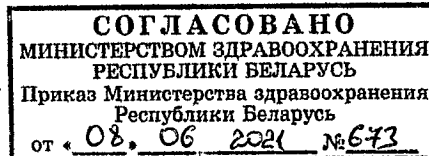


ИД РБ
8791 - 2018



ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата

ПРОЛИА®

Торговое название: Пролиа®

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

Препараты для лечения заболеваний костей. Прочие препараты, 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 препятствующее 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 – 1 С-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 деносуаба 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 деносуабом степень снижения концентраций СТХ была сходна со степенью снижения концентрации СТХ в начале курса лечения деносуабом.

Иммуногенность

По данным клинических исследований во время применения деносуаба не наблюдалось образования нейтрализующих антител. С помощью метода чувствительного иммуноанализа было показано, что $< 1\%$ пациентов, получавших деносуаб в течение периода времени до 5 лет, определялись не нейтрализующие связывающие антитела без признаков влияния на фармакокинетический профиль, токсичность или клинический ответ.

Клиническая эффективность и безопасность у женщин в постменопаузе с остеопорозом

Эффективность и безопасность деносуаба, 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).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Влияние на вертебральные переломы

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

Таблица 1 Влияние Пролиа® 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® 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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Влияние на перелом бедра

Пролиа® 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 лекарственный препарат Пролиа®.

Влияние на все клинические переломы

Лечение препаратом Пролиа® значительно снижало частоту переломов всех типов/групп (см. таблицу 2).

Таблица 2 Влияние Пролиа® на риск клинических переломов после 3 лет лечения

	Количественное соотношение женщин с переломами (%) ⁺		Снижение абсолютного риска (%) (95% CI)	Снижение относительного риска (%) (95% CI)
	Плацебо n = 3 906	Пролиа® n = 3 902		
Любой клинический перелом ¹	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)***



	Количественное соотношение женщин с переломами (%) ⁺		Снижение абсолютного риска (%) (95% CI)	Снижение относительного риска (%) (95% CI)
	Плацебо n = 3 906	Пролиа® n = 3 902		
Невертебральный перелом ²	8,0	6,5	1,5 (0,3, 2,7)	20 (5, 33)**
Большой невертебральный перелом ³	6,4	5,2	1,2 (0,1, 2,2)	20 (3, 34)*
Большой остеопоротический перелом ⁴	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.

¹ Включая клинические вертебральные и невертебральные переломы.

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

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

⁴ 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.

Применение препарата Пролиа® обеспечивало повышение значений минеральной плотности кости на 9,2% в поясничном отделе позвоночника, на 6,0% в бедренной кости, на 4,8% в шейке бедра, на 7,9% в вертеле бедренной кости, на 3,5% в дистальном отделе



трети 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 7-летнем, 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 дистальной трети лучевой кости. Среднее значение T-критерия минеральной плотности костей поясничного отдела позвоночника в конце исследования составляло -1,3 у пациентов, получавших лечение в течение 10 лет.

В качестве конечной точки безопасности оценивалась частота переломов, но эффективность в предотвращении переломов не может быть оценена из-за большого количества прекращения лечения и открытого дизайна исследования. Кумулятивная частота новых вертебральных и невертебральных переломов составила примерно 6,8% и 13,1%, соответственно, у пациентов, которые получали лечение деносумабом в течение 10 лет ($n = 1 278$). У пациентов, которые не завершили исследование по каким-либо причинам, наблюдалась более высокая частота переломов при лечении.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



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

Клиническая эффективность и безопасность у мужчин с остеопорозом

Эффективность и безопасность применения лекарственного препарата Пролия® 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 м². 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. Лекарственный препарат Пролия® значительно увеличивал 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 дистальной трети лучевой кости ($p < 0,05$ для всех значений). Препарат Пролия® 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 у постменопаузальных женщин и мужчин с остеопорозом

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 Пролия® 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 Пролия®. 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 Пролия®, который определялся по частоте активации и уровню формирования костной ткани, сохранялся в течение долгого времени.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Клиническая эффективность и безопасность у пациентов с потерей костной массы, вызванной депривацией андрогенов

Эффективность и безопасность Пролиа® , вводимого каждые 6 месяцев в течение трех лет, исследовались на мужчинах с гистологически подтвержденным нематастатическим 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 дистальной трети 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).

Клиническая эффективность и безопасность у пациентов с потерей костной массы, вызванной адъювантной терапией ингибиторами ароматазы

Эффективность и безопасность Пролиа® , вводимого каждые 6 месяцев в течение двух лет, оценивались у женщин с нематастатическим 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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



4,7% в бедре, на 3,6% в шейке бедра, на 5,9% в вертеле бедренной кости, на 6,1% в дистальной трети лучевой кости и на 4,2% в среднем в костях ($p < 0,0001$ для всех значений).

