

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ІКСДЖЕВА®

(XGEVA®)

Склад:

діюча речовина: деносумаб;

1 мл розчину містить 70 мг деносумабу; 1 флакон (1,7 мл) містить 120 мг деносумабу;

допоміжні речовини: сорбіт (Е 420), кислота оцтова льодяна, натрію гідроксид, полісорбат 20, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний або жовтуватий розчин, що може містити незначну кількість від напівпрозорих до білих білковоподібних часток.

Фармакотерапевтична група. Лікарські засоби для лікування захворювань кісток. Інші лікарські засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток.

Код АТХ М05ВХ04.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

RANKL існує як трансмембранний або розчинний білок. RANKL необхідний для утворення, функціонування та виживання остеокластів – єдиного типу клітин, відповідальних за резорбцію кісток. Підвищена активність остеокластів, що стимулюється RANKL, є головним медіатором деструкції кісток при їх метастатичному ураженні та мієломній хворобі. Деносумаб – це моноклональне антитіло людини (IgG2), яке з високою афінністю та специфічністю направляється та зв'язується з RANKL, попереджаючи виникнення взаємодії RANKL/RANK і призводячи до зниження кількості та послаблення функції остеокластів, таким чином зменшуючи резорбцію та деструкцію кісток, індуковану раком.

Гігантклітинні пухлини кісток характеризуються експресією ліганду RANK неопластичними стромальними клітинами та RANK остеокластоподібними гігантськими клітинами. У пацієнтів з

гігантоклітинною пухлиною кісток деносуаб зв'язується з лігандом RANK, суттєво зменшуючи кількість або елімінуючи остеокластоподібні гігантські клітини. Як наслідок, зменшується остеоліз і проліферативна пухлинна строма заміщується непроліферативною диференційованою щільнотканинною новою кісткою.

Фармакодинамічні ефекти

В клінічних дослідженнях фази II у пацієнтів з пізньою стадією злоякісних пухлин, які вражають кістки, підшкірне введення препарату Іксджева[®] кожні 4 тижні (Q4W) або кожні 12 тижнів призводило до швидкого зниження маркерів резорбції кісток (uNTx/Cr, сироватковий СТх) із середнім зниженням на рівні приблизно 80 % для uNTx/Cr, яке виникало протягом 1 тижня незалежно від попереднього лікування біфосфонатом або від вихідного рівня uNTx/Cr. В клінічних дослідженнях фази III у пацієнтів із пізньою стадією злоякісних пухлин, які вражають кістки, середнє зниження uNTx/Cr на рівні приблизно 80 % підтримувалося включно до 49-го тижня лікування препаратом Іксджева[®] (по 120 мг кожні 4 тижні (Q4W)).

Імуногенність

В клінічних дослідженнях не було виявлено нейтралізуючих антитіл до деносуабу у пацієнтів із розвиненою стадією раку або гігантоклітинною пухлиною кісток. При застосуванні імуноферментного аналізу < 1 % пацієнтів, які отримували деносуаб до 3 років, були позитивними щодо ненейтралізуючих зв'язуючих антитіл без доказів порушеної фармакокінетики, токсичності або клінічної реакції.

Клінічна ефективність та безпека у пацієнтів з метастазами солідних пухлин в кістки

Ефективність та безпека препарату Іксджева[®] в дозі 120 мг після підшкірного введення кожні 4 тижні або золедронові кислоти в дозі 4 мг (корекція дози при погіршеній функції нирок) після внутрішньовенного введення кожні 4 тижні порівнювалися в трьох рандомізованих, подвійно сліпих, активно контрольованих дослідженнях у пацієнтів, які раніше не отримували внутрішньовенно біфосфонат і мали пізню стадію злоякісної пухлини з ураженням кісток: дорослі з раком молочної залози (дослідження 1), інші солідні пухлини або мієломна хвороба (дослідження 2) та рак передміхурової залози, резистентний до кастрації (дослідження 3). У цих активно контрольованих клінічних дослідженнях безпека оцінювалася у 5931 хворого. Пацієнти з остеонекрозом щелепи (ОНЩ) в анамнезі або остеомієлітом щелепи, пацієнти з активним захворюванням зубів або щелеп, яким необхідне стоматологічне хірургічне втручання, пацієнти, у яких не загоїлися рани після стоматологічного втручання/ хірургічного втручання в ротовій порожнині, або пацієнти з будь-якими запланованими інвазивними процедурами не відповідали критеріям для включення в ці дослідження. Первинні та додаткові кінцеві точки оцінювали появу однієї або більше кісткових подій (КП). В дослідженнях, які демонструють більшу ефективність препарату Іксджева[®] в порівнянні із золедроновією кислотою, пацієнтам пропонувався відкритий режим застосування препарату Іксджева[®] в попередньо визначеній 2-річній розширеній фазі лікування. КП визначалися таким чином: патологічний перелом (вертебральний чи невертебральний), променева терапія кісток (у т.ч. із застосуванням радіоізоотопів), хірургічне втручання на кістках чи компресія спинного мозку.

Препарат Іксджева[®] знижував ризик розвитку КП і розвиток множинних КП (перша та наступні) у пацієнтів з метастазами солідних пухлин в кістки (див. таблицю 1).

Таблиця 1. Результати дослідження ефективності у пацієнтів з пізніми стадіями

злоякісних пухлин, які уражають кістки

Назва патології/ Показник	Дослідження 1, рак молочної залози		Дослідження 2, інші солідні пухлини** або мієломна хвороба		Дослідження 3, рак передміхурової залози		Поширений рак (комбіновані дані)	
Речовина	Іксджева®золедронові кислота		Іксджева®золедронові кислота		Іксджева®золедронові кислота		Іксджева®золедронові кислота	
N	1026	1020	886	890	950	951	2862	2861
Перша КП								
Медіана часу (місяці)	НД	26,4	20,6	16,3	20,7	17,1	27,6	19,4
Різниця медіан часу (місяці)	ДВ		4,2		3,5		8,2	
ВР (95 % ДІ) / ЗВР (%)	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-значення не меншої ефективності/ більшої ефективності	< 0,0001 [†] / 0,0101 [†]		0,0007 [†] / 0,0619 [†]		0,0002 [†] / 0,0085 [†]		< 0,0001 / < 0,0001	
Пропорція пацієнтів (%)	30,7	36,5	31,4	36,3	35,9	40,6	32,6	37,8
Перша та наступні КП*								
Середня кількість / пацієнти	0,46	0,60	0,44	0,49	0,52	0,61	0,48	0,57
Коефіцієнт відношення (95 % ДІ) / ЗВР (%)	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-значення більшої ефективності	0,0012 [†]		0,1447 [†]		0,0085 [†]		< 0,0001	
ПКП в рік	0,45	0,58	0,86	1,04	0,79	0,83	0,69	0,81
Перша КП або ГКЗ								
Медіана часу (місяці)	НД	25,2	19,0	14,4	20,3	17,1	26,6	19,4
ВР (95 % ДІ) / ЗВР (%)	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-значення більшої ефективності	0,0074		0,0215		0,0134		< 0,0001	
Перше опромінення кісток								
Медіана часу (місяці)	НД	НД	НД	НД	НД	28,6	НД	33,2
ВР (95 % ДІ) / ЗВР (%)	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-значення більшої ефективності	0,0121		0,0256		0,0071		< 0,0001	

НД - не досягнуто; ДВ - дані відсутні; ГКЗ - гіперкальціємія при злоякісній пухлині; ПКП - поширеність кісткових подій; ВР - відношення ризиків; ЗВР - зниження відносного ризику

† Скореговані р-значення представлено з досліджень 1, 2 та 3 (перша КП, а також кінцеві точки першої та наступних КП). * Враховує всі кісткові події в динаміці; підраховуються тільки події, які виникли через ≥ 21 день після попередньої події.

