

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

### РЕПАТА

**Регистрационный номер:** ЛП-003574

**Торговое название:** РЕПАТА

**Международное непатентованное название:** эволокумаб

**Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения.

### СОСТАВ

Каждый предварительно заполненный шприц (ПЗШ) или предварительно заполненная шприц-ручка (ПЗШР) содержит:

*Активное вещество:* 140 мг эволокумаба в 1,0 мл раствора.

*Вспомогательные вещества:* пролин - 25 мг, уксусная кислота ледяная – 1,2 мг, Полисорбат 80 – 0,1 мг, натрия гидроксид – в количестве, необходимом для доведения рН до 5,0, вода для инъекций в количестве, необходимом для доведения объема до 1 мл.

### ОПИСАНИЕ

Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость от бесцветного до желтоватого цвета; свободная от механических включений.

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Другие препараты, влияющие на липидный обмен. Моноклональные антитела

**Код АТХ:** С10АХ13

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### *Фармакодинамика*

#### *Механизм действия*

Эволокумаб является полностью человеческим моноклональным иммуноглобулином G2 (IgG2), ингибирующим пропротеин конвертазу субтилизин/кексин типа 9 (PCSK9). Эволокумаб селективно и с высокой степенью аффинности связывается с PCSK9 и

ингибирует связывание циркулирующей PCSK9 с рецептором липопротеинов низкой плотности (Р-ЛПНП) на поверхности клеток печени, таким образом предотвращая PCSK9-опосредованный распад Р-ЛПНП. Как результат, повышение экспрессии Р-ЛПНП в печени приводит к снижению сывороточной концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

### ***Фармакодинамические свойства***

Было показано, что у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией эволокумаб снижает концентрации несвязанной PCSK9, ХС-ЛПНП, общего холестерина (ОХ), аполипопротеина В (АпоВ), холестерина липопротеинов невысокой плотности (ХС не-ЛПВП), холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС-ЛПОНП), триглицеридов и липопротеина(а) (Лп[а]), повышает концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП) и аполипопротеина А1 (АпоА1), улучшая соотношение ОХ/Хс-ЛПВП, АпоВ/аполипопротеин А1 (АпоА1).

Однократное подкожное введение 140 или 420 мг эволокумаба приводит к максимальной супрессии циркулирующей несвязанной PCSK9 через 4 часа, что сопровождается снижением ХС-ЛПНП, достигающего среднего надир к 14 и 21 дню, соответственно. Изменения концентрации несвязанной PCSK9 и сывороточных липопротеинов обратимы после отмены эволокумаба. Не отмечено компенсаторного увеличения продукции PCSK9 и ХС-ЛПНП во время лечения, равно как и после выведения эволокумаба не отмечено повышения концентраций несвязанной PCSK9 или ХС-ЛПНП (нет «синдрома рикошета»). При режиме дозирования 140 мг эволокумаба каждые две недели или 420 мг эволокумаба раз в месяц максимальное снижение ХС-ЛПНП достигало от -72% до -57% от начальных значений по сравнению с плацебо. Режимы дозирования эквивалентны в отношении среднего снижения ХС-ЛПНП (среднее на неделях 10 и 12).

Аналогичное снижение ХС-ЛПНП наблюдалось как при применении эволокумаба в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с другими гиполипидемическими препаратами. Эффект в отношении снижения ХС-ЛПНП стабилен, максимальная продолжительность терапии в настоящий момент составляет 112 недель.

Внешние и внутренние факторы, такие как демографические характеристики, одновременно применяемая терапия, вариабельность лабораторных показателей и статус заболевания не влияют на ответ на терапию эволокумабом (см. раздел «Режим дозирования»).

### ***Иммуногенность***

Как и в случае любых других терапевтических протеинов, существует потенциальный риск развития иммуногенности. Иммуногенность определяли с помощью иммунохемилюминисцентного связывания с целью обнаружения антител к эволокумабу. В случае выявления у пациентов при иммунологическом скрининге антител к эволокумабу дополнительно проводили биологический анализ для оценки того, являются ли эти антитела нейтрализующими.

В клинических исследованиях у 0.1% пациентов (7 из 4846 пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и ни у одного из 80 пациентов с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией [ГоСГХС]), получивших как минимум 1 дозу эволокумаба, обнаружены связывающие антитела (у 4 пациентов – транзиторные антитела). Для этих пациентов проводили дополнительный анализ на нейтрализующие антитела. Нейтрализующих антител не обнаружено ни у одного из пациентов.

Обнаруженные связывающие антитела не приводили к изменению фармакокинетических параметров препарата, не влияли на терапевтический ответ или безопасность препарата.

#### ***Клиническая эффективность и безопасность***

Результаты клинических исследований эволокумаба доказывают, что ингибирование активности PCSK9 эволокумабом обеспечивает снижение концентрации ХС-ЛПНП в сыворотке и улучшение других показателей липидного обмена. Данные результаты демонстрируют стабильную эффективность эволокумаба в отношении улучшения показателей липидного обмена у пациентов с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемией и ГоСГХС во всех популяциях и с любым дизайном исследований.

Режимы дозирования 140 мг эволокумаба раз в две недели (Q2W) и 420 мг (QM) эволокумаба раз в месяц являются клинически эквивалентными у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией в отношении снижения ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ, ХС не-ЛПВП, ХС-ЛПОНП, триглицеридов и Лп(а); повышения концентрации ХС-ЛПВП и АпоА1 и улучшения соотношения общий холестерин/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1.

В результате терапии эволокумабом было достигнуто снижение концентрации ХС-ЛПНП приблизительно на 55-75%, которое сохранялось на протяжении всего периода проведения долгосрочной терапии. Максимальный ответ достигался, как правило, через 1-2 недели после введения 140 мг раз Q2W и 420 мг QM, соответственно. У 80-85% пациентов, получавших эволокумаб в любой дозировке, наблюдалось снижение концентрации ХС-ЛПНП на более чем 50% в среднем к 10 - 12 неделям применения. Эволокумаб превосходил эзетимиб в отношении снижения концентрации ХС-ЛПНП,

общего холестерина, АпоВ, ХС не-ЛПВП, общий холестерин/ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1 и Лп(а).

