

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «08» февраля 2017 г.
№ N006612

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
ИКСГЕВА®**

Торговое название
ИКСГЕВА®

Международное непатентованное название
Денозумаб

Лекарственная форма
Раствор для подкожного введения, 70 мг/мл

Состав
1 флакон содержит
активное вещество - денозумаб 120 мг,
вспомогательные вещества: кислота уксусная ледяная, натрия гидроксид, сорбитол (E420), вода для инъекций.

Описание
Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от включений, может содержать следы частиц от полу-прозрачного до белого цвета

Фармакотерапевтическая группа
Препараты для лечения заболеваний костей. Другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Денозумаб.
Код АТХ M05BX04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

При подкожном введении денозумаб характеризуется нелинейной фармакокинетикой, дозо-зависимой в широком диапазоне доз и дозо-зависимым увеличением экспозиции.

Всасывание

После подкожного введения денозумаба его биодоступность составляет

62 %. При подкожном введении денозумаба в дозе 120 мг каждые 4 недели наблюдается увеличение его концентрации в 2.8 раз в сыворотке крови, которая становится на плато к шестому месяцу приема денозумаба. Средняя концентрация денозумаба в сыворотке 20.5 мкг/мл (\pm 13.5) достигается к 6 месяцу приема препарата. При подкожном введении денозумаба в дозе 120 мг каждые 4 недели с введением дополнительной дозы 120 мг на 8 и 15 день первого месяца лечения, средние концентрации денозумаба на 8, 15 и 30 дни от начала лечения составляли 19 (\pm 24.1), 31.6 (\pm 27.3) и 36.6 (\pm 20.6) мкг/мл, соответственно.

После отмены препарата его концентрация в сыворотке крови снижается с периодом полураспада 28 дней (диапазон 14 - 55 дней).

Распределение

Не наблюдается изменений фармакокинетических параметров денозумаба за всё время приема многократных доз препарата.

Метаболизм

Денозумаб состоит из аминокислот и углеводов, как обычный иммуноглобулин. Маловероятно, что денозумаб выделяется посредством печеночного метаболизма. Метаболизм и выделение денозумаба происходит по пути клиренса иммуноглобулинов, результатом которого является распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

Выведение

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

Фармакокинетика денозумаба не зависит от типа солидной опухоли.

Была выявлена корреляция между избыточной массой тела и концентрацией лекарственного средства, однако, данная корреляция не считается клинически важной, поскольку фармакодинамические эффекты, прослеживаемые по маркерам ремоделирования кости, были неизменными в широком диапазоне массы тела.

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (возраст 65 лет или старше)

По данным фармакокинетического анализа возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику денозумаба в популяции пациентов от 18 до 87 лет. Исследования пациентов с прогрессирующей малигнизацией с вовлечением костной ткани показали сходный профиль эффективности и безопасности у пациентов старше 65 лет и более молодых пациентов.

Дети и подростки (до 18 лет)

Фармакокинетика у детей не изучалась за исключением подростков с сформировавшимся скелетом в возрасте 12-17 лет и с массой тела \geq 45 кг с целью лечения гигантоклеточной опухоли костей.

Расовая принадлежность

Фармакокинетика денозумаба не зависит от расовой принадлежности.

Пациенты с почечной недостаточностью

В исследовании на 55 пациентах с различной степенью почечной дисфункции, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не

оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику денозумаба; поэтому не требуется коррекции режима дозирования и мониторинг пациентов, получающих денозумаб, при хронической почечной недостаточности.

Хроническая печеночная недостаточность

Исследований влияния недостаточности функции печени на фармакокинетику денозумаба не проводилось. В целом, моноклональные антитела не выводятся посредством печеночного метаболизма, таким образом, печеночная патология не оказывает влияния на фармакокинетику денозумаба.

