

# МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного средства

### ПРОЛИА®

**Торговое название:** Пролия®

**Международное непатентованное название:** деносумаб

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения

#### СОСТАВ

Каждый предварительно заполненный шприц содержит:

*Активное вещество:* 60 мг деносумаба.

*Вспомогательные вещества:* уксусная кислота ледяная, натрия гидроксид (для доведения уровня pH), сорбитол (E420), полисорбат 20, вода для инъекций.

#### ОПИСАНИЕ

Раствор для инъекций.

Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от включений.

#### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Средства для лечения заболеваний костей. Прочие средства, влияющие на структуру и минерализацию костей.

**Код АТХ:** M05BX04

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### *Фармакодинамика*

#### *Механизм действия*

Деносумаб представляет собой человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) и тем самым препятствует активации рецептора RANK, расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и выживаемость остеокластов, приводя к уменьшению костной резорбции в кортикальных и трабекулярных слоях кости.

#### *Фармакодинамические эффекты*

Лечение препаратом Пролиа® приводило к быстрому снижению скорости ремоделирования кости, достигая минимальных (снижение на 85%) сывороточных концентраций маркера костной резорбции - 1С-телопептида (СТХ) в течение 3 дней. Уменьшение концентрации СТХ оставалось стабильным в интервале между введениями препарата. В конце каждого интервала дозирования выраженность снижения концентрации СТХ в сыворотке крови частично уменьшалась от максимального снижения  $\geq 87\%$  до приблизительно  $\geq 45\%$  (диапазон 45-80%), что отражает обратимость влияния Пролиа® на ремоделирование кости при снижении концентрации деносумаба в сыворотке крови. Данные эффекты наблюдались на протяжении всего курса лечения. Маркеры ремоделирования кости, как правило, достигали концентраций периода до начала лечения не позднее, чем через 9 месяцев после введения последней дозы препарата. После возобновления лечения деносумабом степень снижения концентраций СТХ была сходна со степенью снижения концентрации СТХ в начале курса лечения деносумабом.

#### *Иммуногенность*

По данным клинических исследований во время применения препарата Пролиа® не наблюдалось образования нейтрализующих антител. С помощью метода чувствительного иммуноанализа было показано, что менее чем у 1% пациентов, получавших деносумаб в течение периода времени до 5 лет, определялись

нейтрализующие связывающие антитела без признаков влияния на фармакокинетический профиль, токсичность или клинический ответ.

#### *Лечение остеопороза в постменопаузе*

Эффективность и безопасность Пролиа<sup>®</sup>, вводимого каждые 6 месяцев в течение трех лет, исследовались на женщинах с постменопаузальным остеопорозом (7 808 женщин в возрасте 60-91 год, из которых у 23,6% отмечались часто встречающиеся переломы позвонков) с исходной минеральной плотностью костей (Т-критерий) в поясничном отделе позвоночника или бедре между -2,5 и -4,0 и средней абсолютной 10-летней вероятностью возникновения переломов 18,60% (децили: 7,9 – 32,4%) для крупных остеопоротических переломов и 7,22% (децили: 1,4 – 14,9%) для переломов бедра. Женщины с другими заболеваниями или находящиеся на терапии, которая может оказывать влияние на кости, были исключены из исследования. Дополнительно женщины ежедневно получали кальций (не менее 1 000 мг) и витамин D (не менее 400 МЕ).

#### *Влияние на вертебральные переломы*

Пролиа<sup>®</sup> значительно снижает риск появления новых вертебральных переломов через 1, 2 и 3 года после начала терапии ( $p < 0,0001$ ) (см. таблицу ниже).

#### **Влияние Пролиа<sup>®</sup> на риск новых вертебральных переломов**

	Количественное соотношение женщин с переломами (%)		Снижение абсолютного риска (%) (95% CI)	Снижение относительного риска (%) (95% CI)
	Плацебо n = 3 906	Пролиа <sup>®</sup> n = 3 902		
0-1 год	2,2	0,9	1,4 (0,8, 1,9)	61 (42, 74)**
0-2 года	5,0	1,4	3,5 (2,7, 4,3)	71 (61, 79)**
0-3 года	7,2	2,3	4,8 (3,9, 5,8)	68 (59, 74)*

\* $p < 0,0001$ , \*\* $p < 0,0001$  – исследовательский анализ

#### *Влияние на перелом бедра*

Пролиа<sup>®</sup> показала 40% относительное снижение (0,5% снижение абсолютного риска) риска перелома бедра в течение трех лет ( $p < 0,05$ ). Частота перелома бедра составила

1,2% в группе плацебо по сравнению с 0,7% в группе приема Пролиа® через 3 года после начала лечения.

Post hoc анализ показал 62% снижение относительного риска перелома бедра (1,4% снижение абсолютного риска,  $p < 0,01$ ) у женщин  $> 75$  лет, получавших лекарственное средство Пролиа®.

#### *Влияние на все клинические переломы*

Лечение препаратом Пролиа® значительно снижало частоту переломов всех типов/групп (см. таблицу ниже).

#### **Влияние Пролиа® на риск клинических переломов после трех лет лечения**

	Количественное соотношение женщин с переломами (%) <sup>+</sup>		Снижение абсолютного риска (%) (95% CI)	Снижение относительного риска (%) (95% CI)
	Плацебо n = 3 906	Пролиа® n = 3 902		
Любой клинический перелом <sup>1</sup>	10,2	7,2	2,9 (1,6, 4,2)	30 (19, 41)***
Клинический вертебральный перелом	2,6	0,8	1,8 (1,2, 2,4)	69 (53, 80)***
Невертебральный перелом <sup>2</sup>	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Большой невертебральный перелом <sup>3</sup>	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Большой остеопоротический перелом <sup>4</sup>	8,0	5,3	2,7 (1,6, 3,9)	35 (22, 45)***

\* $p \leq 0,05$ ; \*\* $p = 0,0106$  (вторичная конечная точка, включенная в коррекцию множественности),  
\*\*\*  $p \leq 0,0001$

+ Частота возникновения побочной реакции на основе оценки Каплана-Мейера через 3 года.

<sup>1</sup>Включая клинические вертебральные и невертебральные переломы.

<sup>2</sup>За исключением переломов позвонков, черепа, нижней челюсти, пясти, фаланг пальцев рук и ног, лицевых переломов.

<sup>3</sup>Включая переломы таза, дистального отдела бедра, проксимального отдела большеберцовой кости, ребер, проксимального отдела плечевой кости, костей предплечья и бедра.

<sup>4</sup>Включая клинические вертебральные переломы, переломы бедра, костей предплечья, плечевой кости, в соответствии с определением ВОЗ.

У женщин с исходной минеральной плотностью кости шейки бедра  $\leq -2,5$ , Пролиа® снижала риск невертебральных переломов (35% снижение относительного риска, 4,1% снижение абсолютного риска,  $p < 0,001$ , исследовательский анализ).

Снижение в частоте новых вертебральных переломов, переломов бедра и невертебральных переломов через 3 года приема препарата Пролиа® наблюдалось независимо от 10-летней вероятности возникновения переломов до начала лечения.

#### *Влияние на минеральную плотность костей*

Препарат Пролиа® значительно увеличивал минеральную плотность костей во всех анатомических областях, по сравнению с плацебо, через 1, 2 и 3 года лечения. Увеличение минеральной плотности кости наблюдалось на 9,2% в поясничном отделе позвоночника, на 6,0% в бедре, на 4,8% в шейке бедра, на 7,9% в вертеле бедренной кости, на 3,5% в дистальном отделе лучевой кости и на 4,1% в среднем во всех костях через 3 года после начала лечения ( $p < 0,0001$  для всех значений).

