МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-003715-180221
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Козэнтикс

Регистрационный номер: ЛП-003715

Торговое наименование: Козэнтикс

Международное непатентованное наименование: секукинумаб

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения

Состав

Действующее вещество – секукинумаб 150,00 мг; *вспомогательные вещества* – сахароза, гистидин/гистидина гидрохлорида моногидрат, полисорбат-80.

Описание: белого цвета порошок или аморфная масса. Восстановленный раствор - прозрачный или опалесцирующий, от бесцветного до светло-желтого цвета раствор.

Фармакотерапевтическая группа: ингибиторы интерлейкина.

Код АТХ: L04AC10.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Секукинумаб представляет собой полностью человеческое антитело (иммуноглобулин G1, IgG1), которое селективно связывается и нейтрализует провоспалительный цитокин - интерлейкин-17A (ИЛ-17A). Секукинумаб оказывает направленное действие на ИЛ-17A и ингибирует его взаимодействие с рецептором ИЛ-17, который экспрессируется разными типами клеток, включая кератиноциты и синовиоциты. В результате этого секукинумаб ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов, хемокинов и медиаторов повреждения тканей, снижает вклад ИЛ-17A в аутоиммунные и воспалительные заболевания. Секукинумаб в клинически значимых концентрациях достигает кожи и снижает концентрацию воспалительных маркеров. Прямым следствием лечения секукинумабом является уменьшение выраженности покраснения, уплотнения и шелушения кожи, что наблюдается в очагах поражения при бляшечном псориазе.

ИЛ-17A является естественным цитокином, который участвует в нормально протекающих реакциях воспаления и иммунного ответа. ИЛ-17A играет ключевую роль в патогенезе

бляшечного псориаза, псориатического артрита и аксиального спондилоартрита (анкилозирующего спондилита и нерентгенологического аксиального спондилоартрита). В крови у пациентов с бляшечным псориазом, псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом, а также в клетках пораженных участков кожи у пациентов с бляшечным псориазом обнаружено увеличение концентрации ИЛ-17А, а также увеличение количества лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета, продуцирующих ИЛ-17А. Продукция ИЛ-17А существенно повышена в пораженных участках по сравнению со здоровыми участками кожи у пациентов с бляшечным псориазом. Кроме того, у пациентов с псориатическим артритом в синовиальной жидкости отмечается увеличение количества клеток, продуцирующих ИЛ-17А. У пациентов с аксиальным спондилоартритом значительное увеличение количества клеток, продуцирующих ИЛ-17А, отмечается в субхондральном костном мозге фасеточных суставов. Доказана эффективность ингибирования ИЛ-17А в лечении пациентов с анкилозирующим спондилитом, что подтверждает ключевую роль этого цитокина при аксиальном спондилоартрите.

ИЛ-17А также способствует развитию воспаления тканей, инфильтрации нейтрофилами, деструкции костей и тканей, а также ремоделированию тканей, включая ангиогенез и фиброз. Применение секукинумаба у пациентов с бляшечным псориазом в дозе 300 мг обеспечивает более быстрое (уменьшение среднего индекса PASI на 50% к третьей неделе применения) и выраженное очищение кожных покровов по сравнению с применением в дозе 150 мг с нарастанием эффекта к 16 неделе и сохранением его в течение 52 недель наблюдения. Секукинумаб демонстрирует эффективность как у пациентов, ранее не получавших терапию генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), так и у пациентов с недостаточным ответом на терапию ГИБП ингибиторами ФНОα (фактор некроза опухоли α), при этом несколько более выраженный ответ отмечен у пациентов, ранее не получавших терапию вышеуказанными препаратами. При применении секукинумаба отмечено улучшение симптомов и признаков псориаза различных локализаций (ладонно-подошвенного, кожи головы, ониходистрофии), улучшение качества жизни, связанное с функциональным статусом и состоянием здоровья, а также замедление прогрессирования поражения периферических суставов.