Применение эволокумаба 140 мг Q2W и 420 мг QM было эффективным во всех подгруппах, относящихся к плацебо и эзетимибу, при этом каких-либо значимых различий между подгруппами, определенными такими характеристиками пациентов как возраст, расовая принадлежность, пол, регион происхождения, индекс массы тела (ИМТ), степень риска по Национальной образовательной программе по холестерину (NCEP), доза и интенсивность статинов, статус курения, исходный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), ранняя ИБС в семейном анамнезе, переносимость или непереносимость глюкозы (т.е. сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром или ни то, ни другое), артериальная гипертензия, исходная несвязанная PCSK9, исходная концентрация ХС-ЛПНП и исходная концентрация триглицеридов, не наблюдалось.

Результаты общего анализа эффективности в исследованиях ГоСГХС свидетельствуют о том, что эволокумаб эффективно снижал концентрации ХС-ЛПНП, общего холестерина, АпоВ и ХС-неЛПВП у пациентов с ГоСГХС.

При долгосрочном лечении эволокумабом в дозах 420 мг QM и 420 мг Q2W наблюдался продолжительный терапевтический эффект, что подтверждается снижением концентрации ХС-ЛПНП приблизительно на 20% - 30% у пациентов с ГоСГХС, не получавших лечения аферезом, и приблизительно у 15% - 25% пациентов с ГоСГХС, получавших аферез. В целом, каких-либо различий в отношении безопасности или эффективности эволокумаба между группами в возрасте 12 лет и старше и взрослых пациентов с ГоСГХС не наблюдалось.

Соотношение пациентов с нежелательными явлениями было в целом сбалансированным между группами в течение всех 3 периодов сбора комплексного массива данных по безопасности, а также между подгруппами и схемами лечения. Не отмечалось каких-либо связанных с безопасностью проблем в отношении нежелательных явлений, сообщавшихся для других видов гиполипидемической терапии (т.е. эпизодов сахарного диабета, а также осложнений со стороны печени и мышечной ткани), а также явлений, которые теоретически могут быть сопряжены с ингибированием PCSK9/повышением экспрессии рецепторов ЛПНП (т.е. эпизоды развития гепатита С). Каких-либо признаков, свидетельствующих о риске развития нейрокогнитивных осложнений при применении эволокумаба, не наблюдалось. Нейрокогнитивные осложнения в исследованиях с контролем плацебо или активными контролями были сходными.

Виды и количество нежелательных явлений во всех исследованиях были сопоставимыми, как при применении эволокумаба в качестве монотерапии, так и в составе

комбинированной терапии (со статинами в сочетании с эзетимибом или без него) или у пациентов с непереносимостью статинов.

Не было выявлено новых сигналов, касающихся безопасности препарата, при сравнительном изучении данных о нежелательных явлениях, развившихся в ходе исследований пациентов с ГоСГХС и данных о нежелательных явлениях, развившихся в исследованиях первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и смешанной дислипидемии.

### ***Фармакокинетика***

Фармакокинетика эволокумаба после подкожного введения демонстрирует нелинейный характер.

#### *Всасывание*

Медианная максимальная сывороточная концентрация достигалась в течение 3 – 4 дней с расчетной абсолютной биодоступностью 72% после однократной подкожной инъекции эволокумаба 140 мг или 420 мг здоровым добровольцам. Среднее значение максимальной концентрации ( $C_{max}$  mean (SD)) составило 18.6 (7.3) мкг/мл после введения дозы 140 мг. Конечная площадь под кривой «концентрация-время» ( $AUC_{last}$ ) составила 188 (98.6) сутки•мкг/мл. Аналогичные значения  $C_{max}$  и  $AUC_{last}$  составили 59.0 (17.2) мкг/мл и 924 (346) сутки•мкг/мл, соответственно, после введения дозы 420 мг.

#### *Распределение*

Средний расчетный объем распределения в равновесном состоянии составил 3.3 (0.5) л после введения однократной дозы 420 мг эволокумаба внутривенно, что предполагает ограниченное распределение эволокумаба в ткани.

#### *Метаболизм*

Расчитанное среднее системного клиренса составило 12 (2) мл/ч после внутривенного введения однократно 420 мг эволокумаба. Повторное подкожное введение эволокумаба на протяжении 12 недель в клинических исследованиях приводило к дозопропорциональному увеличению экспозиции для режимов дозирования 140 мг и больше. Приблизительно двух- и трехкратная кумуляция наблюдалась при минимальной сывороточной концентрации ( $C_{min}$  [SD]) 7.21 [6.6]) при режимах дозирования 140 мг каждые 2 недели или 420 мг раз в месяц ( $C_{min}$  [SD] 11.2 [10.8]). Минимальная сывороточная концентрация достигала состояния равновесия к 12 неделе дозирования. Расчетный эффективный период полувыведения эволокумаба составил от 11 до 17 дней. Не было отмечено изменений сывороточных концентраций эволокумаба в течение 124 недель, связанных со временем.

#### *Выведение*

Поскольку эволокумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело IgG2, клиренс эволокумаба обусловлен специфическим связыванием и образованием комплекса с целевым лигандом, PCSK9, равно как и стандартными путями клиренса IgG в ретикуло-эндотелиальной системе. Эволокумаб распадается до малых пептидов и аминокислот посредством этих путей катаболизма.

Увеличение клиренса приблизительно на 20% отмечено при комбинированном применении со статинами. Это увеличение частично обусловлено вызванным статинами увеличением концентраций PCSK9 и не оказывает негативного эффекта на фармакодинамику эволокумаба в отношении липидов. Фармакокинетический анализ в популяциях не выявил значимых различий в сывороточных концентрациях эволокумаба у пациентов с гиперхолестеринемией (семейной и несемейной), при одновременном приеме статинов.

### ***Отдельные группы пациентов***

Согласно результатам фармакокинетического анализа в популяциях не требуется коррекции дозы в зависимости от возраста, расы или пола. Масса тела влияет на фармакокинетику эволокумаба, однако значимо не влияет на гиполипидемический эффект эволокумаба. Следовательно, коррекции режима дозирования в зависимости от массы тела не требуется.

Фармакокинетический анализ в популяциях по объединенным данным клинических исследований не выявил различий в фармакокинетики препарата у пациентов с нарушениями функции почек слабой и умеренной степени по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек.