В клинических исследованиях, оценивающих влияние отмены Пролиа®, минеральная плотность костей практически возвращалась к уровню до начала лечения и оставалась выше уровня плацебо в течение 18 месяцев после введения последней дозы. Полученные данные указывают на то, что для поддержания клинического эффекта требуется продолжительное лечение препаратом Пролиа®. Возобновление терапии препаратом Пролиа® приводило к увеличению минеральной плотности костей, схожим с тем, которое наблюдалось при первом введении препарата.

#### *Открытое расширенное клиническое исследование лечения постменопаузального остеопороза*

4 550 пациентов (2 343 получали Пролиа® и 2 207 плацебо), которые пропустили не более одной дозы исследуемого препарата в базовом исследовании, описанном выше, и пришедшие на визит к врачу через 36 месяцев после начала исследования, согласились принять участие в семилетнем мультинациональном, мультицентровом, открытом, расширенном несравнительном исследовании долгосрочной безопасности и эффективности препарата Пролиа®. Все женщины в расширенном исследовании

получали Пролиа® 60 мг каждые 6 месяцев, а также ежедневно принимали кальций (не менее 1 г) и витамин D (не менее 400 МЕ). В общей сложности 2 626 пациентов (58% женщин, включенных в расширенное исследование, т.е. 34% женщин, включенных в базовое исследование) завершили расширенное исследование.

У пациентов, получавших Пролиа® на протяжении 10 лет исходная минеральная плотность костей увеличилась по сравнению с исходным уровнем в расширенном исследовании на 21,7% в поясничном отделе позвоночника, на 9,2% в бедре, на 9,0% в шейке бедра, на 13,0% в вертеле бедра и на 2,8% в дистальном отделе лучевой кости.

В качестве конечной точки безопасности оценивалась частота переломов. В годы 4-10 не наблюдалось увеличения частоты возникновения вертебральных и невертебральных переломов, годовая частота переломов составила 1,0% и 1,3% соответственно.

В ходе расширенного исследования было зафиксировано 13 подтвержденных случаев остеонекроза челюсти и 2 случая атипичных переломов шейки бедра.

#### *Лечение остеопороза у мужчин*

Эффективность и безопасность применения лекарственного средства Пролиа®, вводимого однократно каждые 6 месяцев, оценивалась в исследовании продолжительностью 1 год, включавшем 242 мужчин в возрасте от 31 до 84 лет. Из исследования были исключены лица с рСКФ (расчетная скорость клубочковой фильтрации) < 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Все мужчины дополнительно получали кальций (не менее 1 000 мг) и витамин D (не менее 800 МЕ) ежедневно.

Первичной переменной эффективности являлось процентное изменение минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника, эффективность в предотвращении переломов не оценивалась. Лекарственное средство Пролиа® значительно увеличило минеральную плотность кости во всех анатомических областях по сравнению с плацебо через 12 месяцев после начала лечения: на 4,8% в поясничном отделе, на 2,0% в бедре, на 2,2% в шейке бедра, на 2,3% в вертеле бедренной кости, на 0,9% в дистальном отделе лучевой кости ( $p < 0,05$  для всех значений). Препарат Пролиа® увеличил минеральную плотность кости в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходным значением у 94,7% мужчин через год лечения. Значительное увеличение минеральной плотности кости в поясничном отделе, бедре, шейке бедра и вертеле бедренной кости наблюдалось через 6 месяцев после начала лечения ( $p < 0,0001$ ).

### *Гистология костей*

Гистология костей оценивалась у 62 женщин с постменопаузальным остеопорозом или с низкой костной массой, которые ранее не проходили лечения по поводу остеопороза либо были переведены с терапии алендронатом с последующим применением препарата Пролиа® в течение 1-3 года. 59 женщин участвовали в исследовании с биопсией костей через 24 месяца (n=41) и/или 84 месяца (n=22) лечения в рамках расширенного клинического исследования у женщин с остеопорозом в постменопаузе. Гистология костей также оценивалась у 17 мужчин с остеопорозом через год лечения Пролиа®. Результаты биопсии костей показали нормальную архитектуру и качество кости без признаков нарушения минерализации, образования волокнистой кости или фиброза костного мозга. Результаты гистоморфометрии в расширенном исследовании у женщин в постменопаузе с остеопорозом показали, что антирезорбтивный эффект Пролиа®, который определялся по частоте активации и уровню формирования костной ткани, сохранялся в течение долгого времени.

### *Лечение потери костной массы, вызванной депривацией андрогенов*

Эффективность и безопасность деносумаба, вводимого каждые 6 месяцев в течение трех лет, исследовались на мужчинах с гистологически подтвержденным неметастатическим раком предстательной железы, получающих андроген-депривационную терапию (1 468 пациентов в возрасте 48-97 лет), которые были подвержены повышенному риску переломов (пациенты в возрасте > 70 лет, или пациенты в возрасте < 70 лет с минеральной плотностью костей в поясничном отделе, в бедре или шейке бедра Т-критерий < -1,0 или с наличием остеопоротических переломов в анамнезе). Все пациенты ежедневно получали кальций (не менее 1 000 мг) и витамин D (не менее 400 МЕ).

Препарат Пролиа® значительно увеличивал минеральную плотность костей во всех анатомических областях, по сравнению с плацебо, через 3 года лечения. Увеличение МПК наблюдалось на 7,9% в поясничном отделе позвоночника, на 5,7% в бедре, на 4,9% в шейке бедра, на 6,9% в вертеле бедренной кости, на 6,9% в дистальном отделе лучевой кости и на 4,7% во всем теле ( $p < 0,0001$  для всех значений). В проспективно запланированном исследовательском анализе значительное увеличение минеральной плотности костей в поясничном отделе позвоночника, бедре, шейке бедра и вертеле бедренной кости наблюдалось через 1 месяц после введения начальной дозы.

Пролиа® продемонстрировала значительное снижение относительного риска новых вертебральных переломов: 85% (1,6% снижение абсолютного риска) через год, 69%

(2,2% снижение абсолютного риска) через 2 года и 62% (2,4% снижение абсолютного риска) через 3 года ( $p < 0,01$  для всех значений).

*Лечение потери костной массы, у женщин, получающих адъювантную терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы*

Эффективность и безопасность деносумаба, вводимого каждые 6 месяцев в течение двух лет, оценивалась у женщин с неметастатическим раком молочной железы (252 пациентки в возрасте 35-84 лет) и исходными значениями минеральной плотности костей Т-критерий между -1,0 и -2,5 для поясничного отдела позвоночника, бедра или шейки бедра. Все женщины ежедневно дополнительно получали не менее 1 000 мг кальция и не менее 400 МЕ витамина D.

Первичной переменной эффективности являлось процентное изменение минеральной плотности костей в поясничном отделе позвоночника. Эффективность в отношении переломов не оценивалась. Препарат Пролиа® значительно увеличивал минеральную плотность костей во всех анатомических областях, по сравнению с плацебо, через 2 года лечения. Увеличение МПК наблюдалось на 7,6% в поясничном отделе позвоночника, на 4,7% в бедре, на 3,6% в шейке бедра, на 5,9% в вертеле бедренной кости, на 6,1% в дистальном отделе лучевой кости и на 4,2% в среднем в костях ( $p < 0,0001$  для всех значений).

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После подкожного введения деносумаба в дозе 1,0 мг/кг, что приблизительно соответствует утвержденной дозе 60 мг, экспозиция, определяемая по площади под кривой концентрации (AUC) составила 78% в сравнении с внутривенным введением в той же дозе. При подкожном введении дозы 60 мг максимальная концентрация деносумаба ( $C_{max}$ ) в сыворотке - 6 мкг/мл (диапазон 1-17 мкг/мл) наблюдалась через 10 дней (диапазон 2-28 дней).