Фармакодинамика

Механизм действия

ИКСГЕВА® представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG₂), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) и тем самым препятствует активации единственного рецептора RANKL - активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. RANKL представляет собой трансмембранный (растворимый) протеин, который необходим для формирования, функционирования и жизнедеятельности остеокластов, являющихся единственными клетками, вызывающими резорбцию костной ткани. Увеличение активности остеокластов, вызванной RANKL, является ключевым медиатором разрушения костной ткани при метастатической болезни и множественной миеломе. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность существования остеокластов. В результате ИКСГЕВА® уменьшает костную резорбцию и разрушение костной ткани, вызванную онкологическими поражениями. Гигантоклеточная опухоль костей характеризуется наличием стромальных клеток, выделяющих RANKL и остеокласт-подобные гигантские клетки, также выделяющие RANKL. У пациентов с гигантоклеточной опухолью костей денозумаб связывается с RANKL, значительно снижая либо устраняя остеокласт-подобные гигантские клетки. Следовательно, снижается остеолизис и происходит замещение пролиферативной стромы опухоли на непролиферативную, дифференцированную, плотнотканную новую костную ткань.

Фармакодинамические эффекты

Назначение препарата ИКСГЕВА® пациентам с прогрессирующей малигнизацией костной ткани в дозе 120 мг каждые 4 недели или каждые 12 недель приводит к быстрому уменьшению сывороточных концентраций маркера резорбции костной ткани - 1С-телопептида (СТХ) - приблизительно на 80 % в течение первой недели после приема препарата вне зависимости от наличия предшествующей терапии бифосфонатами и исходного уровня концентрации СТХ. Уменьшение концентрации СТХ остается стабильным в 3-месячном интервале между дозированием.

Назначение препарата ИКСГЕВА® пациентам с целью лечения гигантоклеточной опухоли костей в дозе 120 мг каждые 4 недели с дополнительной дозой 120 мг на 8 и 15 день, к 9 неделе приводит к среднему уменьшению сывороточных концентраций маркера резорбции костной ткани (1С-телопептида (СТХ) и N-телопептид/креатинина) приблизительно на 80 %, маркеры ремоделирования кости снижались на постоянной основе со средней медианой 79 - 83 % для показателя СТХ и 56 - 77 % - для N-телопептид/креатинина.

Иммуногенность

Менее чем у 1 % пациентов, принимавших ИКСГЕВА® в течение 3 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.

Показания к применению

- профилактика симптомов, связанных с патологией костной ткани (патологические переломы, облучение костей, компрессия спинного мозга, хирургическое вмешательство на костях), у взрослых пациентов с метастазами солидных опухолей в костную ткань, кроме пациентов с множественной миеломой.
- лечение гигантоклеточной опухоли костей у взрослых и подростков со сформировавшимся скелетом при отсутствии возможности резекции или в случае, где резекция может привести к ухудшению тяжести заболевания

Способ применения и дозы

Препарат используется только для подкожного введения.

Метастазы солидных опухолей в костную ткань

Рекомендуемая доза препарата ИКСГЕВА® – одна подкожная инъекция

120 мг каждые 4 недели в область бедра, плеча или живота.

В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция (как минимум 500 мг) и витамин D₃ (400 МЕ) для лечения или предотвращения развития гипокальциемии при отсутствии симптомов гиперкальциемии.

Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом.

Гигантоклеточная опухоль костей

Рекомендуемая доза препарата ИКСГЕВА® – одна инъекция 120 мг каждые 4 недели с дополнительным введением 120 мг препарата на 8 и 15 день первого месяца терапии.

Препарат вводится в виде подкожной инъекции в область бедра, плеча или живота.

В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамин D₃ для лечения или предотвращения развития гипокальциемии (при отсутствии симптомов гиперкальциемии). Продолжительность курса лечения определяется лечащим врачом.

Применение у отдельных групп пациентов

Дети

Препарат ИКСГЕВА® не рекомендован к применению в педиатрии (детям и подросткам до 18 лет) для профилактики симптомов, связанных с патологией костной ткани с метастазами солидных опухолей в костную ткань, так как эффективность и безопасность данного препарата при данной патологии не изучались в этой возрастной группе.

