МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000871-071114
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЭКСДЖИВА®

раствор для подкожного введения, 120 мг (70 мг/мл)

Амджен Европа Б.В., Нидерланды

Изменение № 2

Дата внесения Изменения «____» 071114 20___.

Старая редакция	Новая редакция
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 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	**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 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

Старая редакция	Новая редакция
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. Гигантоклеточные опухоли костей характеризуются экспрессией RANK лиганда стромальными клетками и остеокластоподобными гигантскими клетками, экспрессирующими RANK. У пациентов с гигантоклеточной опухолью кости деносумаб связывается с лигандом RANK, значительно уменьшая количество или уничтожая остеокластоподобные гигантские клетки. Следовательно, уменьшается остеолиз, и пролиферативная строма опухоли замещается непролиферативной дифференцированной плотной тканью новой кости. ***Фармакодинамические эффекты*** Применение Эксджива™ 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.	остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и деструкцию костной ткани, вызванную злокачественными новообразованиями. Гигантоклеточные опухоли костей характеризуются экспрессией RANK лиганда стромальными клетками и остеокластоподобными гигантскими клетками, экспрессирующими RANK. У пациентов с гигантоклеточной опухолью кости деносумаб связывается с лигандом RANK, значительно уменьшая количество или уничтожая остеокластоподобные гигантские клетки. Следовательно, уменьшается остеолиз, и пролиферативная строма опухоли замещается непролиферативной дифференцированной плотной тканью новой кости. ***Фармакодинамические эффекты*** Применение Эксджива® 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. В исследовании 2 фазы у пациентов с

Старая редакция	Новая редакция
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. В исследовании 2 фазы у пациентов с гигантоклеточной опухолью кости, получавших подкожные инъекции 120 мг Эксджива™ с нагрузочными дозами 120 мг на 8 и 15 дни после введения стартовой дозы в первый месяц лечения и, далее, в дозе 120 мг один раз в 4 недели (Q4W), начиная со второго месяца лечения, к 9 неделе наблюдалось среднее снижение показателей uNTx/Cr и sCTx примерно на 80%. Поддерживалось уменьшение маркеров метаболизма костной ткани со средними снижениями значений uNTx/Cr от 56% до 77% и значений sCTx от 79% до 83% с 5 по 25 неделю продолжающегося введения в дозе 120 мг. ***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	гигантоклеточной опухолью кости, получавших подкожные инъекции 120 мг Эксджива® с нагрузочными дозами 120 мг на 8 и 15 дни после введения стартовой дозы в первый месяц лечения и, далее, в дозе 120 мг один раз в 4 недели (Q4W), начиная со второго месяца лечения, к 9 неделе наблюдалось среднее снижение показателей uNTx/Cr и sCTx примерно на 80%. Поддерживалось уменьшение маркеров метаболизма костной ткани со средними снижениями значений uNTx/Cr от 56% до 77% и значений sCTx от 79% до 83% с 5 по 25 неделю продолжающегося введения в дозе 120 мг. ***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 со 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,

Старая редакция	Новая редакция
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 со 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	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. *Лечение гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом* Безопасность и эффективность препарата Эксджива® изучалась в двух открытых несравнительных исследованиях 2 фазы с участием 305 пациентов с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости, или у которых оперативное вмешательство могло быть связано с тяжелым осложнением. Пациенты получали 120 мг препарата Эксджива® подкожно каждые 4 недели с

