

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Форседено Онко, 120 мг, раствор для подкожного введения.

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

Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело IgG2, продуцируемое в клеточной линии млекопитающих (клетки яичника китайского хомячка) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: деносумаб.

Каждый флакон содержит 120 мг деносумаба.

Каждый мл раствора для подкожного введения содержит 70 мг деносумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (E420) и натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или почти прозрачный раствор, от бесцветного до светло-желтого цвета.

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

Препарат Форседено Онко показан к применению:

- для профилактики костных осложнений (КО) у взрослых пациентов с множественной миеломой и с солидными опухолями с метастазами в кости (см. раздел 5.1.);

- для лечения нерезектабельной гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом, а также в случаях, когда хирургическое вмешательство сопряжено с высоким риском серьезных осложнений.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Введение препарата должно осуществляться под руководством медицинского работника.

Режим дозирования

Всем пациентам, кроме пациентов с гиперкальциемией, необходимо дополнительно принимать препараты кальция в дозе минимум 500 мг/сутки и витамина D в дозе 400 МЕ/сутки (см. раздел 4.4.).

Профилактика костных осложнений у взрослых пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями и метастазами в кости

Рекомендуемая доза препарата - одна подкожная инъекция 120 мг 1 раз в 4 недели в бедро, живот или плечо.

Гигантоклеточная опухоль кости

Рекомендуемая доза препарата Форседено Онко — одна подкожная инъекция 120 мг 1 раз в 4 недели в бедро, живот или плечо с дополнительными дозами 120 мг на 8 и 15 дни терапии первого месяца лечения.

Пациенты, участвовавшие во II фазе исследования, которым была выполнена радикальная резекция гигантоклеточной опухоли кости, дополнительно получали лечение в течение 6 месяцев после операции в соответствии с протоколом исследования.

Пациенты с гигантоклеточной опухолью кости должны регулярно обследоваться, чтобы определить, продолжают ли они получать пользу от проводимого лечения. У пациентов, течение заболевания которых контролируется препаратом Форседено Онко, эффект прерывания или прекращения лечения не оценивали, однако ограниченные данные у этих пациентов не указывают на синдром отмены после прекращения лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции почек не требуется (рекомендации по контролю уровня кальция находятся в разделах 4.4., 4.8. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Безопасность и эффективность деносумаба у пациентов с нарушением функции печени не изучена (см. раздел 5.2.).

Пациенты пожилого возраста (в возрасте 65 лет или старше)

Коррекции дозы препарата у пожилых пациентов не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Форседено Онко у детей (возраст до 18 лет) установлены не были, за исключением подростков со сформировавшимся скелетом (возраст 12–17 лет) с гигантоклеточной опухолью кости.

Препарат Форседено Онко не следует применять у детей (возраст до 18 лет), за исключением подростков со сформировавшимся скелетом (возраст 12–17 лет) с гигантоклеточной опухолью кости (см. раздел 4.4.). Критерием определения зрелости скелета является как минимум одна зрелая длинная трубчатая кость (закрытие эпифизарной пластинки роста).

Для лечения подростков со сформировавшимся скелетом с нерезектабельной или условно-резектабельной формой гигантоклеточной опухоли костей, при которой хирургическая резекция наиболее вероятно приведет к ухудшению тяжести течения заболевания, применяется та же дозировка, что и у взрослых пациентов.

В исследованиях на животных ингибирование взаимодействия RANK/ RANK лиганда (RANKL) приводило к замедлению роста кости и нарушению прорезывания зубов; эти изменения были частично обратимыми после прекращения ингибирования RANKL (см. раздел 5.3.).

Способ применения

Подкожная инъекция.

Инструкции по обращению с лекарственным препаратом перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к деносумабу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- тяжелая нелеченая гипокальциемия (см. раздел 4.4.);
- недолеченные повреждения вследствие стоматологического или челюстно-лицевого хирургического вмешательства (см. раздел 4.4.).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прием препаратов кальция и витамина D

Дополнительный прием кальция и витамина D требуется всем пациентам, кроме случаев, когда наблюдается гиперкальциемия (см. раздел 4.2.).

Гипокальциемия

Существующая гипокальциемия должна быть скорректирована перед началом терапии препаратом Форседено Онко. Гипокальциемия может возникнуть в любое время при лечении деносумабом. Контроль уровня кальция необходимо проводить (i) до введения начальной дозы препарата Форседено Онко, (ii) в течение двух недель после введения начальной дозы, (iii) при наличии симптомов, указывающих на возможную гипокальциемию (симптомы см. в разделе 4.8.). У пациентов с факторами риска гипокальциемии, или при наличии других клинических показаний, обусловленных состоянием пациентов, следует рассмотреть возможность проведения дополнительного контроля уровня кальция. Пациентам следует рекомендовать сообщать о симптомах, характерных для гипокальциемии. Если на фоне терапии препаратом Форседено Онко развивается гипокальциемия, может потребоваться дополнительный прием препаратов кальция и дополнительный контроль.

В рамках пострегистрационного периода наблюдения были отмечены случаи развития тяжелой гипокальциемии (включая случаи с летальным исходом) (см. раздел 4.8.), при этом большинство случаев развивалось в первые недели от начала терапии, но могли наблюдаться в любое время в период терапии деносумабом.

Почечная недостаточность

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии. Риск развития гипокальциемии и сопутствующего повышения концентрации паратиреоидного гормона тем выше, чем тяжелее степень почечной недостаточности. Регулярный контроль уровня кальция особенно важен для этой группы пациентов.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ)

О развитии ОНЧ часто репортировалось у пациентов, получавших деносумаб (см. раздел 4.8.).

Необходимо отложить начало терапии/проведение нового курса терапии у пациентов с незажившими открытыми повреждениями мягких тканей полости рта. Перед началом терапии деносумабом рекомендуется профилактический осмотр у стоматолога, а также индивидуальная оценка пользы и риска лечения.

При оценке индивидуального риска развития ОНЧ у пациента необходимо учитывать следующие факторы риска:

- терапевтический потенциал лекарственного препарата, который ингибирует резорбцию костной ткани (увеличение риска для сильнодействующих препаратов), способ

введения (увеличение риска при парентеральном введении) и суммарная доза костнорезорбтивной терапии;

- диабет, рак, коморбидные состояния (например, анемия, коагулопатия, инфекция), курение;
- сопутствующая терапия (кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия области головы и шеи);
- неудовлетворительная гигиена полости рта, заболевания пародонта, плохо подобранные зубные протезы, наличие стоматологических заболеваний в анамнезе, инвазивные стоматологические процедуры (например, экстракции зубов).

Всем пациентам необходимо рекомендовать поддержание надлежащей гигиены полости рта, проведение регулярных стоматологических осмотров и немедленно сообщать о любых симптомах со стороны полости рта, таких как подвижность зубов, боль или припухлость, длительно незаживающие язвы или выделения во время лечения деносумабом. Во время проведения терапии инвазивные стоматологические процедуры следует проводить только после тщательной оценки клинической ситуации и избегать проведения подобных процедур в непосредственной близости к дате введения препарата Форседено Онко.