Лечение потери костной массы, вызванной систематической терапией глюкокортикоидами

Эффективность и безопасность Пролиа® оценивались у 795 пациентов (70% женщин и 30% мужчин) в возрасте от 20 до 94 лет, получавших ежедневно перорально преднизон $\geq 7,5$ мг (или эквивалентный препарат).

Были изучены две субпопуляции: продолжающая прием глюкокортикоидов ($\geq 7,5$ мг в сутки преднизона или его эквивалента в течение ≥ 3 месяцев до включения в исследование; $n = 505$) и начинающая прием глюкокортикоидов ($\geq 7,5$ мг в сутки преднизона или его эквивалента в течение < 3 месяцев до включения в исследование; $n = 290$). Пациенты были рандомизированы (1:1) для подкожного введения Пролиа® 60 мг один раз каждые 6 месяцев или перорального применения ризедроната 5 мг один раз в день (активный контроль) в течение 2 лет. Пациенты ежедневно получали кальций (не менее 1 000 мг) и витамин D (не менее 800 МЕ).

Влияние на минеральную плотность костей (МПК)

В субпопуляции, продолжающей прием глюкокортикоидов, Пролиа® продемонстрировал большее увеличение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с ризедронатом через 1 год (Пролиа® 3,6%, ризедронат 2,0%; $p < 0,001$) и через 2 года (Пролиа® 4,5%, ризедронат 2,2%; $p < 0,001$). В субпопуляции, инициирующей глюкокортикоиды, Пролиа® продемонстрировал большее увеличение МПК поясничного отдела позвоночника по сравнению с ризедронатом через 1 год (Пролиа® 3,1%, ризедронат 0,8%; $p < 0,001$) и через 2 года (Пролиа® 4,6%, ризедронат 1,5%; $p < 0,001$).

Кроме того, Пролиа® продемонстрировала значительно больший средний процент увеличения МПК по сравнению с исходным уровнем по сравнению с ризедронатом в области бедра в целом, шейке бедра и вертеле бедра.

Исследование не демонстрировало разницу в возникновении переломов. Через 1 год частота новых переломов позвонков, обнаруженных рентгенологически, составила 2,7% (деносуаб) по сравнению с 3,2% (ризедронат). Частота встречаемости внепозвоночных переломов составила 4,3% (деносуаб) по сравнению с 2,5% (ризедронат). Через 2 года соответствующие значения составили 4,1% по сравнению с 5,8% для новых переломов позвонков, обнаруженных рентгенологически и 5,3% по сравнению с 3,8% для не вертебральных переломов. Большинство переломов произошло в субпопуляции, продолжающей прием глюкокортикоидов.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Дети

Европейское агентство по лекарственным препаратам отказалось от обязательства представить результаты исследований Пролиа® во всех подгруппах детской популяции при лечении потери костной массы, связанной с аблативной терапией половыми гормонами, а также в подгруппе детского населения в возрасте до 2 лет при лечении остеопороза. Информацию о применении у детей смотрите в разделе «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ».

Фармакокинетика*Всасывание*

После подкожного введения деносумаба в дозе 1,0 мг/кг, что приблизительно соответствует утвержденной дозе 60 мг, значения AUC составили 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

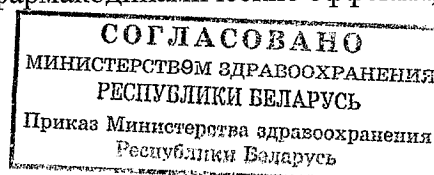
Деносумаб состоит из аминокислот и углеводов, как естественный иммуноглобулин, поэтому маловероятно, что препарат выводится через механизмы печеночного метаболизма. Ожидается, что метаболизм деносумаба будет происходить по пути клиренса иммуноглобулинов, с распадом на небольшие пептидные цепи и отдельные 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 деносумаб не обнаруживался в сыворотке крови после 6 месяцев от последнего введения препарата.

Не наблюдалось изменений фармакокинетических параметров деносумаба, а также кумуляции за всё время введения многократных подкожных доз препарата по 60 мг каждые 6 месяцев. На фармакокинетику деносумаба не оказывало влияния формирование связывающих антител к деносумабу. 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 деносумаба.

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 деносумаба 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

Почечная недостаточность

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

Печеночная недостаточность

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

Дети

Фармакокинетический профиль у детей не изучался.

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.
- Лечение потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикоидами, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов (см. раздел «ФАРМАКОДИНАМИКА»).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «СОСТАВ».

Гипокальциемия (см. раздел «МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ»).

ПРИМЕНЕНИЕ В ПЕРИОД БЕРЕМЕННОСТИ И ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данные по применению деносуаба во время беременности отсутствуют либо имеются ограниченные данные. Репродуктивная токсичность была продемонстрирована в исследованиях на животных.

