

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

ИВЕНИТИ, 90 мг/мл, раствор для подкожного введения.

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

Ромосозумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), образующееся в линии клеток млекопитающих (яичник китайского хомячка) при помощи технологии рекомбинантной ДНК. Приблизительная молекулярная масса ромосозумаба составляет 149 кДа.

2.2 Качественный и количественный состав

Каждый предварительно заполненный шприц объемом 1,17 мл (номинальный объем для раствора с концентрацией 90 мг/мл) содержит:

Действующее вещество: ромосозумаб — 105 мг.

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

Полный список вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Прозрачная или опалесцирующая жидкость, от бесцветного до светло-желтого цвета.

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

Лекарственный препарат ИВЕНИТИ показан к применению у взрослых: лечение остеопороза у женщин в постменопаузе с повышенным риском переломов

Препарат ИВЕНИТИ показан для терапии остеопороза у взрослых женщин в постменопаузе, составляющих группу повышенного риска переломов на основании наличия в анамнезе остеопоротических переломов или множественных факторов риска переломов, а также в случае низкой эффективности или непереносимости терапии другими доступными лекарственными препаратами для лечения остеопороза.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Терапия должна начинаться и контролироваться врачом-специалистом, имеющим опыт лечения остеопороза.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза ромосозумаба составляет 210 мг (вводится в виде двух подкожных инъекций по 105 мг каждая) 1 раз в месяц в течение 12 месяцев.

Во время терапии препаратом пациентки должны получать пищевые добавки с адекватным содержанием кальция и витамина D. После завершения терапии ромосозумабом рекомендуется переход на антирезорбтивную терапию для пролонгирования положительного эффекта, достигаемого при применении ромосозумаба, на срок более 12 месяцев.

Пропуск инъекции

В случае пропуска дозы препарата ИВЕНИТИ ее следует ввести как можно скорее при первой же возможности. Следующую дозу ромосозумаба следует вводить не ранее, чем через 1 месяц с момента введения последней дозы.

Особые группы пациентов

Пациентки пожилого возраста

Коррекция дозы препарата у пациенток пожилого возраста не требуется.

Пациентки с нарушением функции почек

Коррекция дозы препарата у пациенток с почечной недостаточностью не требуется. У пациенток с почечной недостаточностью тяжелой степени или находящихся на диализе, следует контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови (см. раздел 4.4).

Пациентки с нарушением функции печени

Клинических исследований ромосозумаба для оценки влияния печеночной недостаточности не проводилось.

Дети

Дети и подростки

Препарат ИВЕНИТИ не показан к применению у детей и подростков до 18 лет.

Эффективность и безопасность ромосозумаба у девочек-подростков в возрасте до 18 лет не установлены.

Способ применения

Для подкожного введения.

Для введения дозы ромосозумаба, составляющей 210 мг, следует сделать 2 подкожные инъекции лекарственного препарата ИВЕНИТИ в область живота, бедро или плечо (необходимо 2 предварительно заполненных шприца, содержащие по 105 мг в 1,17 мл

раствора препарата). Вторую инъекцию следует сделать сразу же после первой, но в другое место.

Введение препарата ИВЕНИТИ должен выполнять медицинский работник.

Инструкции по приготовлению и введению препарата

Этап 1. Перед введением:

- Извлеките 2 шприца из упаковки.
- Перед началом введения осмотрите препарат ИВЕНИТИ на наличие посторонних частиц или изменение цвета. Раствор препарата ИВЕНИТИ должен быть прозрачным или опалесцирующим, бесцветным или светло-желтым. Нельзя использовать раствор в случае его помутнения, изменения цвета или наличия в нем частиц.
- Не используйте шприцы, если:
 - любая из их частей сломана или имеет трещины;
 - серый защитный колпачок иглы отсутствует или прикреплен неплотно;
 - истек срок годности, указанный на этикетке.
- Всегда берите предварительно заполненный шприц с подноса, держась за цилиндр. См. рисунок А.
 - Не берите шприц за шток поршня.
 - Не берите шприц за серый защитный колпачок иглы.
 - Не снимайте серый защитный колпачок иглы до того момента, когда вы будете готовы провести инъекцию.
- Перед введением оставьте препарат ИВЕНИТИ при комнатной температуре по крайней мере на 30 минут. Не используйте другие способы согревания препарата. Не встряхивать.