Старая редакция	Новая редакция
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. *Лечение гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом* Безопасность и эффективность препарата Эксджива™ изучалась в двух открытых несравнительных исследованиях 2 фазы с участием 305 пациентов с нерезектабельной гигантоклеточной опухолью кости, или у которых оперативное вмешательство могло быть связано с тяжелым осложнением. Пациенты получали 120 мг препарата Эксджива™ подкожно каждые 4 недели с нагрузочными дозами 120 мг на 8 и 15 день. В целом, у 71,6% пациентов отмечался ответ на применение препарата Эксджива™. Показатель ответа определялся как минимум 90% элиминацией гигантских клеток по сравнению с исходным уровнем (или полной элиминацией гигантских клеток в случаях, когда гигантские клетки составляли < 5% клеток опухоли), или отсутствием прогрессии целевого опухолевого очага при радиографических исследованиях в случаях, когда патогистологические данные были недоступны. Медиана до развития ответа составляла 3,1 месяца. Медиана продолжительности ответа не подлежала оценке, т.к. у нескольких пациентов отмечалась прогрессия	нагрузочными дозами 120 мг на 8 и 15 день. В целом, у 71,6% пациентов отмечался ответ на применение препарата Эксджива®. Показатель ответа определялся как минимум 90% элиминацией гигантских клеток по сравнению с исходным уровнем (или полной элиминацией гигантских клеток в случаях, когда гигантские клетки составляли < 5% клеток опухоли), или отсутствием прогрессии целевого опухолевого очага при радиографических исследованиях в случаях, когда патогистологические данные были недоступны. Медиана до развития ответа составляла 3,1 месяца. Медиана продолжительности ответа не подлежала оценке, т.к. у нескольких пациентов отмечалась прогрессия заболевания с медианой последующего наблюдения, составляющей 13,4 месяца. Результаты эффективности у подростков со сформировавшимся скелетом были аналогичны наблюдавшимся у взрослых пациентов. ***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. У пациентов с распространенным злокачественным новообразованием повторное введение 120 мг каждые 4 недели приводит к двукратному увеличению сывороточных концентраций деносумаба с достижением равновесного состояния приблизительно к 6 месяцам лечения. 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. В промежутке между 9 и 49 неделями, медиана минимальных концентраций изменялась не более чем на 9%. 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 составляло около 28 дней (диапазон 14 – 55 дней).

Старая редакция	Новая редакция
заболевания с медианой последующего наблюдения, составляющей 13,4 месяца. Результаты эффективности у подростков со сформировавшимся скелетом были аналогичны наблюдавшимся у взрослых пациентов. ***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. У пациентов с распространенным злокачественным новообразованием повторное введение 120 мг каждые 4 недели приводит к двукратному увеличению сывороточных концентраций деносумаба с достижением равновесного состояния приблизительно к 6 месяцам лечения. 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. В промежутке между 9 и 49 неделями, медиана минимальных концентраций изменялась не более чем на 9%. 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 составляло около 28 дней (диапазон 14 – 55 дней). Для оценки влияния демографических факторов проводили анализ фармакокинетики в популяциях. Этот анализ показал отсутствие значимых различий в фармакокинетике, связанных с возрастом (18 – 87 лет), расой, массой тела (36 – 174 кг) или у пациентов с солидными опухолями и гигантоклеточной опухолью кости. Фармакокинетика и фармакодинамика деносумаба были сходны у мужчин и	Для оценки влияния демографических факторов проводили анализ фармакокинетики в популяциях. Этот анализ показал отсутствие значимых различий в фармакокинетике, связанных с возрастом (18 – 87 лет), расой, массой тела (36 – 174 кг) или у пациентов с солидными опухолями и гигантоклеточной опухолью кости. 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 исследованиях деносумаба (60 мг, N=55 и 120 мг, N=32), у пациентов 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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Тяжелая нелеченная гипокальциемия. Беременность и период кормления	**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Тяжелая нелеченная гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью.

