

УТВЕРЖДЕНА
Приказом председателя Комитета
контроля медицинской и
фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «02» марта 2017 г.
№ N007072

**Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства
Пролиа®**

Торговое название
Пролиа®

Международное непатентованное название
Денозумаб

Лекарственная форма
Раствор для подкожного введения, 60 мг/мл

Состав
1 мл раствора содержит
активное вещество – денозумаб 60 мг,
вспомогательные вещества: сорбитол (Е420), уксусная кислота ледяная, полисорбат
20, натрия гидроксид, вода для инъекций.

Описание
Прозрачный раствор от бесцветного до светло-желтого цвета, практически свободный от включений, может содержать следы частиц от полу-прозрачного до белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа
Препараты для лечения заболеваний костей. Другие препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Денозумаб.
Код АТХ М05ВХ04

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Денозумаб характеризуется нелинейной фармакокинетикой, дозо-зависимой в широком диапазоне доз и дозо-зависимым увеличением экспозиции при подкожном введении дозы 60 мг (1 мг/кг) и выше.

Всасывание

При подкожном введении денозумаба в дозе 60 мг (или 1 мг/кг) его биодоступность составляет 61 %. Максимальная концентрация денозумаба (C_{max}) наблюдается через 10

дней после введения (диапазон 2-28 дней) и составляет 6 мкг/мл (диапазон 1-17 мкг/мл).

Метаболизм

Денозумаб состоит из аминокислот и углеводов, как обычный иммуноглобулин. Маловероятно, что денозумаб выделяется посредством печеночного метаболизма. Метаболизм и выведение денозумаба происходит по пути клиренса иммуноглобулинов, результатом которого является распад на небольшие пептидные цепи и отдельные аминокислоты.

Выведение

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

Не наблюдается изменений фармакокинетических параметров денозумаба, а также кумуляции за всё время приема многократных доз препарата по 60 мг каждые 6 месяцев. На фармакокинетику препарата не оказывало влияния образование связывающих антител к денозумабу.

Фармакокинетика денозумаба имеет сходные показатели у мужчин и женщин.

Фармакокинетика денозумаба не зависит от степени заболевания (потери костной массы или остеопороза; онкологических заболеваний простаты или молочной железы).

Была выявлена корреляция между избыточной массой тела и концентрацией лекарственного средства на основе показателей AUC и C_{\max} . Однако, данная корреляция не считается клинически важной, поскольку фармакодинамические эффекты, прослеживаемые по маркерам ремоделирования кости и увеличению минеральной плотности кости, были неизменными в широком диапазоне массы тела. Таким образом, масса тела пациента (диапазон от 36 до 140 кг) не оказывает значимого влияния на фармакокинетику денозумаба.

Отдельные группы пациентов

Возраст не оказывает значимого влияния на фармакокинетику денозумаба по данным анализа в популяции пациентов от 28 до 87 лет.

Дети и подростки (до 18 лет)

Фармакокинетика у детей не изучалась.

Расовая принадлежность

Фармакокинетика денозумаба не зависит от расовой принадлежности у женщин в постменопаузе и у пациентов с раком молочной железы, находящихся на гормональной терапии.

Пациенты с почечной недостаточностью

В исследовании на 55 пациентах с различной степенью почечной дисфункции, включая пациентов, находящихся на диализе, степень почечной недостаточности не оказывала влияния на фармакокинетику и фармакодинамику денозумаба; поэтому не требуется коррекции режима дозирования денозумаба при хронической почечной недостаточности.

Хроническая печеночная недостаточность

Исследований влияния недостаточности функции печени на фармакокинетику денозумаба не проводилось. В целом, моноклональные антитела не выводятся посредством печеночного метаболизма, таким образом, печеночная патология не оказывает влияния на фармакокинетику денозумаба.

Фармакодинамика

Механизм действия

Препарат Пролиа® представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG₂) с массой около 147 кДа, обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора κВ (RANKL). Связываясь с RANKL – трансмембранным или растворимым белком, играющим важную роль в формировании, функционировании и выживании остеокластов (клеток, отвечающих за резорбцию костной ткани), Пролиа® препятствует активации единственного рецептора RANKL — активатора ядерного фактора κВ (RANK), расположенного на поверхности остеокластов и их предшественников. Таким образом, предотвращение взаимодействия RANKL/RANK ингибирует образование, активацию и продолжительность жизни остеокластов. В результате препарат Пролиа® уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоёв кости.

Фармакодинамические эффекты

Назначение препарата Пролиа® в дозе 60 мг приводит к быстрому уменьшению сывороточных концентраций маркера резорбции костной ткани — 1С-телопептида (СТХ) — приблизительно на 85 % в течение последующих 3 дней. Уменьшение концентрации СТХ остается стабильным в 6-месячном интервале между дозированием. Скорость снижения концентрации СТХ в сыворотке крови частично уменьшается при снижении концентрации денозумаба в сыворотке с максимального уровня в $\geq 87\%$ до $\geq 45\%$ (в пределах от 45 до 80 %), что отражает обратимость влияния препарата Пролиа® на ремоделирование кости. Данные эффекты наблюдались на протяжении всего курса лечения. После возобновления лечения препаратом Пролиа® степень снижения концентраций СТХ была сходна со степенью снижения концентрации СТХ в начале курса лечения денозумабом.

Соответственно физиологической взаимосвязи процессов образования и резорбции при ремоделировании костной ткани, наблюдалось уменьшение содержания маркеров образования кости (например, костно-специфической щелочной фосфатазы и сывороточного N-терминального пропептида коллагена I типа) с первого месяца после введения первой дозы препарата Пролиа®. После завершения терапии препаратом Пролиа®, маркеры ремоделирования костной ткани достигали уровней, которые на 40-60 % превышали значения, имевшие место перед лечением, но возвращались к начальным значениям в течение 12 месяцев.

В экспериментальных исследованиях ингибирование RANK/RANKL одновременно со связыванием остеопротегерина с Fc-фрагментом (OPG-Fc), приводило к замедлению роста кости и нарушению прорезывания зубов. Поэтому лечение препаратом Пролиа® может тормозить рост костей с открытыми зонами роста у детей и приводить к нарушениям прорезывания зубов.

Иммуногенность

Денозумаб – человеческое моноклональное антитело, поэтому, как и для других терапевтических протеинов, существует теоретический риск его иммуногенности. Более чем 13 000 пациентов были обследованы на предмет образования связывающих антител с использованием метода чувствительной электрохемилюминесценции в сочетании с иммунологическим анализом. Менее чем у 1 % пациентов, принимавших препарат Пролиа® в течение 5 лет, определялись антитела (включая существовавшие ранее, транзиторные и растущие). Серопозитивные пациенты были далее обследованы на предмет образования нейтрализующих антител, используя хемилюминисцентный анализ в культуре клеток *in vitro*; нейтрализующих антител обнаружено не было. Не

было выявлено изменений фармакокинетического профиля, токсического профиля или клинического ответа, обусловленных образованием антител.

Частота образования антител в большой степени зависит от чувствительности и специфичности метода анализа. Кроме этого, наблюдаемые случаи положительных результатов на антитела (включая нейтрализующие) обусловлены рядом факторов, включая методологию анализа, процедуру работы с образцами, время отбора образцов, совместно принимаемые препараты, предрасполагающие фоновые заболевания. По этим причинам, сравнение частоты образования антител к денозумабу с частотой образования антител к другим препаратам может быть недостоверным.

