ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Эксджива, 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 хомяка) с помощью технологии рекомбинантной ДНК.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: деносумаб.

Каждый флакон содержит 120 мг деносумаба в 1,7 мл раствора для подкожного введения.

1 мл раствора для подкожного введения содержит 70 мг деносумаба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: сорбитол (Е 420), натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, от бесцветного до светло-желтого цвета, свободный от видимых включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Эксджива 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 (см. раздел 5.1.).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Введение препарата Эксджива 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.).

Осложнения со стороны костной ткани

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 Эксджива — 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.

В исследовании II фазы пациенты, которым была выполнена радикальная резекция гигантоклеточной опухоли кости, дополнительно получали лечение в течение 6 месяцев после операции в соответствии с протоколом исследования.

Пациентов с гигантоклеточной опухолью кости следует оценивать через регулярные промежутки времени, чтобы определить, продолжают ли они получать пользу от проводимого лечения. У пациентов, течение заболевания которых контролируется препаратом Эксджива, 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 (возраст 65 лет или старше)

Коррекция дозы у пациентов пожилого возраста не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

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

Препарат Эксджива 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 Эксджива. Гипокальциемия может возникнуть в любое время при лечении препаратом Эксджива. Контроль уровня кальция необходимо проводить (i) до введения начальной дозы препарата Эксджива, (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 Эксджива 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 препаратом Эксджива.

Нарушение функции почек

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 препарат Эксджива (см. раздел 4.8.).

Начало лечения/нового курса лечения должно быть отложено у пациентов с 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 риска развития ОНЧ следует учитывать следующие факторы риска для пациента:

- Терапевтический потенциал лекарственного препарата, который ингибирует костную резорбцию (более высокий риск для сильнодействующих соединений), способ применения (более высокий риск для парентерального введения) и кумулятивная доза костнорезорбтивной терапии.
- диабет, рак, коморбидные состояния (например, анемия, коагулопатия, инфекция), курение.
- сопутствующая терапия: кортикостероиды, химиотерапия, ингибиторы ангиогенеза, лучевая терапия головы и шеи.

- неудовлетворительная гигиена полости рта, заболевания пародонта, плохо подходящие протезы, ранее существовавшие стоматологические заболевания, инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление 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 Эксджива.

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 Эксджива 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 наблюдались 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 отсутствии 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

Эксджива 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 Эксджива, 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 Эксджива 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 препарат Эксджива, не должны одновременно получать другие препараты, содержащие деносумаб (с показаниями для лечения остеопороза).

Пациенты, получающие препарат Эксджива, не должны одновременно получать бисфосфонаты.

Злокачественная трансформация гигантоклеточной опухоли кости или ее прогрессирование в метастатическую фазу является нечастым событием и являются 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 Эксджива.

Предупреждение в отношении вспомогательных веществ

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

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) 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 препарат Эксджива 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

Во время применения препарата Эксджива, а также в течение не менее 5 месяцев после прекращения лечения женщинам следует рекомендовать предупреждать беременность.

Беременность

Данные по применению препарата у беременных женщин отсутствуют или ограничены. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3.).

Не следует применять препарат Эксджива во время беременности и у женщин с детородным потенциалом, не использующих контрацепцию. Любые эффекты препарата Эксджива, вероятно, будут более выраженными во II и III триместрах беременности, поскольку моноклональные антитела проникают через плацентарный барьер линейно, по мере развития беременности, при этом наибольшее количество препарата проникает через плацентарный барьер в III триместре.

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 Эксджива, 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 Эксджива не оказывает или оказывает несущественное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности препарата Эксджива одинаков для всех показаний к применению.

Гипокальциемия отмечалась очень часто после введения препарата Эксджива, 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 препарата Эксджива являются скелетно-мышечные боли. У пациентов, получавших препарат Эксджива, часто отмечались случаи остеонекроза челюсти (см. разделы 4.4. и 4.8. «Описание отдельных нежелательных реакций»).

Табличное резюме нежелательных реакций

Для классификации нежелательных реакций по частоте по данным четырех клинических исследований III фазы, двух клинических исследований II фазы и данных пострегистрационного наблюдения использовались следующие критерии (см. Таблицу 1): очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, но < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100); редко (≥ 1/10 000, но < 1/1000); очень редко (< 1/10 000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой группе систем органов и частоты сообщений нежелательные реакции приводятся по убыванию степени серьезности (см. таблицу 1).