Старая редакция	Новая редакция
грудью. Детский возраст до 18 лет (по показанию - профилактика осложнений со стороны костной ткани). Дети до 12 лет и с несформировавшимся скелетом (по показанию - лечение гигантоклеточной опухоли кости). Эксджива™ не рекомендована к применению в педиатрии, при костных метастазах солидных опухолей для профилактики осложнений со стороны костной ткани, 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.	Детский возраст до 18 лет (по показанию - профилактика осложнений со стороны костной ткани). Дети до 12 лет и с несформировавшимся скелетом (по показанию - лечение гигантоклеточной опухоли кости). Эксджива® не рекомендована к применению в педиатрии, при костных метастазах солидных опухолей для профилактики осложнений со стороны костной ткани, 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 ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ *Беременность* Нет каких-либо данных по применению препарата во время беременности. Препарат не рекомендуется для применения у беременных женщин. Деносумаб не вызывал снижения фертильности у яванских макак при экспозиции к препарату в 16 раза выше экспозиции у человека (120 мг каждые 4 недели). В исследовании на яванских макаках не отмечено негативного воздействия на организм матери или плод в течение периода, эквивалентного первому триместру экспозиции к деносумабу на дозах, в 10 раз превышающих дозу у человека (120 мг каждые 4 недели). В этом исследовании не оценивалось формирование лимфатических узлов плода. В другом исследовании на яванских макаках, получавших деносумаб в течение беременности, при экспозиции,	**ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ** *Беременность* Нет каких-либо данных по применению препарата во время беременности. Препарат не рекомендуется для применения у беременных женщин. Во время применения препарата Эксджива®, а также в течении 5 месяцев после прекращения лечения, женщинам рекомендуется использовать методы контрацепции для предупреждения беременности. Деносумаб не вызывал снижения фертильности у яванских макак при экспозиции к препарату в 16 раза выше экспозиции у человека (120 мг каждые 4 недели). В исследовании на яванских макаках не отмечено негативного воздействия на организм матери или плод в течение периода, эквивалентного первому триместру экспозиции к деносумабу на дозах, в 10 раз превышающих дозу у человека (120 мг каждые 4 недели). В этом исследовании не оценивалось формирование лимфатических

Старая редакция	Новая редакция
в 12 раз превышающей таковую у человека (120 мг каждые 4 недели), наблюдалось увеличение частоты рождения мертвого плода и постнатальной смертности; аномальный рост костей при сниженной прочности кости, сниженный гемопоэз и нарушение формирования зубов; отсутствие периферических лимфатических узлов и снижение роста новорожденного. Не отмечено негативного воздействия на организм матери до родов; редко у матери наблюдались нежелательные реакции во время родов. Развитие молочной железы матери было нормальным. Эксперименты на животных показали, что отсутствие RANKL может влиять на созревание молочной железы, что может приводить к ослаблению лактации. *Грудное вскармливание* 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.	узлов плода. В другом исследовании на яванских макаках, получавших деносумаб в течение беременности, при экспозиции, в 12 раз превышающей таковую у человека (120 мг каждые 4 недели), наблюдалось увеличение частоты рождения мертвого плода и постнатальной смертности; аномальный рост костей при сниженной прочности кости, сниженный гемопоэз и нарушение формирования зубов; отсутствие периферических лимфатических узлов и снижение роста новорожденного. Не отмечено негативного воздействия на организм матери до родов; редко у матери наблюдались нежелательные реакции во время родов. Развитие молочной железы матери было нормальным. Эксперименты на животных показали, что отсутствие RANKL может влиять на созревание молочной железы, что может приводить к ослаблению лактации. *Грудное вскармливание* 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.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ *Введение* Подкожная инъекция. Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения. В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция в дозе не менее 500 мг и витамин D - 400 МЕ. *Доза* ***Осложнения со стороны костной ткани*** Рекомендуемая доза лекарственного препарата – одна подкожная инъекция 120 мг каждые 4 недели в бедро, живот или плечо. ***Гигантоклеточная опухоль кости*** Рекомендуемая доза лекарственного препарата - 120 мг с нагрузочными дозами 120 мг на 8 и 15 дни лечения после введения стартовой дозы	**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** *Введение* Подкожная инъекция. Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения. В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция в дозе не менее 500 мг и витамин D - 400 МЕ. *Доза* ***Осложнения со стороны костной ткани*** Рекомендуемая доза лекарственного препарата – одна подкожная инъекция 120 мг каждые 4 недели в бедро, живот или плечо. ***Гигантоклеточная опухоль кости*** Рекомендуемая доза лекарственного препарата - 120 мг с нагрузочными дозами 120 мг на 8 и 15 дни лечения после введения стартовой дозы в первый месяц лечения и, далее, одна подкожная инъекция 120 мг каждые 4 недели, начиная со второго месяца лечения.