План ведения пациентов с ОНЧ должен быть согласован со стоматологом или челюстно-лицевым хирургом с опытом лечения ОНЧ. Следует рассмотреть возможность временного прекращения терапии препаратом Форседено Онко до тех пор, пока данное состояние не будет купировано, а факторы риска не будут сведены к минимуму.

Остеонекроз наружного слухового прохода

На фоне терапии деносумабом отмечались случаи остеонекроза наружного слухового прохода. Возможные факторы риска остеонекроза наружного слухового прохода включают применение стероидов и химиотерапию, и/или местные факторы риска, такие как инфекция или травма. У пациентов, получающих деносумаб и имеющих симптомы заболевания уха, в том числе хронические инфекции уха, следует учитывать возможность развития остеонекроза наружного слухового прохода.

Атипичные переломы бедренной кости

На фоне применения деносумаба сообщалось об атипичных переломах бедра (см. раздел 4.8.). Атипичные переломы бедра – подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости – могут возникать при минимальной травме или без травмы. На снимках эти переломы обычно имеют характерный внешний вид. Об атипичных переломах бедра также сообщалось у пациентов с сопутствующими заболеваниями и состояниями (например, дефицит витамина D, ревматоидный артрит, гипофосфатазия), и у

пациентов, получающих некоторые виды терапии (например, бисфосфонаты, глюкокортикостероиды, ингибиторы протонного насоса). Эти случаи также наблюдались и в отсутствие антирезорбтивной терапии. На фоне терапии бисфосфонатами такие переломы часто являются двусторонними; поэтому у пациентов с подтвержденным переломом тела бедренной кости, получающих деносумаб, необходимо обследовать контралатеральное бедро. Вопрос о прекращении терапии препаратом Форседено Онко у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедра следует рассматривать с учетом индивидуальной оценки соотношения «польза-риск». Во время лечения деносумабом следует проинструктировать пациентов о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паховой области. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на предмет неполного перелома бедренной кости.

Гиперкальциемия после прекращения лечения у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости и у пациентов с продолжающимся ростом костей скелета

Клинически значимая гиперкальциемия, требующая госпитализации и осложненная острой почечной недостаточностью, была отмечена у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, получавших препарат Форседено Онко, в срок от нескольких недель до нескольких месяцев после прекращения лечения.

После прекращения лечения необходимо наблюдать пациентов на предмет развития гиперкальциемии, проводить периодическую оценку содержания кальция в сыворотке крови и пересматривать потребность пациента в приеме препаратов кальция и витамина D (см. раздел 4.8.).

Препарат Форседено Онко не рекомендован пациентам с продолжающимся ростом костей скелета (см. раздел 4.2.). В этой группе пациентов также были отмечены случаи клинически значимой гиперкальциемии в срок от нескольких недель до нескольких месяцев после прекращения лечения.

Прочие меры предосторожности

Пациенты, получающие терапию препаратом Форседено Онко, не должны одновременно получать другие препараты, содержащие деносумаб (с показаниями для лечения остеопороза).

Пациенты, получающие препарат Форседено Онко, не должны одновременно получать бисфосфонаты.

Злокачественная трансформация гигантоклеточной опухоли кости или ее прогрессирование в метастатическую фазу является нечастым событием и является известным риском у

пациентов с гигантоклеточной опухолью кости. Пациенты должны наблюдаться на предмет рентгенологических проявлений злокачественного процесса (новые рентгенопрозрачные участки или остеолиз). Имеющиеся клинические данные не свидетельствуют о повышении риска злокачественной трансформации гигантоклеточной опухоли кости у пациентов, получавших препарат Форседено Онко.

Вспомогательные вещества

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять препарат Форседено Онко.

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на 120 мг, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования по оценке лекарственных взаимодействий не проводились.

В клинических исследованиях деносумаб вводили одновременно со стандартной противоопухолевой терапией, в том числе пациентам, ранее получавшим бисфосфонаты. Сочетанное применение с химиотерапией или гормонотерапией не вызывало клинически-значимых изменений минимальной сывороточной концентрации и фармакодинамики деносумаба (N-телопептид мочи с поправкой на креатинин (uNTx/Cr)), равно как и предшествующее внутривенное введение бисфосфонатов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Женщинам следует рекомендовать избегать наступления беременности в течение периода терапии и минимум 5 месяцев после завершения терапии деносумабом.

Беременность

Данные о применении деносумаба у беременных женщин отсутствуют или ограничены. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.).

Не следует применять препарат Форседено Онко во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию. Любые эффекты деносумаба, вероятно, будут более выражены в течение II и III триместров беременности, поскольку моноклональные антитела проникают через плаценту, и степень их проникновения линейно возрастает по мере увеличения срока беременности, а наибольшие значения отмечаются в течение III триместра.

Лактация

Сведения о проникновении деносумаба в грудное молоко отсутствуют. Риск для новорожденных/младенцев не может быть исключен. Исследования на нокаутных мышах указывают на то, что отсутствие RANKL во время беременности может влиять на развитие молочных желез, что приводит к нарушению послеродовой лактации (см. раздел 5.3.). Необходимо принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене терапии препаратом Форседено Онко, принимая во внимание пользу грудного вскармливания для новорожденного/младенца и пользу терапии для матери.

Фертильность

Данные о влиянии деносумаба на фертильность у человека отсутствуют. Исследования на животных не указывают на прямое или косвенное негативное влияние на фертильность (см. раздел 5.3.).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Форседено Онко не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Форседено Онко одинаков для всех показаний к применению.

Гипокальциемия отмечалась очень часто после введения деносумаба, преимущественно в течение первых 2 недель терапии. Гипокальциемия может быть тяжелой и симптоматической (см. раздел 4.8., подраздел «Гипокальциемия»). Снижение концентрации кальция в сыворотке крови обычно поддается коррекции путем заместительной терапии препаратами кальция и витамина D. Наиболее частыми нежелательными реакциями деносумаба являются скелетно-мышечные боли. У пациентов, получавших деносумаб, часто отмечались случаи остеонекроза челюсти (см. разделы 4.4. и 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, выявленные в четырех клинических исследованиях III фазы, двух клинических исследований II фазы и данных пострегистрационного наблюдения, представлены в таблице 1 ниже.

Нежелательные реакции представлены согласно классификации (см. таблицу 1): очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Нежелательные реакции представлены в пределах каждого системно-оргannого класса по степени убывания серьезности.

Таблица 1. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с распространенными злокачественными опухолями и метастазами в кости, множественной миеломой или у пациентов с гигантоклеточными опухолями костей

Системно-органный класс по классификации MedDRA	Частота	Нежелательные реакции
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Новые первичные злокачественные опухоли ¹
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Реакция гиперчувствительности на введение препарата ¹ Анафилактическая реакция ¹
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто Часто Нечасто	Гипокальциемия ^{1,2} Гипофосфатемия Гиперкальциемия после прекращения лечения у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости ³
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Одышка
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто Часто	Диарея Удаление зуба
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто Нечасто	Гипергидроз Лихеноидная лекарственная сыпь ¹
	Очень часто Часто	Скелетно-мышечная боль ¹ Остеонекроз челюсти ¹

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Атипичный перелом бедренной кости
	Редко	Множественные переломы позвонков, наблюдавшиеся после окончания лечения деносумабом
	Частота неизвестна	Остеонекроз наружного слухового прохода ^{3, 4}

¹ См. подраздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

² См. подраздел «Прочие особые популяции»

³ См. раздел 4.4.