Клиническая эффективность и безопасность

Лечение постменопаузального остеопороза у женщин

У женщин с постменопаузальным остеопорозом препарат Пролиа® увеличивает минеральную плотность кости (МПК), уменьшает частоту переломов шейки бедра, вертебральных и невертебральных переломов. Результаты многоцентрового 3-х летнего исследования FREEDOM у женщин с наличием или отсутствием переломов на этапе включения в исследование, с исходным уровнем Т-критерия минеральной плотности поясничного отдела позвоночника или бедренной кости от -2,5 до -4, показали, что денозумаб в сравнении с плацебо снижает риск возникновения вертебральных и невертебральных переломов и переломов шейки бедра. Общее количество обследованных женщин составило 7 808 в возрасте 60-91 год, из которых у 23,6 % отмечались часто встречающиеся переломы позвонков.

Таблица 1. Эффект применения препарата Пролиа® на возникновение новых вертебральных переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом

	Процент соотношения женщин с переломами (%)*		Абсолютный показатель снижения риска переломов (%) (95 % ДИ)**	Относительный показатель снижения риска переломов (%) (95 % ДИ)**
	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 годы	5,0	1,4	3,5 (2,7; 4,3)	71 (61,79)
0-3 годы	7,2	2,3	4,8 (3,9; 5,8)	68 (59, 74)

* Цифры основаны на общих показателях переломов для каждого периода.

** Значения снижений абсолютного и относительно риска получены методом Мантеля-Гензеля с корректировкой на возрастные группы.

Пролиа® эффективно снижает риск новых морфометрических вертебральных переломов независимо от возраста, исходного уровня ремоделирования костной ткани, базового показателя МПК, наличия переломов в анамнезе, предыдущего использования препаратов для лечения остеопороза.

Через 3 года после начала терапии препаратом Пролиа® переломы тазобедренного сустава имелись у 1,2 % пациенток из группы плацебо и у 0,7 % женщин, принимавших Пролиа®. Абсолютное снижение риска переломов тазобедренного сустава (с корректировкой по возрасту) через 3 года составило 0,3 %, а относительное снижение риска – 40 %, (p = 0,04).

Терапия препаратом Пролиа® приводила к значительному сокращению числа невертебральных переломов (таблица 2).

Таблица 2. Эффект применения препарата Пролиа® на возникновение невертебральных переломов на протяжении 3 лет

	Женщины с переломами (%) ⁺	Абсолютное снижение риска	Относительное снижение

	Плацебо n = 3,906	Пролиа® n = 3,902	(%)* (95 % ДИ)	риска (%)* (95 % ДИ)
Невертебральные переломы ¹	8,0	6,5	1,5 (0,3; 2,7)	20 (5,33)**

⁺ Цифры получены с помощью метода Каплана-Мейера.

¹ Кроме переломов позвоночника (шейного, грудного и поясничного отдела), верхней и нижней челюсти, лица, запястья, пальцев рук и ног

* р-значение = 0,01.

Лечение препаратом Пролиа® значительно увеличивает МПК во всех анатомических областях (данные наблюдений через 3 года). МПК выросла на 8,8 % в поясничном отделе позвоночника, на 6,4 % во всем тазобедренном суставе и на 5,2 % в шейке бедра. Сходное влияние на минеральную плотность кости отмечено в поясничном отделе позвоночника независимо от возраста, расовой принадлежности, индекса массы тела (ИМТ), минеральной плотности кости и ремоделирования кости.

После прекращения применения Пролиа®, МПК возвращалась к исходным уровням в течение 12 месяцев.

В 115 образцах биопсии гребня подвздошной кости у 92 женщин с постменопаузальным остеопорозом (образцы получены через 24 и/или 36 месяцев; 53 образца в группе Пролиа®, 62 образца в группе плацебо) гистологические исследования подтвердили нормальную архитектуру и качество костной ткани без признаков дефектов, вызванных минерализацией, незрелости костной ткани или фиброза костного мозга.

По сравнению с плацебо, терапия препаратом Пролиа® приводила к почти полной инактивации ремоделирования костной ткани и заметно сокращала скорость роста костей. Однако, долговременные последствия подобного подавления ремоделирования костной ткани, все еще не известны.

Увеличение костной массы у мужчин с остеопорозом

Эффективность и безопасность применения препарата Пролиа® у мужчин была продемонстрирована в 1-летнем рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании у мужчин с потерей костной массы с исходным уровнем Т-критерия МПК между -2,0 и -3,5 в поясничной области позвоночного столба или шейки бедра. Также были вовлечены мужчины с Т-критерием МПК от -1,0 до -3,5 тех же областей и с наличием переломов в анамнезе. Всего было обследовано 242 мужчины в возрасте от 31 до 84 лет, которые были разделены на две группы – группа плацебо (121 пациент) или группа, принимавшая препарат Пролиа® (121 пациент), когда пациенты получали подкожную инъекцию каждые 6 месяцев в комбинации с ежедневным приемом препаратов кальция (минимум 1 г) и витамином D (минимум 800 МЕ).

Использование препарата Пролиа® значительно увеличивало МПК у пациентов через 1 год: на 4,8 % (+0,9 % для плацебо, +5,7 % для Пролиа®; (95 % ДИ: 4,0; 5,6); p < 0,0001) в поясничном отделе позвоночника, на 2,0 % (+0,3 % для плацебо, +2,4 % для Пролиа®) во всем тазобедренном суставе, и на 2,2 % (0,0 % для плацебо, +2,1 % для Пролиа®) в шейке бедра. Аналогичные эффекты на МПК наблюдались в поясничном отделе позвоночника независимо от возраста, расовой принадлежности, исходного значения МПК, концентраций тестостерона и скорости ремоделирования костной ткани.

Гистологические исследования подтвердили нормальную архитектуру кости с отсутствием дефектов минерализации костной ткани. Не отмечено патологических

изменений, включая фиброз, остеомалацию и нарушение архитектоники костной ткани.

По сравнению с плацебо, терапия денозумабом заметно сокращала скорость роста костей. Однако, долговременные последствия подобного подавления ремоделирования костной ткани, все еще не известны.

Клиническая эффективность при лечении потери костной массы, вызванной гормональной терапией

1. Лечение потери костной массы, у мужчин, получающих гормонодепривационную терапию при неметастатическом раке предстательной железы

Эффективность и безопасность препарата Пролиа® при лечении потери костной массы, ассоциированной со снижением концентрации андрогенов, были доказаны в 3-летнем, рандомизированном (1:1), двойном слепом, плацебо-контролируемом, международном исследовании. Мужчины в возрасте до 70 лет имели базовый Т-критерий МПК от -1,0 до -4,0 в поясничном отделе позвоночника, всем тазобедренном суставе и шейке бедра, либо имели в анамнезе переломы вследствие остеопороза. Средний базовый показатель Т-критерия МПК в поясничном отделе позвоночника составил -0,4. В исследовании участвовали 1486 пациентов в возрасте от 48 до 97 лет (средний возраст 76 лет). Мужчины были разбиты на две группы, в одной из которых пациенты получали подкожные инъекции плацебо (n = 734), а в другой – инъекции Пролиа® 60 мг (n = 734) каждые 6 месяцев (в общей сложности 6 доз). Все пациенты получали препараты кальция (минимум 1000 мг в сутки) и витамин D (минимум 400 МЕ).