Препарат ИКСГЕВА® может применяться у подростков (в возрасте от 13 до 18 лет, с весом тела не менее 45 кг) со сформировавшимся скелетом (например, наличие замыкания зоны роста эпифиза плечевой кости) только для лечения гигантоклеточной опухоли костей. Лечение препаратом ИКСГЕВА® может подавлять зоны роста у детей с открытыми зонами роста и может ингибировать прорезывание зубов. В

доклинических исследованиях ингибирование RANKL (точка приложения препарата ИКСГЕВА®) комплексом остеопротегерина с Fc в дозе ≤ 10 мг/кг ассоциировалось с подавлением роста костей и прорезывания зубов. У незрелых приматов, получивших денозумаб в дозе, превышающей дозу человека (120 мг каждые 4 недели) в 5 и 25 раз (10 мг/кг и 50 мг/кг), отмечались изменения в зонах роста, которые согласуются с фармакологической активностью денозумаба. Также в доклинических исследованиях при внутриутробном получении денозумаба, выявлены пороки развития костей, снижение гематопоеза, аномальное положение зубов, недостаток развития новорожденных и отсутствие подмышечных, нижнечелюстных, паховых и мезентеральных лимфатических узлов. Некоторые изменения в костях восстановились после рождения из-за отмены препарата ИКСГЕВА®, однако, в течение последующих 6 месяцев оставалось отсутствие подмышечных и паховых лимфатических узлов.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

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

Почечная недостаточность

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной подгруппе 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 D₃.

Печеночная недостаточность

Эффективность и безопасность не изучались.

Инструкция по использованию

Введение

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в данной инструкции.

Следует оценить раствор перед введением на предмет наличия включений или изменения цвета. ИКСГЕВА® - прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, может содержать следы частиц от полупрозрачного до белого цвета. Раствор нельзя использовать при помутнении, изменении цвета или наличии посторонних включений.

Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует согреть раствор до комнатной температуры (до 25 °C) перед инъекцией, не вынимая препарат из упаковки, что занимает от 15 до 30 минут. Не нагревайте препарат любыми иными способами.

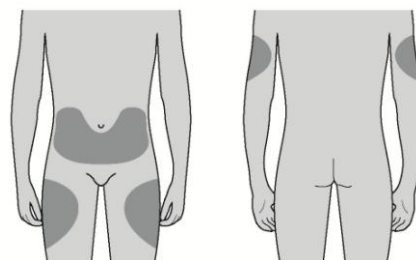
Не встряхивать.

Наберите в шприц все содержимое флакона.

Как правильно выбрать место для инъекции?

Лучше всего делать инъекции в верхнюю часть бедер и живота. Если инъекции Вам делает кто-то другой, можно использовать тыльную поверхность плеча.

Если область, куда Вы собрались делать инъекцию, покраснела или отекла, следует выбрать другое место инъекции.



Использованные материалы должны быть утилизированы в соответствии с местными правилами. Спросите у врача или провизора, как уничтожить препарат, если он больше не требуется. Эти меры помогут защите окружающей среды.

Побочные действия

Очень часто ≥ 1 из 10, часто ≥ 1 из 100 и < 1 из 10, иногда ≥ 1 из 1000 и < 1 из 100, редко ≥ 1 из 10000 и < 1 из 1,000, очень редко < 1 из 10000

Очень часто

- слабость/астения/утомляемость
- тошнота
- одышка
- диарея
- гипофосфатемия
- головная боль
- кашель

Часто

- гипокальциемия
- остеонекроз челюсти
- удаление зубов
- гипергидроз

Редко

- реакции гиперчувствительности
- инфекции кожи и ее придатков (целлюлит)
- гиперкальцемия
- атипичный перелом бедренной кости (отчет о безопасности программы клинических исследований по остеопорозу)

Постмаркетинговые данные

- реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции
- тяжелая симптоматическая гипокальциемия у пациентов с повышенным риском развития гипокальциемии, включая случаи со смертельным исходом
- костно-мышечные боли, включая тяжелые случаи

Противопоказания

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата
- выраженная гипокальциемия
- наследственная непереносимость фруктозы
- беременность и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет при профилактике симптомов, связанных с патологией костной ткани с метастазами солидных опухолей в костную ткань
- детский возраст до 13 лет с открытыми эпифизарными зонами роста и с массой тела менее 45 кг при гигантоклеточной опухоли костей

Лекарственные взаимодействия

Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

ИКСГЕВА® назначалась в комбинации со стандартными препаратами химиотерапии и/или гормональными препаратами, а также после приема пациентами бисфосфонатов. Данные препараты не оказывали влияния на фармакокинетику и фармадинамику препарата ИКСГЕВА®.