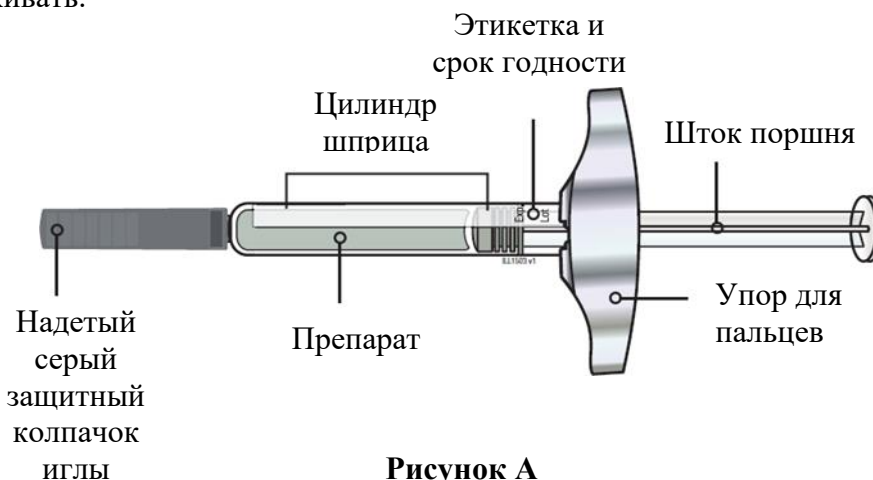


Рисунок А

Этап 2. Выберите место инъекции и подготовьте шприц

Приготовьте и обработайте 2 места инъекции — по одному для каждой инъекции.

См. рисунок Б.

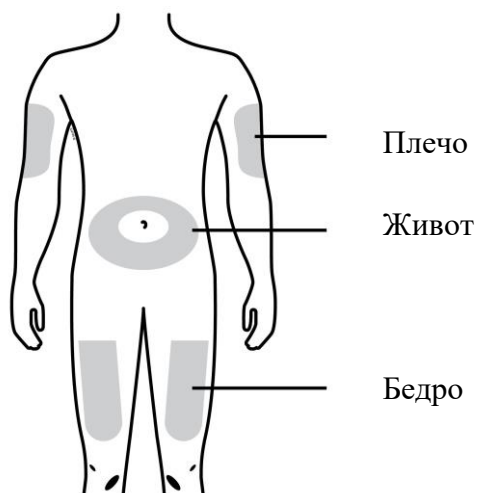


Рисунок Б

Рекомендуется использовать следующие места для подкожной инъекции:

- Бедро
- Живот, за исключением области в радиусе 5 см вокруг пупка
- Внешняя сторона плеча

Протрите места инъекций спиртовой салфеткой. Дайте коже высохнуть.

- При каждой инъекции используйте новое место введения. При использовании одной области введения для двух инъекций убедитесь, что новое место инъекции не совпадает с местом предыдущей инъекции.
- Не проводите инъекцию в тех участках, где кожа истощена или утолщена, имеются гематомы или покраснения. Избегайте инъекций в местах шрамов или стрий.

Возьмите первый шприц. Перед введением снимите серый защитный колпачок, держа шприц в направлении от себя. См. рисунок В.

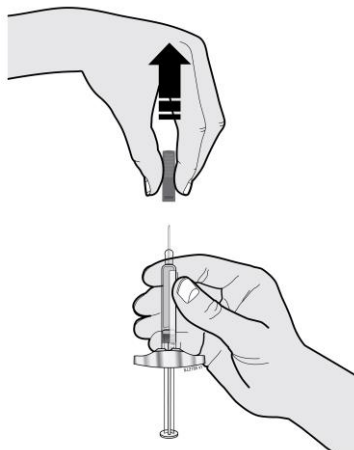


Рисунок В

- Не надевайте серый защитный колпачок иглы обратно на шприц.

Этап 3. Введение препарата ИВЕНИТИ

Введите иглу и проведите подкожную инъекцию всего раствора. Не вводите препарат в мышцу или сосуды. См. рисунок Г.

