МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭКСДЖИВА™
наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Эксджива™

Международное непатентованное название: деносумаб

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

СОСТАВ

Каждый флакон содержит:

Активное вещество: 120 мг деносумаба в 1,7 мл раствора (70 мг/мл).

Вспомогательные вещества: сорбитол (Е420) – 78,2 мг, уксусная кислота ледяная – 1,8 мг, натрия гидроксид – до pH 5,2, вода для инъекций – до 1,7 мл.

ОПИСАНИЕ

Прозрачная жидкость от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободная от видимых включений.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Препараты для лечения заболеваний костей - другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию кости. Антитела моноклональные.

Код АТХ: M05BX04

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа B (RANKL) и препятствующее активации единственного рецептора RANKL - активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Лиганд RANK представляет собой белок, присутствующий в организме в виде мембранно-связанной и растворимой формах. RANKL является основным медиатором метаболического пути, необходимого 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 метастазах солидных опухолей в костную ткань и при множественной миеломе. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и выживаемость остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и деструкцию костной ткани, вызванную злокачественными новообразованиями.

Фармакодинамические эффекты

Назначение деносумаба в дозе 120 мг подкожно каждые 4 недели приводило к быстрому снижению содержания маркеров резорбции костной ткани (N-телопептид мочи с поправкой на креатинин (uNTX/Cr) и сывороточный 1С-телопептид) со средним снижением на 82% uNTX/Cr в течение недели. Снижение содержания маркеров костного метаболизма оставалось стабильным и составляло от 74% до 82% по uNTX/Cr со второй по 25 неделю введения повторных доз 120 мг каждые 4 недели. У 2075 пациентов с метастатическим раком (рак молочной железы, предстательной железы, другие солидные опухоли, множественная миелома), получавших препарат Эксджива™, среднее снижение по uNTX/Cr составляло приблизительно 80% от базовых значений в течение 3 месяцев лечения.

Повторное подкожное введение 120 мг препарата каждые 4 недели или каждые 12 недель приводило к среднему снижению uNTX/Cr от базовых значений после 3-6 месяцев лечения пациентов с метастатическим раком и метастазами в кость (включая пациентов с множественной миеломой и метастазами в кость), ранее получавших бисфосфонаты внутривенно и начальным значением uNTX/Cr менее 50 нмоль/ммоль на 25 неделе лечения.

Иммуногенность

В клинических исследованиях не было показано образования нейтрализующих антител. Менее чем у 1% пациентов, получавших деносумаб, чувствительным иммунологическим методом исследования определялись связывающие, но не нейтрализующие антитела. Не было выявлено изменений фармакокинетического профиля, токсического профиля или клинического ответа, обусловленных образованием антител.

Клиническая эффективность

Предотвращение развития осложнений со стороны костной ткани (ОСКТ) у пациентов с метастатическим раком и метастазами в кость.

Эффективность и безопасность препарата Эксджива™ в предотвращении осложнений со стороны скелета у пациентов с метастатическим раком и метастазами в кость была доказана в 3 рандомизированных, двойных – слепых исследованиях с активным контролем.

Эксджива™ уменьшает или предотвращает риск развития ОСКТ или множественных ОСКТ (первое и последующее), по сравнению с активным контролем, у пациентов с злокачественными опухолями, метастазирующими в кость.

Влияние на боль

Анализ боли включал изменения от начальных значений по шкале модифицированного короткого опросника оценки боли (BPI-SF), оценки времени до усиления боли, умеренной или сильной боли, улучшение состояния, а также пропорции пациентов, соответствующих перечисленным критериям. Среднее время до ухудшения (усиление боли, более 4 пунктов по шкале или больше или равно 2 пунктам увеличения от начальных значений) было продолжительнее для препарата Эксджива™ по сравнению с активным контролем. Время до улучшения (то есть больше или равно 2 пунктам уменьшения боли от начальных значений по шкале BPI-SF) было сходным для деносумаба и активного контроля по результатам отдельных исследований и интегрированного анализа.

Общая выживаемость и прогрессия заболевания

Общая выживаемость оставалась схожей в группах деносумаба и активного контроля для всех трех исследований и в совокупном анализе данных исследований.

В каждом их трех исследований общая выживаемость была сбалансирована в группах деносумаба и активного контроля у пациентов со злокачественными опухолями, метастазирующими в кость: раком молочной железы, раком предстательной железы, другими солидными опухолями или множественной миеломой. Общая выживаемость была выше в группе препарата Эксджива™ у пациентов с немелкоклеточным раком легкого и выше в

группе активного контроля у пациентов с множественной миеломой. Общая выживаемость была сходной в группах у пациентов с другими солидными опухолями. По результатам интегрированного анализа данных всех трех исследований общая выживаемость сходна между группами деносумаба и активного контроля.