Препарат вводили в виде одной подкожной инъекции 140 мг 8 пациентам со слабой степенью нарушения функции печени, 8 пациентам с умеренной степенью нарушения и 8 здоровым добровольцам. Экспозиция к эволокумабу снижалась на 40% - 50% по сравнению со здоровыми добровольцами. Тем не менее, базовые концентрации PCSK9, равно как и степень и время нейтрализации PCSK9 оставались схожими во всех трех группах. Таким образом, отмечался сходный эффект на снижение ХС-ЛПНП.

## **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

- **Первичная гиперлипидемия и смешанная дислипидемия**

Репата назначается взрослым с первичной гиперлипидемией (гетерозиготной семейной и несемейной) и со смешанной дислипидемией (типы IIa, IIb, IV по классификации Фредриксона) в качестве дополнения к диете для снижения ХС-ЛПНП, общего

холестерина, АпоВ, ХС не-ЛПВП, общего холестерина /ХС-ЛПВП, АпоВ/АпоА1, ХС-ЛПОНП, триглицеридов, Лп(а), и для повышения ХС-ЛПВП и АпоА1:

- в сочетании со статином или в сочетании со статином и другой гиполипидемической терапией (например, эзетимибом), или
- в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов с непереносимостью статинов, или
- в монотерапии или в сочетании с другой гиполипидемической терапией у пациентов, у которых применение статинов считается нецелесообразным с клинической точки зрения.

- **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия (ГоСГХС)**

Репата показана для применения у взрослых пациентов и подростков в возрасте 12 лет и старше с ГоСГХС (тип IIa по классификации Фредриксона) для снижения концентраций ХС-ЛПНП, ОХ, АпоВ, и ХС не-ЛПВП в сочетании с другой гиполипидемической терапией (например, статинами, аферезом ЛПНП).

## **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата;
- беременность и период грудного вскармливания;
- возраст до 18 лет при первичной гиперлипидемии (гетерозиготной семейной и несемейной) и при смешанной дислипидемии;
- возраст до 12 лет при гомозиготной семейной гиперхолестеринемии.

## **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ**

Имеющиеся клинические данные у пациентов с перечисленными ниже заболеваниями в настоящий момент ограничены. Решение о назначении препарата Репата таким пациентам должно основываться на индивидуальной оценке потенциальной пользы применения препарата у таких пациентов и возможного риска (см. также раздел «ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ»):

- тяжелая печеночная недостаточность (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- повышение активности креатинфосфокиназы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы);
- неконтролируемые нарушения функции щитовидной железы (повышение тиреотропного гормона (ТТГ) > 1.5 выше нормы и ниже нормы);
- нестабильная стенокардия;

- тяжелые аритмии (например, пароксизмальная желудочковая тахикардия, мерцание предсердий с быстрым вентрикулярным ответом, наджелудочковая тахикардия, неконтролируемая медикаментозно);
- неконтролируемая артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление > 180 мм ртутного столба или диастолическое артериальное давление > 110 мм ртутного столба в покое);
- хроническая сердечная недостаточность (III и IV функциональные классы по классификации NYHA или фракция выброса левого желудочка менее 30%);
- сахарный диабет 1 типа.

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

### *Беременность*

Контролируемых исследований эволюкумаба, включавших беременных, не проводилось, поэтому применение препарата Репата при беременности не рекомендуется. При диагностировании беременности прием препарата должен быть прекращен. В доклинических исследованиях на яванских макаках не отмечено влияния на эмбриофетальное или постнатальное развитие (вплоть до возраста 6 месяцев) при введении эволюкумаба в течение беременности и экспозиции в 12 раз превышавшую достигнутую у пациентов при введении 420 мг ежемесячно.

Неизвестно, возможно ли негативное воздействие на плод у человека, поэтому препарат Репата может применяться только если потенциальная польза лечения для беременной превосходит возможный риск для плода. При комбинированной терапии со статинами или другими гиполипидемическими средствами (например, эзетимибом) у женщин детородного возраста, следует учитывать предосторожности, изложенные в одобренных инструкциях этих препаратов.

### *Грудное вскармливание*

Неизвестно, выделяется ли эволюкумаб с грудным молоком. Решение об отмене препарата или прекращении грудного вскармливания должно приниматься на основании оценки потенциальной пользы продолжения терапии для матери или возможного риска негативного влияния на новорожденного.

## **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**



Перед началом терапии пациенты должны перейти к соответствующей гипохолестеринемической диете и соблюдать эту диету во время всего периода терапии препаратом Репата.

### **Первичная гиперлипидемия и смешанная дислипидемия**

Взрослые: рекомендуемая доза препарата Репата составляет одна подкожная инъекция 140 мг каждые 2 недели или 420 мг ежемесячно. Обе дозы являются клинически эквивалентными.

Один предварительно заполненный шприц (ПЗШ) или одна предварительно заполненная шприц-ручка (ПЗШР) содержат одну дозу 140 мг для режима дозирования раз в две недели. Три ПЗШ или три ПЗШР должны вводиться последовательно в течение 30 минут для доставки дозы 420 мг при режиме дозирования раз в месяц.

### **Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия**

Взрослые и дети старше 12 лет: рекомендуемая доза препарата Репата составляет 420 мг раз в две недели или раз в месяц подкожно.

Пациенты, получающие аферез, могут начать лечение с 420 мг каждые две недели в соответствии с графиком афереза.

Три ПЗШ или три ПЗШР должны вводиться последовательно в течение 30 минут для доставки дозы 420 мг при режимах дозирования раз в две недели или раз в месяц.

### ***Особые группы пациентов***

#### *Пациенты с нарушениями функции почек*

Не требуется коррекции режима дозирования (см. раздел «**Фармакокинетика**»).

#### *Пациенты с нарушениями функции печени*

Не требуется коррекции режима дозирования у пациентов с нарушениями функции печени слабой или умеренной степеней (классы А и В по классификации Чайлд-Пью т.е. не более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью). Пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) не включали в клинические исследования (см. раздел «**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**»).

#### *Пожилые пациенты*

Не отмечалось различий в эффективности и безопасности препарата у пожилых пациентов. Не требуется коррекции режима дозирования.

#### *Дети*

Эффективность и безопасность препарата Репата не изучалась у детей с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией. Четырнадцать подростков в возрасте 12

лет и старше были включены в исследования Го-СГХС. Не отмечено различий в эффективности и безопасности препарата у этих подростков и взрослых.