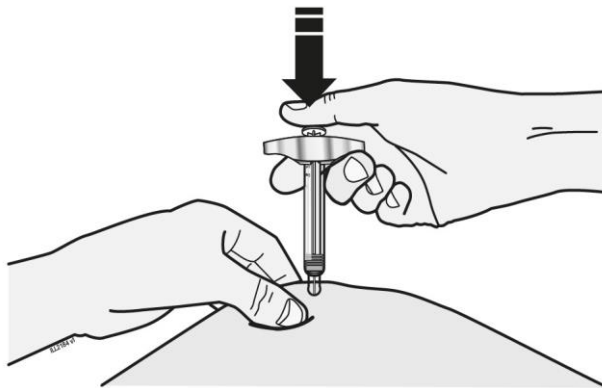


Рисунок Г

После окончания инъекции аккуратно выньте шприц из кожи.

Этап 4. Утилизация шприцев и защитных колпачков иглы

Немедленно поместите шприц и колпачок иглы в ближайший контейнер для острых предметов.

Важно: повторите все действия со вторым шприцем для введения полной дозы.

4.3 Противопоказания

- Гиперчувствительность к ромосозумабу и/или к любому вспомогательному веществу в составе препарата.
- Гипокальциемия (ранее выявленная гипокальциемия должна быть устранена до начала применения препарата ИВЕНИТИ).
- Наличие инфаркта миокарда или инсульта в анамнезе.
- Возраст до 18 лет.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Следует соблюдать осторожность при применении препарата: у пациенток с наличием факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний; почечной недостаточностью тяжелой степени; анемией и коагулопатией; получающих терапию кортикостероидами, препаратами сопутствующей терапии остеонекроза челюсти, ингибиторами ангиогенеза, химиотерапию или лучевую терапию.

Ограничения применения

Анаболический эффект препарата ИВЕНИТИ ослабевает после 12 месяцев терапии. Поэтому следует применять препарат ИВЕНИТИ не более 12 месяцев. При необходимости более длительной терапии остеопороза следует рассмотреть вопрос о назначении терапии антирезорбтивными препаратами (см. разделы 5.1 и 4.2).

Инфаркт миокарда и инсульт

В рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов, получавших ромосозумаб, отмечалось повышение частоты развития тяжелых нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с контрольной группой (см. раздел 4.8).

Ромосозумаб противопоказан пациентам с перенесенным инфарктом миокарда или инсультом (см. раздел 4.3).

При назначении ромосозумаба следует учитывать риски возникновения перелома в течение следующего года и сердечно-сосудистых патологий с учетом факторов риска для каждого конкретного пациента (например, диагностированное сердечно-сосудистое заболевание, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, почечная недостаточность тяжелой степени, а также курение и возраст). Ромосозумаб следует применять только в том случае, если врач, назначающий препарат, и пациент согласны с тем, что преимущества терапии превышают риски. В случае развития инфаркта миокарда или инсульта в период терапии необходимо прекратить лечение ромосозумабом.

Гипокальциемия

У пациентов, получавших ромосозумаб, наблюдалась преходящая гипокальциемия. Гипокальциемию следует устранить до начала терапии ромосозумабом. Пациенты должны находиться под наблюдением врача для выявления признаков и симптомов гипокальциемии. Если во время лечения у пациента появятся симптомы предполагаемой гипокальциемии (см. раздел 4.8), необходимо измерить концентрацию кальция. Пациенты должны в достаточном количестве получать препараты кальция и витамина D (см. разделы 4.3 и 4.8).

У пациентов с почечной недостаточностью тяжелой степени (расчетная скорость клубочковой фильтрации [рСКФ] от 15 до 29 мл/мин/1,73 м²) и пациентов, находящихся на диализе, выше риск развития гипокальциемии, при этом данные по безопасности применения препарата у таких пациентов ограничены. Таким пациентам следует обеспечить контроль концентрации кальция.

Гиперчувствительность

В клинических исследованиях в группе применения ромосозумаба наблюдались клинически значимые реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, многоформную эритему и крапивницу. При возникновении анафилактической или другой клинически значимой аллергической реакции следует начать соответствующую терапию и прекратить лечение ромосозумабом (см. разделы 4.3 и 4.8).