Первичным критерием эффективности являлось процентное изменение базового значения Т-критерия МПК в поясничном отделе позвоночника, наблюдаемое через 24 месяца. К вторичным показателям эффективности относились количество новых вертебральных переломов, появившихся через 36 месяцев, диагностированных двумя независимыми рентгенологами. Через 2 года уровень Т-критерия МПК в поясничном отделе позвоночника был выше у пациентов, получавших Пролиа®, по сравнению с группой плацебо [-1,0 % для плацебо, +5,6 % для Пролиа®; разница между плацебо и Пролиа® 6,7 % (95 % ДИ: 6,2; 7,1); p < 0,0001].

Для приблизительно 62% пациентов, продолживших проходить обследования в течение 3 лет, разница в показателях Т-критерия МПК между плацебо и Пролиа® через 3 года составила 7,9 % (-1,2 % для плацебо, +6,8 % для Пролиа®) в поясничном отделе позвоночника, 5,7 % (-2,6 % для плацебо, +3,2 % для Пролиа®) во всем тазобедренном суставе, и 4,9 % (-1,8 % для плацебо, +3,0 % для Пролиа®) в шейке бедра. Аналогичные эффекты на МПК наблюдались в поясничном отделе позвоночника.

Пролиа® значительно снижает количество новых вертебральных переломов, появившихся в течение 3 лет (p = 0,0125).

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

Эффективность и безопасность препарата Пролиа® оценивалась в многоцентровом исследовании, включавшем 252 пациентки в возрасте 35-84 года с раком молочной железы и потерей костной массы, вызванной адъювантной терапией ингибитором ароматазы. Первичным критерием эффективности являлось процентное изменение базового значения МПК в поясничном отделе позвоночника, наблюдаемое через 12 месяцев. Через 1 год уровень Т-критерия МПК в поясничном отделе позвоночника был выше у пациентов, получавших Пролиа®, по сравнению с группой плацебо [-0,7 % для

плацебо, +4,8 % для Пролиа®; разница между плацебо и Пролиа® 5,5 % (95 % ДИ: 4,8; 6,3); $p < 0,0001$].

Для приблизительно 81% пациенток, продолживших проходить обследования в течение 2 лет, разница в показателях Т-критерия МПК между плацебо и Пролиа® через 2 года составила 7,6 % (-1,4 % для плацебо, +6,2 % для Пролиа®) в поясничном отделе позвоночника, 4,7 % (-1,0 % для плацебо, +3,8 % для Пролиа®) во всем тазобедренном суставе, и 3,6 % (-0,8 % для плацебо, +2,8 % для Пролиа®) в шейке бедра.

Показания к применению

- лечение постменопаузального остеопороза у женщин с повышенным риском переломов (наличие в анамнезе остеопоротических переломов или нескольких факторов риска переломов); у пациентов с неудачным опытом предыдущей терапии остеопороза или имеющих непереносимость к существующим препаратам для лечения остеопороза
- увеличение костной массы у мужчин с остеопорозом с повышенным риском переломов (наличие в анамнезе остеопоротических переломов или нескольких факторов риска переломов); у пациентов с неудачным опытом предыдущей терапии остеопороза или имеющих непереносимость к существующим препаратам для лечения остеопороза
- лечение потери костной массы у мужчин, получающих гормонодепривационную терапию при метастатическом раке предстательной железы
- лечение потери костной массы у женщин, получающих адъювантную терапию ингибиторами ароматазы при раке молочной железы.

Способ применения и дозы

Введение препарата Пролиа® должно осуществляться медицинским персоналом.

Доза

Рекомендуемая доза препарата Пролиа® – одна подкожная инъекция 60 мг через каждые 6 месяцев. Инъекция вводится в верхнюю часть руки, бедра или живота.

Подробную инструкцию по введению см. в приложении, вложенном в упаковку.

Правила введения препарата

Пациенты с аллергией на латекс не должны прикасаться к серому резиновому колпачку иглы предварительно заполненного шприца, который содержит натуральный каучук.

Не встряхивать!

Перед инъекцией препарат следует вынуть из холодильника и, во избежание дискомфорта в месте введения, согреть раствор до комнатной температуры, не вынимая его из упаковки (до 25 °С). Обычно эта процедура занимает от 15 до 30 минут. Не нагревать препарат каким-либо иным образом.

Медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца.

Для минимизации риска случайного укола иглой, предварительно заполненный шприц с препаратом Пролиа® снабжен устройством защиты, которое автоматически активируется для закрывания иглы после завершения инъекции.

Поставляемый в упаковке предварительно заполненный шприц Пролиа® может отличаться от изображенного на рисунке.

В течение курса лечения ежедневно рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция (1000 мг) и витамин D₃ (400 МЕ).

Если доза препарата пропущена, необходимо восполнить ее сразу же по мере возможности. Следующая инъекция должна быть сделана через 6 месяцев после получения последней дозы.

Применение у отдельных групп пациентов

Дети и подростки до 18 лет

Препарат Пролиа® не рекомендован к применению в педиатрии, так как эффективность и безопасность данного препарата не изучались в этой возрастной группе. Терапия препаратом Пролиа® может негативно влиять на рост костной массы у детей с открытыми зонами роста и замедлять процесс прорезывания зубов.

Пациенты пожилого возраста

Основываясь на имеющихся данных об эффективности и безопасности препарата в данной возрастной подгруппе, не требуется коррекции режима дозирования препарата. Однако нельзя исключить повышение чувствительности к денозумабу у некоторых пациентов пожилого возраста.

Почечная недостаточность

Для пациентов с почечной недостаточностью, не требуется коррекции режима дозирования препарата.

В клинических исследованиях у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или находящихся на диализе, установлен большой риск развития гипокальциемии. В отношении таких пациентов настоятельно рекомендуется проводить клинический контроль уровней кальция, фосфора и магния. Таким пациентам необходимо дополнительно принимать препараты кальция и витамина D₃.

Печеночная недостаточность

Эффективность и безопасность не изучались.

Побочные действия

К наиболее распространенным побочным реакциям, наблюдаемым у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, относятся боль в спине, боль в конечностях, костно-мышечная боль, гиперхолестеринемия и цистит.

К наиболее распространенным побочным реакциям, наблюдаемым у мужчин с остеопорозом, относятся боль в спине, артралгия и назофарингит.

Самыми распространенными ($\geq 10\%$ пациентов) побочными реакциями на препарат Пролиа® у пациентов с потерей костной массы в результате гормонодепривационной терапии при метастатическом раке предстательной железы или адьювантной терапии ингибиторами ароматазы при раке молочной железы, являются артралгия и боль в спине. В клинических исследованиях также сообщалось о болях в конечностях и костно-мышечной боли.

К наиболее распространенным нежелательным реакциям, приводящим к прекращению приема Пролиа® у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, относятся боль в спине и запор.

По данным клинических исследований

В связи с тем, что клинические исследования проводятся при различных условиях, частоту побочных реакций на препарат во время клинических исследований нельзя напрямую сравнивать с частотой реакций в исследованиях другого препарата, и она может не совпадать с частотой, наблюдаемой в клинической практике.