Старая редакция	Новая редакция
в первый месяц лечения и, далее, одна подкожная инъекция 120 мг каждые 4 недели, начиная со второго месяца лечения. ***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»). *Дети и подростки (в возрасте до 18 лет)* Безопасность и эффективность препарата Эксджива™ у детей установлены не были, за исключением подростков со сформировавшимся скелетом с гигантоклеточной опухолью кости. Препарат Эксджива™ не рекомендован для применения у детей, за исключением подростков со сформировавшимся скелетом с гигантоклеточной опухолью кости. Препарат Эксджива™ изучался в открытом исследовании 2 фазы, которое включало подгруппу из 10 подростков (в возрасте 12-17 лет) с гигантоклеточной опухолью кости и со сформировавшимся скелетом, что определялось как минимум по одной зрелой длинной трубчатой кости (например, по закрытию эпифизарной пластинки роста плечевой кости) и массе тела ≥ 45 кг (см. раздел «Показания к применению» и «Клиническая эффективность»). *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	***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»). *Дети и подростки (в возрасте до 18 лет)* Безопасность и эффективность препарата Эксджива® у детей установлены не были, за исключением подростков со сформировавшимся скелетом с гигантоклеточной опухолью кости. Препарат Эксджива® не рекомендован для применения у детей, за исключением подростков со сформировавшимся скелетом с гигантоклеточной опухолью кости. Препарат Эксджива® изучался в открытом исследовании 2 фазы, которое включало подгруппу из 10 подростков (в возрасте 12-17 лет) с гигантоклеточной опухолью кости и со сформировавшимся скелетом, что определялось как минимум по одной зрелой длинной трубчатой кости (например, по закрытию эпифизарной пластинки роста плечевой кости) и массе тела ≥ 45 кг (см. раздел «Показания к применению» и «Клиническая эффективность»). *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»). В клинических исследованиях у пациентов без метастатического рака с изменяющимися степенями почечной функции (включая пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [клиренс креатинина <30 мл/мин] или находящихся на диализе), существовал большой риск развития гипокальциемии с увеличением степени почечной недостаточности и при отсутствии приема препаратов кальция. Мониторинг концентрации кальция и соответствующий прием препаратов кальция и витамина D важен для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, или находящихся на

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td><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.</td><td>диализе (см. раздел «Особые указания»).
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.</td></tr>
<tr><td>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Данные, полученные при контролируемом применении в клинических исследованиях и при применении в рутинной клинической практике, перечислены по классам систем органов в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определена следующим образом:
Очень часто ≥1/10
Часто ≥1/100 и <1/10
Нечасто ≥1/1000 и <1/100
Редко ≥1/10000 и <1/1000
Очень редко <1/10000
В каждой группе систем органов и частоты сообщений нежелательные реакции приводятся по убыванию степени серьезности.</td><td>ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Данные, полученные при контролируемом применении в клинических исследованиях и при применении в рутинной клинической практике, перечислены по классам систем органов в терминах Медицинского словаря регуляторной деятельности (MedDRA). Частота возникновения определена следующим образом:
Очень часто ≥1/10
Часто ≥1/100 и <1/10
Нечасто ≥1/1000 и <1/100
Редко ≥1/10000 и <1/1000
Очень редко <1/10000
В каждой группе систем органов и частоты сообщений нежелательные реакции приводятся по убыванию степени серьезности.
<table>
<tr><th>Класс системы органов</th><th>Частота</th><th>Нежелатель-ная реакция</th></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Старая редакция

Класс системы органов	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Воспаление подкожной клетчатки
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности[1]
	Редко	Анафилактические реакции[1]
Нарушения метаболизма и электролитного обмена	Часто	Гипокальциемия[1]
	Часто	Гипофосфатемия
Кожа и подкожные ткани	Часто	Гипергидроз
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто	Диарея
	Очень часто	Тошнота
	Часто	Выпадение зубов
Респираторные, торакальные нарушения и нарушения со стороны средостения	Очень часто	Одышка
	Очень часто	Кашель
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Остеонекроз челюсти[1]
	Редко	Атипичный перелом бедренной кости[1]
Общие нарушения и изменения в месте введения	Очень часто	Утомляемость
Со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль

[1] см. раздел «Особые указания».

