МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000871- 250816
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 № _5_

Дата внесения Изменения «____» 250816 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, 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	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 Эксджива® каждые 4 недели или каждые 12 недель приводило к снижению uNTX/Cr примерно на 80% от базовых значений после 3 и 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
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 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	начальным значением uNTX/Cr более 50 нмоль/ммоль. У 97% пациентов в группе Эксджива® наблюдалось, по крайней мере, 1 значение uNTX/Cr менее 50 нмоль/ммоль до 25 недели исследования. 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,

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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. *Лечение гигантоклеточной опухоли кости у взрослых пациентов или подростков со*

Старая редакция	Новая редакция
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 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	*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. *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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	как концентрация кальция с поправкой на альбумин > 12,5 мг/дл (3,1 ммоль/л), несмотря на лечение внутривенными 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 (120 мг каждые 4 недели), среднее значение периода полувыведения составляло около 28 дней (диапазон 14 – 55 дней). Для оценки влияния демографических факторов проводили анализ фармакокинетики в популяциях. Этот

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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.

<table>
<tr><th>Старая редакция</th><th>Новая редакция</th></tr>
<tr><td>коррекции режима дозирования деносумаба при хронической почечной недостаточности.
Хроническая печеночная недостаточность
Исследований влияния недостаточности функции печени на фармакокинетику деносумаба не проводилось.</td><td></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="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>
<tr><td rowspan="2">Нарушения со стороны пищеварительной системы</td><td>Очень часто</td><td>Диарея</td></tr>
<tr><td>Очень часто</td><td>Тошнота</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[1,2]</td></tr>
<tr><td>Кожа и подкожные ткани</td><td>Часто</td><td>Гипергидроз</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Нарушения со стороны пищеварительной системы</td><td>Очень часто</td><td>Диарея</td></tr>
<tr><td>Очень часто</td><td>Тошнота</td></tr>
<tr><td>Часто</td><td>Выпадение зубов</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

Старая редакция			Новая редакция		
	Часто	Выпадение зубов	Респираторные, торакальные нарушения и нарушения со стороны средостения	Очень часто	Одышка
Респираторные, торакальные нарушения и нарушения со стороны средостения	Очень часто	Одышка		Очень часто	Кашель
	Очень часто	Кашель	Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Остеонекроз челюсти[1]
Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Часто	Остеонекроз челюсти[1]		Редко	Атипичный перелом бедренной кости[1]
	Редко	Атипичный перелом бедренной кости[1]	Общие нарушения и изменения в месте введения	Очень часто	Утомляемость
Общие нарушения и изменения в месте введения	Очень часто	Утомляемость	Со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
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 Экспджива® (9,6%) чем в группе активного сравнения (5,0%).

Снижение сывороточных концентраций кальция 3-й степени наблюдались у 2,5% пациентов в группе препарата Экспджива® 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 Экспджива® (медиана экспозиции 12,0 месяцев; диапазон 0,1 – 40,5) и у 1,3% пациентов в группе активного контроля. Исследования у пациентов с раком

[1] см. раздел «Особые указания».

[2] После прекращения лечения пациентов с несформировавшимся скелетом.

Гипокальциемия

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

Снижение сывороточных концентраций кальция 3-й степени наблюдались у 2,5% пациентов в группе препарата Экспджива® 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 Экспджива® (медиана экспозиции 12,0 месяцев; диапазон 0,1 – 40,5) и у 1,3% пациентов в группе активного контроля. Исследования у пациентов с раком

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
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®.	**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

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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 заболеваниями и состояниями (например, дефицит витамина D, ревматоидный	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 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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. *Гиперкальциемия после прекращения лечения у пациентов с несформировавшимся скелетом* У пациентов с несформировавшимся скелетом, получавших препарат Эксджива®, сообщалось о возникновении клинически значимой гиперкальциемии в течение недель или месяцев после прекращения лечения. Необходим мониторинг состояния пациентов за развитием признаков и симптомов гиперкальциемии и соответствующее лечение (см. раздел “Побочное действие”).

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

"Амджен" Amgen LLC отдел регистрации