У детей в возрасте от 6 до 18 лет с тяжелым и среднетяжелым бляшечным псориазом, получавших секукинумаб в низкой и высокой дозах, отмечены более высокие показатели PASI 75, IGA 0/1 и PASI 90 на 12 и 52 неделях по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или этанерцепт.

У пациентов с псориатическим артритом на фоне терапии секукинумабом отмечается схожий ответ на лечение вне зависимости от применения его в монотерапии или в комбинации с метотрексатом. При применении секукинумаба к 16 и 24 неделям отмечено улучшение симптомов периферического псориатического артрита (например, уменьшение количества болезненных/припухших суставов, разрешение дактилитов, энтезитов, уменьшение степени выраженности поражения ногтей). Применение секукинумаба в дозе 150 мг к 24 неделе значительно подавляло степень прогрессирования поражения периферических суставов (относительного исходного показателя модифицированного общего счета Шарпа). Рентгенологические признаки подавления прогрессии отмечены как у пациентов, ранее не получавших терапию ингибиторами ФНОα, так и у пациентов с недостаточным ответом на предшествующую терапию указанными препаратами. Схожее подавление структурного поражения отмечалось вне зависимости от комбинированного применения с метотрексатом.

Применение секукинумаба у пациентов с анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом приводило к улучшению подвижности позвоночника и его функции, уменьшению активности заболевания (в том числе снижению концентрации высокочувствительного С-реактивного белка). У пациентов, получавших секукинумаб без предшествующей терапии ингибиторами ФНОα, при магниторезонансной томографии к 16 неделе отмечено уменьшение признаков воспаления крестцово-подвздошных сочленений и позвоночника относительно исходных показателей.

Фармакодинамика

Концентрация общего ИЛ-17А (свободного и связанного с секукинумабом) в сыворотке крови увеличивается в пределах 2-7 дней вследствие замедления клиренса ИЛ-17А, связанного с секукинумабом, свидетельствуя, что секукинумаб селективно связывается со свободным ИЛ-17А, который играет ключевую роль в патогенезе бляшечного псориаза.

В исследовании у пациентов с бляшечным псориазом после одной-двух недель лечения секукинумабом значительно снижались инфильтрация эпидермиса нейтрофилами и количество различных ассоциированных с ними маркеров, которое часто повышено в пораженных участках кожи у данных пациентов.

На фоне терапии секукинумабом у пациентов с псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом (анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом) в течение 1-2 недель отмечалось снижение концентрации С-реактивного белка, являющегося маркером воспаления.

Фармакокинетика

Всасывание

После однократного подкожного (п/к) введения в дозе 150 мг или 300 мг при бляшечном псориазе максимальная концентрация секукинумаба в сыворотке крови составляла соответственно 13,7±4,8 мкг/мл или 27,3±9,5 мкг/мл в интервале между 5 и 6 днем после введения.

После первоначального еженедельного введения во время первого месяца максимальная концентрация достигалась между 31 и 34 днем.

Максимальная концентрация в равновесном состоянии ($C_{max, ss}$) после п/к введения 150 мг или 300 мг составила 27,6 мкг/мл и 55,2 мкг/мл соответственно. Равновесная концентрация достигается после 20 недель при ежемесячном режиме введения.

По сравнению с экспозицией после однократной дозы отмечено двукратное повышение максимальной концентрации и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) после многократного ежемесячного введения в поддерживающей терапии.

Секукинумаб всасывается со средним показателем абсолютной биодоступности 73%.

Распределение

Средний объем распределения в терминальной фазе (Vz) после однократного внутривенного введения варьировал между 7,10 и 8,60 л у пациентов с бляшечным псориазом, что позволяет предположить, что секукинумаб ограниченно распределяется на периферии.

Концентрация секукинумаба в межклеточной жидкости кожи у пациентов с бляшечным псориазом варьировала от 28% до 39% от таковой в сыворотке крови на 1-2 неделе после однократного п/к введения в дозе 300 мг.

Выведение

Средний системный клиренс (CL) у пациентов с бляшечным псориазом составил 0,19 л/сутки. Клиренс был дозо- и время-зависимым, как и предполагалось для терапевтического IgG1 моноклонального антитела, взаимодействующего с растворимой цитокиновой мишенью, такой как ИЛ-17А.