⁴ Эффект данной группы препаратов

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипокальциемия

Более высокая частота развития гипокальциемии у пациентов, получавших деносумаб по сравнению с золедроновой кислотой, отмечалась в клинических исследованиях по изучению профилактики КО.

Наивысшая частота гипокальциемии наблюдалась в исследовании III фазы у пациентов с множественной миеломой. Гипокальциемия наблюдалась у 16,9 % пациентов, получавших деносумаб, и 12,4 % пациентов, получавших золедроновую кислоту. Снижение сывороточной концентрации кальция 3-й степени наблюдалось у 1,4 % пациентов в группе деносумаба и у 0,6 % пациентов в группе золедроновой кислоты. Снижение сывороточной концентрации кальция 4-й степени отмечалось у 0,4 % пациентов в группе деносумаба и у 0,1 % пациентов в группе золедроновой кислоты.

В 3-х исследованиях III фазы с активным контролем у пациентов с распространенными злокачественными опухолями с метастазами в кости, гипокальциемия отмечалась у 9,6 % пациентов в группе деносумаба и у 5,0 % в группе золедроновой кислоты.

Снижение сывороточной концентрации кальция 3-й степени наблюдалось у 2,5 % пациентов в группе деносумаба и у 1,2 % пациентов в группе золедроновой кислоты. Снижение сывороточной концентрации кальция 4-й степени отмечалось у 0,6 % пациентов в группе деносумаба и у 0,2 % пациентов в группе золедроновой кислоты (см. раздел 4.4.).

В двух несравнительных клинических исследованиях II фазы у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости гипокальциемия отмечалась у 5,7 % пациентов. Ни одно из нежелательных явлений не было расценено как серьезное.

В рамках пострегистрационного наблюдения были отмечены случаи развития тяжелой гипокальциемии (включая случаи с летальным исходом), при этом большинство случаев наблюдалось в первые недели от начала лечения. Примеры клинических проявлений

тяжелой симптоматической гипокальциемии включают удлинение интервала QT, тетанию, судороги и изменение психического состояния (включая кому) (см. раздел 4.4.).

Симптомы гипокальциемии в клинических исследованиях включали парестезии или мышечную ригидность, подергивания, спазмы и мышечные судороги.

Остеонекроз челюсти (ОНЧ)

В клинических исследованиях частота ОНЧ была выше при большей продолжительности воздействия. Кроме того, ОНЧ диагностировался после прекращения лечения деносумабом, при этом в большинстве случаев с момента введения последней дозы прошло не более 5 месяцев. Пациенты с ОНЧ или остеомиелитом челюсти в анамнезе, состоянием зубов или челюстей, требующими активного хирургического вмешательства, пациенты после стоматологических/челюстно-лицевых хирургических операций или пациенты, для которых запланированы любые инвазивные стоматологические процедуры, не были допущены к участию в этих исследованиях.

Более высокая частота развития ОНЧ среди пациентов, получавших деносумаб по сравнению с золедроновой кислотой, отмечалась в клинических исследованиях по изучению профилактики КО. Наивысшая частота ОНЧ наблюдалась в исследовании III фазы у пациентов с множественной миеломой. Во время двойной слепой фазы данного исследования диагноз ОНЧ подтвердился у 5,9 % пациентов, получавших деносумаб (медиана экспозиции: 19,4 месяца; диапазон: 1 – 52), и у 3,2 % пациентов, получавших золедроновую кислоту. После завершения двойной слепой фазы скорректированная на пациенто-год частота случаев подтвержденного ОНЧ в группе деносумаба (медиана экспозиции: 19,4 месяца; диапазон: 1 – 52) составила 2,0 на 100 пациенто-лет в течение первого года лечения, 5,0 в течение второго года лечения и 4,5 в каждый последующий год лечения. Медиана времени до развития ОНЧ составляла 18,7 месяца (диапазон: 1 – 44).

В трех клинических исследованиях III фазы с активным контролем на этапе первичного лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями с метастазами в кости диагноз ОНЧ был подтвержден у 1,8 % пациентов, получавших деносумаб (медиана экспозиции: 12,0 месяцев; диапазон: 0,1 – 40,5), и у 1,3 % пациентов, получавших золедроновую кислоту. Клинические характеристики этих случаев были сходными в обеих группах лечения. Среди пациентов с подтвержденным диагнозом ОНЧ у большинства (81 % в обеих группах лечения) в анамнезе было удаление зубов, неудовлетворительная гигиена полости рта и/или использование зубных протезов. Большинство пациентов на тот момент или ранее получали химиотерапию.

Исследования с участием пациентов с раком молочной железы или раком предстательной железы включали продленную фазу лечения деносумабом (медиана экспозиции: 14,9 месяцев; диапазон: 0,1 – 67,2). Диагноз ОНЧ был подтвержден у 6,9 % пациентов с раком молочной железы и раком предстательной железы во время продленной фазы лечения. Скорректированная на пациенто-год частота случаев подтвержденного ОНЧ составила 1,1 на 100 пациенто-лет в первый год лечения, 3,7 во второй год и 4,6 в каждый последующий год. Медиана времени до развития ОНЧ составляла 20,6 месяца (диапазон: 4 – 53).

В нерандомизированном ретроспективном наблюдательном исследовании, проводившемся в Швеции, Дании и Норвегии с участием 2877 больных раком пациентов, получавших деносумаб или золедроновую кислоту, 5-летняя частота развития медицински подтвержденного ОНЧ составила 5,7 % (95 % ДИ: 4,4–7,3; медиана времени последующего наблюдения: 20 месяцев [диапазон: 0,2–60]) в когорте пациентов, получавших деносумаб, и 1,4 % (95 % ДИ: 0,8–2,3; медиана времени последующего наблюдения: 13 месяцев [диапазон: 0,1–60]) в отдельной когорте пациентов, получавших золедроновую кислоту. Пятилетняя частота развития ОНЧ у пациентов, перешедших с золедроновой кислоты на деносумаб, составила 6,6 % (95 % ДИ: 4,2–10,0; медиана времени последующего наблюдения: 13 месяцев [диапазон: 0,2–60]).

В исследовании III фазы у пациентов с неметастатическим раком предстательной железы (деносумаб не показан у данной популяции пациентов) с экспозицией терапии до 7 лет частота возникновения ОНЧ, скорректированная на показатель пациенто-год, составила 1,1 на 100 пациенто-лет в течение первого года лечения, 3,0 в течение второго года и 7,1 в последующие годы.