#### *Биотрансформация*

Деносумаб состоит из аминокислот и углеводов, как естественный иммуноглобулин, поэтому маловероятно, что препарат выводится через механизмы печеночного метаболизма. Ожидается, что метаболизм деносумаба будет происходить по пути

клиренса иммуноглобулинов, с распадом на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

### *Выведение*

После достижения  $C_{\max}$  содержание препарата в сыворотке крови снижалось с периодом полувыведения 26 дней (диапазон 6-52 дня) и далее в течение 3 месяцев (диапазон 1,5 - 4,5 месяцев). У 53% пациентов деносуаб не обнаруживался в сыворотке крови после 6 месяцев от последнего введения препарата.

Не наблюдалось изменений фармакокинетических параметров деносуаба, а также кумуляции за всё время введения многократных подкожных доз препарата по 60 мг каждые 6 месяцев. На фармакокинетику деносуаба не оказывало влияния формирование связывающих антител к деносуабу. Фармакокинетика была схожа у мужчин и женщин. Возраст (28-87 лет), раса, стадия заболевания (остеопения или остеопороз, рак предстательной или молочной железы) не оказывали значительного влияния на фармакокинетику деносуаба.

На основании показателей AUC и  $C_{\max}$  была выявлена тенденция к снижению экспозиции препарата у пациентов с более высокой массой тела. Однако данная тенденция не является клинически значимой, так как фармакодинамические эффекты, оцениваемые по маркерам ремоделирования кости и повышению минеральной плотности костей, оставались постоянными в различных весовых категориях больных.

### *Линейность/нелинейность*

В ходе исследований по изучению дозозависимости была продемонстрирована нелинейная дозозависимая фармакокинетика деносуаба с уменьшением клиренса препарата при увеличении дозы или концентрации, но приблизительно пропорциональное дозозависимое увеличение экспозиции препарата наблюдается при применении доз 60 мг и выше.

### ***Отдельные группы пациентов***

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

В исследовании у 55 пациентов с различной степенью почечной дисфункции, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику деносуаба.

### *Печеночная недостаточность*

Исследований влияния печеночной недостаточности на фармакокинетику деносуаба не проводилось. Как правило, моноклональные антитела не выводятся посредством механизмов печеночного метаболизма. Поэтому ожидается, что печеночная недостаточность не оказывает влияния на фармакокинетику деносуаба.

### *Применение у детей*

Фармакокинетика у детей не изучалась.

## **ПОКАЗАНИЯ**

- Лечение остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде и у мужчин с повышенным риском переломов. У женщин в постменопаузальном периоде Пролиа® значительно снижает риск вертебральных, невертебральных переломов и переломов бедра.
- Лечение потери костной массы, вызванной гормон-депривационной терапией при раке предстательной железы у мужчин с повышенным риском переломов (см. раздел «Фармакодинамика»). У данной категории пациентов Пролиа® значительно снижает риск вертебральных переломов.

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Гипокальциемия (см. раздел «Меры предосторожности»).
- Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата.

## **ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ**

### *Беременность*

Нет адекватных данных по применению Пролиа® во время беременности. Репродуктивная токсичность была продемонстрирована в исследованиях на макаках, которым во время беременности вводили дозы препарата с AUC, в 119 раз превышающей рекомендуемые для клинического применения у человека.

Пролиа® не рекомендуется для применения у беременных женщин.

### *Лактация*

Не известно, выводится ли деносумаб через грудное молоко. Эксперименты на мышах с выключенным геном RANKL («нокаутные мыши») показали, что отсутствие RANKL (являющегося мишенью деносумаба, см. «Фармакодинамика») может вызвать нарушение созревания молочной железы, что может приводить к ослаблению послеродовой лактации. Решение о прекращении грудного вскармливания или отмене терапии препаратом Пролиа® должно приниматься с учетом пользы грудного вскармливания для новорожденного и пользы лечения для матери.

### *Фертильность*

Данных о воздействии деносумаба на фертильность человека не получено. Исследования на животных указывают на отсутствие прямого или косвенного негативного воздействия на фертильность.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

Для подкожного введения.

Инъекция должна выполняться лицом, предварительно обученным технике выполнения инъекции.

Инструкция по использованию, по введению и уничтожению препарата приведена в конце настоящей инструкции.

### *Доза*

Рекомендуемая доза препарата Пролиа® – одна подкожная инъекция 60 мг в бедро, живот или плечо каждые 6 месяцев.

В течение курса лечения требуется дополнительно принимать адекватные дозы препаратов кальция и витамина D (см. раздел «Меры предосторожности»).

### ***Применение у отдельных групп пациентов***

#### *Детская популяция*

Препарат Пролиа® не рекомендован к применению в педиатрии (< 18 лет), так как эффективность и безопасность Пролиа® не изучались в этой возрастной группе. В исследованиях на животных ингибирование RANK/RANK лиганда (RANKL) связывали с ингибированием роста костей и нарушением прорезывания зубов.

#### *Пациенты пожилого возраста ( $\geq 65$ лет)*

Не требуется коррекции режима дозирования препарата у пожилых пациентов.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Не требуется коррекции режима дозирования препарата у пациентов с почечной недостаточностью (см. рекомендации по мониторингу уровня кальция в разделе «Меры предосторожности»).

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Эффективность и безопасность деносумаба у пациентов с нарушением функции печени не изучались (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### *Способ введения*

##### ***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. Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует дождаться нагревания шприца до комнатной температуры (до 25°C) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца. Шприц с остатками препарата выбросить.

Любые количества неиспользованного препарата или неиспользованные материалы должны быть уничтожены в соответствии с местными требованиями.

#### *Несовместимость*

Так как данные по исследованиям совместимости отсутствуют, не следует смешивать препарат с другими лекарственными средствами.

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

#### *Резюме профиля безопасности*

В целом, в ходе пяти плацебо-контролируемых клинических исследований III фазы профиль безопасности препарата Пролиа® был схожим у пациентов с остеопорозом и у пациентов с раком молочной или предстательной железы, находящихся на гормон-депривационной терапии.

Наиболее частыми побочными реакциями при лечении препаратом Пролиа® (наблюдаются у более одного из 10 пациентов) являются мышечноскелетная боль и боль в конечности. Были получены сообщения о нечастых случаях целлюлита и редких случаях гипокальциемии, гиперчувствительности, остеонекроза челюсти и атипичных переломов бедра (см. раздел «Меры предосторожности» и раздел «Побочное действие - Описание отдельных нежелательных реакций») у пациентов, получавших препарат Пролиа®.

#### *Выявленные побочные реакции*

Ниже в таблице представлены побочные реакции, о которых сообщалось в фазах II и III клинических исследований у пациентов с остеопорозом, с раком молочной или предстательной железы, находящихся на гормон-депривационной терапии, и/или в спонтанных отчетах.

Частота возникновения побочных реакций определена следующим образом: очень часто ( $\geq 1$  из 10), часто ( $\geq 1$  из 100 и  $< 1$  из 10), нечасто ( $\geq 1$  из 1 000 и  $< 1$  из 100), редко ( $\geq 1$  из 10 000 и  $< 1$  из 1 000), очень редко ( $< 1$  из 10 000). В каждой группе систем органов и частоты сообщений нежелательные реакции приводятся в порядке убывания степени серьезности.