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 (MedDRA)	**Категория частоты встречаемости**	**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]
	Редко	Анафилактическая реакция[1]
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Очень часто	Гипокальциемия[1,2]
	Часто	Гипофосфатемия
	Нечасто	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	Диарея
	Часто	Удаление зуба
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Гипергидроз
	Нечасто	Лихеноидная лекарственная сыпь[1]
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Скелетно-мышечная боль[1]
	Часто	Остеонекроз челюсти[1]
	Нечасто	Атипичный перелом бедра[1]
	Редко	Множественные переломы позвонков, наблюдавшиеся после окончания лечения деносумабом
	Частота не установлена	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 препарат Эксджива, и 12,4 % пациентов, получавших золедроновую кислоту. Снижение сывороточной концентрации кальция 3-й степени наблюдалось у 1,4 % пациентов в группе препарата Эксджива и у 0,6 % пациентов в группе золедроновой кислоты. Снижение сывороточной концентрации кальция 4-й степени отмечалось у 0,4 % пациентов в группе препарата Эксджива 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 препарата Эксджива и у 5,0 % в группе золедроновой кислоты. Снижение сывороточной концентрации кальция 3-й степени наблюдалось у 2,5 % пациентов в группе препарата Эксджива и у 1,2 % пациентов в группе золедроновой кислоты. Снижение сывороточной концентрации кальция 4-й степени отмечалось у 0,6 % пациентов в группе препарата Эксджива 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 препаратом Эксджива, 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 препарат Эксджива (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 препарата Эксджива (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 препарат Эксджива (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 препаратом Эксджива (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 препарат Эксджива 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 препарат Эксджива, 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 препарат Эксджива, 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 (препарат Эксджива 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 препарат Эксджива, отмечались случаи гиперчувствительности, включая редкие случаи анафилактических реакций.

Атипичные переломы бедренной кости

В программе клинических исследований при применении препарата Эксджива 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 препарат Эксджива, 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 препарат Эксджива (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 в пострегистрационный период применения.

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 препаратом Эксджива 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 препарат Эксджива. Контроль уровня кальция и адекватное потребление кальция и витамина D особенно важно для пациентов с нарушением функции почек (см. раздел 4.4.).

Дети

Препарат Эксджива 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 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:

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7-495-698-45-38, +7-499-578-02-30

Факс: +7-495-698-15-73

Электронная почта: info@roszdravnadzor.gov.ru

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

Республика Казахстан:

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

«Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

http://www.ndda.kz

4.9. Передозировка

В период проведения клинических исследований случаев передозировки зарегистрировано не было. В клинических исследованиях препарат Эксджива 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

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 остеолиз, 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 препарата Эксджива 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 1С-телопептида (Ctx)), при этом медианное снижение концентраций uNTx/Cr, с 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 препаратом Эксджива (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 у пациентов с солидными опухолями с метастазами в кости

Эффективность и безопасность препарата Эксджива, 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 прогресирующими 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 препарата Эксджива над золедроновой кислотой, пациентам предлагалось получать препарат Эксджива 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 препарата Эксджива 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

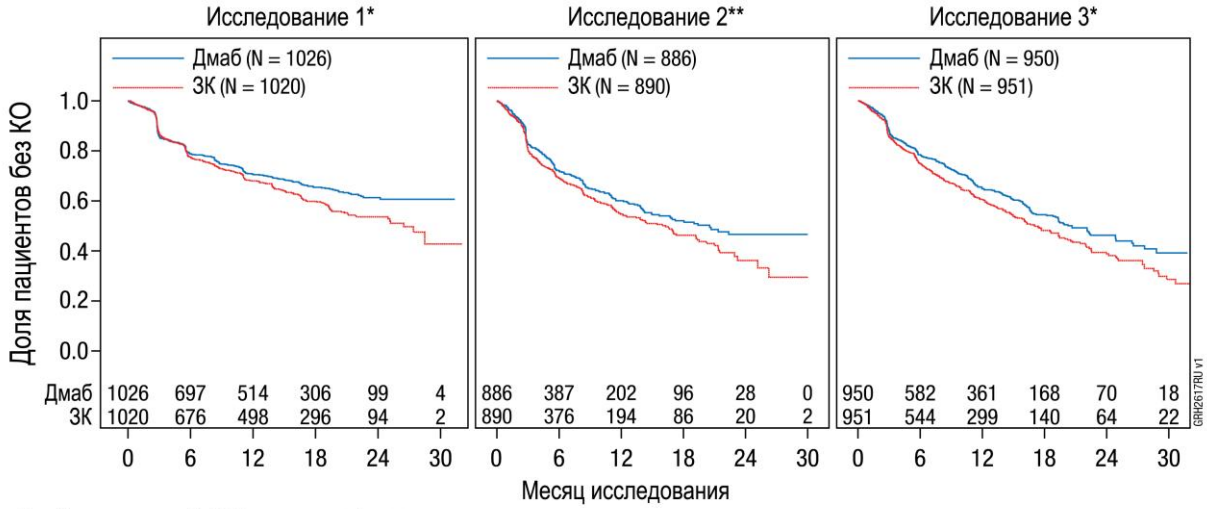
	Исследование 1 Рак молочной железы		**Исследование 2 Другие солидные опухоли** or **множественная миелома**		**Исследование 3 Рак предстательной железы**		**Совокупные данные Прогрессирующие опухоли**	
	Эксджива	Золедроновая кислота	Эксджива	Золедроновая кислота	Эксджива	Золедроновая кислота	Эксджива	Золедроновая 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) / СОР (%)	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
Отношение рисков (95 % ДИ) / СОР (%)	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