Средний период полувыведения у пациентов с бляшечным псориазом составлял 27 дней. Расчетный период полувыведения у отдельных пациентов с псориазом варьировал от 17 до 41 дня.

Линейность / нелинейность

Фармакокинетические параметры при однократном и многократном введении секукинумаба у пациентов с бляшечным псориазом были определены в нескольких исследованиях с внутривенным введением в дозах от 1×0,3 мг/кг до 3×10 мг/кг и с п/к введением в дозах от

1×25 мг до многократной дозы 300 мг. При всех режимах дозирования экспозиция была пропорциональна дозе.

Фармакокинетические параметры секукинумаба у пациентов с псориатическим артритом, аксиальным спондилоартритом (анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом) и бляшечным псориазом одинаковы.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Пациенты старше 65 лет

Из 7284 пациентов, получавших препарат Козэнтикс в клинических исследованиях, общее количество пациентов в возрасте ≥65 лет составило 504.

По данным популяционного фармакокинетического анализа клиренс у пациентов старше 65 лет и пациентов моложе данной возрастной группы был сходным.

Пациенты с нарушениями функции печени или почек

Нет данных по фармакокинетике секукинумаба у пациентов с нарушениями функции печени или почек.

Педиатрические пациенты

У детей и подростков в возрасте ≥6 и ≤18 лет, получавших препарат в дозе, рассчитанной на основании массы тела, концентрация секукинумаба в сыворотке крови в целом соответствовала аналогичному показателю у взрослых пациентов с псориазом, получавших терапию препаратом в рекомендованных дозах.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени:
  - у взрослых пациентов, которым показана системная терапия;
  - у детей и подростков в возрасте старше 6 лет, которым показана системная терапия.
- Лечение активного псориатического артрита в монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами.
- Лечение аксиального спондилоартрита с или без рентгенологических признаков поражения:
  - лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию;
  - лечение активного нерентгенологического аксиального спондилоартрита у

взрослых пациентов с объективными признаками воспаления.

Противопоказания

- Тяжелые реакции гиперчувствительности к секукинумабу или к другим вспомогательным веществам препарата.
- Клинически значимые инфекции в стадии обострения (например, активный туберкулез).
- Возраст до 6 лет по показанию бляшечный псориаз; возраст младше 18 лет по другим показаниям в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.
- Беременность и период грудного вскармливания.

С осторожностью

- Хронические рецидивирующие инфекции в анамнезе.
- Воспалительные заболевания кишечника в активной фазе.
- Вакцинация.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Резюме рисков

Нет достаточных данных по применению препарата у беременных женщин.

Исследования у животных не показали прямого или косвенного негативного влияния секукинумаба на беременность, эмбриональное/фетальное развитие, роды или постнатальное развитие. Поскольку результаты исследований у животных не всегда позволяют предположить ответ у человека, препарат противопоказан к применению во время беременности.

Данные исследований у животных

В исследовании эмбриофетального развития при применении секукинумаба у яванских макак во время органогенеза и на поздних стадиях гестации не выявлено явлений материнской токсичности, эмбриотоксичности или тератогенных свойств.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли секукинумаб в грудное молоко у человека. Поскольку иммуноглобулины проникают в грудное молоко человека, не рекомендуется применять препарат Козэнтикс в период грудного вскармливания.

Влияние на фертильность

Данные о влиянии секукинумаба на мужскую и женскую фертильность отсутствуют. В исследованиях у животных не отмечено прямого или непрямого негативного влияния секукинумаба на фертильность.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Препарат Козэнтикс вводят путем п/к инъекции. По возможности следует избегать для инъекции пораженных участков кожи при бляшечном псориазе.

Лечение псориаза среднетяжелой и тяжелой степени

Дети и подростки в возрасте 6 лет и старше, которым показана системная терапия: рекомендуемую дозу рассчитывают исходя из массы тела (см. таблицу 1) и вводят в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4 недели.