Постменопаузальный остеопороз

Безопасность применения препарата Пролиа® для лечения постменопаузального остеопороза оценивалась в ходе 3-летнего рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, международного исследования с участием 7808 женщин в возрасте от 60 до 91 года. 3876 женщин получали плацебо, и 3886 пациенток использовали препарат Пролиа® (подкожные инъекции 60 мг каждые 6 месяцев). Всем пациенткам назначались препараты кальция (минимум 1000 мг в сутки) и витамин D (минимум 400 МЕ в сутки).

Показатель общей смертности составил 2,3 % (n = 90) в группе плацебо и 1,8 % (n = 70) в группе Пролиа®. Показатель несмертельных серьезных нежелательных явлений составил 24,2 % в группе плацебо и 25,0 % в группе Пролиа®. Число пациентов, выбывших из исследования по причине нежелательных явлений, было равно 2,1 % и 2,4 % в группах плацебо и Пролиа®, соответственно. Ниже перечислены нежелательные реакции, наблюдавшиеся у ≥ 2 % пациенток с постменопаузальным остеопорозом более часто в группе Пролиа® по сравнению с группой плацебо.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- анемия: 3,3 % в группе Пролиа®, 2,8 % в группе плацебо

Нарушения со стороны сердца

- стенокардия: 2,6 % в группе Пролиа®, 2,2 % в группе плацебо

- фибрилляция предсердий: 2,0 % в группе Пролиа®, 2,0 % в группе плацебо

Нарушения со стороны органа слуха и равновесия

- вертиго: 5,0 % в группе Пролиа®, 4,8 % в группе плацебо

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- боль в верхней части живота: 3,3 % в группе Пролиа®, 2,9 % в группе плацебо

- метеоризм: 2,2 % в группе Пролиа®, 1,4 % в группе плацебо

- гастроэзофагеальный рефлюкс: 2,1 % в группе Пролиа®, 1,7 % в группе плацебо

Общие расстройства и реакции в месте введения

- периферический отек: 4,9 % в группе Пролиа®, 4,0 % в группе плацебо

- астения: 2,3 % в группе Пролиа®, 1,9 % в группе плацебо

Инфекционные и паразитарные заболевания

- цистит: 5,9 % в группе Пролиа®, 5,8 % в группе плацебо

- инфекции верхних дыхательных путей: 4,9 % в группе Пролиа®, 4,3 % в группе плацебо

- пневмония: 3,9 % в группе Пролиа®, 3,9 % в группе плацебо

- фарингит: 2,3 % в группе Пролиа®, 2,0 % в группе плацебо

- опоясывающий герпес (опоясывающий лишай): 2,0 % в группе Пролиа®, 1,9 % в группе плацебо

Нарушения со стороны обмена веществ и лабораторные изменения

- гипокальциемия: 1,7 % в группе Пролиа®, 0,4 % в группе плацебо

- гиперхолестеринемия: 7,2 % в группе Пролиа®, 6,1 % в группе плацебо

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

- боль в спине: 34,7 % в группе Пролиа®, 34,6 % в группе плацебо

- боль в конечностях: 11,7 % в группе Пролиа®, 11,1 % в группе плацебо

- костно-мышечная боль: 7,6 % в группе Пролиа®, 7,5 % в группе плацебо

- костная боль: 3,7 % в группе Пролиа®, 3,0 % в группе плацебо

- миалгия: 2,9 % в группе Пролиа®, 2,4 % в группе плацебо

- остеоартрит позвоночника: 2,1 % в группе Пролиа®, 1,7 % в группе плацебо

Нарушения со стороны нервной системы

- ишиалгия: 4,6 % в группе Пролиа®, 3,8 % в группе плацебо

Нарушения психики

- бессонница: 3,2 % в группе Пролиа[®], 3,1 % в группе плацебо

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- сыпь: 2,5 % в группе Пролиа[®], 2,0 % в группе плацебо

- зуд: 2,2 % в группе Пролиа[®], 2,1 % в группе плацебо

- реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу, отек лица, эритему и анафилактические реакции

Серьезные инфекции

Экспрессия лиганда рецептора-активатора ядерного фактора κ-B (RANKL) происходит в активированных лимфоцитах T и B, а также в лимфатических узлах. Поэтому ингибиторы RANKL, включая препарат Пролиа[®], могут повышать риск инфекций. В клиническом исследовании с участием 7808 женщин с постменопаузальным остеопорозом, число случаев инфекций составило:

- серьезные инфекции, которые могут привести к смерти: 0,2 % в группе Пролиа[®], 0,2 % в группе плацебо

- несмертельные серьезные инфекции: 4,0 % в группе Пролиа[®], 3,3 % в группе плацебо

- случаи госпитализации по причине серьезных инфекций желудка: 0,9 % в группе Пролиа[®], 0,7 % в группе плацебо; мочевыводящих путей: 0,7 % в группе Пролиа[®], 0,5 % в группе плацебо; и уха: 0,1 % в группе Пролиа[®], 0,0 % в группе плацебо

- эндокардит: у 3 пациенток в группе Пролиа[®], 0 пациентов в группе плацебо

- кожные инфекции, включая рожу и целлюлит, требующие госпитализации: 0,4 % в группе Пролиа[®], < 0,1 % в группе плацебо

- оппортунистические инфекции: одинакова в обеих группах

Дерматологические реакции

- дерматит, экзема, сыпь: 10,8 % в группе Пролиа[®], 8,2 % в группе плацебо (p<0,0001)

Большинство нежелательных реакций не было связано с местом инъекции.

Остеонекроз челюсти

- были зафиксированы случаи остеонекроза челюсти

Атипичные подвертельные и диафизарные переломы

- отмечались случаи атипичных переломов

Панкреатит

- панкреатит: 0,2 % в группе Пролиа[®], 0,1 % в группе плацебо. Период времени от приема препарата до возникновения был различным.

Вновь выявленные злокачественные новообразования

Общее число случаев появления новых злокачественных образований составило 4,3 % в группе плацебо и 4,8 % в группе Пролиа[®]. Сообщалось о злокачественных новообразованиях в молочной железе: 0,9 % в группе Пролиа[®], 0,7 % в группе плацебо; репродуктивной системе: 0,5 % в группе Пролиа[®], 0,2 % в группе плацебо; и желудочно-кишечном тракте: 0,9 % в группе Пролиа[®], 0,6 % в группе плацебо. Причинно-следственная связь с приемом препарата не была установлена.

Остеопороз у мужчин

Безопасность применения препарата Пролиа[®] для лечения мужчин с остеопорозом оценивалась в ходе 1-летнего рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования. В общей сложности 120 пациентов получали плацебо, и 120 пациентов получали Пролиа[®] (подкожные инъекции 60 мг каждые шесть месяцев). Всем пациентам назначались препараты кальция (минимум 1000 мг в сутки) и витамин D (минимум 800 МЕ в сутки).

Общая смертность составила 0,8 % (n = 1) в группе плацебо и 0,8 % (n = 1) в группе Пролиа®. Несмертельные серьезные нежелательные явления наблюдались у 7,5 % пациентов из группы плацебо и у 8,3 % пациентов из группы Пролиа®. Число пациентов, выбывших из исследования по причине нежелательных явлений, составило 0 % и 2,5 % в группах плацебо и Пролиа®, соответственно.