#### **Побочные реакции у пациентов с остеопорозом и раком молочной или предстательной железы, находящихся на гормон-депривационной терапии**

<b>Класс системы органов по MedDRA</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
Инфекционные и паразитарные заболевания	Часто	Инфекции мочевыводящих путей
	Часто	Инфекции верхних дыхательных путей
	Нечасто	Дивертикулит <sup>1</sup>
	Нечасто	Целлюлит <sup>1</sup>
	Нечасто	Инфекции уха
Со стороны иммунной системы	Редко	Гиперчувствительность к лекарственному средству <sup>1</sup>
	Редко	Анафилактическая реакция <sup>1</sup>

<b>Класс системы органов по MedDRA</b>	<b>Частота</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Редко	Гипокальциемия <sup>1</sup>
Со стороны нервной системы	Часто	Ишиас
Со стороны органов зрения	Часто	Катаракта <sup>1</sup>
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто Часто	Запор Желудочно-кишечный дискомфорт
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки	Часто Часто	Сыпь Экзема
Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто Очень часто Редко Редко	Боль в конечностях Мышечноскелетная боль <sup>1</sup> Остеонекроз челюсти <sup>1</sup> Атипичные переломы бедра <sup>1</sup>

<sup>1</sup> см. «Описание отдельных нежелательных реакций».

В объединенном анализе данных, полученных в ходе фаз II и III плацебо-контролируемых исследований, о гриппоподобных реакциях сообщалось с частотой 1,2% для деносумаба и 0,7% для плацебо. Несмотря на то, что данная диспропорция была выявлена в объединенном анализе, она не была выявлена в ходе стратифицированного анализа.

### ***Описание отдельных нежелательных реакций***

#### *Гипокальциемия*

В двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III у женщин с постменопаузальным остеопорозом примерно у 0,05% (2 из 4 050) пациенток после введения Пролиа® наблюдалось снижение уровня кальция в сыворотке (менее

1,88 ммоль/л). О снижении уровня кальция в сыворотке (менее 1,88 ммоль/л) не сообщалось ни в двух плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III у пациентов, находящихся на гормон-депривационной терапии, ни в плацебо-контролируемом клиническом исследовании фазы III у мужчин с остеопорозом.

При применении в клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии, преимущественно у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролиа<sup>®</sup>, большинство случаев наблюдались в первые недели начала терапии. Клинические проявления тяжелых симптомов гипокальциемии включали удлинение интервала QT, тетанию, судороги и изменение психического состояния (см. раздел «Меры предосторожности»). Симптомы гипокальциемии в клинических исследованиях деносуемаба включали парестезию или ригидность мышц, судорожные сокращения, спазмы и мышечные судороги.

#### *Кожные инфекции*

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях фазы III общая частота возникновения кожных инфекций была сравнима в группе плацебо и в группе Пролиа<sup>®</sup> у женщин с постменопаузальным остеопорозом (плацебо [1,2%, 50 из 4 041], Пролиа<sup>®</sup> [1,5%, 59 из 4 050]), у мужчин с остеопорозом (плацебо [0,8%, 1 из 120], Пролиа<sup>®</sup> [0%, 0 из 120]), у пациентов с раком молочной или предстательной железы, находящихся на гормон-депривационной терапии (плацебо [1,7%, 14 из 845], Пролиа<sup>®</sup> [1,4%, 12 из 860]). О кожных реакциях, потребовавших госпитализации, сообщалось у 0,1% (3 из 4 041) женщин с постменопаузальным остеопорозом, получавших плацебо по сравнению с 0,4% (16 из 4 050) женщин, получавших Пролиа<sup>®</sup>. В большинстве случаев, сообщения касались целлюлита. Частота кожных реакций, относящихся к серьезным, была сравнима в группе плацебо (0,6%, 5 из 845) и группе Пролиа<sup>®</sup> (0,6%, 5 из 860) в исследованиях пациентов с раком молочной и предстательной железы.

#### *Остеонекроз челюсти*

В клинических исследованиях у пациентов с остеопорозом, а также у пациентов с раком молочной или предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию (общее количество пациентов 23 148), поступали редкие сообщения об остеонекрозе челюсти (у 16 пациентов) в ходе лечения препаратом Пролиа<sup>®</sup> (см. раздел «Меры предосторожности»). 13 из этих случаев остеонекроза челюсти развились у женщин с остеопорозом в постменопаузальном периоде во время III фазы расширенного

клинического исследования после применения Пролиа® на протяжении 10 лет (0,3%; <0,1 случая на 100 пациентов-год).

#### *Атипичные переломы бедра*

В программе клинических исследований по остеопорозу сообщалось о редких случаях атипичных переломов бедра у пациентов, получавших Пролиа® (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### *Катаракта*

В одном плацебо-контролируемом исследовании фазы III у пациентов с раком простаты, находящихся на андроген-депривационной терапии, была обнаружена диспропорция в развитии катаракты (4,7% для деносумаба, 1,2 для % плацебо). Данной диспропорции не было обнаружено в исследованиях у мужчин или женщин в постменопаузальном периоде с остеопорозом или у женщин, находящихся на терапии ингибиторами ароматазы по поводу лечения метастатического рака молочной железы.

#### *Дивертикулит*

В одном плацебо-контролируемом исследовании фазы III у пациентов с раком простаты, находящихся на андроген-депривационной терапии, была обнаружена диспропорция в проявлении дивертикулита (1,2% для деносумаба, 0% для плацебо). Частота дивертикулита была сравнима между группами лечения в исследовании у женщин в постменопаузальном периоде или мужчин с остеопорозом и у женщин, находящихся на терапии ингибиторами ароматазы по поводу лечения метастатического рака молочной железы.

#### *Реакции гиперчувствительности к препарату*

В ходе пост-маркетинговых исследований применения препарата Пролиа® сообщалось о редких случаях проявления гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу, отек лица, эритему и анафилактические реакции.

#### *Мышечноскелетная боль*

В ходе пост-маркетингового наблюдения были получены сообщения о появлении мышечноскелетной боли, включая тяжелые случаи, у пациентов, получающих препарат Пролиа®. В клинических исследованиях мышечноскелетная боль фиксировалась как

очень частая побочная реакция в группах плацебо и деносуаба. Прекращение лечения в связи с появлением мышечноскелетной боли было нечастым.

#### *Особые группы пациентов*

В клинических исследованиях было показано, что у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует повышенный риск развития гипокальциемии в отсутствие восполнения кальция. Таким пациентам важно дополнительно принимать препараты кальция и витамин D (см. раздел «Меры предосторожности»).

#### *Информирование о подозреваемых побочных реакциях*

Предоставление информации о подозреваемых побочных реакциях, выявленных после регистрации, имеет большое значение, так как позволяет проводить постоянный мониторинг баланса пользы и риска лекарственного средства. Сообщить о любых подозреваемых побочных реакциях специалисты области здравоохранения могут в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», подразделение «Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория».

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

В клинических исследованиях не отмечено случаев передозировки препарата. В клинических исследованиях вводили дозы деносуаба до 180 мг каждые 4 недели (кумулятивная доза до 1 080 мг за 6 месяцев). Каких-либо дополнительных побочных реакций зафиксировано не было.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**

По данным исследования лекарственного взаимодействия препарат Пролиа® не влияет на фармакокинетику мидазолама, который метаболизируется с помощью цитохрома P450 3A4 (CYP3A4). Это свидетельствует об отсутствии влияния Пролиа® на фармакокинетику лекарственных средств, которые метаболизируются с помощью CYP3A4.

Клинических данных о совместном применении деносуаба и гормон-замещающей терапии (с эстрогенами) нет, однако потенциал фармакодинамического взаимодействия считается низким.

Данные исследования переключения с алендроната на деносуаб позволяют сделать вывод о том, что фармакокинетика и фармакодинамика деносуаба у женщин с постменопаузальным остеопорозом не зависит от предшествующей терапии алендронатом.