Каждую дозу 75 мг вводят в виде одной п/к инъекции. Каждую дозу 150 мг вводят в виде одной п/к инъекции. Каждую дозу 300 мг вводят в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг.

Таблица 1. Рекомендуемая доза у детей и подростков с бляшечным псориазом

Масса тела на момент инъекции	**Рекомендуемая доза**
<25 кг	75 мг
25 – 50 кг	75 мг (с возможностью увеличения до 150 мг*)
≥50 кг	150 мг (с возможностью увеличения до 300 мг*)

* У некоторых пациентов при увеличении дозы возможно достижение дополнительного положительного эффекта

Взрослые пациенты, которым показана системная терапия: рекомендуемая доза составляет 300 мг в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4 недели. Каждую дозу 300 мг вводят в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг.

Лечение активного псориатического артрита в монотерапии или в комбинации с метотрексатом у взрослых пациентов при недостаточном ответе на предшествующую терапию базисными препаратами: рекомендуемая доза составляет 150 мг в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4 недели. В зависимости от клинического ответа дозу препарата можно увеличить до 300 мг.

Для пациентов с неадекватным ответом на терапию препаратами ингибиторами ФНОα или для пациентов с сопутствующим псориазом средней и тяжелой степени тяжести рекомендуемая доза составляет 300 мг в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4 недели.

Каждую дозу 300 мг вводят в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг.

Аксиальный спондилоартрит

Лечение активного анкилозирующего спондилита у взрослых пациентов при недостаточном ответе на стандартную терапию: рекомендуемая доза составляет 150 мг в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4 недели. В зависимости от клинического ответа дозу препарата можно увеличить до 300 мг.

Каждую дозу 300 мг вводят в виде двух отдельных п/к инъекций по 150 мг.

Лечение активного нерентгенологического аксиального спондилоартрита: рекомендуемая доза составляет 150 мг в виде п/к инъекции в качестве начальной дозы на 0, 1, 2 и 3 неделе с последующим ежемесячным введением в качестве поддерживающей дозы, начиная с 4 недели.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени или почек

Отсутствуют данные по применению препарата Козэнтикс у пациентов данной группы.

Пациенты моложе 18 лет

Эффективность и безопасность препарата у детей до 6 лет с бляшечным псориазом не установлена. Эффективность и безопасность препарата у детей и подростков младше 18 лет с основным диагнозом псориатический артрит или анкилозирующий спондилит не установлена.

Пациенты старше 65 лет

Коррекция дозы не требуется.

Применение у детей

Для получения дозы 75 мг, рекомендованной у детей, следует использовать одноразовый флакон препарата Козэнтикс, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, 150 мг. После разведения согласно инструкции по применению из флакона набирают 0,5 мл раствора для п/к введения, остатки раствора необходимо немедленно утилизировать. Подробная информация по разведению см. в разделе *«Указания по применению»*.

УКАЗАНИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Инструкция по применению препарата Козэнтикс, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 150 мг

Следующая информация предназначена только для медицинских работников

Флакон с лиофилизатом для приготовления раствора для инъекций необходимо хранить в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C.

Флакон для однократного применения содержит 150 мг препарата Козэнтикс для

восстановления стерильной водой для инъекций. Не используйте флакон после истечения срока годности, указанного на упаковке или флаконе.

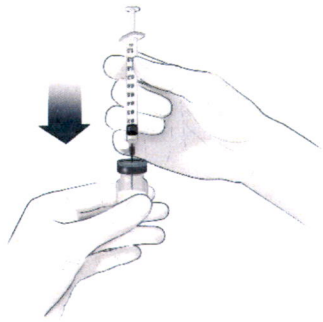
С целью соблюдения правил асептики процесс приготовления раствора препарата для п/к инъекции должен быть непрерывным.

Время от момента вскрытия флакона до конечного восстановления в среднем составляет 20 минут и не должно превышать 90 минут.

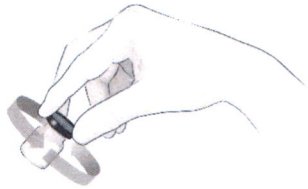
Для подготовки препарата Козэнтикс, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 150 мг, пожалуйста, придерживайтесь нижеприведенных инструкций.