Пролиа® не рекомендуется для применения у беременных женщин и женщин детородного возраста, не использующих контрацепцию. Женщинам рекомендуется избегать наступления беременности и в течение не менее 5 месяцев после лечения Пролиа®. Любые эффекты Пролиа®, наиболее вероятно, будут более значительными во втором и третьем триместрах беременности, поскольку моноклональные антитела проникают через плаценту линейным образом по мере развития беременности, причем наибольшее количество переносится в течение третьего триместра.

Лактация

Не известно, выводится ли деносуаб через грудное молоко. Эксперименты на мышях с выключенным геном RANKL («нокаутные мыши») показали, что отсутствие RANKL (являющегося мишенью деносуаба, 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.

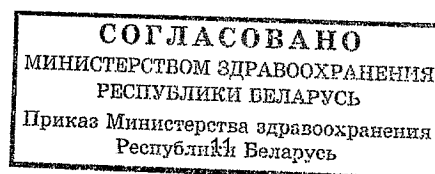
Фертильность

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

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Режим дозирования

Рекомендуемая доза деносуаба – 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»).

Пациентам, применяющим препарат Пролиа[®], следует предоставить инструкцию по применению и карточку с напоминанием для пациента.

Не было установлено оптимальной общей продолжительности антирезорбтивного лечения остеопороза (включая деносумаб и бисфосфонаты). Необходимость продолжения лечения следует периодически пересматривать индивидуально для каждого на основе преимуществ и потенциальных рисков деносумаба, особенно после 5 или более лет применения (см. раздел «МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ»).

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (≥ 65 лет)

Не требуется коррекции режима дозирования препарата у пожилых пациентов.

Почечная недостаточность

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

Отсутствуют данные о применении препарата у пациентов с тяжелым нарушением функции почек (СКФ < 30 мл/мин) и получающих длительную терапию системными глюкокортикоидами.

Печеночная недостаточность

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

Дети

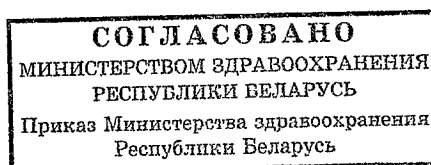
Препарат Пролиа[®] не следует назначать у детей в возрасте до 18 лет, так как эффективность и безопасность Пролиа[®] в этой возрастной группе на данный момент не установлены. В исследованиях на животных ингибирование RANK/RANK лиганда (RANKL) связывали с ингибированием роста костей и нарушением прорезывания зубов.

Способ введения

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.



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 и вводите препарат медленно.
- Введите все содержимое предварительно заполненного шприца.

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

Несовместимость

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

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**Резюме профиля безопасности**

Наиболее частыми нежелательными реакциями при лечении деносумабом (наблюдаются у более чем 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 «ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ - Описание отдельных нежелательных реакций» и раздел «МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ») у пациентов, получавших деносумаб.

Табличное резюме нежелательных реакций

Данные в таблице 3 ниже описывают нежелательные 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 нежелательных реакций определена следующим образом (смотрите таблицу 3): очень часто (≥ 1 из 10), часто (≥ 1 из 100 и < 1 из 10), нечасто (≥ 1 из 1 000 и < 1 из 100), редко (≥ 1 из 10 000 и < 1 из 1 000), очень редко (< 1 из 10 000) и частота неизвестна (не может быть рассчитана на основании имеющихся данных). В каждой группе систем органов и частоты сообщений нежелательные реакции приводятся в порядке убывания степени серьезности.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Таблица 3 Побочные реакции у пациентов с остеопорозом и раком молочной или предстательной железы, находящихся на гормон-депривационной терапии

Класс системы органов по MedDRA	Частота	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Часто	Инфекции мочевыводящих путей
	Часто	Инфекции верхних дыхательных путей
	Нечасто	Дивертикулит ¹
	Нечасто	Целлюлит ¹
	Нечасто	Инфекции уха
Со стороны иммунной системы	Редко	Гиперчувствительность к препарату ¹
	Редко	Анафилактическая реакция ¹
Нарушения со стороны метаболизма и питания	Редко	Гипокальциемия ¹
Со стороны нервной системы	Часто	Ишиас
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Запор
	Часто	Желудочно-кишечный дискомфорт
Со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь
	Часто	Экзема
	Часто	Алопеция
	Нечасто	Лихеноидная сыпь ¹
	Очень редко	Гиперчувствительный васкулит
Со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Боль в конечностях
	Очень часто	Мышечноскелетная боль ¹
	Редко	Остеонекроз челюсти ¹
	Редко	Атипичные переломы бедра ¹
	Частота неизвестна	Остеонекроз наружного слухового прохода ²

¹ См. раздел «ОПИСАНИЕ ОТДЕЛЬНЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ».

² См. раздел «МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ».