Гипокальциемия

В клинических исследованиях у пациентов с опухолями, метастазирующими в кость, гипокальциемия чаще отмечалась в

Новая редакция

Инфекции и инвазии	Нечасто	Воспаление подкожной клетчатки
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Реакции гиперчувствительности[1]
	Редко	Анафилактические реакции[1]
Нарушения метаболизма и электролитного обмена	Часто	Гипокальциемия[1]
	Часто	Гипофосфатемия
Кожа и подкожные ткани	Часто	Гипергидроз
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто	Диарея
	Очень часто	Тошнота
	Часто	Выпадение зубов
Респираторные, торакальные нарушения и нарушения со стороны средостения	Очень часто	Одышка
	Очень часто	Кашель
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Остеонекроз челюсти[1]
	Редко	Атипичный перелом бедренной кости[1]
Общие нарушения и изменения в месте введения	Очень часто	Утомляемость
Со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль

[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

Старая редакция	Новая редакция
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. При применении в рутинной клинической практике сообщалось о тяжелой симптоматической гипокальциемии (включая случаи с летальным исходом). *Остеонекроз челюсти (ОНЧ)* В трех клинических исследованиях 3 фазы с активным контролем у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением кости, ОНЧ был подтвержден у 1,8% пациентов в группе Эксджива™ (медиана экспозиции 12,0 месяцев; диапазон 0,1 – 40,5) и у 1,3% пациентов в группе активного контроля. Исследования у пациентов с раком молочной железы или раком предстательной железы включали фазу открытого продолжения лечения Эксджива™ (медиана общей экспозиции – 14,9 месяцев; диапазон 0,1 – 67,2) (см раздел «Клиническая эффективность»). Откорректированная по количеству пациенто-лет частота возникновения подтвержденного ОНЧ составляла 1,1% во время первого года лечения, и 4,1% в последующие. Медиана до возникновения ОНЧ составляла 20,6 месяцев (диапазон: 4 - 53). *Атипичные переломы бедренной кости* При применении Эксджива™ сообщалось о возникновении атипичных переломов бедренной кости. *Реакции гиперчувствительности* Гиперчувствительность, включая анафилактические реакции.	сравнения. Снижение сывороточных концентраций кальция 4 степени отмечалось у 0,6% пациентов и у 0,2% пациентов в группе активного контроля. При применении в рутинной клинической практике сообщалось о тяжелой симптоматической гипокальциемии (включая случаи с летальным исходом). *Остеонекроз челюсти (ОНЧ)* В трех клинических исследованиях 3 фазы с активным контролем у пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с поражением кости, ОНЧ был подтвержден у 1,8% пациентов в группе Эксджива® (медиана экспозиции 12,0 месяцев; диапазон 0,1 – 40,5) и у 1,3% пациентов в группе активного контроля. Исследования у пациентов с раком молочной железы или раком предстательной железы включали фазу открытого продолжения лечения Эксджива® (медиана общей экспозиции – 14,9 месяцев; диапазон 0,1 – 67,2) (см раздел «Клиническая эффективность»). Откорректированная по количеству пациенто-лет частота возникновения подтвержденного ОНЧ составляла 1,1% во время первого года лечения, и 4,1% в последующие. Медиана до возникновения ОНЧ составляла 20,6 месяцев (диапазон: 4 - 53). *Атипичные переломы бедренной кости* При применении Эксджива® сообщалось о возникновении атипичных переломов бедренной кости. *Реакции гиперчувствительности* Гиперчувствительность, включая анафилактические реакции. *Костно-мышечная боль* Костно-мышечная боль, включая тяжелой степени.