В долгосрочном открытом клиническом исследовании II фазы с участием пациентов с гигантоклеточной опухолью кости (исследование 6, см. раздел 5.1.) ОНЧ был подтвержден у 6,8 % пациентов, включая одного подростка (медианное количество доз: 34 дозы; диапазон: 4–116). На момент завершения исследования медиана времени участия в исследовании, включая фазу последующего наблюдения за безопасностью, составляла 60,9 месяцев (диапазон: 0–112,6). Скорректированная на пациенто-год частота подтвержденного ОНЧ составляла 1,5 на 100 пациенто-лет в целом (0,2 на 100 пациенто-лет в первый год лечения, 1,5 во второй год, 1,8 в третий год, 2,1 в четвертый год, 1,4 в пятый год и 2,2 в последующие годы). Медиана времени до развития ОНЧ составила 41 месяц (диапазон: 11–96).

Реакции гиперчувствительности, связанные с лекарственными препаратами

В пострегистрационной практике у пациентов, получавших деносумаб, отмечались случаи гиперчувствительности, включая редкие случаи анафилактических реакций.

Атипичные переломы бедренной кости

В программе клинических исследований при применении деносумаба у пациентов нечасто сообщалось о возникновении атипичных переломов бедренной кости, и риск увеличивался при увеличении продолжительности лечения. События произошли во время лечения и в течение 9 месяцев после прекращения лечения (см. раздел 4.4.).

Скелетно-мышечная боль

В рамках пострегистрационного наблюдения у пациентов, получавших деносумаб, отмечались эпизоды развития скелетно-мышечной боли, в том числе тяжелые. В клинических исследованиях скелетно-мышечная боль отмечалась очень часто, как в группе деносумаба, так и в группе золедроновой кислоты. Скелетно-мышечная боль, которая требовала прекращения исследуемой терапии, отмечалась нечасто.

Новые первичные злокачественные опухоли

В четырех клинических исследованиях III фазы с активным контролем на этапе первичного двойного слепого лечения пациентов с распространенными злокачественными опухолями с метастазами в кости новые первичные злокачественные опухоли отмечались у 54 / 3691 (1,5 %) пациентов, получавших деносумаб (медиана экспозиции: 13,8 месяца; диапазон: 1,0–51,7) и у 33 / 3688 (0,9 %) пациентов, получавших золедроновую кислоту (медиана экспозиции: 12,9 месяца; диапазон: 1,0–50,8).

Кумулятивная частота случаев в течение года составляла 1,1 % для деносумаба и 0,6 % для золедроновой кислоты, соответственно.

Связь отдельных случаев рака или случаев множественного рака с лечением не была очевидной.

Лихеноидная лекарственная сыпь

Лихеноидная лекарственная сыпь (например, реакции, похожие на красный плоский лишай) отмечалась у пациентов при пострегистрационном применении деносумаба.

Прочие особые популяции

Пациенты с почечной недостаточностью

В клиническом исследовании у пациентов, не имеющих прогрессирующих злокачественных опухолей, но с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или находящихся на диализе, риск развития гипокальциемии был выше в отсутствие применения препаратов кальция. Риск развития гипокальциемии на фоне терапии деносумабом тем выше, чем тяжелее степень почечной недостаточности. В

клиническом исследовании с участием пациентов без прогрессирующих злокачественных опухолей, у 19 % пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и у 63 % пациентов, находящихся на диализе, было отмечено развитие гипокальциемии, несмотря на прием препаратов кальция. Общая частота клинически значимой гипокальциемии составила 9 %.

Сопутствующее увеличение концентрации паратиреоидного гормона также наблюдалось у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или находящихся на диализе и получавших деносумаб. Контроль уровня кальция и адекватное потребление кальция и витамина D особенно важно для пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4.).

Дети

Денсумаб был изучен в открытом исследовании с участием 28 подростков со сформировавшимся скелетом с гигантоклеточной опухолью кости. Основываясь на этих ограниченных данных, можно отметить, что профиль нежелательных реакций был схож с таковым у взрослых пациентов.

В рамках пострегистрационного наблюдения у детей после прекращения лечения была зарегистрирована клинически значимая гиперкальциемия (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550–99–03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях случаев передозировки зарегистрировано не было. В клинических исследованиях деносумаб вводился в дозах до 180 мг один раз в 4 недели и в дозе 120 мг один раз в неделю в течение 3 недель.

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: M05BX04

Препарат Форседено Онко является биоаналогом (биоподобным лекарственным препаратом).

Механизм действия

Лиганд RANK представляет собой белок, присутствующий в виде мембранно-связанной или растворимой формы. RANKL необходим для формирования, функционирования и выживания остеокластов – единственного типа клеток, ответственных за резорбцию кости. Повышенная активность остеокластов, индуцированная RANKL, является основной причиной деструкции костной ткани при метастатическом заболевании костей и при множественной миеломе. Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), которое нацелено и связывается с высокой аффинностью и специфичностью с RANKL, предотвращая взаимодействие между RANKL и RANK, что приводит к уменьшению числа остеокластов и ингибированию их функции, уменьшая в результате костную резорбцию и деструкцию костной ткани, вызванную злокачественными новообразованиями.

Гигантоклеточные опухоли кости характеризуются наличием неопластических стромальных клеток, экспрессирующих лиганд RANK, и гигантских остеокластоподобных клеток, экспрессирующих RANK. У пациентов с гигантоклеточными опухолями кости деносумаб связывается с лигандом RANK и значительно сокращает количество гигантских остеокластоподобных клеток или полностью уничтожает их. В результате уменьшается остеолит, и пролиферативная строма опухоли замещается непролиферативной, дифференцированной и плотной новой костной тканью.

Фармакодинамические эффекты

В клинических исследованиях II фазы у пациентов с распространенными злокачественными опухолями с метастазами в кости подкожное введение деносумаба каждые 4 недели или каждые 12 недель приводило к быстрому снижению концентраций маркеров костной резорбции (N-телопептида мочи с поправкой на креатинин (uNTx/Cr), сывороточного 1C-телопептида (Стх)), при этом медианное снижение концентраций

uNTx/Cr, составляющее примерно 80 %, достигалось в течение 1 недели, вне зависимости от предшествующей терапии бисфосфонатами или исходного уровня uNTx/Cr. В клинических исследованиях III фазы с участием пациентов с распространенными злокачественными опухолями с метастазами в кости медианное снижение показателя uNTx/Cr составило примерно 80 % и сохранялось в течение 49 недель лечения деносумабом (120 мг каждые 4 недели).