### ***Инструкция по использованию***

Следует оценить раствор перед введением на предмет наличия включений или изменения цвета. Раствор нельзя использовать при помутнении или изменении цвета, содержании мутных или окрашенных включений.

Не встряхивать.

Чтобы избежать дискомфорта в месте введения, следует согреть раствор до комнатной температуры (до 25°C) перед инъекцией, а затем медленно ввести все содержимое предварительно заполненного шприца или предварительно заполненной шприц-ручки. ПЗШ или ПЗШР с остатками препарата выбросить.

Подробные рекомендации по самостоятельному подкожному введению препарата включены в данную инструкцию по медицинскому применению.

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

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

### ***Заключение по профилю безопасности.***

Данные, приведенные в таблице, описывают нежелательные реакции, о которых сообщалось в II и III фазах клинических исследований у пациентов с первичной гиперхолестеринемией и смешанной дислипидемией и гомозиготной семейной гиперхолестеринемией.

Следующая градация была использована для классификации нежелательных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) и очень редко ( $< 1/10,000$ ), основываясь на частоте сообщений. В каждой группе частот и систем органов нежелательные явления приведены в порядке убывания серьезности.

Профиль безопасности в популяции Го-СГХС аналогичен таковому у пациентов с первичной гиперлипидемией и смешанной дислипидемией.

<b>Класс системы органов</b>	<b>Нежелательная реакция</b>	<b>Частота сообщения</b>
Инфекции и инвазии	Грипп Назофарингит Инфекции верхних дыхательных путей	Часто Часто Часто
Со стороны системы пищеварения	Тошнота	Часто
Со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь Крапивница	Часто Нечасто
Со стороны мышечно-скелетной системы и соединительной ткани	Боль в спине Артралгия	Часто Часто
Общие нарушения и реакции в месте введения препарата	Реакции в месте введения (боль, покраснение, гематома)	Часто

### **ПЕРЕДОЗИРОВКА**

Не сообщалось о случаях передозировки препарата, эффекты при передозировке неизвестны.

Не существует специфического антидота при передозировке препарата. В случае передозировки – лечение симптоматическое, поддерживающая терапия при необходимости.

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ.**

Изучения лекарственных взаимодействий не проводилось. Фармакокинетическое взаимодействие между статинами и эволокумабом оценивали в программе клинических исследований. Отмечалось приблизительно 20% увеличение клиренса эволокумаба при одновременном применении со статинами. Увеличенный клиренс обусловлен опосредованным статинами повышением концентрации PCSK9, что тем не менее не влияло на фармакодинамический эффект эволокумаба в отношении липидов. Не требуется коррекции доз статинов при одновременном назначении с препаратом Репата.

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НЕСОВМЕСТИМОСТЬ**

Лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

## **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ**

Перед началом терапии препаратом Репата следует оценить возможные вторичные причины гиперлипидемии или смешанной дислипидемии (например, сахарный диабет, гипотиреоз, нефротический синдром) и предпринять меры для адекватного контроля ассоциированных заболеваний (см. также раздел «С ОСТОРОЖНОСТЬЮ»).

### ***Печеночная недостаточность***

У пациентов с печеночной недостаточностью умеренной степени отмечалось снижение экспозиции к эволюкумабу, что потенциально может привести к снижению эффекта в отношении ХС-ЛПНП. Пациенты с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) не включались в клинические исследования.

### ***Увеличение активности креатинфосфокиназы***

Пациенты с активностью креатинфосфокиназы выше, чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы, не включались в клинические исследования. Однако, в клинических исследованиях не обнаружено сигналов безопасности в виде нежелательных явлений со стороны мышц или повышения активности креатинфосфокиназы.

### ***Нарушения функции щитовидной железы***

Пациенты с неконтролируемыми нарушениями функции щитовидной железы (ТТГ > 1.5 выше и ниже нормы) не включались в клинические исследования до достижения адекватного контроля над заболеванием. Во время клинических исследований нежелательные явления гипотиреоза или гипертиреоза сообщались с приблизительно одинаковой частотой из всех групп лечения - менее 0,3%.

### ***Нестабильная стенокардия***

Пациенты с нестабильной стенокардией не включались в клинические исследования. Долгосрочные данные по безопасности применения эволюкумаба из открытых фаз исследований показали, что риски основных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности не увеличились (соотношение рисков 0,5 (95% ДИ 0.29, 0.86)).

### ***Тяжелые аритмии***

Пациенты с тяжелыми нарушениями сердечного ритма не включались в клинические исследования. Отдельная оценка нежелательных реакций со стороны сердца показала, что частота вновь возникших отклонений на электрокардиограммах была сравнима между группами эволюкумаба и контрольными группами в исследованиях и сообщения о

нежелательных явлениях со стороны сердца поступали редко. Сходные результаты получены при отдельном анализе нежелательных реакций, потенциально ассоциируемых с увеличением реполяризации. Проведенный анализ не выявил какого-либо влияния эволокумаба на интервал QT/QTc.

#### ***Артериальная гипертензия***

Пациенты с неконтролируемой артериальной гипертензией (систолическое артериальное давление > 180 мм ртутного столба или диастолическое артериальное давление > 110 мм ртутного столба в покое) не включались в клинические исследования. Анализ средних изменений от исходных значений систолического и диастолического артериального давления не выявил каких-либо существенных различий в группах эволокумаба или контрольных группах в клинических исследованиях.

#### ***Хроническая сердечная недостаточность***

Пациенты с хронической сердечной недостаточностью (III и IV функциональные классы по классификации NYHA) не включались в клинические исследования. Во время клинических исследований о нежелательных явлениях сердечной недостаточности или хронической сердечной недостаточности сообщалось с приблизительно одинаковой частотой из всех групп лечения - менее 0,3%. Долгосрочные данные по безопасности применения эволокумаба из открытых фаз исследований показали, что риски основных сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности не увеличились (соотношение рисков 0,5 (95% ДИ 0.29, 0.86)).

