Имеются отдельные сообщения о развитии остеонекроза челюсти на дозе 60 мг каждые 6 месяцев.

Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса).

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Исследований влияния на способность к вождению автотранспортных средств и управлению механизмами не проводилось.

При нарушениях функции почек

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной группе пациентов, не требуется коррекции режима дозирования препарата.

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует большой риск развития гипокальциемии. Таким пациентам необходимо дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

При нарушениях функции печени

Эффективность и безопасность не изучались.

Применение в пожилом возрасте

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе, не требуется коррекции режима дозирования препарата.

Применение в детском возрасте

Препарат Пролиа не рекомендован к применению в педиатрии, так как эффективность и безопасность данного препарата не изучались в этой возрастной группе.

Условия хранения:

Хранить при температуре 2-8°C. Не замораживать. Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.
Не встряхивать. Хранить в недоступном для детей месте!

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

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Prolia