МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000871- 31 0316
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 № 4

31 0316

Дата внесения Изменения «____» _____ 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 B (RANKL) и препятствующее активации единственного рецептора RANKL - активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Лиганд RANK представляет собой белок, присутствующий в организме в виде мембранно-связанной и растворимой формах. RANKL является основным медиатором метаболического пути, необходимого для формирования, функционирования и выживания остеокластов – единственного типа клеток, ответственных за резорбцию кости. Повышенная активность остеокластов, индуцированная RANKL, является основной причиной деструкции костной ткани при метастазах солидных	**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА** ***Фармакодинамика*** *Механизм действия* Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа B (RANKL) и препятствующее активации единственного рецептора RANKL - активатора ядерного фактора κB (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Лиганд RANK представляет собой белок, присутствующий в организме в виде мембранно-связанной и растворимой формах. RANKL является основным медиатором метаболического пути, необходимого для формирования, функционирования и выживания остеокластов – единственного типа клеток, ответственных за резорбцию кости. Повышенная активность остеокластов, индуцированная RANKL, является основной причиной деструкции костной ткани при метастазах солидных опухолей в костную ткань и при множественной миеломе. Предотвращение взаимодействия

Старая редакция	Новая редакция
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. 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	RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и выживаемость остеокластов. В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию, потерю кальция костной тканью 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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. *Лечение гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом* Безопасность и эффективность препарата Эксджива® изучалась в двух открытых

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 заболевания с медианой последующего наблюдения, составляющей 13,4 месяца. Результаты эффективности у подростков со сформировавшимся скелетом были аналогичны наблюдавшимся у взрослых пациентов. *Лечение гиперкальциемии при злокачественных опухолях* Безопасность и эффективность препарата Эксджива® изучалась в открытом несравнительном исследовании 2 фазы с участием 33 взрослых пациентов с гиперкальциемией при злокачественных опухолях (с метастазами в кость или без), резистентных к лечению внутривенными бисфосфонатами. Пациентам вводили 120 мг препарата Эксджива® подкожно каждые 4 недели с дополнительными дозами 120 мг на 8 и 15 день первого месяца лечения. Рефрактерная гиперкальциемия при злокачественных опухолях определялась как концентрация кальция с поправкой на альбумин >12,5 мг/дл (3,1 ммоль/л), несмотря на лечение внутривенными

Старая редакция	Новая редакция
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 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	бисфосфонатами в последние 7-30 дней. Первичной конечной точкой было количество пациентов, достигших ответа, определяемого, как концентрация кальция в сыворотке крови с поправкой на альбумин (CSC) ≤ 11,5 мг/дл (2,9 ммоль/л), в течение 10 дней после введения Эксджива®. Препарат Эксджива® вызывал быстрое и продолжительное снижение сывороточной концентрации кальция с поправкой на альбумин у большинства пациентов, включая пациентов с метастазами в кость или без. ***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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ***Осложнения со стороны костной ткани*** Профилактика осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными	**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** ***Осложнения со стороны костной ткани*** Профилактика осложнений со стороны костной ткани (патологические переломы, облучение кости, компрессия спинного мозга или хирургическое вмешательство на кости) у взрослых с солидными опухолями,

Старая редакция	Новая редакция
опухолями, метастазирующими в кость. ***Гигантоклеточная опухоль кости*** Лечение гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом (см. раздел «Клиническая эффективность»).	метастазирующими в кость. ***Гигантоклеточная опухоль кости*** Лечение гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со сформировавшимся скелетом (см. раздел «Клиническая эффективность»). ***Гиперкальциемия при злокачественных опухолях*** Лечение гиперкальциемии при злокачественных опухолях у взрослых пациентов, резистентных к лечению внутривенными бисфосфонатами.
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. ***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	**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. ***Гиперкальциемия при злокачественных опухолях*** 120 мг каждые 4 недели с дополнительными дозами 120 мг на 8 и 15 дни первого 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)*

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>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>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.
<table>
<tr><th>Класс системы органов</th><th>Частота</th><th>Нежелательная реакция</th></tr>
<tr><td>Инфекции и инвазии</td><td>Нечасто</td><td>Воспаление подкожной клетчатки</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Нарушения со стороны иммунной системы</td><td>Нечасто</td><td>Реакции гиперчувствительности[1]</td></tr>
<tr><td>Редко</td><td>Анафилактические реакции[1]</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Нарушения метаболизма и электролитного обмена</td><td>Часто</td><td>Гипокальциемия[1]</td></tr>
<tr><td>Часто</td><td>Гипофосфатемия</td></tr>
<tr><td>Кожа и подкожные ткани</td><td>Часто</td><td>Гипергидроз</td></tr>
</table></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>Нежелательная реакция</th></tr>
<tr><td>Инфекции и инвазии</td><td>Нечасто</td><td>Воспаление подкожной клетчатки</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Нарушения со стороны иммунной системы</td><td>Нечасто</td><td>Реакции гиперчувствительности[1]</td></tr>
<tr><td>Редко</td><td>Анафилактические реакции[1]</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Нарушения метаболизма и электролитного обмена</td><td>Часто</td><td>Гипокальциемия[1]</td></tr>
<tr><td>Часто</td><td>Гипофосфатемия</td></tr>
<tr><td>Редко</td><td>Гиперкальциемия</td></tr>
<tr><td>Кожа и подкожные ткани</td><td>Часто</td><td>Гипергидроз</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Старая редакция		
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 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,

Новая редакция		
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 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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, 3,7% во время второго года и 4,6% в последующие. Медиана до возникновения ОНЧ составляла 20,6 месяцев (диапазон: 4 - 53). В плацебо-контролируемом клиническом исследовании - продолжении лечения 3 фазы, оценивающем влияние препарата Эксджива® на предотвращение метастазов в кость у пациентов с неметастатическим раком простаты (популяция, для которой препарат Эксджива® не одобрен к применению в настоящее время) с экспозицией лечения до 7 лет, частота возникновения ОНЧ, скорректированная на показатель пациенто-лет, составила 1,1% в течение первого года лечения, 3,0% в течение второго года и 7,1% в год в последующие годы. *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.

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