#### ***Сахарный диабет***

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа или декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа (HbA1c > 8.5%) не включались в клинические исследования. Отдельная оценка нежелательных реакций показала, что изменения показателей гликозилированного гемоглобина и глюкозы натощак были сравнимыми во всех группах исследований. Не обнаружено клинически значимых отличий при анализе безопасности в подгруппе пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

#### ***Применение в составе комбинированной терапии***

При одновременном назначении препарата Репата с другими гиполипидемическими препаратами (например, эзетимиб, статины), следует учитывать противопоказания и особые указания, приведенные в одобренных инструкциях по применению других препаратов.

#### ***Влияние на способности к вождению автомобиля и работе с механизмами***

Не проводилось исследований влияния на способности к управлению автотранспортными средствами и работе с механизмами, требующими повышенной концентрации внимания.

Колпачок для иглы ПЗШ и ПЗШР состоит из натуральной резины, полученной из латекса. Сообщите Вашему врачу, если у Вас аллергия на латекс.

## **ФОРМА ВЫПУСКА**

*Предварительно заполненные шприцы с раствором для подкожного введения 140 мг/мл*

По 1 мл раствора в предварительно заполненном шприце из стекла I гидролитического класса с иглой из нержавеющей стали, закрытой эластомерным колпачком и бромбутиловым эластомерным ограничителем хода поршня шприца, ламинированным фторполимерной пленкой на стороне, контактирующей с продуктом. Эластомерный колпачок для иглы изготовлен из сухой натуральной резины, защищает канюлю иглы и может дополнительно покрываться пластиковым твердым колпачком. Пластиковый шток поршня шприца навинчивается на ограничитель хода.

По 1 ПЗШ с этикеткой помещается в контурную ячейковую упаковку. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. На каждую пачку наклеивают прозрачную защитную этикетку - контроль первого вскрытия. Контроль первого вскрытия представляет собой прозрачную этикетку с продольной цветной полосой. По одной этикетке контроля первого вскрытия помещается на каждый закрывающийся клапан пачки.

*Предварительно заполненная шприц-ручка с раствором для подкожного введения 140 мг/мл*

Предварительно заполненная шприц-ручка собирается из предварительно заполненного шприца объемом 1 мл. Шприц внутри шприц-ручки идентичен описанному выше, за исключением эластомерного колпачка для иглы и твердого пластикового колпачка. Одна или две ПЗШР помещаются в пачку картонную вместе с инструкцией по применению и инструкциями по введению. Пачка картонная снабжена этикеткой контроля первого вскрытия. Контроль первого вскрытия представляет собой прозрачную этикетку с продольной цветной полосой. По одной этикетке контроля первого вскрытия помещается на каждый закрывающийся клапан пачки. Три пачки, по 2 ПЗШР в каждой могут быть скомпонованы в упаковку из 6 (3 x 2) ПЗШР.

## **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ**

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

Хранить в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не встряхивать.

Хранить в недоступном для детей месте!

## **СРОК ГОДНОСТИ**

2 года.

Не использовать после даты истечения срока годности, указанной на картонной пачке.

## **УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту

## **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ, ОСУЩЕСТВЛЯЮЩИЙ ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда

Нидерланды

Амджен Технолоджи Айрлэнд

Поттери Роуд,

Дан Лэйри, Ко., Дублин, Ирландия

## **ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:**

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061

NL-4817 ZK Бреда

Нидерланды

## **ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ В РОССИИ**

ООО Амджен,

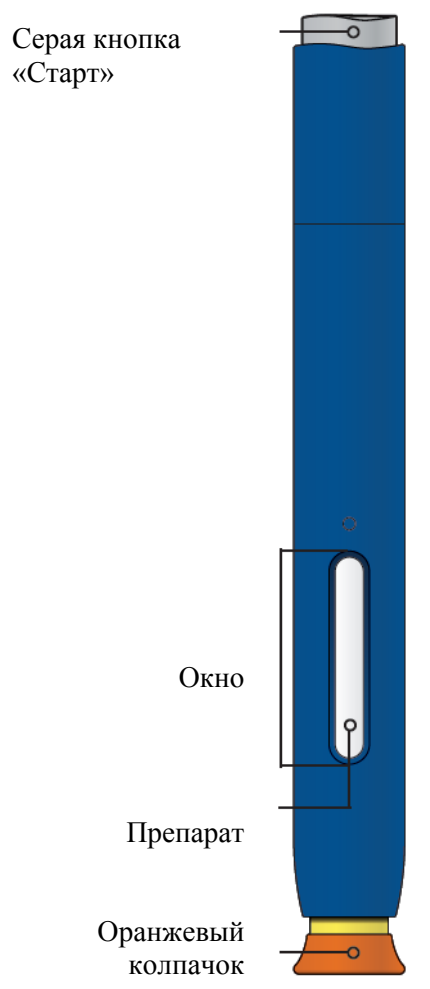
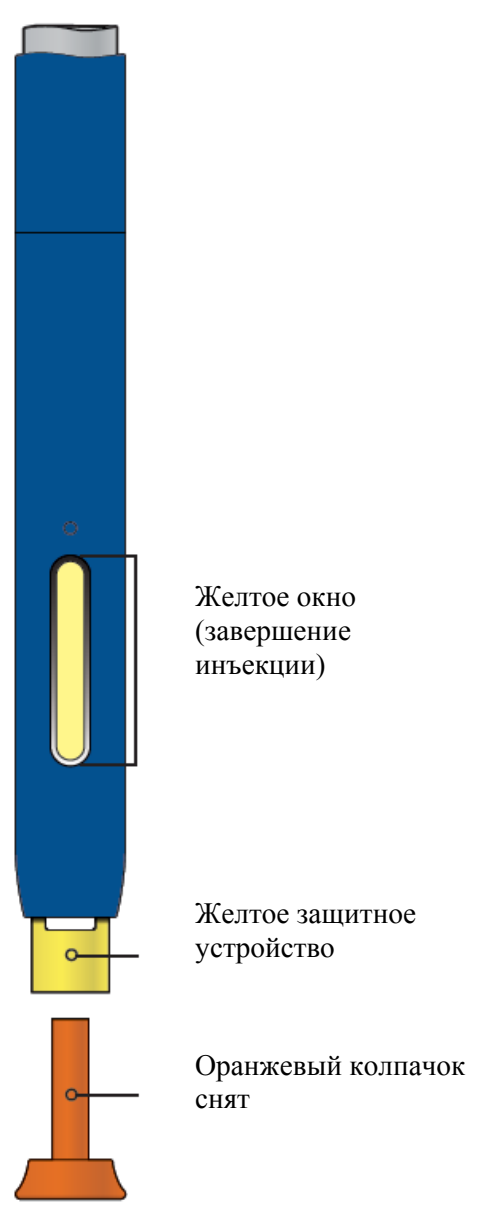

