

## Эксджива



### Код АТХ:

- [M05BX04](#)

### Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- [Деносумаб](#)

### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)  
[Госреестр](#)<sup>МНН</sup> [Википедия](#)<sup>МНН</sup>  
[PLC VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

**Раствор для п/к введения** прозрачный, от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от видимых включений.

	<b>1 фл.</b>	<b>1 мл</b>
деносумаб	120 мг	70 мг

*Вспомогательные вещества:* сорбитол (Е420) 78.2 мг, уксусная кислота ледяная 1.8 мг, натрия гидроксид до pH 5.2, вода д/и до 1.7 мл.

1.7 мл - Флаконы стеклянные объемом 3 мл (1) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

1.7 мл - Флаконы стеклянные объемом 3 мл (4) - пачки картонные с контролем первого вскрытия.

### Фармакотерапевтическая группа:

- [Метаболики](#)

### Фармакологические свойства:

#### Фармакодинамика

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) и препятствующее активации единственного рецептора RANKL - активатора ядерного фактора кВ (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 п/к каждые 4 недели приводило к быстрому снижению содержания маркеров резорбции костной ткани (N-телопептид мочи с поправкой на креатинин (uNTX/Cr) и сывороточный 1C-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 п/к 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 в/в 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 из 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 п/к введения биодоступность составляет 62%. При п/к 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  $T_{1/2}$  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 в/в 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*

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

Фармакокинетика у детей не изучалась

Фармакокинетика деносумаба не зависит от расовой принадлежности.

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.

Исследований влияния недостаточности функции печени на фармакокинетику деносумаба не проводилось.

## **Показания к применению:**

— 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.

## **Относится к болезням:**

- [Опухоли](#)

## **Противопоказания:**

— тяжелая нелеченная гипокальциемия;

— беременность;

— период лактации;

— возраст до 18 лет (не рекомендован к применению в педиатрии, т.к. 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);

— повышенная чувствительность к компонентам препарата.

## **Способ применения и дозы:**

### *Введение*

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения.

### *Доза*

Рекомендуемая доза препарата - одна п/к 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.

### **Пациенты пожилого возраста**

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе, не требуется коррекции режима дозирования препарата.

### **Почечная недостаточность**

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной группе пациентов, не требуется коррекции режима дозирования препарата.

**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-го 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  $\geq 1$  из 10

Часто  $\geq 1$  из 100 и < 1 из 10

Нечасто  $\geq 1$  из 1000 и < 1 из 100

Редко  $\geq 1$  из 10 000 и < 1 из 1000

Очень редко < 1 из 10 000

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

<b>Класс системы органов</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
Инфекции и инвазии	Нечасто	Воспаление подкожной клетчатки
Со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции повышенной чувствительности
Со стороны метаболизма и электролитного обмена	Часто	Гипокальциемия
	Часто	Гипофосфатемия
Со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Гипергидроз
Со стороны пищеварительной системы	Часто	Диарея, выпадение зубов
Со стороны дыхательной системы	Очень часто	Одышка
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Остеонекроз челюсти

### *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

деносуаба 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.

## **Применение при беременности и кормлении грудью:**

Нет каких-либо данных по применению препарата при 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) деносуаба 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 деносуаба в грудное молоко. Поскольку известно, что потенциально деносуаба может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

Исследований лекарственных взаимодействий не проводились.

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

Сочетанное применение с химиотерапией или гормонотерапией не вшивало изменений фармакокинетики/фармакодинамики деносуаба, равно как и предшествующее в/в ведение бисфосфонатов.

### *Фармацевтическая несовместимость*

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами.

## **Особые указания и меры предосторожности:**

### *Гипокальциемия*

Предварительно гипокальциемия должна быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносуабом. 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 деносуаба, чаще отмечались инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требовавшие госпитализации. О таких реакциях чаще сообщалось для группы деносуаба (0.9%), чем для группы сравнения (0.7%). 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 остеонекрозом челюсти 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 приема препарата.

*Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами*

Исследований на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

**При нарушениях функции почек**

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной группе пациентов, не требуется коррекции режима дозирования препарата.

**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.

**При нарушениях функции печени**

Эффективность и безопасность не изучались.

**Применение в пожилом возрасте**

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной группе, не требуется коррекции режима дозирования препарата.

**Применение в детском возрасте**

Противопоказан:

— возраст до 18 лет (не рекомендован к применению в педиатрии, т.к. 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 деносуаба у детей с открытыми пластинами роста может приводить к нарушению роста кости и открытым пластинам роста и нарушению прорезывания зубов).

**Условия хранения:**

Препарат хранить при температуре 2°-8°C. 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°C в оригинальной упаковке не более 30 дней.

Не использовать по окончании срока годности, указанного на упаковке.

**Срок годности:**

3 года.

**Условия отпуска в аптеке:**

По рецепту.

**Источник:** <http://drugs.thead.ru/Eksdzhiva>