Остеонекроз челюсти

В редких случаях сообщалось о развитии остеонекроза челюсти (ОНЧ) у пациентов, получающих ромосозумаб. При оценке риска развития ОНЧ необходимо рассмотреть следующие факторы риска:

- активность лекарственного препарата, ингибирующего резорбцию костной ткани (риск увеличивается по мере роста антирезорбтивной активности препарата), и кумулятивная доза препарата, вызывающего резорбцию костной ткани;
- онкологические и другие сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекция), курение;
- сопутствующая терапия: кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия головы и шеи;
- неудовлетворительная гигиена полости рта, заболевание периодонта, плохо подогнанные зубные протезы, наличие заболеваний зубов в анамнезе, инвазивные стоматологические процедуры, например, удаление зуба.

Всем пациентам необходимо рекомендовать поддерживать надлежащую гигиену полости рта, регулярно проходить стоматологические осмотры и незамедлительно сообщать о любых симптомах со стороны полости рта, таких как шаткость зубов, боль, отечность или плохое заживление открытых ранок или выделения из них, в период терапии ромосозумабом.

Пациенты, у которых подозревается развитие ОНЧ или у которых развился ОНЧ во время лечения ромосозумабом, должны находиться под наблюдением стоматолога или челюстно-лицевого хирурга с опытом лечения ОНЧ. Следует рассмотреть прекращение терапии ромосозумабом до разрешения заболевания и снижения влияния сопутствующих факторов риска в случаях, когда это возможно.

Атипичный перелом бедра

В редких случаях сообщалось о спонтанных атипичных низкоэнергетических переломах тела бедренной кости вследствие незначительной травмы у пациентов, получающих ромосозумаб. У любого пациента с новой или необычной болью в бедре, тазобедренном суставе или паховой области следует подозревать развитие атипичного перелома и

провести обследование с целью исключения неполного перелома бедренной кости. Кроме того, у пациента с атипичным переломом бедренной кости следует провести оценку симптомов и признаков перелома в другой нижней конечности. На основании индивидуальной оценки соотношения пользы и риска следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения ромосозумабом.

Содержание натрия

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, т. е. может считаться практически не содержащим натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследований взаимодействия с другими лекарственными препаратами не проводилось. Фармакокинетического взаимодействия ромосозумаба с другими лекарственными препаратами не ожидается.

4.6 Беременность и лактация

Беременность

Применение препарата ИВЕНИТИ не показано у беременных и женщин детородного возраста. Данные о применении ромосозумаба у беременных отсутствуют. В одном доклиническом исследовании ромосозумаба на крысах с низкой частотой возникновения наблюдалась мальформация скелета (включая синдактилию и полидактилию). Риск мальформации пальцев у плода человека низкий вследствие времени формирования пальцев: в первом триместре беременности плацентарный перенос иммуноглобулинов ограничен.

Период грудного вскармливания

Применение препарата ИВЕНИТИ не показано в период грудного вскармливания. Сведения о проникновении ромосозумаба в грудное молоко человека отсутствуют. Известно, что человеческие IgG выделяются с грудным молоком в течение нескольких первых дней после рождения, далее концентрация снижается до низких значений, соответственно, в течение этого короткого времени риск для ребенка на грудном вскармливании нельзя исключить.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

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

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями были назофарингит (13,6 %) и артралгия (12,4 %). Реакции гиперчувствительности наблюдались у 6,7 % пациентов, получавших ромосозумаб. Гипокальциемия отмечалась нечасто (у 0,4 % пациентов, получавших ромосозумаб). В рандомизированных контролируемых исследованиях у пациентов, получавших ромосозумаб, отмечалось повышение частоты развития тяжелых сердечно-сосудистых патологий (инфаркт миокарда и инсульт) по сравнению с контрольной группой (см. раздел 4.4).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, которые могут быть связаны с применением ромосозумаба, сгруппированы по системно-органному классу с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$) и очень редко ($< 1/10\,000$). Для каждой группы по частоте возникновения и каждого системно-органного класса нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени серьезности.