123317, Москва, Пресненская набережная, д. 8, строение 1; этаж 7

Телефон: +7 495 745 04 78

Факс: +7 499 995 19 65

Инструкция по введению:

**Репата** предварительно заполненная шприц-ручка (ПЗШР) однократного использования

<b>Описание</b>	
<b>До использования</b>	<b>После использования</b>
<p>Серая кнопка «Старт»</p>  <p>Окно</p> <p>Препарат</p> <p>Оранжевый колпачок</p>	 <p>Желтое окно (завершение инъекции)</p> <p>Желтое защитное устройство</p> <p>Оранжевый колпачок снят</p>
<p> <b>Внутри иголка</b></p>	



## ВАЖНО

Перед использованием ПЗШР РЕПАТА внимательно прочитайте следующую важную информацию:

- Храните ПЗШР РЕПАТА в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.
- Храните ПЗШР РЕПАТА в холодильнике (2°C - 8°C).
- Не пытайтесь самостоятельно выполнить инъекцию, пока Ваш лечащий врач, медицинская сестра или провизор не научит вас. Если у Вас возникнут вопросы, то проконсультируйтесь с Вашим врачом, медицинской сестрой.
- Оранжевый колпачок ПЗШР РЕПАТА снабжен защитным колпачком для иглы (помещен внутри оранжевого колпачка), который состоит из натуральной резины, полученной из латекса. Сообщите Вашему врачу, если у Вас аллергия на латекс.
- Храните ПЗШР РЕПАТА в недоступном для детей месте

⊘ **НЕ СЛЕДУЕТ:**

- ✗ Замораживать ПЗШР РЕПАТА или использовать препарат, подвергавшийся заморозке
- ✗ Встряхивать ПЗШР РЕПАТА.
- ✗ Снимать оранжевый колпачок с ПЗШР РЕПАТА пока Вы не подготовились к инъекции.
- ✗ Использовать ПЗШР РЕПАТА если Вы уронили его на твердую поверхность. Части ПЗШР РЕПАТА могут быть повреждены, даже если Вы не видите повреждений. Используйте новый ПЗШР РЕПАТА и позвоните Вашему врачу.
- ✗ Использовать ПЗШР РЕПАТА после даты окончания срока годности.

Ваш врач ответит на возникшие у Вас вопросы. Обратитесь к своему лечащему врачу.

### Этап 1: Подготовка

**А** Выньте одну ПЗШР РЕПАТА из упаковки.

1. Осторожно выньте одну ручку из упаковки.
2. Положите упаковку с неиспользованными шприц-ручками обратно в холодильник.
3. Подождите по крайней мере 30 минут, пока ПЗШР РЕПАТА не согреется до комнатной температуры для безопасной инъекции.

⊘ **НЕ СЛЕДУЕТ:**

- ✗ Пытаться согреть ПЗШР РЕПАТА используя любые источники тепла, такие как горячая вода или микроволновая печь.
- ✗ Оставлять ПЗШР РЕПАТА на прямом солнечном свете.
- ✗ Встряхивать ПЗШР РЕПАТА.
- ✗ Снимать оранжевый колпачок с ПЗШР РЕПАТА пока.

**В Осмотрите ПЗШР РЕПАТА.**



Убедитесь, что препарат, видимый в окне прозрачный, бесцветный до слегка желтого.

Проверьте дату окончания срока годности.

- ⊘ **Не использовать ПЗШР РЕПАТА, если:**
- ✗ Раствор мутный или с изменением цвета, или содержит хлопья или окрашенные частицы
  - ✗ Любая из частей устройства выглядит поврежденной или разбитой
  - ✗ Если Вы уронили устройство
  - ✗ Оранжевый колпачок отсутствует или неплотно закрыт
  - ✗ После даты окончания срока годности

В перечисленных случаях используйте новое устройство и позвоните Вашему врачу.

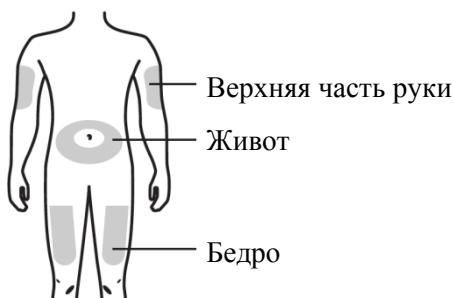
**С Подготовьте все необходимое для инъекции.**

Тщательно вымойте руки с мылом.

Поместите на чистую, хорошо освещенную поверхность:

- Новую ПЗШР РЕПАТА
- Спиртовые салфетки.
- Ватный тампон или марлевую салфетку.
- Пластырь.
- Контейнер для утилизации колющих предметов.

**Д Подготовьте и продезинфицируйте место инъекции.**



Инъекцию можно ввести в:

- Бедро.
- Живот, за исключением пятисантиметровой области пупка.
- Внешняя поверхность верхней части руки (если кто-то помогает Вам с инъекциями).

Очистите место инъекции с помощью спиртовой салфетки. Дайте высохнуть коже.

⊘ **НЕ ТРОГАЙТЕ** место инъекции.

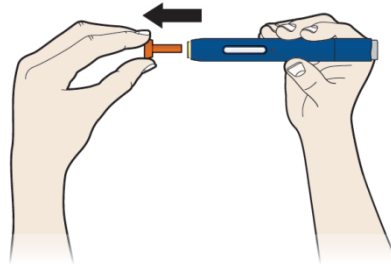


Каждый раз вводите инъекцию в разные участки. Если Вы вводите инъекцию в тот же участок, убедитесь, что Вы вводите препарат в другую точку.

**НЕ ВВОДИТЕ** препарат в участки кожи с уплотнением, гематомой, воспалением или покраснением. Избегайте инъекций в рубцы или растяжки..