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



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 деносумаб, большинство случаев наблюдалось 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 деносумаба 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 деносумаба у женщин с постменопаузальным остеопорозом (плацебо [1,2%, 50 из 4 041], Пролиа® [1,5%, 59 из 4 050]), у мужчин с остеопорозом (плацебо [0,8%, 1 из 120], Пролиа® [0%, 0 из 120]), у пациентов с раком молочной или предстательной железы, находящихся на гормон-депривационной терапии (плацебо [1,7%, 14 из 845], Пролиа® [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®. 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® (0,6%, 5 из 860) в исследованиях пациентов с раком молочной и предстательной железы.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



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® (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 деносуаба на протяжении 10 лет. Частота остеонекроза челюсти составила 0,04% через 3 года, 0,06% через 5 лет и 0,44% через 10 лет применения деносуаба. Риск развития остеонекроза челюсти увеличивается с продолжительностью применения деносуаба.

Атипичные переломы бедра

В программе клинических исследований по остеопорозу сообщалось о редких случаях атипичных переломов бедра у пациентов, получавших деносуаб (см. раздел «МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ»).

Дивертикулит

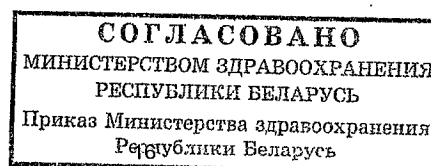
В одном плацебо-контролируемом исследовании фазы III у пациентов с раком простаты, находящихся на андроген-депривационной терапии, была обнаружена диспропорция в проявлении дивертикулита (1,2% для деносуаба, 0% для плацебо). Частота дивертикулита была сравнима между группами лечения в исследовании у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



Лихеноидная сыпь

Лихеноидная сыпь (например, реакции, подобные плоскому лишая), наблюдалась у пациентов в ходе пост-маркетинговых исследований.

*Особые группы пациентов**Почечная недостаточность*

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

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата 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 деносумаба 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 ПРЕПАРАТАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

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

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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



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

МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов необходимо точно документировать наименование и номер серии применяемого препарата.

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 деносумабом. 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 (см. раздел «ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ» для симптомов) 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 (включая случаи с летальным исходом) (см. раздел «ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ»), которые чаще всего наблюдались в течение первых недель после начала терапии, однако могут возникать и позже.

Сопутствующее лечение глюкокортикоидами является дополнительным фактором риска развития гипокальциемии.

Почечная недостаточность

Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или на диализе подвергаются большему риску развития гипокальциемии. Риск развития гипокальциемии и сопутствующего увеличения гормонов паращитовидных желез увеличивается с увеличением степени почечной недостаточности. Адекватное потребление кальция, витамина D и регулярный мониторинг кальция особенно важны у данных пациентов, см. выше.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
18



Кожные инфекции

У пациентов, получающих деносуаб, 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 лекарственный препарат 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. Перед началом терапии деносуабом у пациентов с наличием сопутствующих факторов риска необходимо проведение стоматологического обследования и превентивных стоматологических мероприятий, а также индивидуальная оценка соотношения пользы и рисков терапии деносуабом.

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

- активность лекарственного препарата, 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 деносуабом. 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 деносуаба.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министрства здравоохранения
Республики Беларусь



В случае появления остеонекроза челюсти, 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.

Остеонекроз наружного слухового прохода

Поступали сообщения о случаях остеонекроза наружного слухового прохода при применении деносуаба. Возможные факторы риска для развития остеонекроза наружного слухового прохода включают использование стероидов и химиотерапии и/или локальные факторы риска, такие как инфекция или травма. Следует учитывать возможность развития остеонекроза слухового прохода у пациентов, получающих деносуаб, у которых имеются симптомы со стороны органа слуха, включая хронические инфекции уха.

Атипичные переломы бедра

У пациентов, получавших деносуаб, 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 лекарственных препаратов (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 деносуабом при выявлении перелома бедренной кости необходимо обследовать бедро с противоположной стороны. Следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения деносуабом у пациентов с подозрением на атипичный перелом бедра с учетом индивидуальной оценки пользы и риска. Во время лечения деносуабом 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.

Продолжительное антирезорбтивное лечение

Продолжительное антирезорбтивное лечение (включая как деносуаб, так и бисфосфонаты) может способствовать увеличению риска неблагоприятных исходов, таких

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



как остеонекроз челюсти и атипичные переломы бедра из-за значительного подавления ремоделирования кости (см. раздел «СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ»).

Параллельное лечение другими деносумаб-содержащими препаратами

Пациенты, находящиеся на лечении деносумабом, не должны получать другие деносумаб-содержащие лекарственные препараты (для предотвращения костных осложнений у взрослых с метастазами солидных опухолей в кости).

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

Лекарственный препарат содержит 47 мг сорбитола в каждом мл раствора. Следует принимать во внимание аддитивный эффект одновременно вводимых продуктов, содержащих сорбитол (или фруктозу) и диетическое применение сорбитола (или фруктозы).