Иммуногенность

В клинических исследованиях у пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями или гигантоклеточной опухолью кости не выявлено образование нейтрализующих антител к деносумабу. Менее чем у 1 % пациентов, получавших деносумаб в течение срока до 3 лет, чувствительным иммунологическим методом исследования определялись связывающие, но не нейтрализующие антитела без признаков изменения фармакокинетики, токсического профиля или клинического ответа.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность и безопасность у пациентов с солидными опухолями с метастазами в кости

Эффективность и безопасность деносумаба, вводимого подкожно каждые 4 недели в дозе 120 мг, и золедроновой кислоты, вводимой внутривенно каждые 4 недели в дозе 4 мг (для пациентов с нарушением функции почек проводилась коррекция дозы), сравнивали в трех рандомизированных двойных слепых исследованиях с активным контролем. В исследованиях принимали участие пациенты с прогрессирующими злокачественными новообразованиями с метастазами в кости, которые ранее не получали лечение бисфосфонатами внутривенно: взрослые пациенты с раком молочной железы (исследование 1), с другими солидными опухолями или множественной миеломой (исследование 2) и с кастрационно-резистентным раком предстательной железы (исследование 3). В рамках этих клинических исследований с активным контролем безопасность препаратов оценивалась у 5931 пациента. Пациенты с ОНЧ или остеомиелитом челюсти в анамнезе, с состоянием зубов или челюсти, требующим хирургического вмешательства, с незажившими ранами вследствие стоматологических и челюстно-лицевых операций и пациенты, у которых запланировано проведение каких-либо инвазивных стоматологических процедур, не допускались к участию в этих исследованиях. По первичным и вторичным точкам оценивали возникновение (развитие) одного и более костных осложнений (КО). В рамках исследований, демонстрировавших превосходство деносумаба над золедроновой кислотой, пациентам предлагалось получать деносумаб в

ходе предварительно запланированной 2-летней фазы открытого продолжения лечения. К костным осложнениям относились следующие события: патологический перелом (вертебральный или невертебральный), лучевая терапия костной ткани (включая терапию с использованием радиоактивных изотопов), хирургическая операция на кости или компрессия спинного мозга.

Применение деносумаба сокращало риск развития костных осложнений, в том числе множественных осложнений (первых и последующих), у пациентов с солидными опухолями с метастазами в кости (см. таблицу 2).

Таблица 2. Результаты оценки эффективности у пациентов с прогрессирующими злокачественными новообразованиями с метастазами в кости

	Исследование 1 Рак молочной железы		Исследование 2 Другие солидные опухоли** или множественная миелома		Исследование 3 Рак предстательной железы		Исследование 4 Прогрессирующие опухоли	
	Дено сумаб	Золендрона вая кислота	Дено сума б	Золендрона вая кислота	Дено сумаб	Золендрона вая кислота	Дено сумаб	Золендрона вая кислота
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Первое КО								
Медиана времени (месяцы)	НД	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Разница в медиане времени (месяцы)	ДО		4,2		3,5		8,2	
ОР (95% ДИ) / COP (%)	0,82 (0,71-0,95)/ 18		0,84 (0,71-0,98)/ 16		0,82 (0,71-0,95)/ 18		0,83 (0,76-0,90)/ 17	
Р-значения не меньшей эффективности/ превосходства	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Доля пациентов (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Первое и последующие КО*								
Среднее количество на пациента	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57

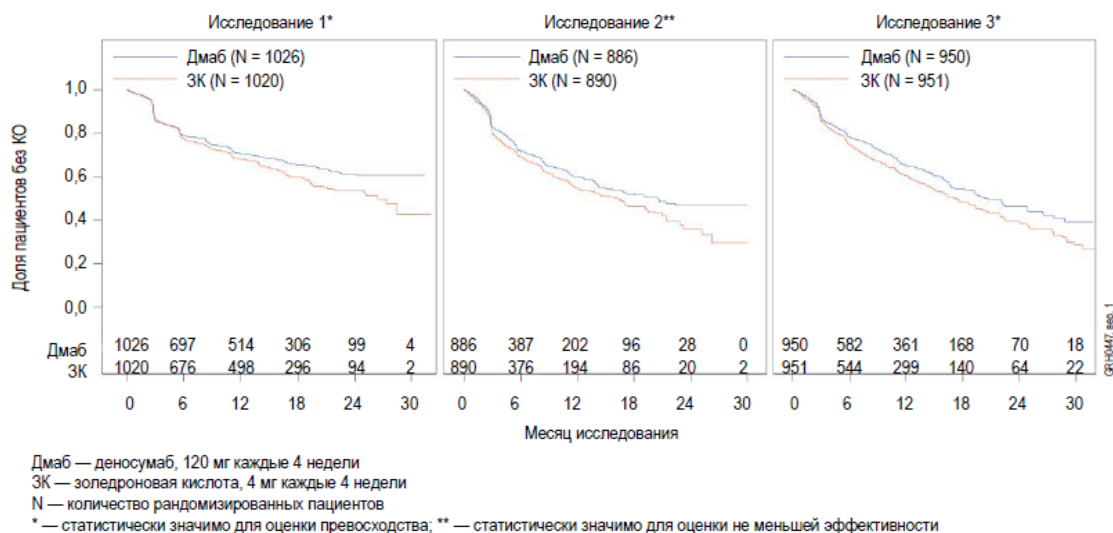
ОР (95% ДИ) / COP (%)	0,77 (0,66-0,89)/ 23		0,90 (0,77-1,04)/ 10		0,82 (0,71-0,94)/ 18		0,82 (0,75-0,89)/ 18	
Р-значение превосходства	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
ДКО за год	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Первое КО или эпизод ГОЗО								
Медиана времени (месяцы)	НД	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
ОР (95% ДИ) / COP (%)	0,82 (0,70-0,95)/ 18		0,83 (0,71-0,97)/ 17		0,83 (0,72-0,96)/ 17		0,83 (0,76-0,90) / 17	
Р-значение превосходства	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Первая лучевая терапия костной ткани								
Медиана времени (месяцы)	НД	НД	НД	НД	НД	28,6	НД	33,2
ОР (95% ДИ) / COP (%)	0,74 (0,59-0,94)/ 26		0,78 (0,63-0,97)/ 22		0,78 (0,66-0,94)/ 22		0,77 (0,69-0,87) / 23	
Р-значение превосходства	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

НД – не достигнуто; ДО – данные отсутствуют; ГОЗО – гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью; ДКО – доля костных осложнений; ОР – отношение рисков; СОР – снижение относительного риска;

[†] скорректированные р-значения представлены для исследований 1, 2 и 3 (первые КО, а также оценочные показатели в отношении первых и последующих КО); * учитываются все костные осложнения за все время; только осложнения, возникшие с интервалом не менее 21 дня с момента регистрации последнего осложнения.

** Включая немелкоклеточный рак легких (НМРЛ), почечно-клеточную карциному, рак толстой и прямой кишки, мелкоклеточный рак легкого, рак мочевого пузыря, рак головы и шеи, рак ЖКТ/ уrogenитального тракта и другие виды рака, за исключением рака молочной железы и рака предстательной железы

Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера по времени до первого в исследовании КО



Прогрессирование заболевания и общая выживаемость у пациентов с солидными опухолями с метастазами в кости

Частота прогрессирования заболевания была схожей в группе применения деносумаба и группе применения золедроновой кислоты по данным каждого из трех исследований и по результатам предварительно запланированного анализа совокупных данных всех трех исследований.