** Включаючи НДРЛ (недрібноклітинний рак легень), нирковоклітинний рак, колоректальний

рак, дрібноклітинний рак легень, рак сечового міхура, рак голови та шиї, рак ШКТ/сечостатевої системи та інших локалізацій, за винятком раку молочної залози та раку передміхурової залози.

Рис. 1. Графіки Каплана - Мейєра для часу першої КП, яка виникла під час дослідження

Прогресування захворювання та загальна виживаність при метастазах солідних пухлин у кістки

Прогресування захворювання було аналогічним у групах препарату Іксджева® та золедронової кислоти в усіх трьох дослідженнях та в попередньо визначеному об'єднаному аналізі трьох досліджень.

В дослідженнях 1, 2 та 3 загальна виживаність була зіставною у групах препарату Іксджева® та золедронової кислоти у пацієнтів із поширеними стадіями злоякісних пухлин з ураженням кісток: пацієнти з раком молочної залози (відношення ризиків [95 % ДІ] 0,95 [0,81; 1,11]), пацієнти з раком передміхурової залози (відношення ризиків [95 % ДІ] 1,03 [0,91; 1,17]) та пацієнти з іншими солідними пухлинами або мієломною хворобою (відношення ризиків [95 % ДІ] 0,95 [0,83; 1,08]). *Post-hoc* аналіз в дослідженні 2 (пацієнти з іншими солідними пухлинами або мієломною хворобою) визначав загальну виживаність при наявності однієї з 3 типів пухлин з використанням стратифікації (недрібноклітинний рак легень, мієломна хвороба та інші). Загальна виживаність була довшою у групі препарату Іксджева® при недрібноклітинному раку легень (відношення ризиків [95 % ДІ] 0,79 [0,65; 0,95]; n = 702), у групі золедронової кислоти при мієломній хворобі (відношення ризиків [95 % ДІ] 2,26 [1,13; 4,50]; n = 180) та аналогічною у групі препарату Іксджева® та золедронової кислоти при інших типах пухлин (відношення ризиків [95 % ДІ] 1,08 [0,90; 1,30]; n = 894). Це дослідження не контролювалося щодо прогностичних факторів та протипухлинного лікування. В об'єднаному попередньо визначеному аналізі досліджень 1, 2 та 3 загальна виживаність була аналогічною у групі препарату Іксджева® та золедронової кислоти (відношення ризиків [95 % ДІ] 0,99 [0,91; 1,07]).

Вплив на біль

Час до зменшення болю (тобто зниження на ≥ 2 бали від початкових значень за шкалою оцінки болю модифікованого короткого опитувальника оцінки болю [BPI-SF]) був аналогічним для деносумабу та золедронової кислоти в кожному дослідженні та в інтегрованих аналізах. В *post-hoc* аналізі комбінованих даних медіана часу до посилення болю (> 4 балів посилення за шкалою оцінки болю) у пацієнтів з легким болем або без болю на вихідному рівні був більшим для препарату Іксджева® у порівнянні із золедроновією кислотою (198 проти 143 днів) (p = 0,0002).

Клінічна ефективність у пацієнтів із мієломною хворобою

У міжнародному рандомізованому (1:1) подвійно сліпому активно контрольованому дослідженні препарат Іксджева® порівнювали із золедроновією кислотою у пацієнтів із вперше діагностованою мієломною хворобою (дослідження 4).

У цьому дослідженні 1718 пацієнтів із мієломною хворобою зі щонайменше одним кістковим вогнищем були рандомізовані для підшкірного введення препарату Іксджева® у дозі 120 мг кожні 4 тижні (Q4W) чи внутрішньовенного введення золедронової кислоти у дозі 4 мг кожні 4 тижні (корекція дози проводилася з урахуванням функції нирок). Первинною кінцевою точкою дослідження була демонстрація неменшої ефективності препарату Іксджева® щодо появи першої КП порівняно із золедроновією кислотою. До вторинних кінцевих точок належали більш висока ефективність щодо часу до першої КП, до першої та наступної КП і загальна виживаність. КП визначалися таким чином: патологічний перелом (вертебральний чи невертебральний), променева терапія кісток (у т. ч. із застосуванням радіоізоотопів), хірургічне втручання на кістках чи компресія спинного мозку.

В обох групах дослідження 54,5 % пацієнтів мали пройти автологічну трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові (PBSC), 95,8 % використовували/ планували використовувати новий протимієломний препарат (бортезоміб, леналідомід чи талідомід) як терапію першої лінії, а 60,7 % вже мали КП раніше. В обох групах кількість пацієнтів із мієломною хворобою на стадії I, II та III за Міжнародною системою стадіювання (ISS) на момент визначення діагнозу становила 32,4 %, 38,2 % та 29,3 % відповідно.

Медіана кількості введених доз становила 16 для препарату Іксджева® та 15 - для золедроновієї кислоти.

Результати ефективності у дослідженні 4 представлено на рисунку 2 та у таблиці 2.

Рис. 2. Графіки Каплана - Мейєра для часу до першої КП, що виникла у пацієнтів із вперше діагностованою мієломною хворобою

Таблиця 2. Результати ефективності для препарату Іксджева® порівняно із золедроновією кислотою у пацієнтів із вперше діагностованою мієломною хворобою

Показник	Іксджева® (N = 859)	Золедроновіа кислота (N = 859)
Перша КП		
Кількість пацієнтів з КП (%)	376 (43,8)	383 (44,6)
Медіана часу до КП (місяці)	22,8 (14,7; НО)	23,98 (16,56; 33,31)
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,98 (0,85; 1,14)	
Перша та наступні КП		
Середня кількість подій/пацієнт	0,66	0,66
Коефіцієнт відношення (95 % ДІ)	1,01 (0,89; 1,15)	
Поширеність кісткових подій в рік	0,61	0,62
Перша КП або ГКЗ		
Медіана часу (місяці)	22,14 (14,26; НО)	21,32 (13,86; 29,7)
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,98 (0,85; 1,12)	

Показник	Іксджева® (N = 859)	Золедронова кислота (N = 859)
Перше опромінення кісток		
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,78 (0,53; 1,14)	
Загальна виживаність		
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,90 (0,70; 1,16)	

НО - непридатне для оцінювання

ГКЗ - гіперкальціємія при злоякісній пухлині

Клінічна ефективність і безпека для дорослих та підлітків з дозрілою кістковою системою, які мають гігантоклітинну пухлину кісток

Безпека та ефективність препарату Іксджева® досліджувалися в двох відкритих непорівняльних дослідженнях фази II (дослідження 5 та 6), що включали 554 пацієнтів, які мали гігантоклітинні нерезектабельні пухлини кісток або для яких хірургічне втручання пов'язувалося з тяжкою захворюваністю. Препарат Іксджева® вводили підшкірно в дозі 120 мг кожні 4 тижні з навантажувальною дозою 120 мг на 8-й та 15-й дні. Після припинення лікування препаратом Іксджева® пацієнти переходили до наступної фази тривалістю щонайменше 60 місяців щодо подальшого спостереження стану пацієнтів для оцінювання безпеки лікарського засобу. Відновлення лікування препаратом Іксджева® в період спостереження для оцінювання безпеки дозволялося проводити тим учасникам дослідження, у яких спостерігалася початкова відповідь на застосування препарату Іксджева® (наприклад, у разі рецидиву захворювання).