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 60 мг, то есть практически не содержит натрия.

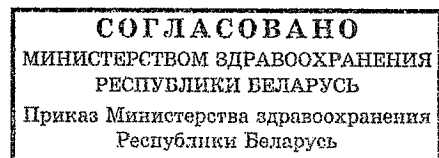
ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Пролиа® не оказывает влияния или оказывает несущественное 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.

После извлечения из холодильника Пролиа® может храниться при температуре не выше 25°C в оригинальной упаковке не более 30 дней. Препарат следует использовать в течение 30 дней.

Хранить в недоступном для детей месте.



ФОРМА ВЫПУСКА

8791 - 2018

Раствор для подкожного введения 60 мг/мл в одноразовом предварительно заполненном шприце (ПЗШ) 1 мл из стекла I гидролитического класса с иглой 27 G 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 врача.

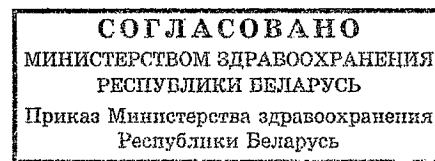
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ОТВЕТСТВЕННЫЙ ЗА ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Нидерланды

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда

**ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Нидерланды

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

За любой информацией следует обращаться к локальному представителю держателя регистрационного удостоверения:

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 данном разделе приводится информация по правильному проведению инъекции Пролиа® в предварительно заполненном 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 Пролиа®?

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®;
2. смоченные спиртом тампоны или сходные материалы.



Что Вы должны сделать до самостоятельного введения Пролиа® подкожно?

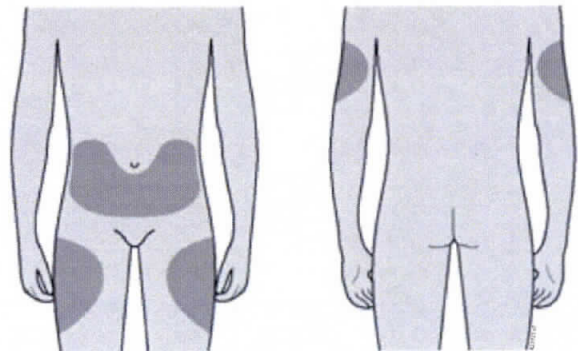
1. Достать шприц из холодильника.
НЕ берите ПЗШ за поршень или защитный колпачок, это может повредить устройство.
2. ПЗШ можно оставить вне холодильника для достижения комнатной температуры. Это позволит сделать инъекцию более комфортной.
НЕ подогревайте ПЗШ каким-либо другим способом (например, в микроволновой 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?

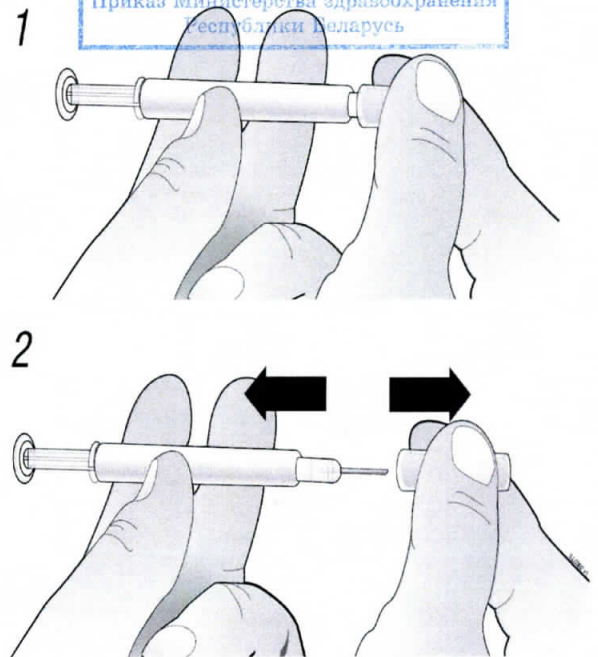
1. Проздезинфицируйте место инъекции с помощью смоченного в спирте тампона.
2. Во избежание загиба иглы, аккуратно потяните колпачок с иглы сразу без скручивания, как показано на рисунках 1 и 2.