В исследованиях 1, 2 и 3 общая выживаемость у следующих пациентов с распространенными злокачественными опухолями, метастазирующими в кость, была сбалансирована в группе применения деносумаба и группе применения золедроновой кислоты: пациенты с раком молочной железы (отношение рисков и 95 % ДИ: 0,95 [0,81–1,11]), пациенты с раком предстательной железы (отношение рисков и 95 % ДИ: 1,03 [0,91–1,17]) и пациенты с другими солидными опухолями или множественной миеломой (отношение рисков и 95 % ДИ: 0,95 [0,83–1,08]). В рамках ретроспективного анализа данных исследования 2 (пациентов с другими солидными опухолями или множественной миеломой) была изучена общая выживаемость пациентов с 3 видами опухолей, которые легли в основу стратификации (немелкоклеточный рак легкого, множественная миелома и другие виды опухолей). Общая выживаемость у пациентов с немелкоклеточным раком легкого была выше в группе применения деносумаба (отношение рисков [95 % ДИ]: 0,79 [0,65–0,95]; n = 702), общая выживаемость у пациентов с множественной миеломой была выше в группе применения золедроновой кислоты (отношение рисков [95 % ДИ]: 2,26 [1,13–4,50]; n = 180). В случае других видов опухолей общая выживаемость в группе применения деносумаба и группе применения золедроновой кислоты была схожей

(отношение рисков [95 % ДИ]: 1,08 [0,90–1,30]; $n = 894$). В данном исследовании не учитывались прогностические факторы и противоопухолевая терапия. По результатам предварительно запланированного анализа совокупных данных исследований 1, 2 и 3 общая выживаемость в группе применения деносумаба и группе применения золедроновой кислоты была схожей (отношение рисков и 95 % ДИ: 0,99 [0,91–1,07]).

Влияние на боль

Согласно результатам анализа данных каждого отдельного исследования и анализа совокупных данных всех трех исследований время до уменьшения выраженности боли (т. е. уменьшение минимум на 2 балла относительно исходного значения по шкале оценки интенсивности боли BPI-SF) было схожим в группе применения деносумаба и группе применения золедроновой кислоты во всех исследованиях. Согласно ретроспективному анализу совокупных данных медиана времени до усиления боли (> 4 баллов по шкале оценки интенсивности боли) у пациентов, у которых изначально болевые ощущения были слабо выражены или отсутствовали совсем, была больше в группе применения деносумаба по сравнению с группой применения золедроновой кислоты (198 дней и 143 дня соответственно) ($p = 0,0002$).

Клиническая эффективность у пациентов с множественной миеломой

Эффективность деносумаба в сравнении с золедроновой кислотой изучалась в международном рандомизированном (1:1) двойном слепом исследовании с активным контролем у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой (исследование 4).

В данном исследовании 1718 пациентов с множественной миеломой, у которых был выявлен минимум один очаг поражения в костях, были рандомизированы для получения деносумаба подкожно в дозе 120 мг каждые 4 недели или золедроновой кислоты внутривенно в дозе 4 мг каждые 4 недели (для пациентов с нарушением функции почек проводилась коррекция дозы). В качестве первичного оценочного показателя рассматривалась не меньшая эффективность препарата в отношении времени до возникновения первого костного осложнения (КО) в ходе исследования в сравнении с золедроновой кислотой. К вторичным оценочным показателям относились превосходство в отношении времени до возникновения первого КО, до появления первого и последующего КО, а также общая выживаемость пациентов. К костным осложнениям относились следующие события: патологический перелом (вертебральный или невертебральный), лучевая терапия костной ткани (включая терапию с использованием радиоактивных изотопов), хирургическая операция на кости или компрессия спинного мозга.

В обеих группах исследования в случае 54,5 % пациентов требовалась аутологичная трансплантация стволовых клеток периферической крови, 95,8 % пациентов проходили или должны были начать лечение новым противомиеломным препаратом (к ним относятся бортезомиб, леналидомид и талидомид) в качестве терапии первой линии, и у 60,7 % пациентов в прошлом возникали костные осложнения. Количество пациентов с 1-й, 2-й и 3-й стадией заболевания (по международной системе стадирования) на момент постановки диагноза в обеих группах исследования составило 32,4 %, 38,2 % и 29,3 % соответственно. Медиана количества полученных доз составила 16 для деносумаба и 15 для золедроновой кислоты.

Результаты оценки эффективности препарата, полученные в рамках исследования 4, представлены на рисунке 2 и в таблице 3.

Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера по времени до первого КО во время исследования у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой

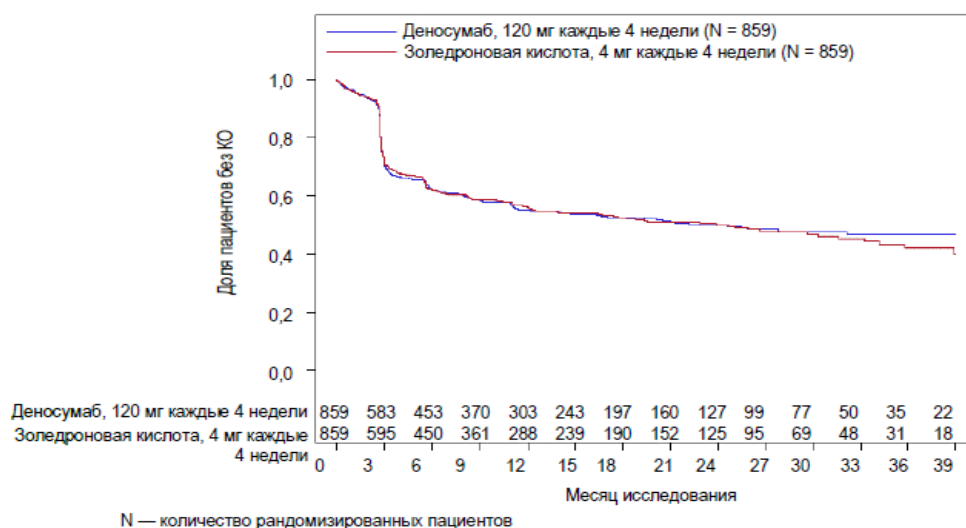


Таблица 3. Результаты оценки эффективности деносумаба в сравнении с золедроновой кислотой у пациентов с впервые диагностированной множественной миеломой

	Деносумаб (N = 859)	Золедроновая кислота (N = 859)
Первое КО		
Количество пациентов с КО (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Медиана времени до возникновения КО (месяцы)	22,8 (14,7–НПО)	23,98 (16,56–33,31)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,98 (0,85–1,14)	
Первое и последующие КО		

Среднее количество случаев на пациента	0,66	0,66
Отношение рисков (95 % ДИ)	1,01 (0,89–1,15)	
Частота возникновения костных осложнений за год	0,61	0,62
Первое КО или эпизод ГОЗО		
Медиана времени (месяцы)	22,14 (14,26–НПО)	21,32 (13,86–29,7)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,98 (0,85–1,12)	
Первая лучевая терапия костной ткани		
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,78 (0,53–1,14)	
Общая выживаемость		
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,90 (0,70–1,16)	

НПО — не поддается оценке

ГОЗО — гиперкальциемия, обусловленная злокачественной опухолью

Клиническая эффективность и безопасность у взрослых и подростков со сформировавшимся скелетом с гигантоклеточной опухолью кости

Безопасность и эффективность деносумаба изучались в рамках двух открытых несравнительных исследований фазы II (исследования 5 и 6) с участием 554 пациентов с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости или опухолью, резекция которой связана с высоким риском тяжелых осложнений. Пациенты получали деносумаб подкожно в дозе 120 мг каждые 4 недели и нагрузочные дозы 120 мг в дни 8 и 15 лечения.