	Исследование 1 Рак молочной железы		**Исследование 2 Другие солидные опухоли** ** **или множественная миелома**		**Исследование 3 Рак предстательной железы**		**Совокупные данные Прогрессирующие опухоли**	
	Экс-джива	Золедро-новая кислота	Экс-джива	Золедро-новая кислота	Экс-джива	Золедро-новая кислота	Экс-джива	Золедро-новая кислота
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) / СОР (%)	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) / СОР (%)	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 / урогенитального 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



Дмаб — деносумаб, 120 мг каждые 4 недели
ЗК — золедроновая кислота, 4 мг каждые 4 недели
N — количество рандомизированных пациентов
* — статистически значимо для оценки превосходства; ** — статистически значимо для оценки не меньшей эффективности

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

Частота прогрессирования заболевания была схожей в группе применения препарата Эксджива 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 препарата Эксджива 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 препарата Эксджива (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 препарата Эксджива 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 препарата Эксджива 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 препарата Эксджива по сравнению с группой применения золедроновой кислоты (198 дней и 143 дня соответственно) (p = 0,0002).

Клиническая эффективность у пациентов с множественной миеломой

Эффективность препарата Эксджива 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 препарата Эксджива 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

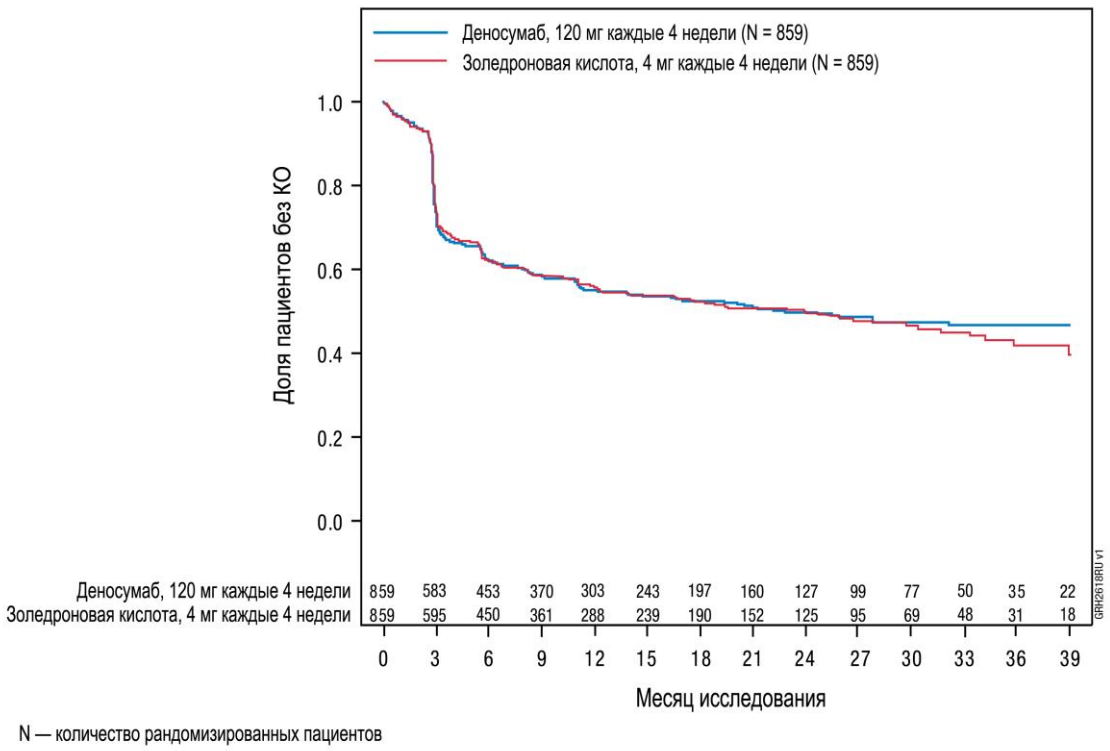
радиоактивных изотопов), хирургическая операция на кости или компрессия спинного мозга.