## **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ**

### *Прием кальция и витамина D*

Всем пациентам важно принимать адекватные дозы кальция и витамина D.

### *Меры предосторожности при использовании*

#### *Гипокальциемия*

Важно выявить пациентов с риском гипокальциемии. Гипокальциемия должна быть скорректирована адекватным приемом препаратов кальция и витамина D перед началом терапии деносуабом. Рекомендуется мониторинг концентрации кальция у пациентов перед каждым дозированием, а у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии, в течение двух недель после первой дозы. При появлении у любого пациента симптомов гипокальциемии в ходе лечения препаратом Пролиа® (см. раздел «Побочное действие») необходимо измерить уровень кальция. Пациентам следует сообщить о необходимости информировать врача о симптомах, указывающих на гипокальциемию.

В пост-маркетинговых исследованиях применения препарата сообщалось о случаях развития тяжелой симптоматической гипокальциемии (см. раздел «Побочное действие»), которые чаще всего наблюдались в течение первых недель после начала терапии, однако могут возникать и позже.

#### *Кожные инфекции*

У пациентов, получающих Пролиа®, могут развиваться инфекции кожи (преимущественно целлюлит), требующие госпитализации (см. раздел «Побочное действие»). Пациентов следует проинструктировать о незамедлительном обращении за медицинской помощью в случае развития симптомов и признаков целлюлита.

### *Остеонекроз челюсти*

Имеются редкие сообщения о развитии остеонекроза челюсти у пациентов, получавших лекарственное средство Пролиа® для лечения остеопороза (см. раздел «Побочное действие»).

Начало лечения/ новый курс лечения следует отложить у пациентов с имеющимися открытыми повреждениями мягких тканей в ротовой полости. Пациентам, относящимся к группе риска в связи с наличием сопутствующих факторов, следует пройти стоматологическое обследование и сделать все необходимые профилактические стоматологические процедуры перед началом лечения. Таким пациентам требуется индивидуальная оценка пользы-риска начала лечения препаратом Пролиа®.

Необходимо принимать во внимание следующие факторы при оценке риска развития у пациента остеонекроза челюсти:

- активность лекарственного средства, ингибирующего костную резорбцию (повышение риска для высокоактивных соединений), способ введения (повышение риска при парентеральном введении) и суммарная доза терапии костной резорбции.
- онкологические заболевания, сопутствующие заболевания (например, анемия, коагулопатии, инфекции), курение.
- сопутствующая терапия: кортикостероиды, химиотерапия антиангиогенные ингибиторы, лучевая терапия области головы и шеи.
- плохая гигиена рта, пародонтоз, плохо подобранные зубные протезы, стоматологические заболевания в анамнезе, инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов).

В ходе лечения всем пациентам следует соблюдать меры надлежащей гигиены полости рта, проходить регулярное обследование у стоматолога и немедленно сообщать о появлении симптомов в ротовой полости, таких как подвижность зубов, боль, припухлость, незаживающие поражения слизистой или наличие выделений, развившихся в ходе лечения препаратом Пролиа®. Во время лечения инвазивные стоматологические процедуры следует проводить только после тщательной оценки, при этом их следует избегать в периоды, находящиеся во временной близости с введением препарата Пролиа®.

В случае появления остеонекроза челюсти в ходе терапии препаратом Пролиа® план лечения пациентов должен быть подготовлен совместно лечащим врачом и стоматологом или стоматологом-хирургом, имеющим опыт лечения остеонекроза

челюсти. Необходимо рассмотреть возможность временного прекращения лечения до разрешения заболевания и устранения факторов риска в случаях, когда это возможно.

#### *Атипичные переломы бедра*

У пациентов, получавших деносумаб, сообщалось о случаях атипичных переломов бедра (см. раздел «Побочное действие»). Атипичные переломы бедра могут возникать при небольших травмах или при их отсутствии в подвертельной или диафизальной области бедра. Эти переломы характеризуются специфическими рентгенологическими признаками. Об атипичных переломах бедра также сообщалось у пациентов с определенными сопутствующими состояниями (например, дефицитом витамина D, ревматоидным артритом, гипофосфатазией) и при применении определенных лекарств (например, бисфосфонатов, глюкокортикоидов, ингибиторов протонной помпы). Такие явления также возникали без антирезорбтивной терапии. Подобные переломы, связанные с приемом бисфосфонатов, часто являются двусторонними; поэтому у пациентов, получающих терапию Пролиа<sup>®</sup>, при выявлении перелома бедренной кости необходимо обследовать бедро с противоположной стороны. Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения Пролиа<sup>®</sup> у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедра с учетом индивидуальной оценки пользы и риска. Во время лечения деносумабом пациентов следует предупредить о необходимости уведомления о новых или необычных случаях боли в бедренной кости, бедре или паховой области. Пациентов с такими симптомами необходимо обследовать на наличие неполных переломов бедра.

#### *Параллельное лечение другими деносумаб-содержащими препаратами*

Пациенты, находящиеся на лечении препаратом Пролиа<sup>®</sup>, не должны получать других деносумаб-содержащих лекарственных средств (для предотвращения костных осложнений у взрослых с метастазами солидных опухолей в кости).

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <30 мл/мин) или находящихся на диализе существует повышенный риск развития гипокальциемии. Риск развития гипокальциемии и сопутствующего увеличения уровня паратиреоидного гормона возрастает с увеличением степени нарушения функции почек. Таким пациентам особенно важно принимать адекватные дозы кальция и витамин D, а также проводить регулярный мониторинг уровня кальция.

### *Сухой натуральный каучук*

Колпачок иглы предварительно заполненного шприца содержит сухой натуральный каучук (производное латекса), который может вызвать аллергические реакции.

### *Меры предосторожности в отношении вспомогательных веществ*

Препарат Пролиа® содержит сорбитол и не должен использоваться у пациентов с редким наследственным заболеванием непереносимости фруктозы.

Данное лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 60 мг, т.е. практически не содержит натрия.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ**

Пролиа® не оказывает влияния или оказывает крайне незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами.

## **СРОК ГОДНОСТИ**

3 года.

Не использовать по окончании срока годности.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

Хранить при температуре 2 – 8°C. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не встряхивать.

Пролиа® может храниться при комнатной температуре (не выше 25°C) в оригинальной упаковке не более 30 дней. После изъятия из холодильника лекарственное средство

Пролиа® следует использовать в течение 30 дней.

Хранить в недоступном для детей месте.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

Раствор для подкожного введения 60 мг/мл в одноразовом предварительно заполненном шприце (ПЗШ) 1 мл из стекла I гидролитического класса с иглой 27G из нержавеющей стали, эластомерным колпачком и эластомерным плунжером, ламинированным фторполимером (с защитным устройством для иглы или без него).

Маркированный шприц помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

ПЗШ может быть дополнительно помещен в блистер. Каждый блистер помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

### **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

По рецепту.

### **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда

Нидерланды

### **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда

Нидерланды

### **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ**

Представительство ООО «AlenMed Promotion» (Латвия) в Республике Беларусь

220020, г. Минск, пр.Победителей, 103 7-й этаж, помещение 4

Тел.: +375 17 308-73-84

Факс: +375 17 308-73-88

### **Инструкции по введению препарата Пролиа® в предварительно заполненном шприце**

В этом разделе приводится информация по правильному проведению инъекции предварительно заполненным шприцем. **Очень важно, чтобы перед тем, как Вы приступите к самостоятельным инъекциям, Ваш лечащий врач, медицинская сестра подробно проинструктировали Вас по технике выполнения инъекции.** Тщательно вымойте руки перед выполнением инъекции. Если у Вас возникнут

---

вопросы по технике выполнения инъекции, то обратитесь к Вашему лечащему врачу или медицинской сестре.