Пациенты, прекратившие лечение деносумабом, проходили затем контрольное наблюдение для оценки безопасности в течение не менее 60 месяцев. Повторное применение деносумаба у пациентов, находившихся на этапе контрольного наблюдения для оценки безопасности, разрешалось, если у них изначально наблюдался ответ на лечение деносумабом (например, в случае рецидива заболевания).

В исследовании 5 приняли участие 37 взрослых пациентов с гистологически подтвержденной нерезектабельной или рецидивирующей гигантоклеточной опухолью кости. В качестве первичного оценочного показателя в исследовании рассматривалась частота ответа на лечение. Ответ на лечение определялся как сокращение числа гигантских клеток минимум на 90 % относительно исходного значения (или полное исчезновение гигантских клеток в случаях, когда они составляли менее 5 % от общего числа опухолевых клеток) или отсутствие роста целевого очага поражения по результатам рентгенографических исследований в случаях, когда проведение гистологического исследования невозможно. Из 35 пациентов, данные которых были включены в анализ эффективности препарата, у 85,7 % (95 % ДИ: 69,7–95,2) наблюдался ответ на лечение деносумабом. Ответная реакция у всех 20 пациентов (100 %), которым проводилось

гистологическое исследование, соответствовала требуемым критериям. У 10 (67 %) из остальных 15 пациентов результаты рентгенографического исследования не выявили роста целевого очага поражения.

В исследовании 6 приняли участие 535 взрослых и подростков со сформировавшимся скелетом с гигантоклеточной опухолью кости. Из них 28 пациентов были в возрасте 12-17 лет. Пациентов распределили по трем когортам: в когорту 1 входили пациенты с нерезектабельной опухолью (например, с новообразованиями в крестце, позвоночнике или со множественными новообразованиями, включая метастазы в легких), в когорту 2 входили пациенты, у которых резекция опухоли была связана с тяжелыми осложнениями (например, удаление сустава, ампутация конечности или гемипельвэктомия), а в когорту 3 входили пациенты, которые принимали участие в исследовании 5 и перешли в это исследование. Основной целью данного исследования являлась оценка безопасности деносумаба у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости. К вторичным оценочным показателям в исследовании относились время до прогрессирования заболевания (на основании оценки исследователя) для когорты 1 и доля пациентов, которым не потребовалось хирургическое вмешательство в течение 6 месяцев, для когорты 2.

В когорте 1 по результатам заключительного анализа у 28 из 260 (10,8 %) проходивших лечение пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. В когорте 2 у 219 из 238 поддававшихся оценке пациентов (92,0 %; 95 % ДИ: 87,8–95,1 %), получавших деносумаб, не требовалось хирургическое вмешательство в течение 6 месяцев лечения. Из 239 пациентов из когорты 2, у которых исходный целевой очаг поражения или исследуемый очаг поражения находился не в легких и не в мягких тканях, 82 пациентам (34,3 %) не требовалось хирургическое вмешательство во время исследования. В целом результаты оценки эффективности препарата у подростков со сформировавшимся скелетом были схожими с результатами у взрослых пациентов.

Влияние на боль

По результатам финального анализа совокупных данных когорт 1 и 2 у 30,8 % пациентов, находившихся в группе риска (минимум 2 балла по шкале оценки интенсивности боли в начале исследования), отмечалось клинически значимое уменьшение болевых ощущений (снижение минимум на 2 балла относительно исходного значения) в первую неделю лечения и минимум на 50 % в следующие 5 недель. Улучшения со стороны болевых ощущений сохранялись во время всех последующих оценок.

Дети

В исследовании 6 деносуаб изучался в подгруппе с участием 28 подростков (в возрасте от 13 до 17 лет) с гигантоклеточной опухолью костей, и со сформировавшимся скелетом, что определялось на основании выявления хотя бы одной полностью сформировавшейся длинной трубчатой кости (например, закрытые эпифизарные зоны роста плечевой кости) и массы тела ≥ 45 кг. У одного подростка с нерезектабельной формой заболевания был рецидив ($N = 14$) во время первоначального лечения. Тринадцать из 14 пациентов с условно-резектабельной формой заболевания, у которых запланированное хирургическое вмешательство ассоциировалось с ухудшением тяжести течения заболевания, не подверглись хирургическому вмешательству к 6 месяцу.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После подкожного введения биодоступность составляла 62 %.

Биотрансформация

Деносуаб состоит из аминокислот и углеводов, как и природный иммуноглобулин, и поэтому маловероятно его выведение через печеночные пути метаболизма. Метаболизм и выведение деносуаба предположительно происходят по тем же механизмам, что и для иммуноглобулинов, с деградацией до пептидов небольшого размера и отдельных аминокислот.

Элиминация

У пациентов с распространенным злокачественным новообразованием, которые получали многократные дозы 120 мг каждые 4 недели, наблюдалось приблизительно двукратное увеличение сывороточных концентраций деносуаба с достижением равновесного состояния приблизительно к 6 месяцам лечения в соответствии с независимой от времени фармакокинетикой. У пациентов с множественной миеломой, которые получали 120 мг каждые 4 недели, медиана остаточного уровня варьировала менее чем на 8 % между 6-м и 12-м месяцами. У пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, получавших 120 мг каждые 4 недели с нагрузочными дозами на 8 и 15 день, равновесное состояние достигалось во время первого месяца лечения. Между 9 и 49 неделями, медиана минимальной концентрации изменялась не более чем на 9 %. У пациентов, прекративших прием 120 мг каждые 4 недели, среднее значение периода полувыведения составляло около 28 дней (диапазон: 14 – 55 дней).

Популяционный фармакокинетический анализ показал отсутствие клинически значимых изменений в системной экспозиции деносуаба в стабильном состоянии, связанных с

возрастом (от 18 до 87 лет), расой/этнической принадлежностью (исследования проводились с участием пациентов негроидной расы, латиноамериканцев, азиатов и европеоидов), полом, типами солидных опухолей или у пациентов с множественной миеломой. Более высокая масса тела была ассоциирована с более низкой системной экспозицией и наоборот. Эти изменения не были признаны клинически значимыми, поскольку фармакодинамические эффекты препарата, выразившиеся в воздействии на маркеры ремоделирования кости, были одинаковыми у пациентов с разной массой тела.

Линейность (нелинейность)

При подкожном введении деносумаб характеризуется нелинейной фармакокинетикой в широком диапазоне доз, и приблизительно дозозависимым увеличением экспозиции для дозы 60 мг (или 1 мг/кг) и выше. Нелинейность фармакокинетики вероятно обусловлена насыщенностью опосредованных мишенью путей элиминации, важных при низких концентрациях препарата.

Почечная недостаточность

В исследованиях деносумаба (60 мг, n = 55 и 120 мг, n = 32) у пациентов, не имеющих распространенных злокачественных опухолей, но имеющих различную степень нарушения функции почек, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику деносумаба, таким образом, коррекция режима дозирования при нарушении функции почек не требуется. Нет необходимости в мониторинге почечной функции во время лечения деносумаб.

Печеночная недостаточность

Специальные исследования с участием пациентов с печеночной недостаточностью не проводились. В целом, моноклональные антитела не выводятся через печеночные метаболические пути. Не ожидается, что фармакокинетика деносумаба зависит от печеночной недостаточности.