Инструкции по приготовлению раствора препарата Козэнтикс

1. Доведите флакон с препаратом Козэнтикс, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций, 150 мг, и стерильную воду для инъекций до комнатной температуры.
2. Наберите чуть более 1,0 мл стерильной воды для инъекций в одноразовый шприц с градуировкой 1 мл и выровняйте на отметке 1,0 мл.
3. Снимите пластиковый колпачок с флакона.
4. Вставьте иглу шприца во флакон, содержащий лиофилизат, через центр резиновой пробки и восстановите лиофилизат медленным введением 1,0 мл стерильной воды для инъекций во флакон. Струя стерильной воды для инъекций должна быть направлена на лиофилизат.



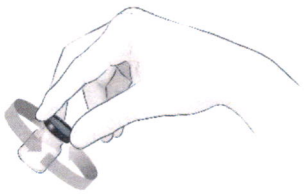
Наклоните флакон под углом около 45° и, удерживая кончиками пальцев, аккуратно вращайте приблизительно в течение 1 минуты. Не встряхивайте и не переворачивайте флакон.



Оставьте флакон при комнатной температуре не менее чем на 10 минут для полного

растворения лиофилизата. Может наблюдаться вспенивание раствора.

Наклоните флакон под углом около 45° и, удерживая кончиками пальцев, аккуратно вращайте приблизительно в течение 1 минуты. Не встряхивайте и не переворачивайте флакон.



Оставьте флакон в вертикальном положении при комнатной температуре приблизительно на 5 минут. Полученный раствор должен быть прозрачным или опалесцирующим. Его цвет может варьировать от бесцветного до светло-желтого.

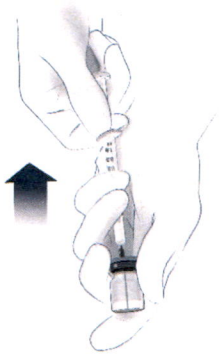
Не используйте препарат, если лиофилизат полностью не растворяется, или если жидкость содержит легко заметные частицы, а также если она мутная или коричневого цвета.

Подготовьте необходимое количество флаконов (1 флакон для дозы 75 мг, 1 флакон для дозы 150 мг, 2 флакона для дозы 300 мг).

После приготовления раствор для п/к инъекций может быть введен незамедлительно или может храниться при температуре от 2°С до 8°С не более 24 ч. Не замораживать. После хранения при температуре от 2°С до 8°С раствор перед введением следует выдержать при комнатной температуре около 20 минут. Раствор следует использовать в течение 1 ч после извлечения из условий хранения с температурой от 2°С до 8°С.

Инструкция по введению раствора препарата Козэнтикс

Наклоните флакон под углом приблизительно 45° и поместите кончик иглы на дно флакона с раствором при наборе в шприц. Не переворачивайте флакон.

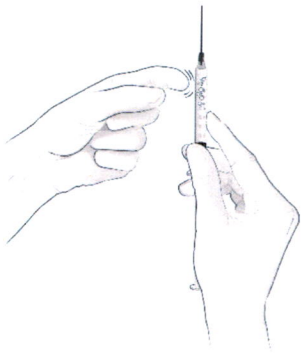


Для дозы 150 мг и 300 мг осторожно наберите чуть более 1,0 мл раствора для п/к введения из флакона в одноразовый шприц с градуировкой 1 мл и иглой соответствующего размера

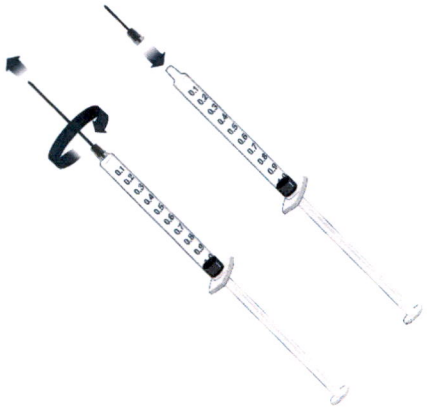
(например «21G×2»). Данная игла необходима только для набора препарата в одноразовый шприц. Подготовьте необходимое количество шприцев (1 шприц для дозы 150 мг, 2 шприца для дозы 300 мг).