Особые указания

Гипокальциемия

До начала лечения препаратом ИКСГЕВА® необходимо предварительно скорректировать гипокальциемию адекватным приемом препаратов кальция и витамина D₃.

Требуется постоянный мониторинг уровня кальция на протяжении терапии ИКСГЕВА®, особенно в первые недели после начала терапии, а также, по мере необходимости, рекомендуется применение кальция, магния и витамина D₃. Мониторинг уровня необходимо осуществлять чаще, если ИКСГЕВА® вводится совместно с другими препаратами, которые также могут снизить уровень кальция.

Несмотря на то, что гипокальциемия чаще наблюдается в течение первых 6 месяцев от момента начала терапии, данная побочная реакция может развиваться в любое время на фоне применения препарата ИКСГЕВА®.

Повышенный риск гипокальциемии отмечается преимущественно у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (пациенты с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин, пациенты с приблизительным уровнем клубочковой фильтрации 15-29 мл/мин/1.73 м² или пациенты, находящиеся на гемодиализе). Рекомендуется мониторинг уровня кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии.

В результате изучения постмаркетинговых данных были выявлены случаи симптоматической гипокальциемии, включая случаи со смертельным исходом (несколько случаев тяжелой гипокальциемии, включая три случая с летальным исходом).

Признаки и симптомы тяжелой гипокальциемии включают нарушение сознания, судороги, припадки и удлинение интервала QT.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ)

У пациентов, получавших препарат ИКСГЕВА®, сообщалось о развитии остеонекроза челюсти, что проявлялось в виде боли в челюсти, медленного заживления ротовой полости или челюсти после стоматологической операции; остеомиелита, остеоита, эрозии кости, разрушении зуба или инфекции пародонта, зубной боли, язв или эрозии десен.

Данная патология развивается в основном у пациентов с высоким риском развития данного заболевания:

- пациенты, подвергавшиеся инвазивным стоматологическим процедурам (удаление зубов, вживление имплантатов, хирургические вмешательства),
- пациенты, несоблюдающие гигиену полости рта, при наличии стоматологических заболеваний, инфекций полости рта или использовании стоматологических медицинских изделий (устройств)
- пациенты с прогрессирующей малигнизацией
- сопутствующая химиотерапия, прием кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза, лучевая терапия области головы и шеи.

Необходимо провести обследование ротовой полости, а также выполнить соответствующие профилактические стоматологические процедуры до начала применения ИКСГЕВА®, а также периодически во время терапии препаратом ИКСГЕВА®.

В связи с вышеперечисленным, пациенты должны по возможности избегать инвазивного стоматологического вмешательства в период терапии препаратом ИКСГЕВА®, обеспечивать надлежащую гигиену полости рта и находиться под наблюдением стоматолога в случае возможного развития остеонекроза. В случае подозрения или развития остеонекроза челюсти, пациент должен немедленно обратиться к врачу для получения адекватной стоматологической помощи или хирургического вмешательства. У таких пациентов любые вмешательства по поводу остеонекроза челюсти могут привести к ухудшению состояния, таким образом, необходимо произвести тщательную оценку пользы и риска перед назначением препарата ИКСГЕВА® у пациентов с наличием существенных факторов риска.