Фармакокинетика

После подкожного введения биодоступность составляет 62%. При подкожном введении деносумаб характеризуется нелинейной фармакокинетикой, дозозависимой в широком диапазоне доз, и дозозависимым увеличением экспозиции для дозы в 60 мг (или 1 мг/кг) и выше.

Повторное введение 120 мг каждые 4 недели приводит к двукратному увеличению сывороточных концентраций деносумаба с достижением равновесного состояния приблизительно к 6 месяцам лечения. Средняя концентрация в сыворотке в равновесном состоянии составляла 20,6 мкг/мл (диапазон 0,456 – 56,9 мкг/мл). У пациентов, прекративших лечение, среднее значение периода полувыведения составило около 28 дней (диапазон 14 – 55 дней).

Для оценки влияния демографических факторов проводили анализ фармакокинетики в популяциях. По результатам анализа было показано, что возраст (18 – 87 лет), раса, масса тела (36 – 174 кг), тип опухоли не отмечено значимых различий в фармакокинетических параметрах. Фармакокинетика и фармакодинамика деносумаба были сходны у мужчин и женщин и у пациентов, переведенных на деносумаб с терапии внутривенными бисфосфонатами.

Деносумаб состоит из аминокислот и углеводов, как и природный иммуноглобулин, поэтому, не метаболизируется через печеночные пути метаболизма. Метаболизм и выведение деносумаба предположительно происходят по тем же механизмам, что и для иммуноглобулинов, с деградацией до пептидов небольшого размера и аминокислот.

Отдельные группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (возраст 65 лет или старше)

Возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику деносумаба по данным фармакокинетического анализа в популяции пациентов от 18 лет до 87 лет.

Дети и подростки (до 18 лет)

Фармакокинетика у детей не изучалась

Расовая принадлежность

Фармакокинетика деносумаба не зависит от расовой принадлежности.

Пациенты с нарушениями функции почек

В исследовании на 55 пациентах с различной степенью почечной недостаточности, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику деносумаба; поэтому не требуется коррекции режима дозирования деносумаба при хронической почечной недостаточности.

Хроническая печеночная недостаточность

Исследований влияния недостаточности функции печени на фармакокинетику деносумаба не проводилось.

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ

Профилактика осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями, метастазирующими в кость.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

Тяжелая нелеченная гипокальциемия.

Беременность и период кормления грудью.

Возраст до 18 лет.

Эксджива™ не рекомендована к применению в педиатрии, так как эффективность и безопасность данного препарата не изучались в этой возрастной группе. В экспериментальных исследованиях на животных ингибирование RANK/RANKL приводило к торможению роста кости и нарушению прорезывания зубов. Таким образом, применение деносумаба у детей с открытыми пластинами роста может приводить к нарушению роста кости и открытым пластинам роста и нарушению прорезывания зубов.

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Нет каких-либо данных по применению препарата во время беременности. Препарат не рекомендуется для применения у беременных женщин.

В токсикологических исследованиях на животных при экспозиции к препарату, в 9,1 раза превышающую экспозицию, рекомендуемую для клинического применения у человека (120 мг каждые 4 недели) деносумаб не оказывал влияния на фертильность или развитие плода.

Эксперименты на животных показали, что отсутствие RANKL может приводить к нарушению развития лимфатических узлов у плода, а в постнатальном периоде может быть причиной нарушения прорезывания зубов и роста костей; также возможно влияние на созревание молочной железы, что может приводить к ослаблению лактации.

Неизвестно, выводится ли деносумаб в грудное молоко. Поскольку известно, что потенциально деносумаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

Пациентам, у которых беременность наступила во время лечения препаратом Эксджива™ просьба зарегистрироваться в Программе Наблюдения Беременности компании Амджен. Пациенты или врачи, у которых они находятся под наблюдением, могут позвонить по телефону, указанному в конце настоящей инструкции по применению для регистрации в программе наблюдения.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Введение

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения.

Доза

Рекомендуемая доза препарата – одна подкожная инъекция 120 мг каждые 4 недели в область бедра, плеча или абдоминальную область.

В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция в дозе не менее 500 мг и витамин D – 400 МЕ.

Применение у отдельных групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе, не требуется коррекции режима дозирования препарата (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Отдельные группы пациентов»).

Почечная недостаточность

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной группе пациентов, не требуется коррекции режима дозирования препарата (см. раздел «Фармакокинетика», подраздел «Отдельные группы пациентов»).

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует большой риск развития гипокальциемии. Таким пациентам необходимо дополнительно принимать препараты кальция и витамин D.

Печеночная недостаточность

Эффективность и безопасность не изучались.

Инструкция по использованию

Следует оценить раствор перед введением на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя использовать при помутнении или изменении цвета.

Не встряхивать.

Препарат рекомендуется вводить иглой для однократного применения 27-ого калибра.

Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует согреть раствор до комнатной температуры перед инъекцией.