Для дозы 75 мг осторожно наберите 0,5 мл раствора для подкожного введения, остатки раствора следует незамедлительно утилизировать.

Удерживая шприц иглой вверх, слегка постучите по шприцу для перемещения пузырьков воздуха кверху.



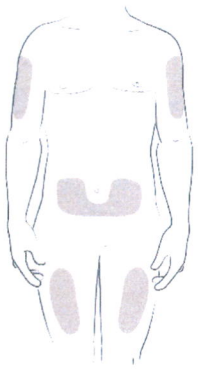
Замените иглу, использованную для набора препарата, на другую, размером «27G×½».



Удалите пузырьки воздуха и продвиньте поршень до отметки 1,0 мл.

Продезинфицируйте место инъекции спиртовым тампоном.

Введите раствор препарата Козэнтикс подкожно в передне-боковую поверхность бедра или нижнюю часть живота (за исключением пятисантиметровой области вокруг пупка) или наружную поверхность плеча. Места инъекции следует менять при каждом ведении. Не следует вводить препарат в пораженные участки кожи (истончение, покраснение, раздражение, уплотнение, шелушение). Избегайте введения в места с наличием рубцов и растяжек.



Недопустимо использование оставшегося во флаконе раствора, его следует утилизировать. Флаконы предназначены только для одноразового использования. Утилизируйте использованный шприц в контейнер для острых предметов (закрывающийся, устойчивый к проколам контейнер). В целях вашей безопасности и здоровья других иглы и использованные шприцы **недопустимо** использовать повторно.

Побочное действие

В слепых и открытых клинических исследованиях секукинумаб получили более 18000 пациентов по различным показаниям (бляшечный псориаз и другие аутоиммунные состояния), что составило около 30565 пациенто-лет воздействия препарата, при этом 11500 пациентов получали препарат на протяжении минимум 1 года.

Нежелательные реакции у пациентов с псориазом

Для оценки безопасности препарата использованы обобщенные данные 4 клинических исследований III фазы у пациентов с псориазом, полученные на протяжении 12 недель после начала терапии, в сравнении с плацебо. В целом оценены данные 2076 пациентов (692 пациента получили секукинумаб в дозе 150 мг, 690 пациентов – в дозе 300 мг, 694 пациента получили плацебо).

Наиболее часто встречающимися нежелательными реакциями (НР) на фоне применения препарата Козэнтикс были инфекции верхних дыхательных путей (наиболее часто - назофарингит, ринит). Большинство из них были легкой или средней степени тяжести. В клинических исследованиях прекращение терапии в связи с развитием НР потребовалось около 1,2% пациентов, получавших секукинумаб, и около 1,2% пациентов, получавших плацебо.

НР, выявленные в клинических исследованиях у пациентов с псориазом, перечислены ниже в соответствии с системно-органным классом медицинского словаря для нормативно-правовой

деятельности MedDRA. В пределах каждого системно-органного класса НР распределены по частоте возникновения в порядке уменьшения их важности. Для оценки частоты использованы следующие критерии: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения; *частота неизвестна** – по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Инфекционные и паразитарные заболевания: очень часто – инфекции верхних дыхательных путей (в том числе: очень часто – назофарингит, часто – инфекция верхних отделов дыхательных путей, ринит, фарингит, нечасто – синусит, тонзиллит); часто – герпетическая инфекция полости рта; нечасто – кандидозная инфекция полости рта, грибковое поражение кожи стоп, наружный отит; частота неизвестна – кандидозная инфекция кожи и слизистых оболочек (включая поражение пищевода).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: нечасто – нейтропения.

Нарушения со стороны иммунной системы: редко – анафилактические реакции.

Нарушения со стороны органа зрения: нечасто – конъюнктивит.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – ринорея.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – крапивница.