Старая редакция	Новая редакция
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ *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 применении в рутинной клинической практике сообщалось о тяжелой симптоматической гипокальциемии (см. раздел «Побочное действие»). 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* ОНЧ наблюдался у пациентов, получавших деносумаб. В клинических исследованиях частота возникновения ОНЧ была более высокой при большей продолжительности экспозиции (см. раздел «Побочное действие»). Рекомендуется осмотр полости рта и профилактический осмотр у стоматолога перед началом терапии у	**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ** *Гипокальциемия* Существующая 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 гипокальциемии. Гипокальциемия может возникнуть во время лечения препаратом Эксджива®. Мониторинг концентрации кальция рекомендуется на протяжении лечения Эксджива®, особенно в первые недели после начала терапии. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) или находящиеся на диализе подвержены большему риску развития гипокальциемии. При применении в рутинной клинической практике сообщалось о тяжелой симптоматической гипокальциемии (см. раздел «Побочное действие»). При возникновении гипокальциемии во время лечения, рекомендуются дополнительные краткосрочные добавки кальция при необходимости (см. раздел «Способ применения и дозы – Применение у отдельных групп пациентов»). *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 (ОНЧ)* ОНЧ наблюдался у пациентов, получавших деносумаб. В клинических исследованиях частота возникновения ОНЧ была более высокой при большей продолжительности экспозиции (см. раздел «Побочное действие»). Недостаточная гигиена полости рта, инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов), антиангиогенное

Старая редакция	Новая редакция
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 ОНЧ, развившимся 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. Эксджива™ содержит такое же активное вещество (деносумаб), как и Пролиа. Пациенты, получающие Пролиа, не должны принимать препарат Эксджива™. *Атипичные переломы бедренной кости* При применении Эксджива™ сообщалось об атипичных переломах бедренной кости. Атипичные переломы бедренной кости - подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости - могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. На снимках эти переломы обычно имеют характерный внешний вид. Об атипичных переломах бедренной кости 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	лечение, инфекции десен или полости рта, являлись факторами риска развития ОНЧ у пациентов, получающих препарат Эксджива® в клинических исследованиях. Рекомендуется осмотр полости рта и профилактический осмотр у стоматолога перед началом терапии Эксджива®, особенно у пациентов группы риска развития остеонекроза челюсти. Адекватная гигиена полости рта должна поддерживаться на протяжении всего периода лечения препаратом Эксджива®. Во время лечения следует избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур, решение по плану лечения каждого пациента должно приниматься совместно с лечащим врачом на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск. Пациенты с ОНЧ, развившимся во время применения препарата Эксджива®, должны получать адекватное стоматологическое лечение. У пациентов с ОНЧ, развившимся во время применения препарата Эксджива®, может быть принято решение о временном прекращении лечения до разрешения состояния, на основании индивидуальной оценки соотношения риск/польза. 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. Эксджива® содержит такое же активное вещество (деносумаб), как и Пролиа. Пациенты, получающие Пролиа, не должны принимать препарат Эксджива®. *Атипичные переломы бедренной кости* При применении Эксджива® сообщалось об атипичных переломах бедренной кости. Атипичные переломы бедренной кости - подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости - могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. На снимках эти переломы обычно имеют характерный внешний вид. Об атипичных переломах бедренной кости также сообщалось у пациентов с сопутствующими

Старая редакция	Новая редакция
отсутствии антирезорбтивной терапии. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Эксджива™, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости и также должно быть исследовано контралатеральное бедро. *Пациенты с печеночной недостаточностью* У пациентов с печеночной недостаточностью клинические исследования не проводились. *Предупреждение в отношении вспомогательных веществ* Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять препарат Эксджива™. *Добавки кальция* Может понадобиться дополнительный кратковременный прием препаратов кальция (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Пациенты с множественной миеломой* Препарат Эксджива™ не применяется для профилактики костных осложнений у пациентов с множественной миеломой.	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. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Эксджива®, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости и также должно быть исследовано контралатеральное бедро. *Пациенты с печеночной недостаточностью* У пациентов с печеночной недостаточностью клинические исследования не проводились. *Предупреждение в отношении вспомогательных веществ* Пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы не следует применять препарат Эксджива®. *Добавки кальция* Может понадобиться дополнительный кратковременный прием препаратов кальция (см. раздел «Способ применения и дозы»). *Пациенты с множественной миеломой* Препарат Эксджива® не применяется для профилактики костных осложнений у пациентов с множественной миеломой.

Менеджер регуляторного отдела
ООО «Амджен» Олейник А.С.

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ * ОГРН 1057746032490 * МОСКВА *
"Амджен"
Amgen LLC
отдел регистрации