### **Перед началом инъекции**

**Внимательно прочитайте все инструкции перед использованием ПЗШ.**

**НЕ** используйте ПЗШ, если колпачок был удален.

### **Как использовать предварительно заполненный шприц?**

Ваш врач назначил вам препарат Пролиа® ПЗШ для подкожных инъекций. Вы должны ввести все содержимое шприца (1 мл) однократно и повторить инъекцию через 6 месяцев, как назначено лечащим врачом.

### **Оборудование:**

Для самостоятельной инъекции Вам потребуется:

1. новый ПЗШ препарата Пролиа®; и
2. смоченные спиртом тампоны или сходные материалы.

### **Что Вы должны сделать до самостоятельного введения Пролиа® подкожно?**

1. Достать шприц из холодильника.  
**НЕ** берите ПЗШ за поршень или защитный колпачок, это может повредить устройство.
  2. ПЗШ можно оставить вне холодильника для достижения комнатной температуры. Это позволит сделать инъекцию более комфортной.  
**НЕ** подогревайте ПЗШ каким-либо другим способом (например, в микроволновой печи либо в горячей воде).  
**НЕ** оставляйте шприц под прямыми солнечными лучами.
  3. **НЕ** встряхивайте ПЗШ.
  4. **НЕ** снимайте колпачок с ПЗШ до тех пор, пока Вы не готовы к инъекции.
  5. Проверить срок годности ПЗШ. Срок годности указан на упаковке как «ГОДЕН ДО».  
**НЕ** используйте ПЗШ, если истек последний день указанного на этикетке месяца
-

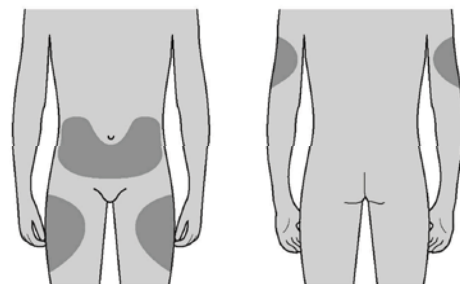
срока годности.

6. Проверить внешний вид препарата Пролиа®. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым. Если раствор помутнел или окрашен иначе, препарат использовать нельзя.
7. Выбрать комфортное, хорошо освещенное место и чистую поверхность, где можно удобно расположить все необходимые материалы.
8. Тщательно вымыть руки.

### Как правильно выбрать место для инъекции?

Лучше всего делать инъекции в верхнюю часть бедра и в живот.

Если инъекции Вам делает кто-то другой, можно использовать наружную поверхность плеча.



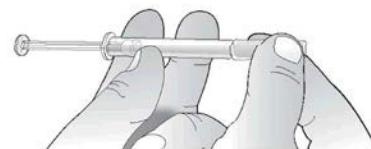
### Как правильно сделать инъекцию?

1. Проздезинфицируйте место инъекции с помощью смоченного в спирте тампона.
2. Во избежание загиба иглы, аккуратно потяните колпачок с иглы сразу без скручивания, как показано на рисунках 1 и 2.

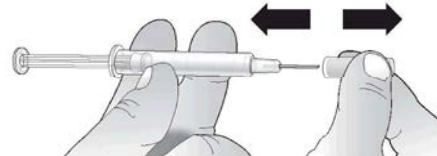
**НЕ** дотрагивайтесь до иглы и не нажимайте на поршень.

3. Если внутри ПЗШ видны маленькие пузырьки воздуха, нет необходимости удалять их перед инъекцией. Введение раствора с пузырьками воздуха является безопасным.
4. Зажмите кожу (не сдавливая) между большим и указательным пальцами. Введите иглу в кожу полностью, как показывал Вам доктор или медицинская сестра.

1



2



5. **Медленно** и плавно надавливайте на поршень, одновременно придерживая кожную складку. Надавливать на поршень следует до тех пор, пока шприц **не опустеет**.
6. Извлеките иглу из кожи, и отпустите кожную складку.
7. Если выступит кровь в месте инъекционного прокола, аккуратно стереть ее ватным тампоном или тканью. Не растирайте место инъекции. При необходимости, заклейте место инъекции пластырем.
8. Используйте один ПЗШ только для одной инъекции. **НЕ** используйте оставшийся в шприце препарат.

**Помните:** При возникновении проблем, обратитесь за помощью или советом к лечащему врачу или медицинской сестре.

#### **Уничтожение использованных шприцев**

- **НЕ** надевайте обратно колпачок на использованный шприц.
- Храните использованный шприц в недоступном для детей месте.
- Использованный шприц должен быть утилизирован в соответствии с местными правилами. Спросите у врача или провизора, как уничтожить препарат, если он больше не требуется. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