## Этап 2: Введение

**А** Снимите оранжевый колпачок непосредственно перед инъекцией.



Наличие капли раствора на кончике иглы или желтого защитного устройства является нормальным

⊘ **НЕ СЛЕДУЕТ:**

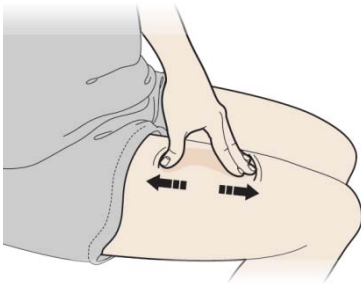
- ✗ Скручивать, отвинчивать или сгибать оранжевый колпачок.
- ✗ Помещать оранжевый колпачок на место.
- ✗ Брать пальцами желтое защитное устройство.



**НЕ СНИМАЙТЕ оранжевый колпачок пока Вы не готовы к инъекции.**

**В** Растяните или зажмите место инъекции для создания твердой поверхности.

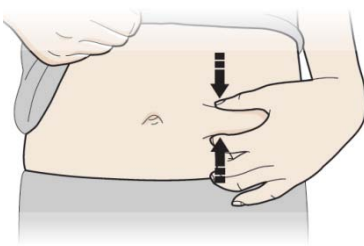
**Метод растяжения**



Растяните кожу пальцами, создавая область шириной 5 см.

**или**

**Метод зажима**



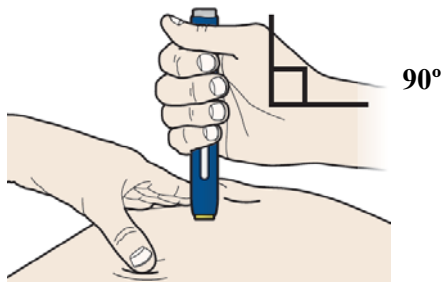
Зажмите кожу пальцами создавая твердую поверхность площадью 5 см.



**Важно сохранять кожу растянутой или сжатой во время инъекции.**

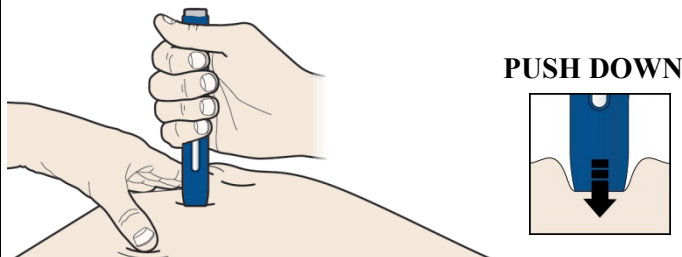
**Этап 3: Выполнение инъекции**

**А** Держите кожу растянутой или сжатой. Приложите ПЗРШ РЕПАТА со снятым оранжевым колпачком перпендикулярно (под углом 90 градусов) к коже.



Пока **НЕ НАЖИМАЙТЕ** на серую кнопку «Старт»..


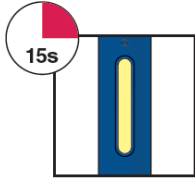
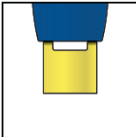
**В** Плотно вдавите ПЗРШ РЕПАТА в кожу, пока шприц не прекратит движение.




Вы должны сильно давить шприцом в кожу, но **НЕ НАЖИМАТЬ** серую кнопку «старт», пока Вы не готовы к инъекции.

**С** Когда Вы готовы к инъекции, нажмите серую кнопку «старт». Вы услышите щелчок.


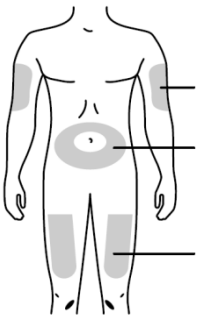
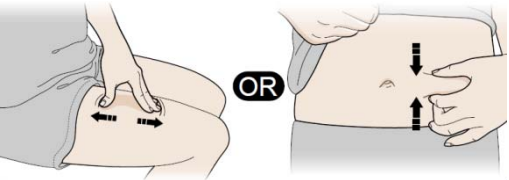


<b>D</b>	<b>Продолжайте вдавливать ПЗШР в кожу. Потом удалите ПЗШР. Инъекция может занять 15 секунд.</b>
<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  </div> <div style="text-align: center;">  <p>Окно становится желтым после окончания инъекции</p> </div> </div> <div style="margin-top: 20px;">  <p><b>ПРИМЕЧАНИЕ:</b> После того, как Вы удалите ПЗШР, игла автоматически закроется.</p> </div>	

<b>Этап 4: Завершение</b>	
<b>A</b>	<b>Выбросьте использованную ПЗШР и оранжевый колпачок.</b>
<div style="text-align: center; margin-bottom: 20px;">  </div> <p>Выбросьте использованные ПЗШР РЕПАТА и оранжевый колпачок в контейнер для острых предметов.</p> <p>Выясните у своего врача как утилизировать ПЗШР.</p> <p>Храните ПЗШР и контейнер для колющих предметов вне досягаемости детей.</p> <p><b>⊘ НЕ ПЫТАЙТЕСЬ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✘ повторно использовать ПЗШР РЕПАТА.</li> <li>✘ поместить обратно оранжевый колпачок или пальцы внутрь желтого защитного устройства.</li> <li>✘ выбрасывать ПЗШР РЕПАТА в бытовой мусор.</li> </ul>	