Пациенты пожилого возраста (возраст 65 лет или старше)

В целом, никаких различий в отношении безопасности или эффективности препарата между пациентами пожилого возраста и пациентами более молодого возраста не было выявлено. Контролируемые клинические исследования деносумаба с участием пациентов старше 65 лет с распространенными злокачественными опухолями и метастазами в кости показали сходную эффективность и безопасность у пациентов пожилого и молодого возраста. Коррекция дозы у пожилых пациентов не требуется.

Дети

У подростков со сформировавшимся скелетом (возрастом 12-17 лет) с гигантоклеточной опухолью кости (ГКОК), которые получали 120 мг раз в 4 недели с нагрузочной дозой в дни 8 и 15, фармакокинетика деносумаба была схожей с фармакокинетикой у взрослых пациентов с ГКОК.

5.3. Данные доклинической безопасности

Поскольку биологическая активность деносумаба у нечеловекообразных приматов отличается от биологической активности у других животных, фармакодинамические свойства деносумаба изучались на грызунах посредством исследования генетически модифицированных мышей (с нокаутированным геном) или с использованием других биологических ингибиторов взаимодействия RANK и RANKL, таких как OPG-Fc и RANK-Fc.

В мышинной модели метастазирования в кости при эстроген-рецептор-положительном и отрицательном человеческом раке молочной железы, раке предстательной железы и немелкоклеточном раке легкого белок OPG-Fc уменьшал остеолитические, остеобластические и остеолитически-остеобластические очаги поражения, а также замедлял распространение новых метастазов в кости и рост костной опухоли. При комбинации OPG-Fc и гормональной терапии (тамоксифеном) или химиотерапии (доцетакселом) в данных моделях дополнительно наблюдалось ингибирование роста костных очагов при раке молочной железы, раке предстательной железы и раке легких. В мышинной модели рака молочной железы белок RANK-Fc сокращал обусловленную гормонами пролиферацию в эпителий молочной железы и замедлял рост опухоли. Стандартные анализы для оценки генотоксического потенциала деносумаба не проводились, поскольку подобные анализы не применимы к данной молекуле. Тем не менее, учитывая характеристики препарата можно предположить, что деносумаб вряд ли обладает каким-либо генотоксическим потенциалом.

Канцерогенный потенциал деносумаба не оценивался в долгосрочных исследованиях на животных.

Результаты исследований токсичности однократных и многократных доз, проводимых на яванских макаках, показали, что дозы деносумаба, системное воздействие которых в 2,7-15 раз превышало системное воздействие дозы, рекомендованной для человека, не влияли ни на сердечно-сосудистую физиологию, ни на фертильность самцов и самок, а также не оказывали особого токсического действия на органы-мишени.

В исследовании на яванских макаках, которым вводили деносумаб в течение периода,

эквивалентного первому триместру беременности, дозы деносумаба, системное воздействие которых в 9 раз превышало системное воздействие дозы, рекомендованной для человека, не приводили к возникновению каких-либо признаков токсического действия на организм матери или отрицательного воздействия на плод в течение периода, эквивалентного первому триместру беременности, однако лимфатические узлы плода не изучались.

В другом исследовании на яванских макаках, которым вводили деносумаб на протяжении всей беременности в дозах, системное воздействие которых в 12 раз превышало системное воздействие дозы, рекомендованной для человека, отмечались увеличение числа мертворождений и послеродовой смертности; аномальный рост костей, приводящий к снижению прочности костной ткани, снижение гемопоза и смещение зубов; отсутствие периферических лимфатических узлов; а также замедление роста новорожденных. Доза препарата, не приводящая к возникновению нежелательных явлений со стороны репродуктивной системы, не была установлена. По прошествии 6 месяцев с момента рождения наблюдалось восстановление измененной костной ткани, а также отсутствие влияния на прорезывание зубов. Однако сохранялось влияние на лимфатические узлы и смещение зубов; также у одного животного наблюдалась минимальная или умеренная минерализация нескольких тканей (связь с лечением не определена). До родов вреда для здоровья матери обнаружено не было; во время родов нежелательные для здоровья матери явления возникали редко. Развитие молочных желез во время беременности протекало нормально.

В рамках доклинических исследований качества костной ткани у обезьян, получавших деносумаб в течение длительного времени, снижение интенсивности ремоделирования костной ткани было связано с укреплением костей и нормальными результатами гистологического исследования костной ткани.

У самцов мышей, генетически модифицированных для экспрессии человеческого RANKL (мышь с нокином), с транскортикальными переломами применение деносумаба приводило к более позднему удалению хряща и ремоделированию костной мозоли в отличие от контрольной группы, но негативного влияния на биомеханическую силу зафиксировано не было.

В доклинических исследованиях на мышах с нокаутированным геном, у которых отсутствовал ген RANK или RANKL, отмечалось отсутствие лактации из-за ингибирования созревания молочных желез (дольчато-альвеолярное развитие во время беременности) и нарушение формирования лимфатических узлов. У новорожденных мышей с

отсутствовавшим геном RANK или RANKL наблюдались снижение массы тела, замедление роста костной ткани, появление аномальных зон роста и отсутствие прорезывания зубов. Замедление роста костной ткани, появление аномальных зон роста и нарушение прорезывания зубов также наблюдались в исследованиях на новорожденных крысах, получавших ингибиторы RANKL. Эти изменения были частично обратимыми при прекращении применения ингибиторов RANKL. У молодых приматов, получавших деносумаб в дозе, в 2,7 и 15 раз превышающей дозу, применяемую в клинической практике (в дозе 10 и 50 мг/кг), было отмечено появление аномальных зон роста кости. Таким образом, применение деносумаба может отрицательно сказываться на росте костной ткани у детей с открытыми зонами роста и ингибировать прорезывание зубов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Уксусная кислота ледяная

Полисорбат 20

Сорбитол (E420)

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

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 (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °C в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не замораживать.

Допускается хранить препарат при комнатной температуре в течение 30 дней.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,7 мл препарата во флакон из бесцветного нейтрального стекла типа I, укупоренный резиновой пробкой и обжатым алюминиевым колпачком, снабженным пластмассовой

крышечкой. На каждый флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку. Допускается наличие надписи "FLIP OFF" на пластмассовых крышечках.

По 1 флакону в контурной ячейковой упаковке. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона с перфорацией для контроля первого вскрытия или в пачку из картона с наклейками из самоклеящегося материала для контроля первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

- Перед введением следует оценить раствор на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя применять при помутнении, наличии взвешенных частиц или изменении цвета.
- Не встряхивать флакон.
- Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует довести препарат до комнатной температуры (до 25 °С) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое флакона.
- Препарат следует вводить иглой 27-го калибра.
- Пробку флакона не следует прокалывать повторно.
- Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

Телефон/факс: +7 (495) 730–75–45.

Электронная почта: info@petrovax.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «НПО Петровакс Фарм»

142143, Московская обл., г. Подольск, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1.

Телефон: 8 (800) 234-44-80.

Электронная почта: adr@petrovax.ru; pv@petrovax.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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