Системно-органный класс по MedDRA	Нежелательная реакция	Категория частоты
<i>Инфекции и инвазии</i>	Назофарингит	Очень часто
	Синусит	Часто
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Гиперчувствительность ^а	Часто
	Сыпь	Часто
	Дерматит	Часто
	Крапивница	Нечасто
	Ангioneвротический отек	Редко
	Многоформная эритема	Редко
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Гипокальциемия ^б	Нечасто
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Головная боль	Часто
	Инсульт ^в	Нечасто

Системно-органный класс по MedDRA	Нежелательная реакция	Категория
		частоты
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Катаракта	Нечасто
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Инфаркт миокарда ^в	Нечасто
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Артралгия	Очень часто
	Боль в шее	Часто
	Мышечные спазмы	Часто
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Реакции в месте введения ^г	Часто

- а. См. разделы 4.3 и 4.4.
- б. Определялась как концентрация кальция в сыворотке крови с поправкой на содержание альбумина ниже нижней границы нормы. См. разделы 4.3 и 4.4.
- в. См. раздел 4.4.
- г. Наиболее часто встречавшимися реакциями в месте введения были боль и эритема.

Описание отдельных нежелательных реакций

Иммуногенность

У женщин в постменопаузе, получавших ромосозумаб ежемесячно, частота развития антител к ромосозумабу составляла 18,6 % (1162 пациента из 6244) в случае связывающих антител и 0,9 % (58 пациентов из 6244) в случае нейтрализующих антител. Самое раннее появление антител к ромосозумабу отмечалось через 3 месяца после первого введения препарата. В большинстве случаев развитие антител имело временный характер. Наличие связывающих антител к ромосозумабу снижало экспозицию ромосозумаба на 25 %. Никакого влияния на эффективность ромосозумаба в присутствии антител к ромосозумабу не наблюдалось. Ограниченные данные по безопасности указывают на то, что частота реакций в месте введения препарата была численно выше у пациенток с нейтрализующими антителами.

Инфаркт миокарда, инсульт и смертность

В исследовании ромосозумаба с активным контролем при лечении тяжелого остеопороза у женщин в постменопаузе в рамках 12-месячной двойной слепой фазы лечения ромосозумабом инфаркт миокарда развился у 16 женщин (0,8 %) в группе ромосозумаба и у 5 женщин (0,2 %) в группе алендроновой кислоты, а инсульт был зарегистрирован у 13 женщин (0,6 %) в группе ромосозумаба и у 7 женщин (0,3 %) в группе алендроновой

кислоты. Данные нежелательные реакции отмечались у пациенток, как имевших, так и не имевших инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе. Смерть от сердечно-сосудистых заболеваний была зарегистрирована у 17 женщин (0,8 %) в группе ромосозумаба и у 12 женщин (0,6 %) в группе алендроновой кислоты. Количество женщин с тяжелыми нежелательными реакциями со стороны сердечно-сосудистой системы (MACE — подтвержденные смерть от сердечно-сосудистого заболевания, инфаркт миокарда или инсульт) составляло 41 (2,0 %) в группе ромосозумаба и 22 (1,1 %) в группе алендроновой кислоты; отношение рисков для группы ромосозумаба по сравнению с группой алендроновой кислоты составило 1,87 (95-процентный доверительный интервал [1,11–3,14]). Смерть по любой причине была зарегистрирована у 30 женщин (1,5 %) в группе ромосозумаба и у 22 (1,1 %) женщин в группе алендроновой кислоты.

В плацебо-контролируемом исследовании ромосозумаба при лечении остеопороза у женщин в постменопаузе (включая женщин с тяжелым и менее тяжелым остеопорозом) в рамках 12-месячной двойной слепой фазы лечения ромосозумабом не отмечалось различий в частоте подтвержденных MACE: 30 (0,8 %) случаев были зарегистрированы в группе ромосозумаба и 29 (0,8 %) случаев — в группе плацебо. Смерть по любой причине была зарегистрирована у 29 женщин (0,8 %) в группе ромосозумаба и у 24 (0,7 %) женщин в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на лекарственный препарат через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях, доступные на территории государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

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

4.9 Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях случаев передозировки ромосозумаба не регистрировалось.

Лечение

Специфического антидота нет. В случае передозировки рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами и проведение соответствующей терапии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: M05BX06

Механизм действия

Препарат ИВЕНИТИ подавляет действие склеростина — фактора, регулирующего метаболизм костной ткани. Препарат ИВЕНИТИ усиливает образование костной ткани и, в меньшей степени, уменьшает резорбцию костной ткани. В исследованиях на животных было показано, что ромосозумаб стимулирует образование новой костной ткани на поверхности губчатого и компактного вещества кости посредством увеличения активности остеобластов, что ведет к увеличению массы губчатого и компактного вещества и прочности костей, а также улучшению их структуры (см. раздел «Клиническая эффективность и безопасность»).