Атипичные переломы бедренной кости

У пациентов, принимающих препарат ИКСГЕВА®, наблюдались атипичные переломы бедренной кости. Атипичные переломы в подвертельных или диафизальных участках бедренной кости имели место при незначительных травмах, либо при отсутствии таковых, а также могли носить двусторонний характер. Для данных переломов характерно наличие специфических рентгенографических признаков. Атипичные переломы бедра также были отмечены у пациентов с определенными сопутствующими заболеваниями (недостаток витамина D, ревматоидный артрит, гипофосфатазия) и при использовании определенных фармацевтических препаратов (бисфосфонаты, глюкокортикоиды, ингибиторы протонного насоса). Развитие данной патологии также возможно при отсутствии сопутствующей антирезорбтивной терапии. При лечении препаратом ИКСГЕВА® необходимо рекомендовать пациентам отмечать и сообщать о новых или необычных болях в области бедра или паховой области. Пациенты с подобными симптомами должны проверяться на наличие неполного бедренного перелома; другая (противоположная) бедренная кость также должна подвергаться осмотру.

Гиперкальцемия после прекращения применения у пациентов с растущим скелетом

Сообщалось о развитии клинически значимой гиперкальцемии в течение периода от нескольких недель до нескольких месяцев после прекращения терапии препаратом ИКСГЕВА® у пациентов с растущим скелетом на момент начала лечения.

Требуется мониторинг симптомов гиперкальцемии и соответствующая коррекционная терапия.

Сорбитол

Препарат содержит 78 мг сорбитола, поэтому не должен применяться у пациентов с наследственной непереносимостью фруктозы.

Фертильность

Степень присутствия денозумаба в семенной жидкости неизвестна. Влияние денозумаба на плод является вероятным при незащищенном половом контакте мужчин, принимающих препарат ИКСГЕВА®, и беременных женщин.

Беременность

На основании данных, полученных на животных, денозумаб может нанести вред плоду при его использовании во время беременности.

Данных по применению препарата во время беременности у людей нет. ИКСГЕВА® не рекомендуется для применения у беременных женщин. Рекомендуется пользоваться надежными методами контрацепции на протяжении всего лечения препаратом ИКСГЕВА®, а также в течение 5 месяцев после введения последней дозы. Пациентам, у которых беременность наступила во время лечения препаратом ИКСГЕВА® или в течение 5 месяцев после получения последней дозы препарата, необходимо проинформировать лечащего врача о факте наступления беременности, после чего лечащий врач должен обратиться в Представительство компании ГлаксоСмитКляйн для регистрации случая беременности. Также женщина должна принять во внимание потенциальное неблагоприятное влияние препарата на плод.

Лактация

Неизвестно, проникает ли денозумаб в грудное молоко. Учитывая тот факт, что многие препараты проникают в грудное молоко, а также потенциальный риск воздействия денозумаба на младенца, необходимо прекратить грудное вскармливание на период лечения или же прекратить терапию на период кормления. При принятии решения необходимо учитывать, насколько важна терапия препаратом ИКСГЕВА® для матери.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

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

Передозировка

В клинических исследованиях вводили дозы денозумаба до 180 мг каждые 4 недели (кумулятивная доза до 1080 мг в 6 месяцев) - не отмечено случаев передозировки препарата.

Форма выпуска и упаковка

Раствор для подкожного введения, 70 мг/мл.

По 120 мг (1.7 мл) препарата помещают во флакон из стекла типа I, укупоренный колпачком из резины бутиловой и обжатым колпачком алюминиевым с защелкивающейся пластиковой крышкой. Маркированный флакон помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

В случае извлечения из холодильника, препарат может храниться при температуре не выше 25 °С в течение 30 дней в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Амджен Мэньюфэкчуринг Лимитед,
Стэйт Роуд 31, Километр 24.6, Янкос 00777- 4060, Пуэрто-Рико

Упаковщик

Амджен Европа Б.В.,
Минервум 7061, Бреда, 4817 ZK, Нидерланды

Владелец регистрационного удостоверения

Амджен Европа Б.В., Минервум 7061, Бреда, 4817 ZK, Нидерланды

Иксгева является зарегистрированной торговой маркой Amgen Inc.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

Алматинская область, Талгарский район, с. Бесагаш, П/К Луч Востока

Номер телефона: +7 727 389 95 45, +7 702 910 59 50

Номер факса: +7 727 389 95 45

Адрес электронной почты: safety@euroservice-east.kz

Утвержденную инструкцию по медицинскому применению также смотрите на сайте www.dari.kz