Дослідження 5 включало 37 дорослих пацієнтів з гістологічно підтвердженими нерезектабельними або рецидивуючими гігантоклітинними пухлинами кісток. Основною кінцевою точкою дослідження була об'єктивна відповідь у пацієнтів, яка визначалася як елімінація гігантських клітин принаймні на 90 % порівняно з вихідним рівнем (або повна елімінація гігантських клітин, якщо їхня частка становила менше 5 % пухлинних клітин), або як відсутність прогресування цільового пухлинного осередку, підтверджена результатами рентгенологічного дослідження в разі відсутності даних гістопатологічного дослідження. З 35 пацієнтів, включених в аналіз ефективності, 85,7 % (95 % ДІ: 69,7; 95,2) відповідали на лікування препаратом Іксджева®. Критерії відповіді на лікування задовольняли всі 20 пацієнтів (100 %), у яких були отримані дані гістопатологічного дослідження. З 15 пацієнтів, які залишилися, 10 (67 %) не показали прогресування цільового пухлинного осередку за результатами рентгенологічних досліджень.

Дослідження 6 включало 535 дорослих або підлітків з дозрілою кістковою системою, які мають гігантоклітинну пухлину кісток. Вік 28 пацієнтів із цієї групи становив від 12 до 17 років. Пацієнти були розподілені до однієї з трьох когорт: до когорти 1 входили пацієнти з неоперабельним захворюванням (наприклад, крижові, хребетні або множинні пухлинні осередки, зокрема з метастазами в легені); до когорти 2 входили пацієнти з операбельним захворюванням, у яких заплановане хірургічне втручання пов'язувалося з важкими наслідками (наприклад, резекція суглоба, ампутація кінцівки або геміпельвектомія); до когорти 3 входили пацієнти, які перейшли в це дослідження після участі в дослідженні 5. Головна мета полягала в оцінюванні профілю безпеки деносумабу у пацієнтів із гігантоклітинною пухлиною кісток. До вторинних кінцевих точок дослідження належали: для когорти 1 - час до прогресування

захворювання (за оцінкою дослідника); для когорти 2 – частка пацієнтів, яким до 6-го місяця не проводили жодного хірургічного втручання.

За результатами заключного аналізу даних у когорті 1 прогресування захворювання зафіксовано у 28 із 260 пацієнтів, які отримали лікування (10,8 %). У когорті 2 до місяця 6 не проводили хірургічне втручання у 219 з 238 (92,0 % ДІ, 95 % ДІ: 87,8 %, 95,1 %) пацієнтів, які підлягають оцінюванню і яким проводили лікування препаратом Іксджева®. У когорті 2 у 82 (34,3 %) з 239 пацієнтів, у яких на вихідному рівні або в період участі в дослідженні цільовий пухлинний осередок локалізувався не в легенях і не в м'яких тканинах, хірургічне втручання під час дослідження не проводилося. Загалом отримані результати ефективності в підлітків із дозрілою кістковою системою і дорослих були схожими.

Вплив на біль

У заключному аналізі даних в об'єднаній групі з 1-ї та 2-ї когорт повідомлялося про клінічно суттєве зменшення сильного болю (тобто зниження на ≥ 2 бали від вихідного рівня) у 30,8 % пацієнтів групи ризику (тобто у тих, хто мав найгірший бал за шкалою сильного болю ≥ 2 від вихідного рівня) протягом 1 тижня лікування та ≥ 50 % на 5 тижні. Це послаблення болю підтримувалося в усіх наступних оцінках.

Діти

Європейське агентство лікарських засобів тимчасово утрималось від зобов'язання передавати результати досліджень застосування препарату Іксджева® у всіх підгрупах дітей для попередження кісткових подій у пацієнтів з метастазами в кістки та у підгрупах дітей віком до 12 років при лікуванні гігантоклітинних пухлин кісток (див. розділ «Спосіб застосування та дози» для отримання інформації щодо застосування дітям).

В дослідженні 6 препарат Іксджева® оцінювався в підгрупі з 28 підлітків (віком від 13 до 17 років) з гігантоклітинними пухлинами кісток з дозрілою кістковою системою. Зрілість визначалася за завершеним дозріванням щонайменше 1 трубчастої кістки (наприклад, закрита пластинка епіфізарного росту плечової кістки) та показником маси тіла ≥ 45 кг. В одного підлітка з неоперабельним захворюванням (N = 14) відбувся рецидив під час початкового лікування. До місяця 6 хірургічне лікування не проходили 13 із 14 пацієнтів з операбельним захворюванням, у яких заплановане хірургічне втручання пов'язувалося з важкими наслідками.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після підшкірного введення біодоступність складала 62 %.

Біотрансформація

Деносумаб складається виключно з амінокислот та вуглеводів, як і природний імуноглобулін. Тому малоймовірно, що він буде виводитися шляхом печінкового метаболізму. Вважається, що його метаболізм та виведення відбуваються тими ж шляхами, що і кліренс імуноглобуліну, призводячи до розпаду невеликих білків до окремих амінокислот.

Виведення

У пацієнтів із поширеним раком при застосуванні багатократних доз по 120 мг кожні 4 тижні

спостерігалось збільшення сироваткової концентрації деносумабу майже в 2 рази, а рівноважний стан досягався через 6 місяців, що відповідає незалежній від часу фармакокінетиці. В осіб із мієломною хворобою, які отримували 120 мг кожні 4 тижні, медіани мінімальних залишкових концентрацій відрізнялися менш ніж на 8 % на 6 та 12 місяцях. У пацієнтів з гігантоклітинними пухлинами кісток, які отримували 120 мг кожні 4 тижні з навантажувальною дозою на 8 та 15 день, рівноважні рівні досягалися протягом першого місяця лікування. На 9 та 49 тижнях медіани мінімальних залишкових концентрацій відрізнялися менш ніж на 9 %. У пацієнтів, які припинили отримувати 120 мг кожні 4 тижні, середній період напіввиведення становив 28 днів (діапазон: 14-55 днів).

Аналіз популяційної фармакокінетики не вказав на клінічно суттєві зміни системного впливу деносумабу в рівноважному стані залежно від віку (18-87 років), раси/етнічної групи (досліджені пацієнти з темним кольором шкіри, вихідці з Латинської Америки, пацієнти азійського походження та представники європеїдної раси), статі пацієнта або типів солідних пухлин чи наявності у пацієнта мієломної хвороби. Збільшення маси тіла пов'язувалося зі зменшенням системного впливу і навпаки. Зміни не вважалися клінічно суттєвими, оскільки фармакодинамічні ефекти на основі маркерів кісткового ремоделювання були відповідними в широкому діапазоні показника маси тіла.