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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



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


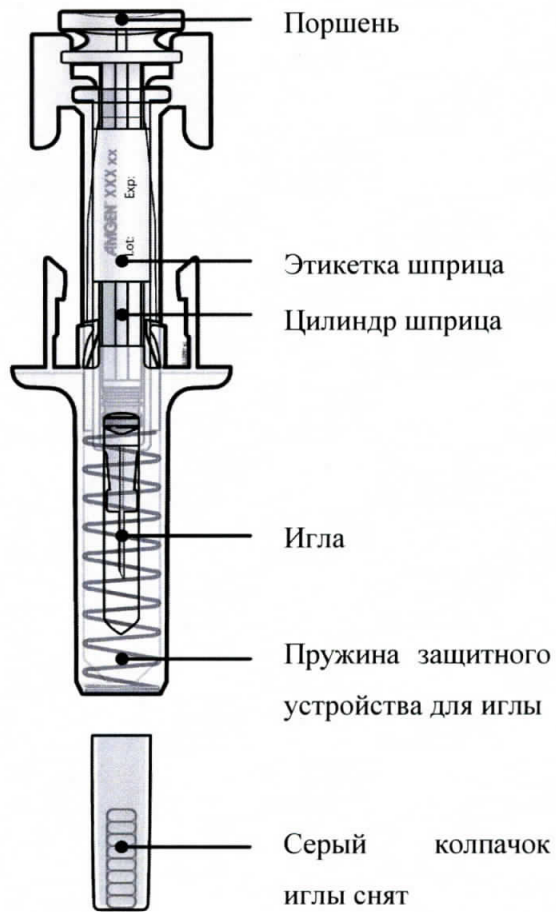
- **НЕ** надевайте обратно колпачок на использованный шприц.
- Храните использованный шприц в недоступном для детей месте.
- Использованный шприц должен быть утилизирован в соответствии с местными правилами. Спросите у врача или провизора, как уничтожить препарат, если он больше не требуется. Эти меры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

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



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
<p>Поршень</p>  <p>Усики защитного устройства для иглы</p> <p>Этикетка шприца</p> <p>Цилиндр шприца</p> <p>Защитное устройство</p> <p>Пружина защитного устройства для иглы</p> <p>Серый колпачок иглы</p>	 <p>Поршень</p> <p>Этикетка шприца</p> <p>Цилиндр шприца</p> <p>Игла</p> <p>Пружина защитного устройства для иглы</p> <p>Серый колпачок иглы снят</p>

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь



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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



Шаг 1: Подготовка

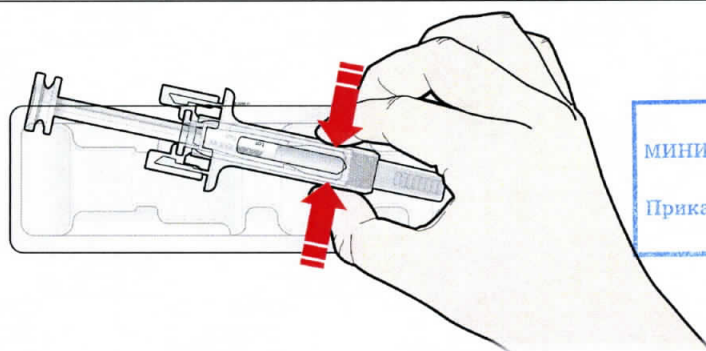
- А Извлеките контурную ячейковую упаковку с предварительно заполненным шприцем из упаковки и подготовьте все, что необходимо для инъекции. Также подготовьте смоченные спиртом салфетки, ватные тампоны или бинт и пластырь (не прилагаются к шприцу).

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 подогреть 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.



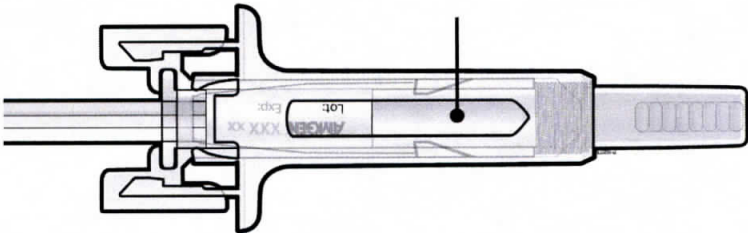
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Возьмите шприц, как показано на рисунке

В целях безопасности:

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



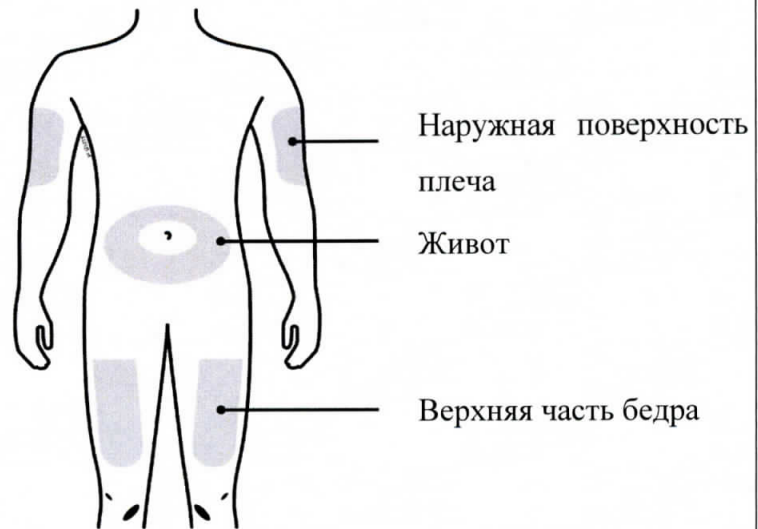
С	Проверьте препарат и предварительно заполненный шприц.
<p>Препарат</p> 	
<p>х Не используйте предварительно заполненный шприц, если:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Препарат мутный или содержит посторонние частицы. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым. • Любая из частей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

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь



Шаг 2: Подготовка места инъекции

А Тщательно вымойте руки. Подготовьте и обработайте место инъекции.