К нежелательным реакциям, наблюдавшимся у мужчин с остеопорозом, относились:

- боль в спине: 6,7 % в группе плацебо, 8,3 % в группе Пролиа®
- артралгия: 5,8 % в группе плацебо, 6,7 % в группе Пролиа®
- назофарингит: 5,8 % в группе плацебо, 6,7 % в группе Пролиа®
- эпидермальные и кожные нежелательные явления (дерматит, экзема, сыпь): 3,3 % в группе плацебо, 4,2 % в группе Пролиа®
- панкреатит: 0,8 % в группе плацебо, 0,8 % в группе Пролиа®
- злокачественные новообразования (рак предстательной железы, базально-клеточная карцинома): 0 % в группе плацебо, 3,3 % в группе Пролиа®.

Лечение потери костной массы, у мужчин, получающих гормонодепривационную терапию при неметастатическом раке предстательной железы

Безопасность применения препарата Пролиа® для лечения потери костной массы у мужчин с неметастатическим раком предстательной железы, получающих гормонодепривационную терапию, оценивалась в ходе 3-летнего рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, международного исследования с участием 1468 пациентов в возрасте от 48 до 97 лет. 725 пациентов получали плацебо, и 731 пациент использовал препарат Пролиа® (подкожные инъекции 60 мг каждые шесть месяцев). Всем пациентам назначались препараты кальция (минимум 1000 мг в сутки) и витамин D (минимум 400 МЕ в сутки).

Число серьезных нежелательных явлений составило 30,6 % в группе плацебо и 34,6 % в группе Пролиа®. Количество пациентов, выбывших из исследования по причине нежелательных явлений, составило 6,1 % и 7,0 % в группах плацебо и Пролиа®, соответственно.

Лечение потери костной массы, у женщин, получающих адъювантную терапию ингибиторами ароматазы при раке молочной железы.

Безопасность применения препарата Пролиа® для лечения потери костной массы у женщин с неметастатическим раком молочной железы, получающих терапию ингибиторами ароматазы, оценивалось в ходе 2-летнего рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, международного исследования с участием 252 женщин в возрасте от 35 до 84 лет. 120 женщин получали плацебо, и 129 пациенток получали Пролиа® (подкожные инъекции 60 мг каждые шесть месяцев). Всем пациенткам назначались препараты кальция (минимум 1000 мг в сутки) и витамин D (минимум 400 МЕ в сутки).

Число серьезных нежелательных явлений составило 9,2 % в группе плацебо и 14,7 % в группе Пролиа®. Количество пациентов, выбывших из исследования по причине нежелательных явлений, составило 4,2 % и 0,8 % в группах плацебо и Пролиа®, соответственно.

К побочным реакциям, наблюдавшимся у ≥ 10 % пациентов, получавших гормонодепривационную терапию по поводу рака предстательной железы, и пациенток, получавших терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, которые встречались более часто в группе Пролиа® по сравнению с группой плацебо, относились:

- артралгия: 13,0 % в группе плацебо и 14,3 % в группе Пролиа®

- боль в спине: 10,5 % в группе плацебо и 11,5 % в группе Пролиа®
- боли в конечностях: 7,7 % в группе плацебо и 9,9 % в группе Пролиа®
- костно-мышечные боли: 3,8 % в группе плацебо и 6,0 % в группе Пролиа®
- катаракта: 1,2 % в группе плацебо и 4,7 % в группе Пролиа®
- гипокальциемия: 0 % в группе плацебо и 2,4 % в группе Пролиа®

Опыт пострегистрационного применения

Так как пострегистрационные сообщения о побочных реакциях поступают от населения в добровольном порядке, не всегда представляется возможным достоверно оценить частоту этих реакций и установить причинно-следственную связь с приемом препарата.

За время пострегистрационного применения препарата Пролиа® сообщалось о следующих нежелательных реакциях:

- Реакции повышенной чувствительности, связанные с использованием препарата: анафилаксия, сыпь, крапивница, отек лица, эритема.
- гипокальциемия (тяжелая симптоматическая гипокальциемия).

Противопоказания

- повышенная чувствительность к денозумабу или любому из компонентов препарата
- гипокальциемия
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- наследственная непереносимость фруктозы
- беременность и период лактации

Лекарственные взаимодействия

В специальном исследовании 17 женщинам с постменопаузальным остеопорозом назначался мидазолам внутрь в дозе 2 мг через 2 недели после инъекции препарата Пролиа® (60 мг/кг подкожно), что соответствовало времени максимальных фармакодинамических эффектов денозумаба. Денозумаб не оказал какого-либо влияния на фармакокинетику мидазолама, который метаболизируется цитохромом P450 3A4 (CYP3A4). Данный факт подтверждает, что денозумаб не оказывает влияния на фармакокинетические показатели препаратов, метаболизирующихся системой CYP3A4.

Данные по совместному применению препарата Пролиа® и гормональной заместительной терапии (эстрогены) отсутствуют, тем не менее, предполагаемое взаимодействие незначительно.

Предварительная терапия женщин алендронатом не влияет на фармакокинетику и фармакодинамику денозумаба.

Особые указания

Препарат Пролиа® содержит то же активное вещество (денозумаб), что и препарат ИКСГЕВА, поэтому, пациенты получающие терапию препаратом Пролиа®, не должны применять препарат ИКСГЕВА.

Гиперчувствительность

Использование препарата Пролиа® было связано с развитием серьезных реакций повышенной чувствительности, включая анафилаксию. Симптомы включают в себя пониженное артериальное давление, одышку, чувство стеснения в горле, отек лица и верхних дыхательных путей, зуд и крапивницу. В случае появления анафилактических

или других клинически значимых аллергических реакций необходимо начать симптоматическую терапию и прекратить прием препарата Пролиа®.

Гипокальциемия и минеральный обмен веществ

Использование препарата Пролиа® может вызвать обострение гипокальциемии. Рекомендуется адекватный прием препаратов кальция и витамина D всеми пациентами во время применения препарата Пролиа®. Предшествующая гипокальциемия должна быть устранена перед началом терапии препаратом Пролиа®.

Для пациентов с предрасположенностью к гипокальциемии и нарушением минерального обмена веществ (наличие в анамнезе гипопаратиреоза, операций на щитовидной и паращитовидной железе, синдромов мальабсорбции, резекции тонкой кишки, тяжелой почечной недостаточности [клиренс креатинина < 30 мл/мин], диализ), настоятельно рекомендуется осуществлять контроль уровней кальция и минералов (фосфора и магния) в течение всего периода лечения, и особенно в первые несколько недель от начала применения препарата Пролиа®.

Гипокальциемия, возникающая после приема препарата Пролиа®, представляет собой значительный риск для пациентов с тяжелой почечной недостаточностью [клиренс креатинина < 30 мл/мин], а также людей, получающих диализ. Пациенты с тяжелой почечной недостаточностью, в том числе получающие диализ, должны быть проинформированы о симптомах гипокальциемии и важности поддержания адекватных уровней кальция с помощью препаратов кальция и витамина D.

Серьезные инфекции

Экспрессия лиганда рецептора-активатора ядерного фактора к-В (RANKL) происходит в активированных лимфоцитах T и B, а также в лимфатических узлах. Поэтому ингибиторы RANKL, включая препарат Пролиа®, могут повышать риск развития серьезных инфекций, требующих госпитализации:

- кожные инфекции
- инфекции брюшной полости
- инфекции мочевыводящих путей
- инфекции уха
- эндокардит.