Лінійність/нелінійність

Деносумаб відображав нелінійну фармакокінетику в широкому діапазоні доз, але майже дозопропорційне збільшення впливу для доз 60 мг (або 1 мг/кг) та вище. Нелінійність, найімовірніше, пов'язана з важливим шляхом виведення, опосередкованим мішенню, яка насичується, при низьких концентраціях.

Ниркова недостатність

В дослідженнях деносумабу у пацієнтів (60 мг, n = 55 та 120 мг, n = 32) без пізньої стадії раку, але з різним ступенем функції нирок, включаючи пацієнтів на діалізі, ступінь ниркової недостатності не впливав на фармакокінетику деносумабу; таким чином, немає необхідності в корекції дози при нирковій недостатності. При лікуванні препаратом Іксджева[®] моніторинг ниркової функції не потрібен.

Печінкова недостатність

Не проводилося спеціальних досліджень за участю пацієнтів з печінковою недостатністю. Загалом, моноклональні антитіла не виводяться шляхом печінкового метаболізму. Не очікується, що печінкова недостатність буде впливати на фармакокінетику деносумабу.

Пацієнти літнього віку

Між пацієнтами літнього віку та молодими пацієнтами загалом не спостерігалось відмінностей щодо безпеки або ефективності. Контрольовані клінічні дослідження препарату Іксджева[®] за участю пацієнтів віком від 65 років з пізніми стадіями злоякісних пухлин з ураженням кісток виявили аналогічну ефективність та безпеку як у старших, так і у молодших пацієнтів. Для пацієнтів літнього віку немає необхідності в корекції дози.

Діти

У підлітків із дозрілою кістковою системою (віком від 12 до 17 років) із гігантоклітинною пухлиною кісток, які отримували 120 мг кожні 4 тижні з навантажувальною дозою на 8-й та 15-й дні, фармакокінетика деносумабу не відрізнялася від аналогічних показників, отриманих у

дорослих пацієнтів із гігантоклітинною пухлиною кісток.

Дані доклінічних досліджень з безпеки.

Оскільки біологічна активність деносумабу у приматів специфічна, для оцінки фармакодинамічних властивостей деносумабу на моделях гризунів використовувались генно-модифіковані миші (технологія *knockout*) або інші біологічні інгібітори шляху RANK/RANKL, такі як OPG-Fc та RANK-Fc.

У моделях мишей із кістковими метастазами естроген рецепторпозитивного та негативного раку молочної залози, раку передміхурової залози та недрібноклітинного раку легень людини OPG-Fc зменшував остеолітичні, остеобластичні та остеолітичні/остеобластичні руйнування, затримував формування *de novo* кісткових метастазів та стримував ріст пухлин в кістках. Якщо OPG-Fc поєднувався з гормональною терапією (тамоксифен) або хіміотерапією (доцетаксел), відмічалось додаткове пригнічення росту кісткових осередків раку молочної залози, передміхурової залози або раку легень відповідно. У моделі миші з індукованою пухлиною молочної залози RANK-Fc знижував опосередковану гормоном проліферацію епітелію молочної залози та затримував формування пухлини.

Стандартні тести для визначення потенціалу генотоксичності деносумабу не виконувались, оскільки такі тести не є релевантними для цієї молекули. Проте малоймовірно, що деносумаб має будь-який потенціал генотоксичності.

Канцерогенний потенціал деносумабу не оцінювався в довготривалих дослідженнях на тваринах.

В дослідженнях токсичності однократної та багатократних доз на яванських макаках дози деносумабу, які призводили до системної відповіді і були вищими в 2,7-15 разів, ніж рекомендована доза для людини, не мали впливу на фізіологію серцево-судинної системи, репродуктивну функцію самців або самок або на виникнення специфічної токсичності для органів-мішеней.

В дослідженні на яванських макаках, які отримували деносумаб протягом періоду, еквівалентного першому триместру вагітності, дози деносумабу, які призводили до системної відповіді і були вищими в 9 разів, ніж рекомендована доза для людини, не спричиняли токсичної дії на матір або плід протягом періоду, еквівалентного першому триместру вагітності, хоча лімфатичні вузли плода не досліджувалися.

В іншому дослідженні на яванських макаках, які отримували деносумаб протягом вагітності з системним впливом, у 12 разів вищим, ніж доза для людини, відмічали збільшення мертвороджень та постнатальної смертності; патологічний ріст кісток, який призводив до зменшення міцності кісток, знижений гемопоез та неправильний прикус; відсутність периферичних лімфовузлів; сповільнення неонатального росту. Максимальна доза, яка не призводила до виникнення спостережуваних небажаних ефектів не була встановлена. Через 6 місяців після народження зміни, пов'язані з кістками, показали повернення до норми, не відмічалось впливу на прорізування зубів. Однак вплив на лімфатичні вузли та прикус залишився, а у однієї тварини спостерігалася мінімальна або середня мінералізація численних тканин (зв'язок з лікуванням не очевидний). Не було доказів шкоди для матері до пологів; небажані реакції у матері нечасто виникали під час пологів. Розвиток молочної залози матері був нормальним.

В доклінічних дослідженнях якості кісток на мавпах при тривалому лікуванні деносумабом

уповільнення ремоделювання пов'язувалося з покращенням міцності кісток та нормальними гістологічними параметрами кісток.

У самців мишей, які шляхом генної модифікації мали експресію huRANKL (технологія knock-in mice) і піддавалися транскортикальному перелому, деносумаб затримував організацію хрящової тканини та ремоделювання кісткового мозоля у порівнянні з контролем, але біохімічна міцність не зазнавала небажаного впливу.

У доклінічних дослідженнях миші із заблокованим геном RANK або RANKL не мали лактації у зв'язку з пригніченням дозрівання молочних залоз (лобуло-альвеолярний розвиток залоз під час вагітності) та демонстрували порушення утворення лімфовузлів. Новонароджені миші із заблокованим геном RANK/RANKL демонстрували зменшення маси тіла, послаблення росту кісткової тканини, порушення зон росту та відсутність прорізування зубів. Ослаблення росту кісткової тканини, порушення зон росту та відсутність прорізування зубів також відмічалися в дослідженнях на новонароджених щурах, яким вводили інгібітори RANKL, і ці зміни були частково оборотними після відміни інгібітору RANKL. У приматів підліткового віку, які отримували деносумаб в дозі, в 2,7 та 15 разів (доза 10 та 50 мг/кг) вищій за клінічну дозу, були патологічно змінені зони росту. Таким чином, лікування деносумабом може порушувати ріст кісткової тканини у дітей з відкритими зонами росту та може пригнічувати прорізування зубів.

Клінічні характеристики.

Показання.

Попередження кісткових подій (патологічний перелом, опромінення кісток, компресія спинного мозку або хірургічне втручання на кістках) у дорослих пацієнтів із пізньою стадією злоякісних пухлин, які вражають кістки (див. підрозділ «Фармакодинаміка»).

Лікування дорослих та підлітків з дозрілою кістковою системою, які мають гігантоклітинну пухлину кісток, що не може бути видалена або якщо хірургічна резекція, найімовірніше, призведе до тяжких наслідків.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, вказаних у розділі «Склад».