Вы можете использовать:

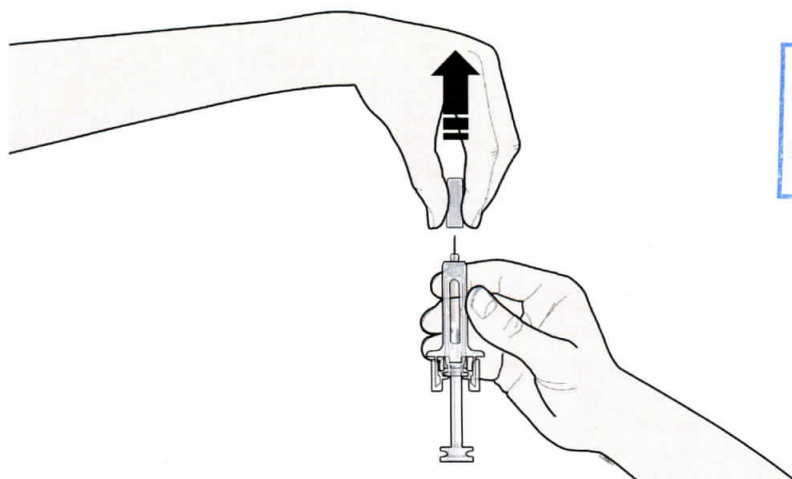
- Верхнюю часть бедра.
- Живот, за исключением области вокруг пупка, примерно 5 см.
- Наружную поверхность плеча (только если инъекцию Вам делает кто-то другой).

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

x 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.

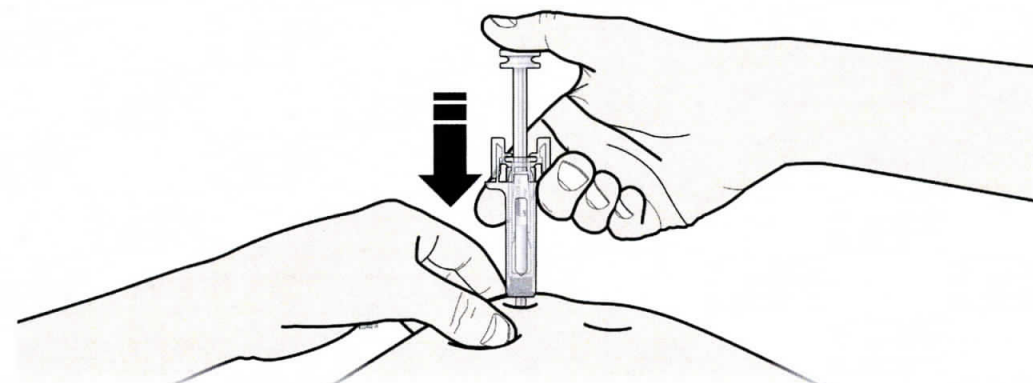
В Осторожно потяните серый колпачок с иглы без скручивания, по направлению от шприца.



СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь



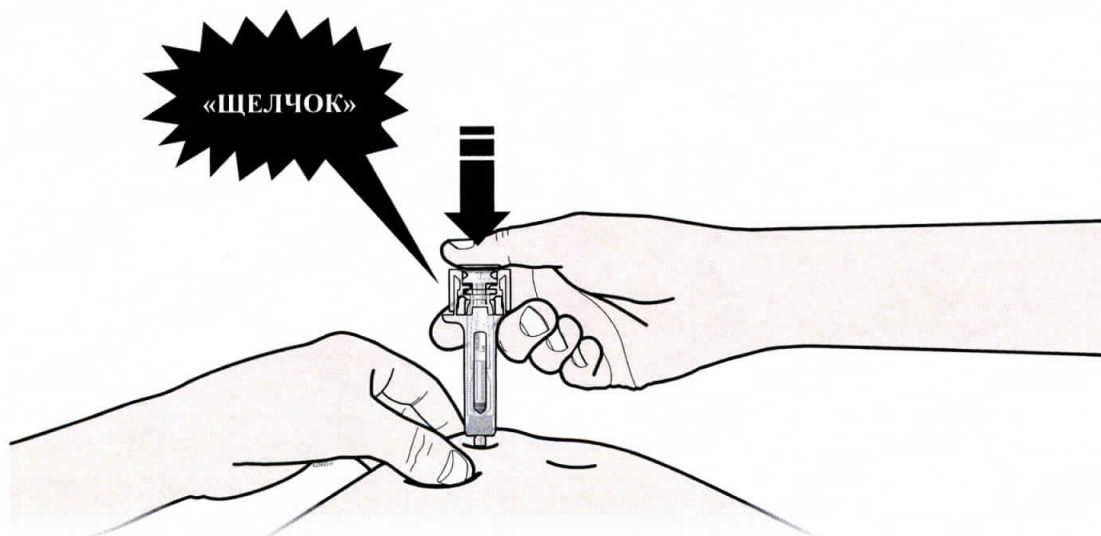
С	Зажмите место инъекции для получения упругой поверхности.
 <p data-bbox="207 694 1165 761"> ! Важно удерживать кожу зажатой при проведении инъекции. </p>	