Пациентам следует рекомендовать немедленно обращаться за медицинской помощью в случае появления признаков и симптомов серьезных инфекций, включая целлюлит.

Пациенты, принимающие иммунодепрессанты вместе с препаратом Пролиа®, а также люди с пониженным иммунитетом находятся в группе повышенного риска развития серьезных инфекций. Перед началом использования препарата Пролиа® такими пациентами необходимо провести оценку профиля «польза-риск». При появлении у пациентов серьезных инфекций врачи должны оценить обоснованность дальнейшего использования Пролиа®.

Кожные инфекции

У пациентов, получающих препарат Пролиа®, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно целлюлит), в отдельных случаях требующие госпитализации. Частота возникновения кожных инфекций сравнима в группах денозумаба и плацебо (0,4 % и 0,1 % соответственно).

В случае развития симптомов и признаков целлюлита, пациент должен сообщить об этом врачу.

В клиническом исследовании отмечались случаи эпидермальных и кожных нежелательных явлений, включая дерматит, экзему и сыпь. Большинство таких реакций не было связано с местом инъекции.

В случае появления тяжелых симптомов следует рассмотреть возможность прерывания терапии препаратом Пролиа®.

Остеонекроз челюсти

У пациентов, принимавших Пролиа®, отмечались редкие случаи развития остеонекроза челюсти.

Остеонекроз челюсти, который может появляться спонтанно, как правило, связан с удалением зубов и/или задержкой лечения местной инфекции.

Перед началом терапии препаратом Пролиа® врач должен провести стандартное обследование ротовой полости. Рекомендуется проводить осмотр и профилактическую санацию полости рта и зубов перед началом терапии препаратом Пролиа® у пациентов, имеющих факторы риска развития остеонекроза челюсти: инвазивные стоматологические процедуры (удаление зубов, зубные имплантаты, хирургия ротовой полости); онкологические пациенты; пациенты, получающие совместную терапию другими препаратами (химиотерапия, кортикостероиды); пациенты с несанированной ротовой полостью и сопутствующими заболеваниями (периодонтальные и/или другие предшествующие болезни зубов, анемия, коагулопатия, инфекции, плохо подогнанные зубные протезы). Риск развития остеонекроза челюсти может повышаться при более длительном применении препарата Пролиа®. В течение курса лечения препаратом Пролиа® пациенты должны проводить надлежащую гигиену и санацию полости рта.

В случае необходимости проведения инвазивной стоматологической процедуры, план лечения каждого конкретного пациента определяется на основании клинической оценки лечащего врача и/или стоматолога с применением индивидуальной оценки пользы и рисков для пациента.

Пациенты с подозрением на остеонекроз челюсти или развитием данного заболевания в процессе использования препарата Пролиа® должны пройти обследование у стоматолога или челюстно-лицевого хирурга. Обширное стоматологическое вмешательство в этом случае может привести к обострению заболевания. По результатам оценки пользы и риска врач должен принять решение о возможном прекращении использования Пролиа®.

Аллергия на латекс

Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового колпачка иглы (производное латекса).

Атипичные переломы бедра

У пациентов, принимающих препарат Пролиа®, наблюдались атипичные переломы бедренной кости. Эти переломы могут возникать в любом месте тела бедренной кости, начиная от малого вертела до надмышцелковой области и имеют поперечную или поперечно-косую ориентацию без признаков раздробления. Причинно-следственная связь между препаратом и переломами установлена не была, так как такие переломы также возникают у пациентов с остеопорозом, которые не получали антирезорбтивные препараты.

Атипичные переломы бедра в большинстве случаев не связаны с травмами (или связаны с минимальными травмами) поврежденной области. Они могут быть двусторонними, и многие пациенты сообщают о продромальной боли в пораженной области, как правило, тупой, ноющей боли в бедре, возникающей за несколько недель или месяцев до появления перелома. В ряде отчетов сообщается о том, что пациенты также получали глюкокортикоиды (например, преднизолон) на момент появления перелома.

Во время терапии препаратом Пролиа[®], пациентам следует рекомендовать сообщать о новых или необычных болевых ощущениях в бедрах, тазобедренном суставе или паху. Пациенты с болями в тазобедренном суставе или паху должны пройти обследование на возможное наличие атипичных переломов и неполных переломов бедра. Пациенты с атипичными переломами бедра также должны обследоваться на предмет наличия признаков и симптомов в контралатеральной конечности. Следует рассмотреть возможность прерывания терапии препаратом Пролиа[®] на основании индивидуальной оценки соотношения «польза-риск».

Подавление ремоделирования костной ткани

В клинических исследованиях с участием женщин с постменопаузальным остеопорозом, терапия препаратом Пролиа[®] приводила к значительному подавлению ремоделирования костной ткани, подтверждаемому маркерами обновления костной ткани и гистоморфометрией костной ткани. Значимость этих наблюдений и эффект продолжительной терапии препаратом Пролиа[®] не известны. Долгосрочные последствия подавления ремоделирования костной ткани различной степени тяжести, наблюдаемого при использовании препарата, могут способствовать развитию нежелательных реакций, включая остеонекроз челюсти, атипичные переломы и замедление излечения перелома. Пациенты должны контролироваться на предмет развития подобных последствий.

Пациенты с непереносимостью фруктозы не должны принимать препарат Пролиа[®]. Препарат Пролиа[®] содержит 23 мг натрия, таким образом, данный продукт может считаться «не содержащим соли».

Фертильность

Нет данных.

Беременность и период лактации

Нет каких-либо данных по применению препарата Пролиа[®] во время беременности. Пролиа[®] противопоказана для применения у беременных женщин.

В случае, если беременность наступила во время лечения препаратом Пролиа[®], пациентка должна быть осведомлена о потенциальном риске для плода, терапию необходимо прекратить, а пациентка должна проинформировать лечащего врача о факте наступления беременности.

Неизвестно, проникает ли денозумаб в грудное молоко. В связи с возможными побочными реакциями на препарат, либо препарат Пролиа[®], либо грудное вскармливание должно быть отменено.

Использование мужчинами

Использование препарата Пролиа[®] может наносить вред плоду.

Уровень содержания денозумаба в семенной жидкости неизвестен. В случае незащищенного полового контакта мужчины, принимающего денозумаб, с беременной женщиной существует возможность воздействия препарата на плод. Риск вреда для плода является незначительным. Мужчины, получающие препарат Пролиа[®] и имеющие беременных партнерш, должны быть осведомлены о данном риске.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Негативного влияния на способность к управлению автомобилем и механизмами не обнаружено.

Передозировка

В клинических исследованиях вводили дозы денозумаба до 180 мг каждые 4 недели (кумулятивная доза до 1080 мг в 6 месяцев) — не отмечено случаев передозировки препарата.

Форма выпуска и упаковка

Раствор для подкожного введения, 60 мг/мл.

По 1 мл препарата в одноразовом предварительно заполненном шприце (ПЗШ) объемом 1 мл из стекла типа I 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 на государственном и русском языках.

ПЗШ может быть дополнительно помещен в контурную ячейковую упаковку с термоэтикеткой. Каждую ячейковую упаковку помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках.