Фармакодинамические эффекты

Введение препарата ИВЕНИТИ женщинам в постменопаузе с остеопорозом сопровождалось увеличением концентрации маркера костеобразования, N-концевого телопептида проколлагена 1-го типа (P1NP), при этом пиковое увеличение концентрации (приблизительно на 145 % относительно исходного значения в сравнении с плацебо) наблюдалось через 2 недели после начала лечения. К девятому месяцу концентрации P1NP возвращались к значениям, зарегистрированным в группе плацебо, к двенадцатому месяцу концентрации уменьшались относительно исходного значения и находились приблизительно на 15 % ниже тех изменений, которые были отмечены на фоне введения плацебо.

Терапия препаратом ИВЕНИТИ способствовала уменьшению концентрации маркера резорбции костной ткани, C-концевого телопептида коллагена 1-го типа (CTX);

максимальное уменьшение концентрации приблизительно на 55 % относительно исходного значения в сравнении с плацебо было отмечено через 2 недели после начала лечения. К двенадцатому месяцу концентрации СТХ были ниже таковых в группе плацебо и стали приблизительно на 25 % ниже тех изменений, которые были отмечены на фоне введения плацебо.

После прекращения лечения препаратом ИВЕНИТИ концентрации P1NP вернулись к исходным значениям в течение 12 месяцев; концентрации СТХ увеличились выше исходных значений в течение трех месяцев и вернулись к исходным значениям к двенадцатому месяцу.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение остеопороза у женщин в постменопаузе

Исследование 1 (NCT01575834)

Влияние на частоту переломов

Терапия препаратом ИВЕНИТИ способствовала значимому уменьшению частоты возникновения новых вертебральных переломов через 12 месяцев в сравнении с плацебо. Кроме того, у женщин, получавших в течение первого года препарат ИВЕНИТИ и впоследствии переведенных на деносумаб, значимое уменьшение риска переломов сохранялось на протяжении второго года, в отличие от тех, кто до терапии деносумабом получал плацебо.

Терапия препаратом ИВЕНИТИ способствовала значимому уменьшению частоты возникновения клинических переломов (комбинированная конечная точка для проявляющихся симптомами вертебральных переломов и невертебральных переломов) через 12 месяцев лечения. Тем не менее, 88 % этих клинических переломов составляли невертебральные переломы, и частота невертебральных переломов через 12 месяцев и 24 месяца лечения у женщин, получавших препарат ИВЕНИТИ или плацебо, статистически значимо не различалась.

Влияние на минеральную плотность костной ткани (МПКТ)

Терапия препаратом ИВЕНИТИ способствовала значимому увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника, бедренной кости и шейки бедренной кости по сравнению с плацебо через 12 месяцев лечения. Различия в показателях МПКТ между терапевтическими группами составили 12,7 % для поясничного отдела позвоночника, 5,8 % для бедренной кости и 5,2 % для шейки бедренной кости.

После перехода с терапии препаратом ИВЕНИТИ на лечение деносумабом через 12 месяцев МПКТ продолжала возрастать до месяца 24. У пациентов, которые после применения плацебо стали получать деносумаб, на фоне лечения деносумабом МПКТ

также увеличилась. Различия в показателях МПКТ, зарегистрированные через 12 месяцев лечения между группами пациентов, получавших препарат ИВЕНИТИ или плацебо, в целом, сохранялись и через 24 месяца, при сравнении данных пациентов, начавших терапию деносумабом после препарата ИВЕНИТИ, и пациентов, которым деносумаб назначили вместо плацебо. Не выявлены различия во влиянии на МПКТ поясничного отдела позвоночника или бедренной кости между подгруппами пациентов, выделенными на основании исходного возраста, исходных значений МПКТ или географического региона.

После прекращения терапии препаратом ИВЕНИТИ и при отсутствии последующей терапии антирезорбтивными препаратами показатели МПКТ возвращаются к значениям, приближающимся к исходным, в течение 12 месяцев (см. раздел 4.4).