Нелікована гіпокальціємія тяжкого ступеня (див. розділ «Особливості застосування»).

Ураження після стоматологічних або хірургічних втручань в ротовій порожнині, що не загоюються.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії не проводилися. В клінічних дослідженнях препарат Іксджева® застосовувався в комбінації зі стандартною протипухлинною терапією та у разі попереднього лікування біфосфонатами. Не було клінічно значущих змін мінімальної сироваткової

концентрації та фармакодинаміки деносумабу (N-телопептид сечі з поправкою на креатинін, uNTx/Cr) при одночасному застосуванні хіміотерапії та/або гормональної терапії або при попередньому внутрішньовенному введенні біфосфонату.

Особливості застосування.

Додавання кальцію та вітаміну D. Додавання кальцію та вітаміну D необхідне для всіх пацієнтів, за винятком пацієнтів з гіперкальціємією (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гіпокальціємія. Існуючу гіпокальціємію необхідно коригувати до початку лікування препаратом Іксджева®. Гіпокальціємія може виникнути в будь-який час протягом лікування препаратом Іксджева®. Моніторинг рівнів кальцію слід проводити перед введенням початкової дози препарату Іксджева®, протягом двох тижнів після введення початкової дози, якщо виникають симптоми з підозрою на гіпокальціємію (див. розділ «Побічні реакції» для ознайомлення з симптомами). Необхідно розглянути додатковий моніторинг рівня кальцію під час лікування у пацієнтів з факторами ризику появи гіпокальціємії або в інших випадках залежно від клінічного стану пацієнта.

Пацієнти повинні повідомляти про симптоми, які вказують на гіпокальціємію. Якщо гіпокальціємія виникає під час лікування препаратом Іксджева®, може виникнути потреба у додатковому застосуванні кальцієвих добавок та додатковому моніторингу рівнів кальцію.

В період післяреєстраційного застосування повідомлялося про тяжку симптоматичну гіпокальціємію (включаючи летальні випадки) (див. розділ «Побічні реакції»), при цьому більшість випадків виникали протягом перших тижнів від початку лікування, але могли виникати і пізніше.

Ниркова недостатність. Пацієнти з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або пацієнти на діалізі належать до групи ризику розвитку гіпокальціємії. Ризик розвитку гіпокальціємії та супутнього підйому рівня паратиреоїдного гормону збільшується зі збільшенням ступеня ниркової недостатності. Постійний моніторинг рівнів кальцію особливо важливий для цих пацієнтів.

Остеонекроз щелепи (ОНЩ). У пацієнтів, які отримували препарат Іксджева®, часто повідомлялось про виникнення ОНЩ (див. розділ «Побічні реакції»).

Початок лікування/ новий курс лікування повинен бути відкладений у пацієнтів з незагоєними відкритими ураженнями м'яких тканин у ротовій порожнині. Рекомендується стоматологічний огляд з відповідним профілактичним стоматологічним лікуванням та індивідуальна оцінка співвідношення користь/ризик перед початком застосування деносумабу.

При оцінці ризику розвитку ОНЩ у пацієнта слід мати на увазі такі чинники ризику:

- ефективність лікарського засобу, що спричиняє гальмування кісткової резорбції (більш високий ризик у разі застосування сильнодіючих лікарських засобів), шлях введення (більш високий ризик у разі парентерального введення) та сумарна доза лікарських засобів, які застосовували для гальмування кісткової резорбції;
- рак, супутні захворювання (наприклад анемія, коагулопатія, інфекція), тютюнопаління;

- супутня терапія: кортикостероїди, хіміотерапія, інгібітори ангіогенезу, променева терапія голови та шиї;
- погана гігієна ротової порожнини, захворювання пародонта, зубні протези, що погано прилягають, наявність стоматологічного захворювання, інвазійне стоматологічне втручання (наприклад видалення зуба).

Всі пацієнти повинні підтримувати достатню гігієну ротової порожнини, проходити періодичні стоматологічні огляди і негайно повідомляти про будь-які симптоми з боку ротової порожнини, такі як рухливість зубів, біль або набряк, виразки, що не загоюються або прориваються, під час лікування деносумабом. Під час лікування інвазивні стоматологічні процедури потрібно проводити лише після ретельного розгляду, таких процедур слід уникати безпосередньо перед початком введення препарату Іксджева®.

План ведення окремих пацієнтів, у яких розвинулися ОНЩ, повинен бути розроблений в тісній співпраці лікуючим лікарем та стоматологом або щелепно-лицьовим хірургом, який має досвід лікування ОНЩ. Тимчасове припинення лікування препаратом Іксджева® необхідно розглядати до моменту завершення хвороби і у разі можливості зменшувати провокуючі фактори.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу. У разі застосування деносумабу повідомлялося про остеонекроз зовнішнього слухового проходу. Можливими чинниками ризику цього запалення є використання стероїдів і хіміотерапія, а також локальні фактори ризику, такі як інфекції та травми. Вірогідність остеонекрозу зовнішнього слухового проходу слід враховувати у пацієнтів, які отримують деносумаб та мають симптоми з боку органів слуху, у т.ч. хронічні інфекції вуха.

Атипові переломи стегна. Про атипові переломи стегна повідомлялося у пацієнтів, які отримували деносумаб (див. розділ «Побічні реакції»). Атипові переломи стегна можуть виникати при незначній травмі або за її відсутності в субтрохантерній або діафізарній ділянці стегна. Специфічні результати рентгенологічного дослідження характеризують ці явища. Також про атипові переломи стегна повідомлялося у пацієнтів з певними супутніми станами (такими як дефіцит вітаміну D, ревматоїдний артрит, гіпофосфатазія) та при застосуванні певних фармацевтичних засобів (наприклад біфосфонатів, глюкокортикоїдів, інгібіторів протонної помпи). Ці явища також виникали без антирезорбтивної терапії. Аналогічні переломи, про які повідомлялося у зв'язку з прийомом біфосфонатів, часто є білатеральними; таким чином, необхідно обстежувати протилежне стегно у пацієнтів, які отримують деносумаб, з підтвердженим переломом тіла стегнової кістки. Потрібно розглянути відміну препарату Іксджева® для пацієнтів з підозрою на атиповий перелом стегна під час оцінки стану пацієнта на основі індивідуального співвідношення користь/ризик. Під час лікування деносумабом пацієнтам необхідно рекомендувати повідомляти про новий або незвичний біль в стегні, кульшовому суглобі або паховій ділянці. Пацієнтів з такими симптомами слід перевіряти на наявність неповного перелому стегна.

Гіперкальціємія після припинення застосування препарату у пацієнтів із гігантоклітинними пухлинами кісток, а також із кістковою системою, що росте. Про клінічно значущу гіперкальціємію, що потребувала госпіталізації та ускладнювалася гострим ураженням нирок, повідомляли при застосуванні препарату Іксджева® у пацієнтів із гігантоклітинними пухлинами кісток через тижні чи місяці після припинення лікування.

Після припинення лікування необхідно контролювати пацієнтів щодо виникнення ознак і симптомів гіперкальціємії із періодичним визначенням рівня кальцію у сироватці крові та повторною оцінкою необхідності додаткового застосування препаратів кальцію та вітаміну D

(див. розділ «Побічні реакції»).