#### **Инструкции по введению препарата Пролиа® в предварительно заполненном шприце с защитным устройством для иглы**

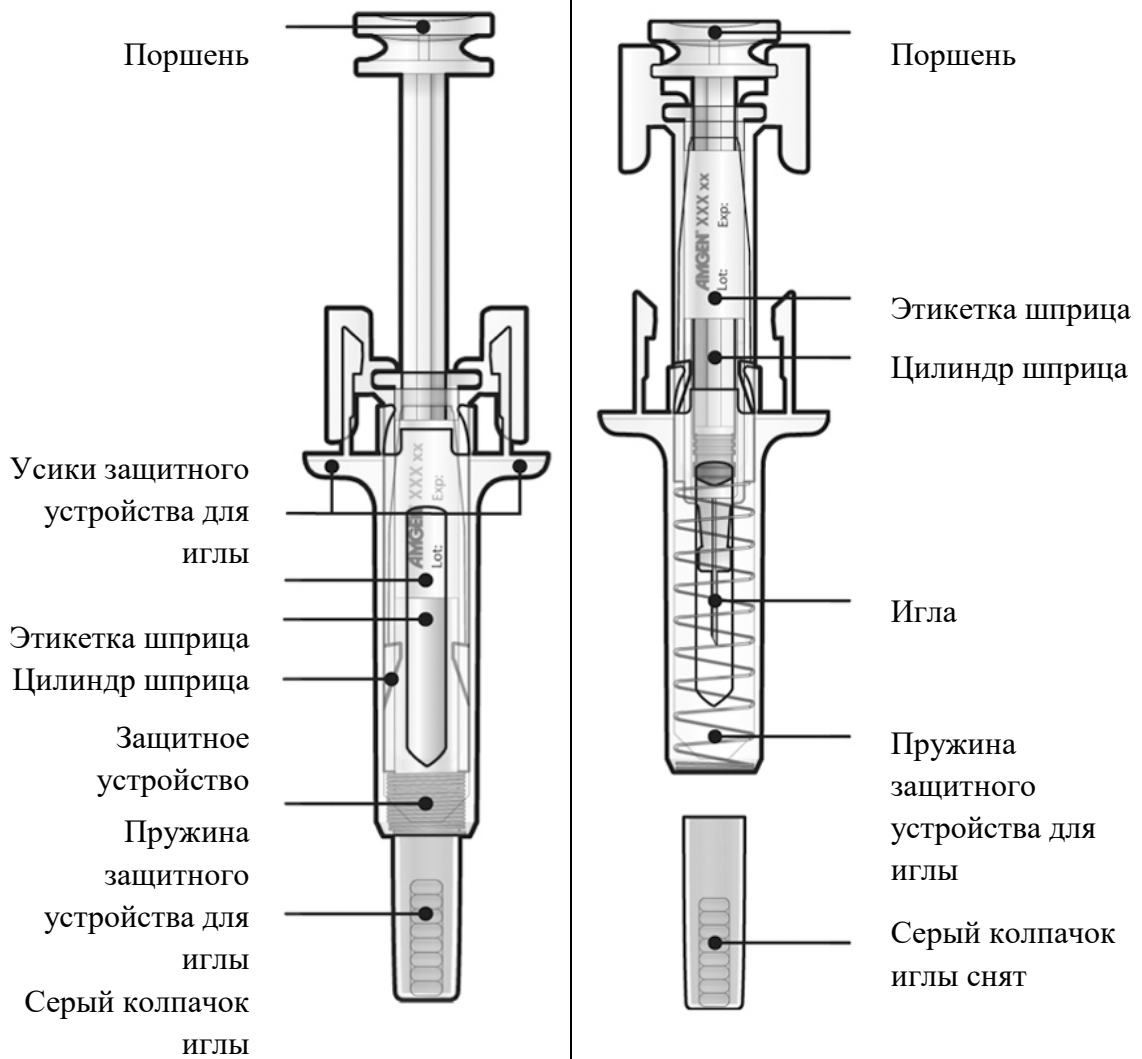
---

Инструкции по использованию:

Руководство по частям шприца

Перед использованием

После использования



## Важно

**Внимательно прочитайте данную инструкцию перед использованием препарата Пролиа® в предварительно заполненном шприце с защитным устройством для иглы:**

- Очень важно, чтобы перед тем, как Вы приступите к самостоятельным инъекциям, ваш лечащий врач или медицинская сестра подробно проинструктировали Вас по технике выполнения инъекции.
- Пролиа® вводится подкожно (подкожная инъекция).
- Сообщите Вашему врачу, если у Вас есть аллергия на латекс (колпачок иглы предварительно заполненного шприца состоит из производного латекса).
- ✘ **Не** снимайте серый колпачок с иглы предварительно заполненного шприца, пока вы не готовы к инъекции.
- ✘ **Не** используйте предварительно заполненный шприц, если он упал на твердую поверхность. Используйте новый предварительно заполненный шприц и сообщите об этом Вашему лечащему врачу или медицинской сестре.
- ✘ **Не** пытайтесь активировать защитное устройство предварительно заполненного шприца перед инъекцией.
- ✘ **Не** пытайтесь снять прозрачное защитное устройство с предварительно заполненного шприца перед инъекцией.

В случае возникновения вопросов, обращайтесь к Вашему лечащему врачу или медицинской сестре.

### Шаг 1: Подготовка

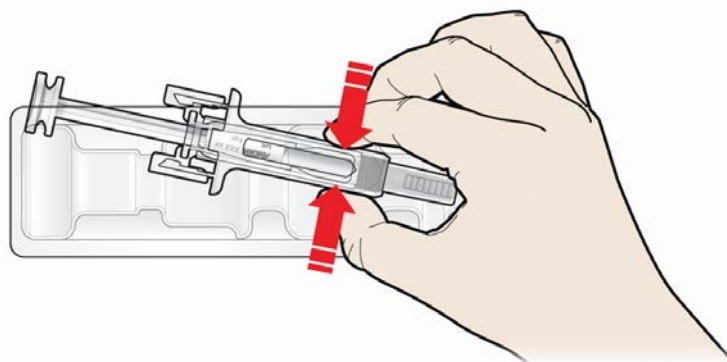
**А** Извлеките контурную ячейковую упаковку с предварительно заполненным шприцем из упаковки и подготовьте все, что необходимо для инъекции. Также подготовьте смоченные спиртом салфетки, ватные тампоны или бинт и пластырь (не прилагаются к шприцу).

Для более комфортной инъекции, оставьте предварительно заполненный шприц при комнатной температуре, в течение примерно 30 минут перед инъекцией. Тщательно вымойте руки с мылом.

Расположите предварительно заполненный шприц на чистой, хорошо освещенной поверхности.

- ✗ Не** пытайтесь подогревать шприц в горячей воде или микроволновой печи.
- ✗ Не** оставляйте предварительно заполненный шприц под прямыми солнечными лучами.
- ✗ Не** встряхивайте предварительно заполненный шприц.
- Храните** предварительно заполненный шприц в недоступном для детей месте.

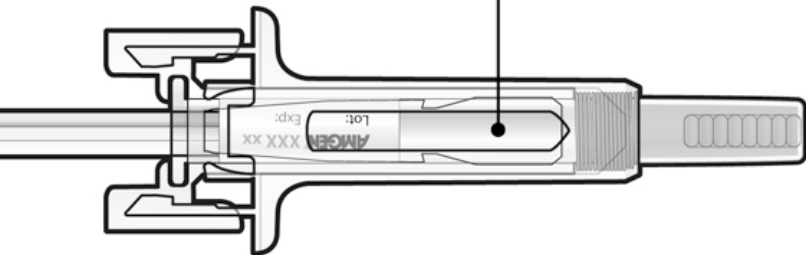
**В** Откройте контурную ячейковую упаковку, потянув за этикетку. Для извлечения предварительно заполненного шприца из контурной ячейковой упаковки, возьмитесь за защитное устройство.



**Возьмите шприц, как показано на рисунке**

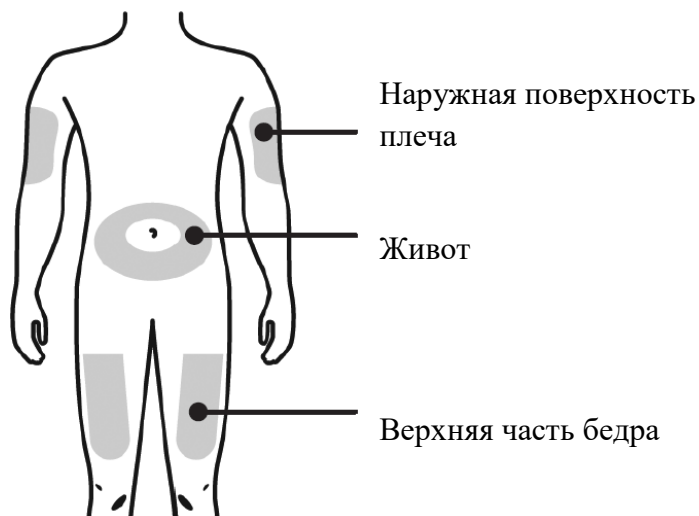
В целях безопасности:

- ✗ Не** беритесь за плунжер.
- ✗ Не** беритесь за серый колпачок иглы.

С	Проверьте препарат и предварительно заполненный шприц.
<p style="text-align: center;">Препарат</p> 	
<p><b>Х</b> Не используйте предварительно заполненный шприц, если:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Препарат мутный или содержит посторонние частицы. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым.</li> <li>• Любая из частей повреждена или сломана.</li> <li>• Серый колпачок иглы отсутствует или неплотно надет.</li> <li>• Истек последний день указанного на этикетке месяца срока годности.</li> </ul> <p>Сообщите Вашему лечащему врачу или медицинской сестре обо всех перечисленных случаях.</p>	

## Шаг 2: Подготовка места инъекции

А Тщательно вымойте руки. Подготовьте и обработайте место инъекции.



**Вы можете использовать:**

- Верхнюю часть бедра.
- Живот, за исключением области вокруг пупка, примерно 5 см.
- Наружную поверхность плеча (только если инъекцию Вам делает кто-то другой).