Условия хранения

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С. Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

После изъятия из холодильника препарат может храниться при комнатной температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке не более 30 дней.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения

3 года

Не использовать после истечения срока годности

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель

Амджен Мэньюфэкчуринг Лимитед,
Стэйт Роуд 31, Километр 24.6, Янкос 00777- 4060, Пуэрто-Рико

Упаковщик

Амджен Европа Б.В.,
Минервум 7061, Бреда, 4817 ZK, Нидерланды

Владелец регистрационного удостоверения

Амджен Европа Б.В.,
Минервум 7061, Бреда, 4817 ZK, Нидерланды

Пролиа является зарегистрированной торговой маркой Amgen Inc.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции (товара), и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

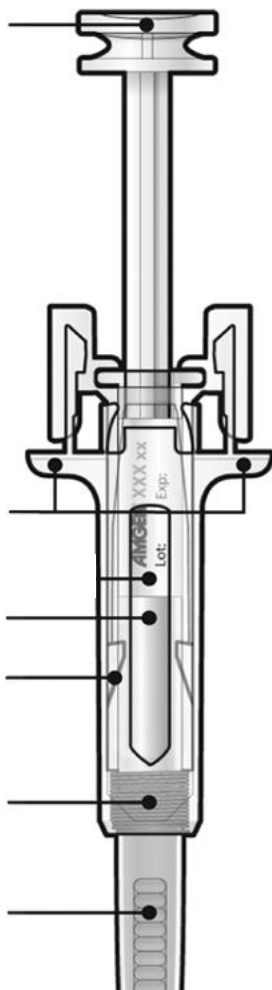
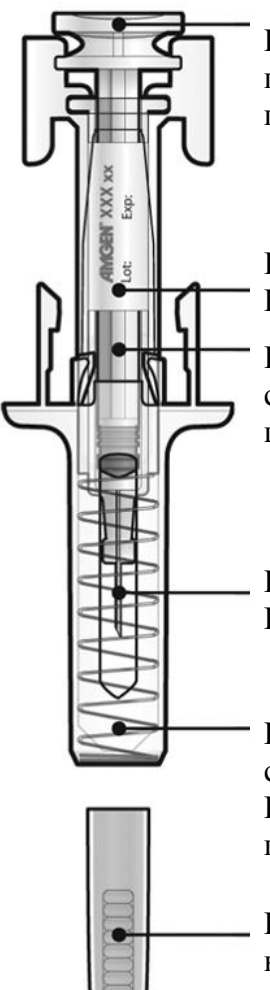
Алматинская область, Талгарский район, с. Бесагаш, П/К Луч Востока

Номер телефона: +7 727 389 95 45, +7 702 910 59 50

Номер факса: +7 727 389 95 45

Адрес электронной почты: safety@euroservice-east.kz

Қосымша / Приложение

<p>Кездейсоқ кіргізіп алудан қорғайтын автоматты құрылғысы бар алдын ала толтырылған еккішпен (АТЕ) инъекция жасау туралы ақпарат</p>	<p>Информация по проведению инъекции предварительно заполненным шприцем (ПЗШ) с автоматическим устройством защиты от случайного укола</p>
<p><i>Пайдалануға дейін / До использования</i></p>	<p><i>Пайдаланудан кейін / После использования</i></p>
 <p>Поршень (плунжер)</p> <p>Саусақтарға арналған қармағыштар / Захваты для пальцев</p> <p>Еккіш сыйымдылығы / Емкость шприца Автоматты қорғағыш құрылғы / Автоматическое устройство защиты</p> <p>Сақтандырғыш серіппе / Предохранительная пружина</p> <p>Иненің сұр қалпақшасы / Серый колпачок иглы</p>	 <p>Қолданудан кейінгі поршень / Поршень после применения</p> <p>Еккіш жапсырмасы / Наклейка шприца</p> <p>Енгізуден кейінгі еккіш сыйымдылығы / Емкость шприца после введения</p> <p>Қолданудан кейінгі ине / Игла после применения</p> <p>Қолданудан кейінгі сақтандырғыш серіппесі / Предохранительная пружина после применения</p> <p>Иненің шешілген сұр қалпақшасы / Снятый серый колпачок иглы</p>

Маңызды!	Важно!
<p>Пролиа® препаратын қолданар алдында төменде берілген маңызды ақпаратпен танысып шығу керек!</p>	<p>Перед применением препарата Пролиа® следует ознакомиться с нижеприведенной важной информацией!</p>
<p>✗ Қолдан қатты беткейге түсіп кеткен АТЕ қолдануға болмайды. Жаңа АТЕ пайдаланыңыз.</p> <p>✗ Инъекция алдында АТЕ бөлшектеуге немесе сақтандырғышты іске қосуға әрекеттенбеңіз.</p> <p>✗ Егер иненің қалпақшасы алынып қалса немесе сақтандырғышы іске қосылып қойса, АТЕ пайдаланбаңыз.</p>	<p>✗ НЕ следует применять ПЗШ, выпавший из рук на твердую поверхность. Используйте новый ПЗШ.</p> <p>✗ НЕ пытайтесь разбирать ПЗШ или активировать предохранитель перед инъекцией.</p> <p>✗ НЕ используйте ПЗШ, если колпачок был удален, или предохранитель иглы был активирован.</p>
<p><i>Алдын ала толтырылған еккішті қалай пайдаланады?</i></p>	<p><i>Как использовать предварительно заполненный шприц?</i></p>

Инъекцияға мыналар қажет: Пролиа® препаратымен жаңа АТЕ, спиртке шылған мақта тампондар.

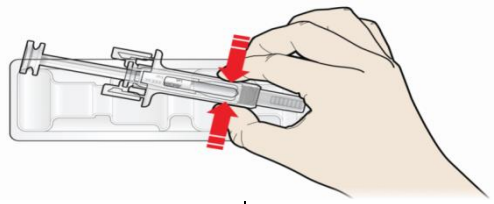
1. Еккішті тоңазытқыштан алып шығу керек.
2. Инъекция өте жайлы болу үшін АТЕ бөлме температурасында қалдырылу керек. АТЕ қандай да бір өзге тәсілмен (мысалы, микротолқынды пеште немесе ыстық суда) **қыздырмаңыз**. Еккішті тіке түсетін күн сәулесі астында **қалдырмаңыз**.
3. АТЕ **сілкіменіз**.
4. Сіз инъекцияға дайын болғанша, АТЕ қалпақшасын алып **тастамаңыз**.
5. АТЕ жарамдылық мерзімін тексеріңіз. Жарамдылық мерзімі қаптамасында көрсетілген. Сақтау мерзімі көрсетілген айдың соңғы күнінен соң АТЕ **пайдаланбаңыз**.
6. Жайлы, жақсы жарықтандырылған жер мен таза беткей таңдап алыңыз.
7. Қолыңызды мұқият жуыңыз.
8. Пішінді қаптамасынан термозаттаңбасын алып тастаңыз. Суретте көрсетілгендей, пішінді қаптамасынан АТЕ суырып алу үшін АТЕ-ні қорғағыш құрылғысынан ұстап шығарыңыз:

Для инъекции потребуется: новый ПЗШ препарата Пролиа®, смоченные спиртом ватные тампоны.