Препарат Іксджева® не рекомендується пацієнтам із кістковою системою, що розвивається (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Також повідомлялося про клінічно суттєву гіперкальціємію у цієї групи пацієнтів, що виникала через проміжок часу від тижнів до місяців після припинення застосування препарату.

Інші патології. Пацієнти, які отримують препарат Іксджева®, не повинні одночасно застосовувати інші лікарські засоби, які містять деносумаб (у зв'язку з остеопорозом).

Пацієнти, які отримують препарат Іксджева®, не повинні одночасно застосовувати біфосфонати.

Злоякісність гігантоклітинної пухлини або прогресування метастазуванням виникає нечасто і є відомим ризиком у пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток. Необхідно контролювати стан пацієнтів на наявність рентгенологічних ознак злоякісності, нових ділянок просвітлення або остеолізу. Доступні клінічні дані не вказують на підвищений ризик злоякісності у пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток, які отримують препарат Іксджева®.

Застереження щодо допоміжних речовин. Цей лікарський засіб містить сорбіт. Пацієнти з рідкісними спадковими проблемами, пов'язаними з непереносимістю фруктози, не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на 120 мг, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Відсутні достатні дані щодо застосування деносумабу вагітним жінкам. У дослідженнях на тваринах було продемонстровано репродуктивну токсичність (див. підрозділ «Дані доклінічних досліджень з безпеки»).

Препарат Іксджева® не рекомендується для застосування вагітним та жінкам репродуктивного віку, які не використовують засоби контрацепції. Жінкам слід рекомендувати уникати вагітності в процесі лікування препаратом Іксджева® і щонайменше протягом 5 місяців після цього. Будь-які ефекти препарату Іксджева®, ймовірно, будуть сильнішими під час другого та третього триместрів вагітності, оскільки моноклональні антитіла вільніше проходять через плаценту в лінійному порядку з розвитком вагітності, при цьому найбільша кількість проходить під час третього триместру.

Грудне вигодовування. Невідомо, чи виводиться деносумаб з грудним молоком людини. Не може бути виключений ризик для новонароджених/немовлят. Дослідження на мишах з нокаутним геном показали, що відсутність RANKL під час вагітності може впливати на дозрівання молочних залоз, призводячи до порушення лактації після пологів (див. підрозділ «Дані доклінічних досліджень з безпеки»). Необхідно прийняти рішення про відмову від грудного вигодовування або відмову від терапії препаратом Іксджева®, враховуючи користь грудного вигодовування для новонародженого/немовляти та користь лікування препаратом Іксджева® для жінки.

Репродуктивна функція. Дані щодо впливу деносумабу на репродуктивну функцію у людини відсутні. Дослідження на тваринах не показали прямих або непрямих шкідливих впливів на репродуктивну функцію (див. підрозділ «Дані доклінічних досліджень з безпеки»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Іксджева[®] не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Іксджева[®] слід застосовувати під наглядом лікаря.

Дозування.

Необхідне щоденне додавання до раціону харчування щонайменше 500 мг кальцію та 400 МО вітаміну D, за винятком випадків гіперкальціємії (див. розділ «Особливості застосування»).

Попередження кісткових подій у дорослих із пізньою стадією злоякісних пухлин, які вражають кістки. Рекомендована доза препарату Іксджева[®] становить 120 мг, яку вводять у вигляді підшкірної ін'єкції один раз кожні 4 тижні в ділянку стегна, черевної стінки або плеча.

Гігантоклітинна пухлина кісток. Рекомендована доза препарату Іксджева[®] 120 мг, яку вводять у вигляді підшкірної ін'єкції один раз кожні 4 тижні в ділянку стегна, черевної стінки або плеча, з додатковими дозами по 120 мг на 8 та 15 дні лікування протягом першого місяця лікування.

Пацієнти в дослідженні фази II, яким була проведена повна резекція гігантоклітинної пухлини кісток, отримували додаткове лікування протягом 6 місяців після операції згідно з протоколом дослідження.

Необхідно регулярно оцінювати стан пацієнтів з гігантоклітинною пухлиною кісток, щоб визначити, чи продовжують вони отримувати користь від лікування. У пацієнтів із захворюванням, яке контролюється препаратом Іксджева[®], ефект від переривання або тимчасового припинення лікування не оцінювався, проте обмежені дані для цих пацієнтів не вказують на ефект рикошету після тимчасового припинення лікування.

Ниркова недостатність. У пацієнтів з нирковою недостатністю немає необхідності в корекції дози (див. розділ «Особливості застосування» для отримання рекомендацій щодо перевірки рівня кальцію, розділ «Побічні реакції» та підрозділ «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність. Безпека та ефективність застосування деносумабу пацієнтам з печінковою недостатністю не досліджувалися (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку (вік \geq 65 років). Немає необхідності в корекції дози для пацієнтів літнього віку (див. підрозділ «Фармакокінетика»).

Спосіб застосування.

Для підшкірного введення.

Перед введенням препарату Іксджева[®] розчин необхідно візуально перевірити. Розчин

може містити незначну кількість прозорих або білих білковоподібних часток. Не вводити розчин, якщо він помутнів або змінив колір.

- Не струшувати.
- Щоб уникнути дискомфорту в місці введення, флакон слід нагріти до кімнатної температури (до 25 °C) і вводити препарат повільно.
- Вводити весь вміст флакона.
- Для введення деносумабу рекомендується голка калібру 27.
- Не вводити голку у флакон повторно.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Іксджева® дітям (віком до 18 років) не оцінювалися, за винятком підлітків з дозрілою кістковою системою (віком від 12 до 17 років), які мають гігантоклітинну пухлину кісток.

Препарат Іксджева® не рекомендується для застосування дітям (віком до 18 років), окрім підлітків з дозрілою кістковою системою (віком від 12 до 17 років), які мають гігантоклітинну пухлину кісток (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування підлітків з дозрілою кістковою системою, які мають гігантоклітинну пухлину кісток, що не може бути видалена або якщо хірургічна резекція, найімовірніше, призведе до тяжких наслідків: доза аналогічна дозі для дорослих.

Пригнічення ліганду RANK/RANK (RANKL) (ліганд рецептора - активатора нуклеарного фактора каппа В) в дослідженнях на тваринах поєднувалося з пригніченням росту кісток і відсутністю прорізування зубів; ці зміни були частково оборотними після припинення пригнічення RANKL (див. підрозділ «Дані доклінічних досліджень з безпеки»).

Передозування.

Досвід передозування в клінічних дослідженнях відсутній. Препарат Іксджева® вводився в клінічних дослідженнях в дозах до 180 мг кожні 4 тижні та 120 мг кожні 3 тижні.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Загальний профіль безпеки є одноманітним при усіх затверджених показаннях для лікарського засобу Іксджева®.

Дуже часто повідомлялося про гіпокальціємію, що виникала після введення препарату Іксджева®, головним чином протягом перших двох тижнів. Гіпокальціємія могла бути тяжкою і

симптоматичною (див. підрозділ «Опис окремих побічних реакцій»). Як правило, зниження рівнів кальцію у сироватці крові ефективно усувалося шляхом додавання препаратів кальцію та вітаміну D. Найчастішою побічною реакцією при застосуванні препарату Іксджева® був скелетно-м'язовий біль. У пацієнтів, які отримували препарат Іксджева®, часто повідомлялося про випадки остеонекрозу щелепи (див. розділ «Особливості застосування» та підрозділ «Опис окремих побічних реакцій»).