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 препарата Эксджива 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



N — количество рандомизированных пациентов

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

	Эксджива (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 препарата Эксджива 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 препарат Эксджива подкожно в дозе 120 мг каждые 4 недели и нагрузочные дозы 120 мг в дни 8 и 15 лечения. Пациенты, прекратившие лечение препаратом Эксджива, проходили затем контрольное наблюдение для оценки безопасности в течение не менее 60 месяцев. Повторное применение препарата Эксджива у пациентов, находившихся на этапе контрольного

наблюдения для оценки безопасности, разрешалось, если у них изначально наблюдался ответ на лечение препаратом Эксджива (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 препаратом Эксджива. 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 препарат Эксджива, 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 сформировавшемся 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

Европейское агентство по лекарственным средствам отменило обязательство предоставить заключительные результаты исследований препарата Эксджива во всех подгруппах педиатрической популяции, где препарат применялся с целью предотвращения осложнений со стороны костной ткани у пациентов с метастазами в кости, и подгруппах детей в возрасте до 12 лет, получавших терапию по поводу гигантоклеточной опухоли кости (информацию о применении у детей см. в разделе 4.2.).

В исследовании 6 препарат Эксджива 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

Деносумаб состоит из аминокислот и углеводов, как и природный иммуноглобулин, поэтому маловероятно его выведение 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 отдельных аминокислот.

Элиминация

У пациентов с распространенным злокачественным новообразованием, которые получали многократные дозы 120 мг каждые 4 недели, наблюдалось приблизительно двукратное увеличение сывороточных концентраций деносумаба 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 деносумаба 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, выражавшиеся 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 насыщаемостью 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 препаратом Эксджива.

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 препарата Эксджива 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 мышиной 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

мышиной 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 гемопоэза 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 (мыши 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

Кислота уксусная ледяная*

Натрия гидроксид (для коррекции pH)*

Сорбитол (E420)

Полисорбат 20

Вода для инъекций

* Ацетатный буфер образуется в результате смешивания уксусной кислоты ледяной и натрия гидроксида

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

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

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в холодильнике при температуре 2–8 °С.

Не замораживать.

Хранить флакон в оригинальной упаковке для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 1,7 мл препарата во флакон объемом 3 мл из стекла гидролитического класса I с 13 мм ламинированной фторполимером эластомерной пробкой и алюминиевым колпачком с отламывающимся полипропиленовым колпачком.

По 1 или 4 флакона вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в пачку картонную, снабженную картонным фиксатором.

Или по 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) помещают в контурную ячейковую упаковку и затем в пачку картонную.

На каждую пачку наклеивают прозрачные защитные этикетки – контроль первого вскрытия, имеющую продольную цветную полосу.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

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

- Перед введением препарата Эксджива необходимо оценить внешний вид раствора. Раствор может содержать следовые количества полупрозрачных или белых белковых частиц. Раствор нельзя использовать при помутнении или изменении цвета.
- Не встряхивать.
- Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует дать раствору достичь комнатной температуры перед инъекцией (до 25 °С) и вводить препарат медленно.
- Необходимо ввести все содержимое флакона.

- Препарат рекомендуется вводить иглой 27-ого калибра.
- Пробку флакона не следует прокалывать повторно.
- Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленным национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

4817 ZK Бреда

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Амджен»

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

Тел.: +7 (495) 745 04 78

Факс.: +7 (499) 995 19 65

Республика Казахстан

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

Фактический адрес: 041609, Алматинская область, Талгарский район, Бесагашский сельский округ, с. Бесагаш, ул. Түркістан, здание 1

Тел./факс: +7 (727) 389 95 45

Эл. почта: safety@euroservice-east.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001344)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕГИСТРАЦИЯ)

Дата первой регистрации: 26.10.2022.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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