* – поскольку информация о данных НР получена методом спонтанных сообщений, и точное число пациентов, получавших препарат, не определено, оценить частоту возникновения данных реакций не представляется возможным, в связи с чем для них указано «частота неизвестна».

Инфекции

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с бляшечным псориазом (всего 1382 пациента, которые получили терапию препаратом, и 694 пациента, получивших плацебо, на протяжении 12 недель) отмечено развитие инфекционных заболеваний у 28,7% и 18,9% пациентов, получавших секукинумаб и плацебо соответственно. Большинство случаев были легкой или средней степени тяжести. Серьезные инфекционные заболевания отмечены у 0,14% пациентов, получавших секукинумаб, и 0,3% пациентов, получавших плацебо. При долгосрочной терапии препаратом в клинических исследованиях (до 52 недель терапии у большинства из 3430 пациентов) инфекции отмечены у 47,5% пациентов, получавших секукинумаб, при этом серьезные инфекции зарегистрированы у 1,2% пациентов.

Частота инфекционных заболеваний была схожей в клинических исследованиях у пациентов с

псориазом, псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом (анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом).

Реакции гиперчувствительности

В клинических исследованиях зарегистрированы случаи крапивницы и в очень редких случаях – анафилактические реакции на введение препарата.

Иммуногенность

По данным клинических исследований препарата Козэнтикс у пациентов с псориазом, псориатическим артритом и аксиальным спондилоартритом (анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом) в <1% случаев наблюдалось образование антител к секукинумабу к 52 неделе терапии. Около половины антител, образовавшихся на фоне терапии, являлись нейтрализующими, что не ассоциировалось с потерей эффективности терапии или влиянием на фармакокинетические параметры препарата.

Педиатрическая популяция

НР у пациентов в возрасте старше 6 лет с бляшечным псориазом

Безопасность препарата при бляшечном псориазе у детей и подростков в возрасте 6 лет была изучена в двух клинических исследованиях III фазы: плацебо-контролируемое исследование с участием 162 пациентов в возрасте ≥6 и ≤18 лет с тяжелым бляшечным псориазом и открытое исследование с участием 84 пациентов в возрасте ≥6 и ≤18 лет со среднетяжелым и тяжелым бляшечным псориазом. НР, зарегистрированные в данных исследованиях, соответствовали данным, полученным в предшествующих исследованиях у взрослых пациентов с бляшечным псориазом.

НР при псориатическом артрите

Препарат изучен в 5 плацебо-контролируемых клинических исследованиях при псориатическом артрите у 2754 пациентов (1871 пациент получил секукинумаб, 883 - плацебо), что составило в общей сложности 4478 пациенто-лет воздействия. Профиль безопасности препарата у пациентов с псориатическим артритом аналогичен таковому у пациентов с псориазом.

НР при аксиальном спондилоартрите (анкилозирующем спондилите и нерентгенологическом аксиальном спондилоартрите)

Препарат изучен в 3 плацебо-контролируемых клинических исследованиях при анкилозирующем спондилите у 816 пациентов (544 пациента получили секукинумаб, 272 - плацебо), средний период лечения препаратом составил 469 дней в одном исследовании, 460 дней – во втором и 1142 дня – в третьем. Препарат также был изучен в одном плацебо

контролируемом исследовании у 555 пациентов с нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом (369 пациентов получили препарат Козэнтикс, 186 - плацебо) с общим периодом воздействия 588 пациенто-лет (средняя продолжительность воздействия терапии у пациентов, получавших препарат, составила 395 дней). Профиль безопасности препарата у пациентов с аксиальным спондилоартритом (анкилозирующим спондилитом и нерентгенологическим аксиальным спондилоартритом) аналогичен таковому у пациентов с псориазом.

Если любые из указанных в инструкции побочных эффектов усугубляются, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу.***

Передозировка

В клинических исследованиях препарата Козэнтикс сообщений о случаях передозировки не зарегистрировано.