Гистологическое исследование и гистоморфометрия костной ткани

В ходе качественного гистологического исследования биоптатов, полученных у женщин из группы препарата ИВЕНИТИ, было установлено, что архитектура и качество костной ткани оставались нормальными во всех временных точках. Признаков незрелости кости, нарушения минерализации или фиброза костного мозга обнаружено не было. Через 2 месяца лечения у женщин, получавших препарат ИВЕНИТИ, наблюдалось увеличение гистоморфометрических индексов, отражающих формирование костной ткани на поверхности губчатого вещества и эндокортикального слоя. Такое влияние на формирование костной ткани сопровождалось уменьшением индексов, отражающих резорбцию костной ткани. Через 12 месяцев лечения в группе препарата ИВЕНИТИ наблюдалось уменьшение индексов, отражающих образование и резорбцию костной ткани, в то время как объем костей, а также толщина губчатого и компактного вещества увеличивались.

Исследование 2 (NCT01631214)

Пациентки были рандомизированы (1:1) для получения подкожных инъекций препарата ИВЕНИТИ 1 раз в месяц или алендроновой кислоты в дозе 70 мг перорально 1 раз в неделю в течение 12 месяцев. В дополнение пациентки получали кальций в дозе 500–1000 мг и витамин D в дозе 600–800 международных единиц ежедневно. По окончании 12-месячного периода лечения пациентки из обеих групп начали получать алендроновую кислоту в дозе 70 мг 1 раз в неделю в открытом режиме, однако, сведения об изначально применяемом препарате не разглашались.

Влияние на частоту переломов

Терапия препаратом ИВЕНИТИ способствовала значимому уменьшению частоты возникновения новых вертебральных переломов через 24 месяца. Терапия препаратом

ИВЕНИТИ способствовала значимому уменьшению риска клинических переломов в течение всего периода проведения первичного анализа. Это было исследование, управляемое исходами, и продолжительность периода последующего наблюдения у всех пациентов была различной. Медиана продолжительности последующего наблюдения для периода проведения первичного анализа составила 33 месяца. В течение периода проведения первичного анализа на долю пациентов с невертебральными переломами приходилось 83 % пациентов с клиническими переломами.

В группе пациентов, получавших алендроновую кислоту после терапии препаратом ИВЕНИТИ, также наблюдалось значимое уменьшение риска невертебральных переломов в течение всего периода проведения первичного анализа (медиана продолжительности последующего наблюдения составляла 33 месяца), в сравнении с группой, получавшей только алендроновую кислоту.

Влияние на минеральную плотность костной ткани (МПКТ)

Терапия препаратом ИВЕНИТИ способствовала значимому увеличению МПКТ поясничного отдела позвоночника, бедренной кости и шейки бедра по сравнению с применением алендроновой кислоты через 12 месяцев лечения. Различия в показателях МПКТ между терапевтическими группами составили 8,7 % для поясничного отдела позвоночника, 3,3 % для бедренной кости и 3,2 % для шейки бедренной кости.

В группе пациентов, на протяжении 12 месяцев получавших препарат ИВЕНИТИ и затем в течение 12 месяцев — алендроновую кислоту, отмечено статистически значимое увеличение показателей МПКТ по сравнению с группой пациентов, получавших только алендроновую кислоту. Увеличение показателей МПКТ на фоне терапии препаратом ИВЕНИТИ по сравнению с применением алендроновой кислоты, зарегистрированное через 12 месяцев лечения, сохранялось и через 24 месяца. Различия в показателях МПКТ между терапевтическими группами через 24 месяца составили 8,1 % в поясничном отделе позвоночника, 3,8 % в бедренной кости и 3,8 % в шейке бедренной кости.

Не выявлены различия во влиянии на МПКТ поясничного отдела позвоночника или бедренной кости между подгруппами пациентов, выделенными на основании исходного возраста, исходных значений МПКТ или географического региона.

5.2 Фармакокинетические свойства

Максимальная концентрация ромосозумаба в сыворотке крови (C_{max}) после однократного введения препарата ИВЕНИТИ здоровым добровольцам в дозе 210 мг составила в среднем (стандартное отклонение [CO]) 22,2 (5,8) мкг/мл, а среднее значение (CO) AUC составляло 389 (127) мкг * день/мл. При ежемесячном введении препарата женщинам в

постменопаузе в дозе 210 мг равновесная концентрация достигается к третьему месяцу.

Среднее значение остаточной концентрации ромосозумаба в сыворотке крови через 3, 6, 9 и 12 месяцев лечения находилось в пределах от 8 до 13 мкг/мл.