Любые количества неиспользованного препарата или неиспользованные материалы должны быть уничтожены в соответствии с национальными требованиями.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные, полученные при контролируемом применении в клинических исследованиях, перечислены по классам систем органов в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определена следующим образом:

Очень часто ≥ 1 из 10

Часто ≥ 1 из 100 и < 1 из 10

Нечасто ≥ 1 из 1000 и < 1 из 100

Редко ≥ 1 из 10000 и < 1 из 1000

Очень редко < 1 из 10000

В каждой группе систем органов и частоты сообщений нежелательные реакции приводятся по убыванию степени серьезности.

Класс системы органов	**Частота**	**Нежелательная реакция**
Инфекции и инвазии	Нечасто	Воспаление подкожной клетчатки
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности
Нарушения метаболизма и электролитного обмена	Часто	Гипокальциемия[1]
	Часто	Гипофосфатемия
Кожа и подкожные ткани	Часто	Гипергидроз
Нарушения со стороны	Очень часто	Диарея

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
пищеварительной системы	Часто	Выпадение зубов
Респираторные, торакальные нарушения и нарушения со стороны средостения	Очень часто	Одышка
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Остеонекроз челюсти

[1] см. раздел «Особые указания».

Гипокальциемия

В клинических исследованиях у пациентов с опухолями, метастазирующими в кость, гипокальциемия чаще отмечалась в группе препарата Эксджива™ (9,6%) чем в группе активного сравнения (5,0%).

Снижение сывороточных концентраций кальция 3-й степени наблюдались у 2,5% пациентов в группе препарата Эксджива™ и у 1,2% пациентов в группе препарата активного сравнения. Снижение сывороточных концентраций кальция 4 степени отмечалось у 0,6% пациентов и у 0,2% пациентов в группе активного контроля.

Остеонекроз челюсти

У пациентов с метастатическим раком сообщалось о развитии случаев остеонекроза челюсти – 1,8 % в группе деносумаба и 1,3% в группе активного контроля. Клинические симптомы не различались в подгруппах. Среди пациентов с подтвержденным остеонекрозом челюсти у большинства (81% в обеих подгруппах) отмечались в анамнезе удаление зубов, неудовлетворительная гигиена полости рта и/или стоматологическая санация. Большинство пациентов получали химиотерапию.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В клинических исследованиях не отмечено случаев передозировки препарата.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Исследований лекарственных взаимодействий не проводилось.

В клинических исследованиях препарат вводили одновременно со стандартной антинеопластической терапией, в том числе пациентам, ранее получавшим бисфосфонаты.

Сочетанное применение с химиотерапией или гормонотерапией не вызывало изменений фармакокинетики/фармакодинамики деносумаба, равно как и предшествующее внутривенное введение бисфосфонатов.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ И МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ

Гипокальциемия

Предварительно гипокальциемия должна быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата, при отсутствии гиперкальциемии. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии. Необходим мониторинг концентраций кальция у этой подгруппы пациентов. При возникновении гипокальциемии во время лечения, рекомендуются дополнительные краткосрочные добавки кальция при необходимости.

Инфекции кожи и придатков

У пациентов, получающих деносумаб, чаще отмечались инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требовавшие госпитализации. О таких реакциях чаще сообщалось для группы деносумаба (0.9%) чем группы сравнения (0.7%) (см. раздел «Побочное действие»). Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подкожной клетчатки.

Остеонекроз челюсти

Рекомендуется осмотр полости рта и профилактический осмотр у стоматолога перед началом терапии у пациентов группы риска развития остеонекроза челюсти. Адекватная гигиена полости рта должна поддерживаться на протяжении всего периода лечения препаратом Эксджива™. Во время лечения следует по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур, решение должно приниматься совместно с лечащим врачом. Пациенты с развившимся ОНЧ во время применения препарата Эксджива™ должны получать адекватное стоматологическое лечение. Необходима индивидуальная оценка соотношения польза/риск перед назначением препарата

Эксджива™ пациентам с неустранимыми факторами риска развития остеонекроза челюсти и для пациентов, у которых остеонекроз челюсти развился во время применения препарата.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и к обращению с техникой

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Раствор для подкожного введения 70 мг/мл. По 1,7 мл препарата во флакон объемом 3 мл из стекла I гидролитического класса с 13 мм эластомерной пробкой, алюминиевым колпачком и отламывающимся полипропиленовым колпачком. По 1 или 4 флакона помещают в пачку картонную, снабженную картонным фиксатором, вместе с инструкцией по применению.

На каждую пачку наклеивают две прозрачные защитные этикетки - контроль первого вскрытия, имеющие продольную цветную полосу.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре 2 – 8°С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте!

После изъятия из холодильника препарат может храниться при комнатной температуре не выше 25°С в оригинальной упаковке не более 30 дней.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать по окончании срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда,

Нидерланды.

ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РОССИИ

ООО «Амджен»

123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7ой этаж

Тел: +7 (495) 745 04 78

Факс: +7 (499) 995 19 65

Старший специалист по регистрации



Олейник А.С.

подпись ФИО