Зведена таблиця побічних реакцій

Класифікація частоти побічних реакцій, про які повідомлялося у чотирьох клінічних дослідженнях фази III та двох клінічних дослідженнях фази II, а також під час післяреєстраційного застосування (див. таблицю 3): дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) та частота невідома (неможливо оцінити на основі наявних даних). В кожній групі за частотою виникнення та класом системи органів побічні реакції представлені в порядку зменшення тяжкості.

Таблиця 3. Побічні реакції, про які повідомлялося у пацієнтів з пізніми стадіями злоякісних пухлин, які уражають кістки, з мієломною хворобою або гігантклітинною пухлиною кісток

Клас системи органів за MedDRA	Категорія частоти виникнення	Побічні реакції
Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (у т.ч. кісти та поліпи)	Часто	Нове первинне злоякісне новоутворення ¹
Порушення з боку імунної системи	Рідко	Підвищена чутливість до препарату ¹ Анафілактична реакція ¹
Порушення з боку метаболізму та харчування	Дуже часто Часто Нечасто	Гіпокальціємія ^{1,2} Гіпофосфатемія Гіперкальціємія після припинення лікування у пацієнтів із гігантклітинною пухлиною кісток ³
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Диспное
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто Часто	Діарея Видалення зубів
Порушення з боку шкіри та підшкірної тканини	Часто Нечасто	Гіпергідроз Лишаєподібні висипання, викликані лікарським засобом ¹
Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини	Дуже часто Часто Нечасто Частота невідома	Скелетно-м'язовий біль ¹ Остеонекроз щелепи ¹ Атиповий перелом стегна ¹ Остеонекроз зовнішнього слухового проходу ^{3,4}

¹ Див. підрозділ «Опис окремих побічних реакцій».

² Див. підрозділ «Інші особливі групи пацієнтів».

³ Див. розділ «Особливості застосування».

⁴ Ефект, характерний для даного класу лікарських засобів.

-

Опис окремих побічних реакцій

Гіпокальціємія. Вища частота розвитку гіпокальціємії спостерігалася у клінічних дослідженнях попередження КП у пацієнтів, які отримували деносумаб, порівняно з пацієнтами, які отримували золедронову кислоту.

Найвища частота розвитку гіпокальціємії спостерігалася у ході дослідження фази III у пацієнтів із мієломною хворобою. Випадки гіпокальціємії траплялися у 16,9 % хворих, які отримували препарат Іксджева[®], та у 12,4 % пацієнтів, які отримували золедронову кислоту. Зниження рівня сироваткового кальцію 3-го ступеня виникало у 1,4 % та 0,6 % пацієнтів, що застосовували препарат Іксджева[®] та золедронову кислоту відповідно, а 4-го ступеня – у 0,4 % та 0,1 % відповідно.

В трьох клінічних дослідженнях фази III з активним контролем за участю пацієнтів з пізніми стадіями злоякісних пухлин з ураженням кісток про гіпокальціємію повідомлялося у 9,6 % пацієнтів, які отримували препарат Іксджева[®], та у 5,0 % пацієнтів, які отримували золедронову кислоту.

Зниження 3 ступеня рівнів сироваткового кальцію виникало у 2,5 % пацієнтів, які отримували препарат Іксджева[®], та у 1,2 % пацієнтів, які отримували золедронову кислоту. Зниження 4 ступеня рівнів сироваткового кальцію виникало у 0,6 % пацієнтів, які отримували препарат Іксджева[®], та у 0,2 % пацієнтів, які отримували золедронову кислоту (див. розділ «Особливості застосування»).

У двох клінічних дослідженнях фази II з однією групою учасників про гіпокальціємію повідомлялося у 5,7 % пацієнтів із гігантклітинною пухлиною кісток. Жодна з побічних реакцій не вважалася серйозною.

В період післяреєстраційного застосування повідомлялося про тяжку симптоматичну гіпокальціємію (включаючи летальні випадки), при цьому більшість випадків виникали в перші тижні після початку лікування. Приклади клінічних проявів тяжкої симптоматичної гіпокальціємії включали пролонгацію інтервалу QT, тетанію, судоми та порушення психічного стану (включаючи кому) (див. розділ «Особливості застосування»). Симптоми гіпокальціємії в клінічних дослідженнях включали парестезію або ригідність м'язів, м'язові посмикування, спазми та м'язові судоми.

Остеонекроз щелепи (ОНЩ). В клінічних дослідженнях частота ОНЩ була вищою при більш тривалому впливі препарату; ОНЩ також діагностувався після припинення лікування препаратом Іксджева[®], при цьому більшість випадків виникала протягом 5 місяців після введення останньої дози. Пацієнти з ОНЩ або остеомієлітом щелепи в анамнезі, активними захворюваннями зубів або щелеп, які вимагають хірургічного втручання, ранами після стоматологічного/хірургічного втручання в ротовій порожнині, які не зажили, або пацієнти з будь-якими запланованими інвазивними стоматологічними втручаннями виключалися з клінічних досліджень.

Більш висока частота виникнення ОНЩ спостерігалася у ході клінічних досліджень

попередження КП у пацієнтів, які отримували деносумаб, порівняно із золедроновою кислотою. Найвища частота виникнення ОНЩ була у дослідженні фази III у пацієнтів з мієломною хворобою. У подвійно сліпій фазі лікування цього дослідження ОНЩ був підтверджений у 5,9 % пацієнтів, які отримували препарат Іксджева® (медіана застосування 19,4 місяця; діапазон: 1-52), та у 3,2 % пацієнтів, які отримували золедронову кислоту. На момент завершення подвійно сліпої фази терапії дослідження скоригована для показника пацієнт-рік частота виникнення підтверджених випадків ОНЩ у групі препарату Іксджева® (медіана застосування 19,4 місяця; діапазон: 1-52) становила 2,0 на 100 пацієнто-років під час першого року лікування, 5,0 - другого року та 4,5 у наступні роки. Медіана часу до виникнення ОНЩ становила 18,7 місяця (діапазон: 1-44).

В первинних фазах лікування трьох активно контрольованих клінічних досліджень фази III за участю пацієнтів з пізньою стадією злоякісних пухлин з ураженням кісток ОНЩ був підтверджений у 1,8 % хворих, які отримували препарат Іксджева® (середній вплив 12 місяців; діапазон: 0,1-40,5), та у 1,3 % хворих, які отримували золедронову кислоту. Клінічні характеристики цих випадків були аналогічними у групах лікування. У більшості пацієнтів з підтвердженням ОНЩ (81 % в обох групах лікування) в анамнезі було видалення зубів, погана гігієна ротової порожнини та/або встановлення зубних протезів. Більшість пацієнтів отримували або вже пройшли хіміотерапію.

Дослідження за участю пацієнтів з раком молочної залози або простати включали розширену фазу лікування препаратом Іксджева® (середній загальний вплив 14,9 місяця; діапазон: 0,1-67,2). ОНЩ був підтверджений у 6,9 % пацієнтів з раком молочної залози або простати під час розширеної фази лікування.