Шаг 3: Введение	
А	Зажмите кожу. ВВЕДИТЕ иглу в кожу.
 <p data-bbox="207 1411 1069 1456"> x Не дотрагивайтесь до обработанной области инъекции. </p>	

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

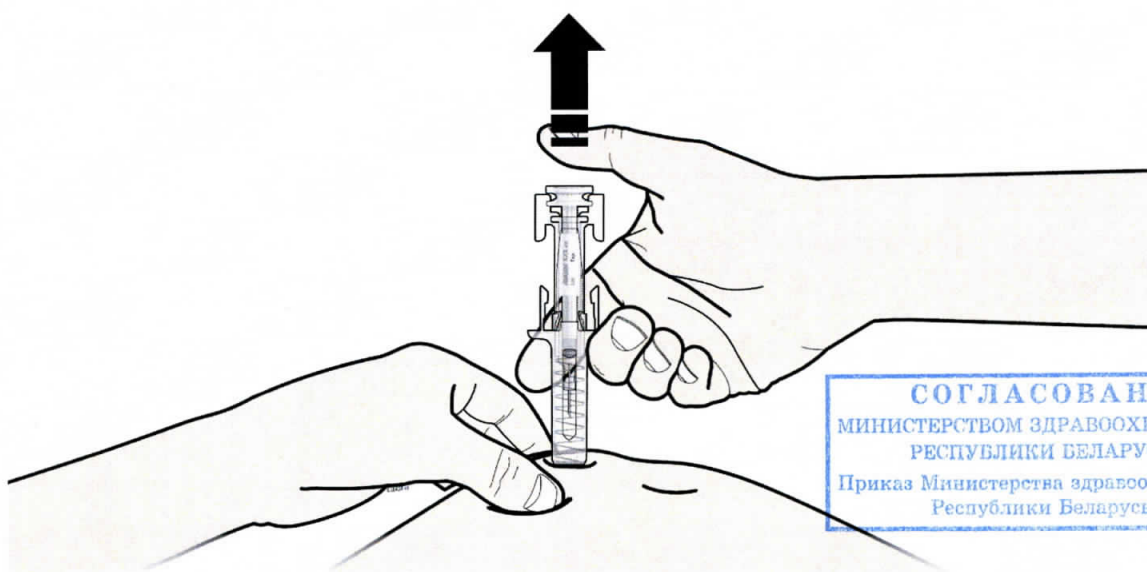


В Медленно и плавно **НАДАВЛИВАЙТЕ** на поршень до тех пор, пока Вы не почувствуете или услышите «щелчок». Надавливайте на поршень до щелчка.



Важно надавливать на поршень до щелчка для введения всей дозы.

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



СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

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

Не надевайте серый колпачок иглы обратно на предварительно заполненный шприц.

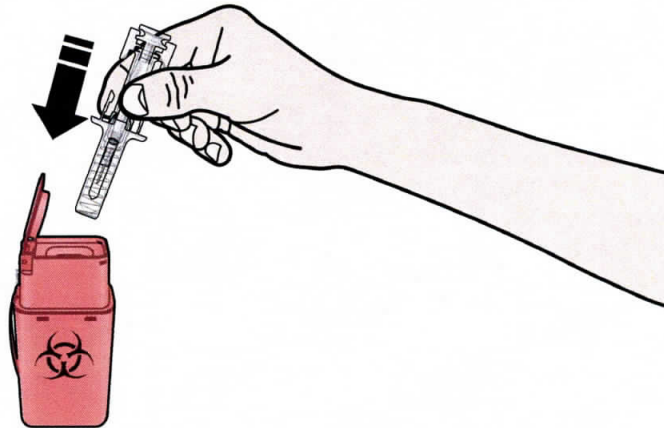
x



Шаг 4: Окончание

8791 - 2018

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.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