В клинических исследованиях внутривенное введение в дозе до 30 мг/кг (т.е. приблизительно 2000-3000 мг) не сопровождалось развитием дозолимитирующей токсичности. В случае передозировки рекомендуется наблюдение пациента для выявления признаков и симптомов нежелательных реакций. При необходимости следует незамедлительно провести симптоматическое лечение.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Козэнтикс нельзя применять одновременно с живыми вакцинами (см. раздел *«Особые указания»*).

В клинических исследованиях у взрослых пациентов с псориазом не отмечено лекарственного взаимодействия между секукинумабом и мидазоламом (субстратом изофермента CYP3A4).

Не выявлено лекарственного взаимодействия секукинумаба с метотрексатом и/или глюкокортикостероидами при их одновременном применении у пациентов с артритами (включая псориатический артрит и аксиальный спондилоартрит).

Препарат нельзя смешивать с какими-либо другими лекарственными препаратами или растворителями за исключением стерильной воды для инъекций.

Особые указания

Инфекции

Препарат Козэнтикс может увеличивать риск развития инфекций. В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Козэнтикс, наблюдались случаи развития инфекций, большинство которых были легкой или средней степени тяжести. Следует

соблюдать осторожность при решении вопроса о применении препарата Козэнтикс у пациентов с хронической инфекцией или с рецидивирующей инфекцией в анамнезе.

Следует информировать пациента о необходимости обращения к врачу в случае появления признаков и симптомов, позволяющих заподозрить развитие инфекции. При развитии тяжелой инфекции необходимо тщательно наблюдать пациента, терапию препаратом следует отложить вплоть до разрешения инфекционного процесса.

В клинических исследованиях не получено сообщений об увеличении восприимчивости к туберкулезу, однако препарат Козэнтикс не следует применять у пациентов с активной формой туберкулеза. Перед началом лечения препаратом у пациентов с латентной формой туберкулеза следует рассмотреть возможность проведения противотуберкулезной терапии.

Воспалительные заболевания кишечника

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Козэнтикс у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в активной фазе (например, болезнь Крона, язвенный колит), поскольку в клинических исследованиях отмечены случаи обострения воспалительных заболеваний кишечника, в некоторых случаях тяжелые, у пациентов, получавших как препарат, так и плацебо. Следует тщательно наблюдать пациента с воспалительным заболеванием кишечника в активной фазе, получающего терапию препаратом.

Реакции гиперчувствительности

В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат, отмечались редкие случаи развития анафилактических реакций. При возникновении анафилактических или других серьезных аллергических реакций применение препарата Козэнтикс следует немедленно прекратить и немедленно начать соответствующую терапию.

Вакцинация

На фоне терапии препаратом не следует проводить вакцинацию живыми вакцинами. Для пациента, получающего терапию препаратом, следует применять инактивированные или убитые вакцины. В клиническом исследовании у схожего количества пациентов, получавших препарат Козэнтикс и плацебо, отмечался адекватный иммунный ответ после вакцинации менингококковой и инактивированной гриппозной вакцинами, что проявлялось в виде 4-кратного увеличения титра антител к указанным вакцинам. Эти данные свидетельствуют, что препарат не подавляет гуморальный иммунный ответ к менингококковой и инактивированной гриппозной вакцинам.

Перед началом терапии препаратом у детей следует провести вакцинацию согласно

одобренному календарю прививок.

Влияние на фертильность

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения препаратом и как минимум в течение 20 недель после прекращения терапии.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И/ИЛИ МЕХАНИЗМАМИ

Отсутствуют данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами и/или механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения.

По 150 мг действующего вещества во флакон из бесцветного стекла класса I вместимостью 6 мл, укупоренный серой резиновой пробкой, обкатанной алюминиевым колпачком с отщелкивающейся крышкой из полипропилена.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную с контролем первичного вскрытия.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

При температуре от 2 до 8 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Препарат не следует применять после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

Отпускают по рецепту.

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ; Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG; Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Новартис Фарма Штейн АГ; Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG; Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:

ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70

факс (495) 967 12 68

www.novartis.ru

Никинен С. В.
Менеджер по регуляторным проектам
ООО «Новартис Фарма»