Скоригована для показника пацієнт-рік частота виникнення підтверджених випадків ОНЩ становила 1,1 на 100 пацієнто-років під час першого року лікування, 3,7 - під час другого року та 4,6 - у подальші роки. Медіана часу до виникнення ОНЩ становила 20,6 місяця (діапазон: 4-53).

Дані нерандомізованого ретроспективного обсерваційного дослідження за участю 2877 пацієнтів зі злоякісними пухлинами, які отримували лікування препаратом Іксджева® або золедроновою кислотою у Швеції, Данії та Норвегії, показали, що 5-річна частота виникнення підтвердженого ОНЩ становила 5,7 % (95 % ДІ: 4,4, 7,3; медіана часу спостереження: 20 місяців [діапазон 0,2-60]) у когорті пацієнтів, які отримували Іксджева®, і 1,4 % (95 % ДІ: 0,8, 2,3; медіана часу спостереження: 13 місяців [діапазон 0,1-60]) в окремій когорті застосування золедронової кислоти. П'ятирічна частота виникнення ОНЩ у пацієнтів, які перейшли на лікування Іксджева® після прийому золедронової кислоти, дорівнювала 6,6 % (95 % ДІ: 4,2, 10,0; медіана часу спостереження: 13 місяців [діапазон 0,2-60]).

У клінічному дослідженні фази III у пацієнтів з неметастатичним раком передміхурової залози (пацієнти, для яких препарат Іксджева® не показаний для застосування) з тривалою експозицією протягом періоду до 7 років лікування скоригована для показника пацієнт-рік частота підтвердженого ОНЩ становила 1,1 на 100 пацієнто-років протягом першого року лікування, 3,0 - протягом другого року та 7,1- у наступні роки.

У довгостроковому відкритому клінічному дослідженні фази II у пацієнтів із гігантоклітинною пухлиною кісток (дослідження 6, див. підрозділ «Фармакодинаміка») ОНЩ був підтверджений у 6,8 % пацієнтів, зокрема в одного підлітка (медіана кількості доз: 34; діапазон: 4-116). На момент завершення дослідження медіана тривалості участі в дослідженні, зокрема у фазі подальшого спостереження, становила 60,9 місяця (діапазон: 0-112,6). Скоригована для показника пацієнт-рік загальна частота підтвердженого ОНЩ становила 1,5 на

100 пацієнто-років (0,2 на 100 пацієнто-років протягом першого року лікування, 1,5 - протягом другого року, 1,8 - третього року, 2,1 - четвертого року, 1,4 - протягом п'ятого року та 2,2 - у подальші роки). Медіана часу до виникнення ОНЩ становила 41 місяць (діапазон: 11-96).

Реакції підвищеної чутливості, пов'язані з прийомом препарату. В умовах післяреєстраційного застосування у пацієнтів, які отримували препарат Іксджева[®], повідомлялося про виникнення підвищеної чутливості, включаючи рідкісні випадки анафілактичних реакцій.

Атипові переломи стегна. В програмі клінічного дослідження у пацієнтів, які отримували препарат Іксджева[®], нечасто повідомлялося про атипові переломи стегна, ризик виникнення яких зростав зі збільшенням тривалості лікування. Ці явища виникали під час лікування та до 9 місяців після припинення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Скелетно-м'язовий біль. В умовах післяреєстраційного застосування про скелетно-м'язовий біль, включаючи тяжкі випадки, повідомлялося у пацієнтів, які отримували препарат Іксджева[®]. В клінічних дослідженнях про скелетно-м'язовий біль дуже часто повідомлялося в групах деносумабу та золедронової кислоти, однак до відміни препарату це призводило нечасто.

Нове первинне злоякісне новоутворення. На первинних фазах подвійного сліпого лікування з чотирьох активних контрольованих клінічних досліджень фази III за участю пацієнтів із пізньою стадією злоякісних пухлин, які вражають кістки, первинні злоякісні новоутворення спостерігалися у 54 з 3691 (1,5 %) пацієнтів, що отримували препарат Іксджева[®] (медіана застосування 13,8 місяця; діапазон: 1,0-51,7), та 33 з 3688 (0,9 %) пацієнтів, які отримували золедронову кислоту (медіана застосування 12,9 місяця; діапазон: 1,0-50,8).

Кумулятивна частота через один рік становила 1,1 % для деносумабу та 0,6 % для золедронової кислоти.

Не було виявлено жодного явища, пов'язаного з лікуванням, для окремих видів раку та раку з розподілом за групами.

Лишаєподібні висипання, викликані лікарським засобом. Лишаєподібні висипання, викликані лікарським засобом (наприклад реакції, подібні до плаского лишая), відмічались у пацієнтів у постмаркетинговий період.

Діти

Препарат Іксджева[®] вивчався у відкритому дослідженні за участю 28 підлітків з дозрілою кістковою системою, які мали гігантклітинну пухлину кісток. На основі цих обмежених даних профіль побічних реакцій виявився аналогічним такому у дорослих.

У післяреєстраційний період повідомлялося про клінічно значущу гіперкальціємію після припинення лікування у дітей (див. розділ «Особливості застосування»).

Інші особливі групи пацієнтів

Ниркова недостатність

В клінічному дослідженні у пацієнтів без пізньої стадії раку з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) або пацієнтів на діалізі спостерігався більш високий ризик розвитку гіпокальціємії за відсутності прийому кальцієвих добавок. Ризик розвитку

гіпокальціємії під час лікування препаратом Іксджева® зростає зі збільшенням ступеня ниркової недостатності. В клінічному дослідженні за участю пацієнтів без пізньої стадії раку у 19 % пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) та у 63 % пацієнтів, які були на гемодіалізі, виникала гіпокальціємія, незважаючи на прийом кальцієвих добавок. Загальна частота виникнення клінічно суттєвої гіпокальціємії становила 9 %.

Супутні підйоми рівнів паратиреоїдного гормону також спостерігалися у пацієнтів, які отримували препарат Іксджева® і мали ниркову недостатність тяжкого ступеня або були на діалізі. Моніторинг рівнів кальцію та достатнє надходження кальцію та вітаміну D особливо необхідні для пацієнтів з нирковою недостатністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції, виявлені після реєстрації лікарського засобу. Це дає змогу продовжувати спостерігати за співвідношенням користь/ризик застосування лікарського засобу. Необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в холодильнику при температурі 2–8 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла. Не заморожувати. Не струшувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. Після вилучення з холодильника лікарський засіб Іксджева® можна зберігати при кімнатній температурі (до 25 °С) в оригінальній упаковці не більше 30 днів та слід використати протягом цих 30 днів.

Несумісність.

Оскільки дослідження щодо сумісності з іншими засобами не проводилися, цей лікарський засіб не можна застосовувати разом з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 1,7 мл (70 мг/мл) розчину для ін'єкцій у флаконі, що виготовлений зі скла типу I (відповідає вимогам Європейської фармакопеї), із фторполімерною ламінованою еластомерною пробкою та алюмінієвою обкаткою з захисною пластиковою кришкою. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Амджен Європа Б.В.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Мінервум 7061, 4817 ZK, Бреда, Нідерланди.