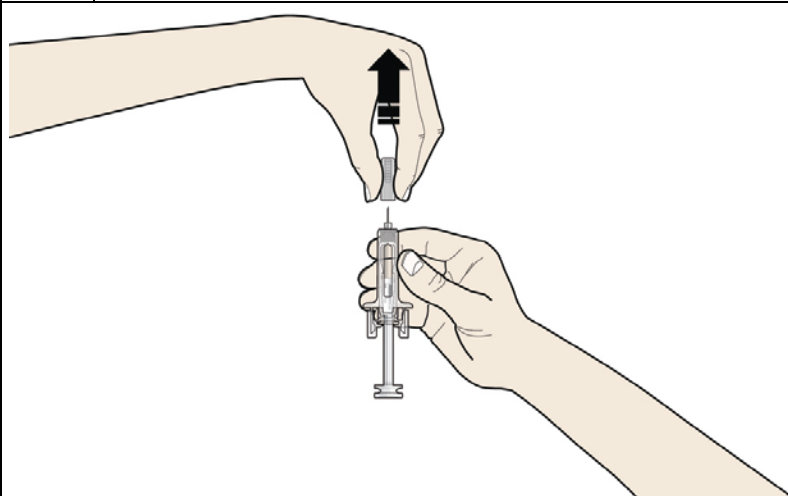
Обработайте место инъекции смоченным в спирте тампоном. Дайте коже высохнуть.

**✘ Не** дотрагивайтесь до места инъекции перед инъекцией.

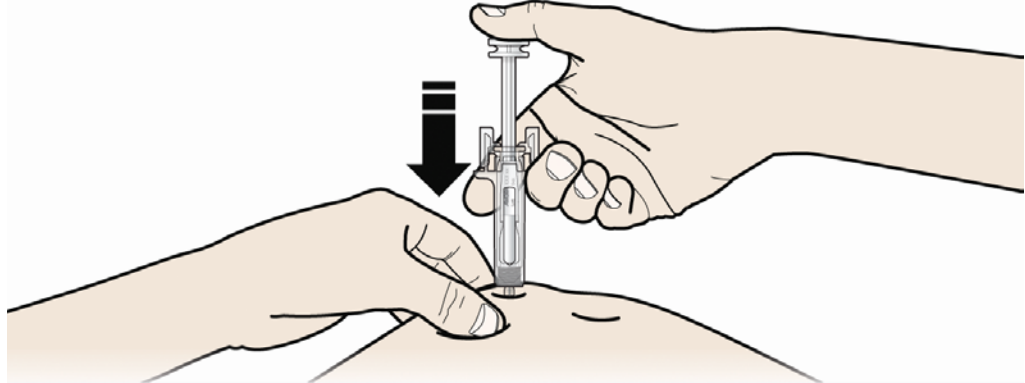


**Не** используйте для инъекций области, где кожа тонкая, с гематомой, покрасневшая или жесткая. Избегайте инъекций в области со шрамами или растяжками.

В Осторожно потяните серый колпачок с иглы без скручивания, по направлению от шприца.



С	Зажмите место инъекции для получения упругой поверхности.
	
	Важно удерживать кожу зажатой при проведении инъекции.

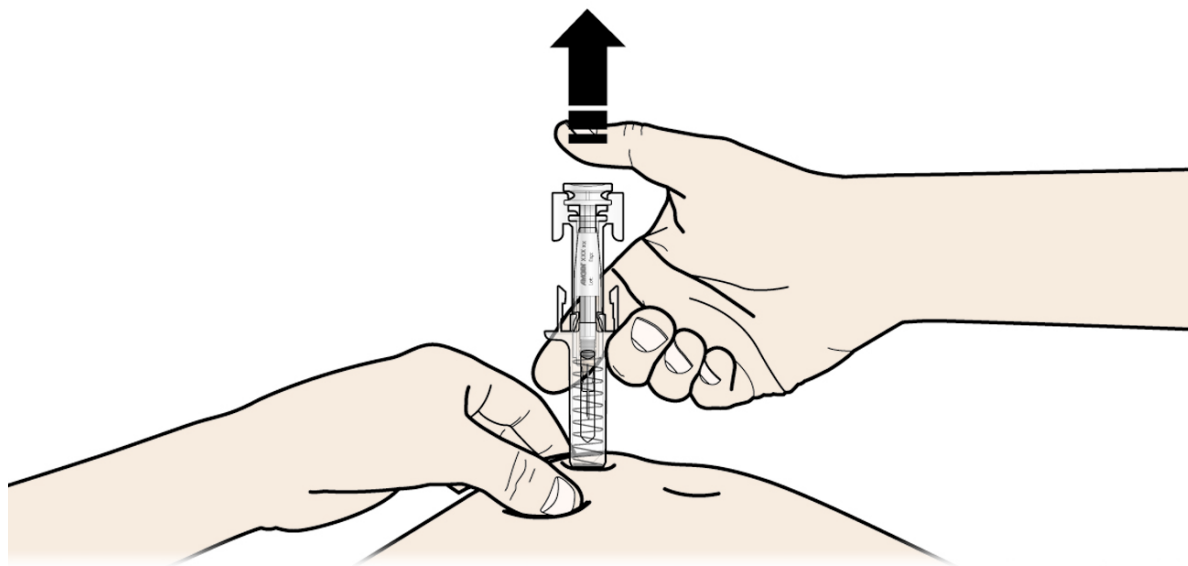
Шаг 3: Введение	
А	Зажмите кожу. <b>ВВЕДИТЕ</b> иглу в кожу.
	
	<b>Не</b> дотрагивайтесь до обработанной области инъекции.

**В** Медленно и плавно **НАДАВЛИВАЙТЕ** на поршень до тех пор, пока Вы не почувствуете или услышите «щелчок». Надавливайте на поршень до щелчка.



Важно надавливать на поршень до щелчка, для введения всей дозы.

**С** **ОТПУСТИТЕ** большой палец. Затем **ИЗВЛЕКИТЕ** шприц из кожи.

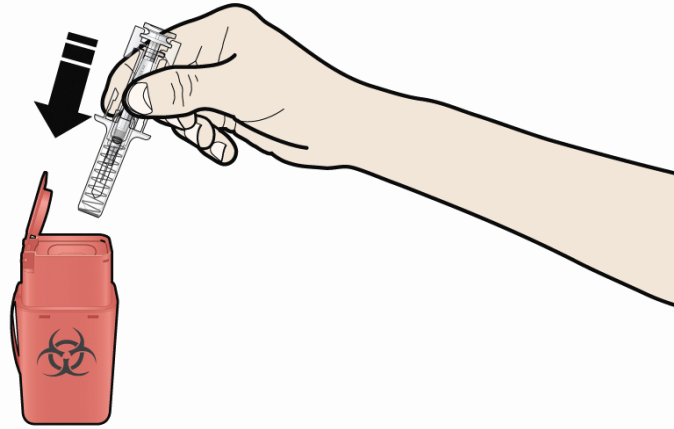


После того, как вы отпустите поршень, защитное устройство предварительно заполненного шприца покроет иглу.

**✘ Не** надевайте серый колпачок иглы обратно на предварительно заполненный шприц.

#### Шаг 4: Окончание

А Выбросите использованный предварительно заполненный шприц и другие сопутствующие материалы в соответствии с местными правилами.



Лекарственные препараты должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями. Спросите у врача или провизора, как уничтожить препарат, если он больше не требуется. Эти меры помогут защитить окружающую среду.

Храните шприцы и сопутствующие материалы в недоступном для детей месте.

✘ **Не** используйте предварительно заполненный шприц повторно.

✘ **Не** подлежит рециркуляции, **Не** выбрасывайте в контейнер для бытового мусора.

В Осмотрите место инъекции.

Если в месте инъекции выступит кровь, прижмите к нему ватный тампон или бинт. **Не** растирайте место инъекции. При необходимости, заклейте место инъекции пластырем.