1. Следует достать шприц из холодильника.
2. Следует оставить ПЗШ при комнатной температуре для более комфортной инъекции. **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** удаляйте колпачок ПЗШ до тех пор, пока Вы не готовы к инъекции.
5. Проверьте срок годности ПЗШ. Срок годности указан на упаковке. **НЕ** используйте ПЗШ после последнего дня указанного месяца хранения.
6. Выберите комфортное, хорошо освещенное место и чистую поверхность.
7. Тщательно вымойте руки.
8. Удалите термоэтикетку с контурной упаковки. Возьмите ПЗШ за защитное устройство для выемки ПЗШ из контурной упаковки как показано на рисунке:

Поршеньге тименіз
Қорғағыш сұр қалпақшасына **тиіспеніз**

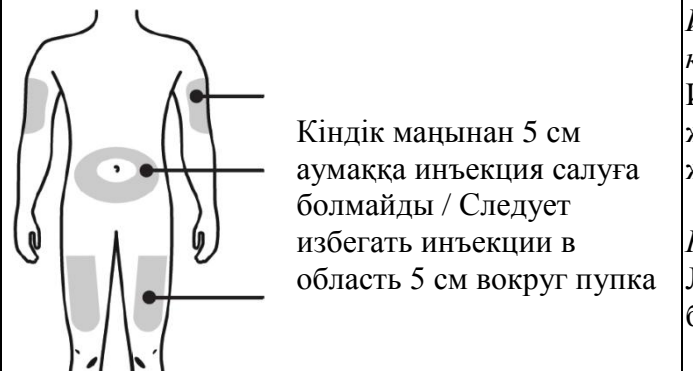
НЕ касайтесь поршня
НЕ беритесь за защитный серый колпачок



Осында көрсетілгендей ұстаңыз / Возьмитесь, как показано здесь

9. Пролиа® препаратының сыртқы түрін тексеріңіз.
Ерітінді мөлдір, түссіз немесе ашық-сары болуы тиіс.
АТЕ пайдалануға **болмайды**, егер:
- ерітінді лайланса, өзгеше боялса немесе бөгде бөлшектері болса
- АТЕ бүлінсе немесе онда сызат болса

9. Проверьте внешний вид препарата Пролиа®. Раствор должен быть прозрачным, бесцветным или светло-желтым.
НЕ следует использовать ПЗШ, если:
- раствор помутнел, окрашен иначе или содержит инородные частицы
- ПЗШ поврежден или на нем видна трещина



Инъекция салатын жерді қалай дұрыс таңдау керек?
Инъекцияны бәрінен бұрын санның, іштің жоғарғы тұсына немесе қолдың жоғарғы жағына салған дұрыс.

Как правильно выбрать место для инъекции?
Лучше всего делать инъекции в верхнюю часть бедер, живота или верхнюю часть руки

! Егер Сіз инъекция жасамақ болған аумақ қызарып, ісіп немесе қатайып кетсе, инъекцияға

! Если область, куда Вы собрались делать инъекцию, покраснела, отекала или затвердела,

<p>басқа жерді таңдаған дұрыс. Терінің тыртықтанған және керілген аумағына инъекция салмаңыз.</p>	<p>следует выбрать другое место инъекции. Не производите инъекцию в область шрамов и растяжек на коже.</p>
<p><i>Инъекция қалай жасалады?</i> 1. Инъекция орнын спиртке шыланған тампонмен зарарсыздандырыңыз. Терінің кебуін күте тұрыңыз. Инъекцияға дейін ол жерге тиіспеңіз.</p>	<p><i>Как производить инъекцию?</i> 1. Продезинфицируйте место инъекции с помощью смоченного в спирте тампона. Подождите, пока кожа высохнет. Не прикасайтесь к месту до инъекции.</p>
<p>2. Инені майыстырып алмас үшін, е көрсетілгендей, инеден қалпақшасын бұрамастан мұқият шешіңіз. Инеге және поршеньді басаңыз.</p>	<p>не изгиба иглы, аккуратно снимите колпачок с иглы без скручивания, как показано на рисунке. НЕ дотрагивайтесь до поршня и не сжимайте на поршень.</p>
<p>3. Теріні бас бармақ пен сұқ саусақ жиырып (қыспай) ұстаңыз. Инъекция тері қатпарын жіберіп алмаңыз.</p>	<p>(не сдавливая) между пальцами. Во время инъекции избегайте кожную складку.</p>
<p>4. Инені енгізіңіз. Препаратты бұл немесе қан тамырларына енгізбеңіз.</p>	<p>Не вводите препарат в мышцы и кровеносные сосуды.</p>
<p>5. Поршеньді, бір мезгілде ұстап тұрып, баяу басыңыз. Поршень сырттылы естілгенше тұрақтанып баяу басып тұрады. Поршеньді екіш босап қалғанша ба жалғастырыңыз.</p>	<p>Надавливайте на поршень, одновременно избегая кожную складку. Надавливать на поршень нужно медленно и с постоянным давлением. Давление на поршень даже после окончания инъекции не опустеет.</p>
<p>! Доза түгел жеткізілу үшін поршеньді басып тұруды жалғастырыңыз.</p>	<p>Не снимайте давление на поршень до окончания инъекции. Оставьте оставку всей дозы.</p>
<p>6. Поршеньді босатыңыз, инені шығарып алып, тері қатпарын жіберіп алмаңыз.</p>	<p>После инъекции снимите поршень, удалите иглу из кожи и избегайте кожную складку.</p>
<p>Поршень босаған соң қорғағыш құрылғы инені жабады. ✗ Пайдаланылған екішке сұр қалпақшасын қайта кигізбеңіз.</p>	<p>После освобождения поршня защитное устройство покрывает иглу. ✗ НЕ надевайте обратно серый колпачок на использованный шприц.</p>
<p>7. Егер сақтандырғыш іске қосылмаса, Сіздің инъекцияны толық жасамаған болуыңыз мүмкін. Егер Сіз дозаны толық алмадым деп есептесеңіз, Өз емдеуші дәрігеріңізге қоңырау шалыңыз. 8. Егер инъекция егілген жерден қан ақса, оны тампонмен немесе матамен мұқият сүртіңіз. Инъекция орнын уқаламаңыз. Қажет болса, инъекция жасалған жерге бұласыр жапсыруға болады. 9. Бір инъекция үшін тек бір АТЕ пайдаланыңыз. Екіште қалған препаратты пайдаланбаңыз.</p>	<p>7. Если предохранитель не активировался, возможно, что Вы не выполнили инъекцию полностью. Позвоните Вашему лечащему врачу, если Вы считаете, что Вы не получили полную дозу. 8. Если выступит кровь в месте инъекционного прокола, аккуратно сотрите ее ватным тампоном или тканью. Не растирайте место инъекции. При необходимости можно заклеить место инъекции пластырем. 9. Используйте один ПЗШ только для одной инъекции. НЕ используйте оставшийся в шприце препарат.</p>



Пайдаланылған еккіш жергілікті талаптарға сай жойылуы тиіс. Бұл шаралар қоршаған ортаны қорғауға көмектеседі. Пайдаланылған еккішті балалардың қолы жетпейтін жерде сақтаңыз.

✘ Пайдаланылған еккіш қайта өңдеуге **жатпайды**. Оны тұрмыс қалдықтарымен бірге **тастамаңыз**.

Использованный шприц должен быть утилизирован в соответствии с местными требованиями. Эти меры помогут защите окружающей среды. Храните использованный шприц в недоступном для детей месте.

✘ Использованный шприц **НЕ** подлежит переработке. **НЕ** выбрасывайте его вместе с бытовыми отходами.