Ромосозумаб проявлял нелинейную фармакокинетику, при этом показатели экспозиции увеличивались в пропорционально большей степени, чем доза (например, увеличение среднего значения AUC_{inf} в 550 раз при увеличении дозы препарата для подкожного введения в диапазоне от 0,1 до 10 мг/кг в 100 раз [в 0,03 до 3,3 раза по сравнению с утвержденной рекомендуемой дозы для женщин с массой тела 70 кг]).

Абсорбция

Медиана времени до достижения максимальной концентрации ромосозумаба (T_{max}) составляет 5 дней (диапазон: от 2 до 7 дней).

Распределение

Расчетный объем распределения в равновесном состоянии равен приблизительно 3,92 л.

Биотрансформация

Путь метаболизма ромосозумаба не описан. Поскольку ромосозумаб является человеческим моноклональным антителом (IgG2), предполагается, что он распадается на небольшие пептиды и аминокислоты в процессе катаболизма, как и в случае эндогенных IgG.

Элиминация

Ромосозумаб проявлял нелинейную фармакокинетику, при этом при увеличении дозы клиренс ромосозумаба уменьшался. Расчетный системный клиренс (CL/F) ромосозумаба составил в среднем 0,38 мл/ч/кг после однократного подкожного введения препарата в дозе 3 мг/кг (утвержденной рекомендуемой дозы для женщин с массой тела 70 кг).

Средний эффективный период $t_{1/2}$ после введения 3 доз по 3 мг/кг (утвержденной рекомендуемой дозы для женщин с массой тела 70 кг) 1 раз в 4 недели составил 12,8 дня.

Фармакокинетическая/фармакодинамическая зависимость

Образование антител к препарату, влияющих на его фармакокинетику

Образование антител к ромосозумабу сопровождалось уменьшением концентраций ромосозумаба в сыворотке крови. Выработка антител к ромосозумабу приводила к уменьшению средних концентраций ромосозумаба на 22 %. Выработка нейтрализующих антител приводила к уменьшению средних концентраций ромосозумаба до 63 % (см. раздел 4.8).

Фармакокинетика ромосозумаба у особых групп пациентов

Возраст (20–89 лет), пол, расовая принадлежность, стадия заболевания (снижение плотности костной ткани или остеопороз), предшествующее применение алендроновой

кислоты или почечная недостаточность, в том числе терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТХПН), требующая проведения диализа, не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику ромосозумаба. Влияние ТХПН, не требующей проведения диализа, на фармакокинетику ромосозумаба неизвестно.

Масса тела

Экспозиция ромосозумаба уменьшается по мере увеличения массы тела.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Ацетат

Кальций

Полисорбат 20

Сахароза

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

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

6.3 Срок годности

3 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °С. Не замораживать. Хранить в оригинальной картонной упаковке для защиты от света.

При использовании пациентом препарат может храниться в оригинальной упаковке для защиты от света при температуре не выше 25 °С в течение единого периода времени продолжительностью не более 30 дней.

После извлечения из холодильника препарат ИВЕНИТИ можно хранить в оригинальной упаковке при комнатной температуре до 25 °С и необходимо использовать в течение 30 дней. Если в течение 30 дней препарат ИВЕНИТИ не использован, его следует утилизировать.

Препарат ИВЕНИТИ не следует подвергать воздействию температур, превышающих 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Предварительно заполненный шприц (ПЗШ) содержит номинальный объем 1,17 мл и состоит из шприца Кристал Зенис (Crystal Zenith) 1 мл со вставкой в форме иглы из нержавеющей стали, закрытой эластомерным колпачком, и хлорбутилового эластомерного ограничителя хода поршня шприца, ламинированного пленкой ФлуороТех® (FluroTec®) на стороне, контактирующей с продуктом.

По 2 маркированных ПЗШ однократного применения помещают в пластиковые контейнеры. Каждый контейнер вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия (специальный стикер).

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Амджен Европа Б.В., Нидерланды

Минервум 7061

4817 ЗК Бреда

Нидерланды

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

ООО «Амджен»

123112, Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, 1-й Красногвардейский проезд, д. 15, помещ. 1/4

Телефон: +7 (495) 745-04-78

Факс: +7 (499) 995-19-65

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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