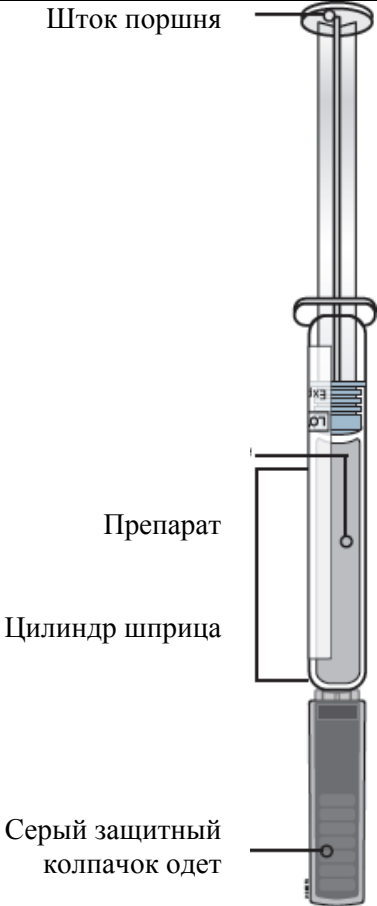
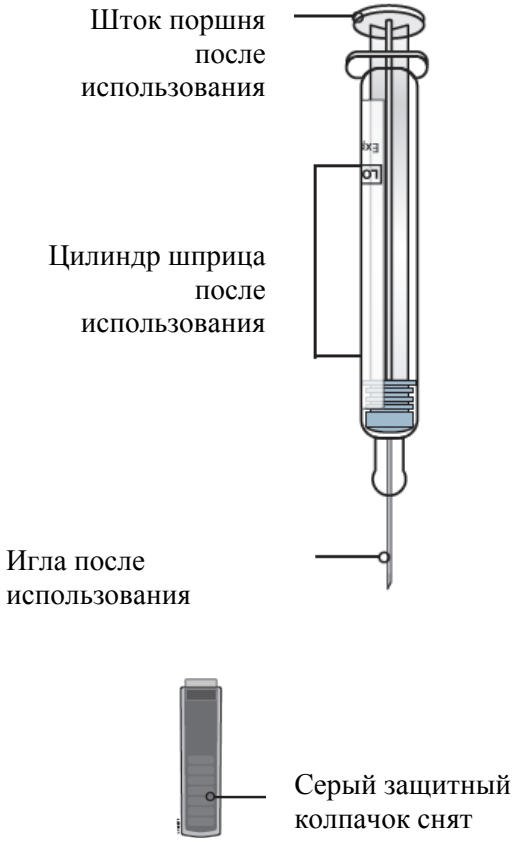

<b>B</b>	<b>Осмотрите место инъекции.</b>
<p>При появлении крови, прижмите ватный тампон или марлевую салфетку к месту инъекции. <b>НЕ РАСТИРАЙТЕ</b> место инъекции. При необходимости заклейте пластырем.</p>	

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1- КРАТКИЕ ИНСТРУКЦИИ

<p><b>Сторона 1</b></p>	<p><b>Краткие инструкции</b>                  Репата                  шприц-ручка для                  однократного использования</p>	<p>Прочитайте все                  инструкции на карточке                  перед введением.</p>
<p>Описание частей                  устройства</p> <p>Серая кнопка                  «Старт»</p> <p>Окно                  Препарат</p> <p>Оранжевый                  колпачок</p> 	<p>Подготовьте и                  продезинфицируйте место                  инъекции.</p> <p>Верхняя                  часть                  руки</p> <p>Живот</p> <p>Бедро</p> 	<p>Растяните или зажмите кожу для создания                  твердой поверхности для инъекции.</p>  <p><b>ПЕРЕВЕРНИТЕ ДЛЯ                  ПРОДОЛЖЕНИЯ.....</b></p>

<p><b>Сторона 2</b> Краткая инструкция                  по введению</p>			<p>Амджен Европа Б.В.                  Минервум 7061                  NL-4817 ЗК Бреда                  Нидерланды</p>	<p><b>Сначала прочтите                  на обратной стороне</b></p>
<p>Снимите оранжевый                  колпачок.</p>	<p><b>ТВЕРДО</b> вдавите ПЗШР                  в кожу.</p>		<p><b>НАЖМИТЕ</b> серую                  кнопку «старт».</p>	<p>Продолжайте                  вдавливать в кожу в                  течение 15 секунд</p>
<p><b>1</b></p> 	<p><b>2</b></p>  	<p><b>3</b></p> 	<p><b>4</b></p>  	

Инструкция по введению:  
 Репата предварительно заполненный шприц (ПЗШ) однократного использования

<b>Описание</b>	
До использования	После использования
<p>Шток поршня</p>  <p>Препарат</p> <p>Цилиндр шприца</p> <p>Серый защитный колпачок одет</p>	<p>Шток поршня после использования</p>  <p>Цилиндр шприца после использования</p> <p>Игла после использования</p> <p>Серый защитный колпачок снят</p>
<p> Внутри игла</p>	

### Важно

Перед использованием ПЗШ однократного использования внимательно прочитайте следующую важную информацию:

- Храните ПЗШ РЕПАТА в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.
- Храните ПЗШ РЕПАТА в холодильнике (2°C–8°C).
- Не пытайтесь самостоятельно выполнить инъекцию, пока Ваш лечащий врач не научит вас.
- Серый защитный колпачок иглы ПЗШ РЕПАТА состоит из натуральной резины, полученной из латекса. Сообщите Вашему врачу, если у Вас аллергия на латекс.
- Храните ПЗШ РЕПАТА в недоступном для детей месте.



#### НЕ СЛЕДУЕТ:

- ✗ Использовать ПЗШ РЕПАТА если упаковка повреждена или открыта.
- ✗ Замораживать ПЗШ РЕПАТА или использовать препарат, подвергшийся заморозке.
- ✗ Использовать ПЗШ РЕПАТА если Вы уронили его на твердую поверхность. Части ПЗШ могут быть повреждены, даже если Вы не видите повреждений. Используйте новый ПЗШ РЕПАТА.
- ✗ Снимать серый защитный колпачок иглы с ПЗШ РЕПАТА пока Вы не подготовились к инъекции.



Ваш врач ответит на возникшие у Вас вопросы. Обратитесь к своему лечащему врачу.

### Этап 1: Подготовка

**A** Выньте упаковку ПЗШ РЕПАТА из холодильника и подождите 30 минут.

Подождите по крайней мере 30 минут, пока ПЗШ РЕПАТА не согреется до комнатной температуры для инъекции.

Проверьте название РЕПАТА указанное на упаковке.

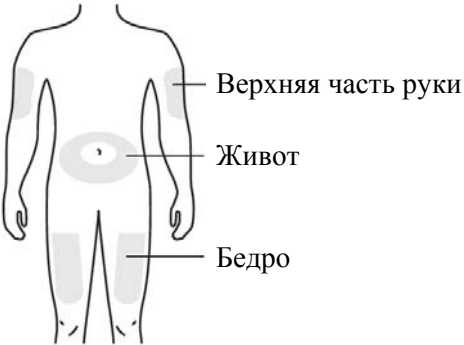


#### НЕ СЛЕДУЕТ:

- ✗ Пытаться согреть ПЗШ РЕПАТА используя любые источники тепла, такие как горячая вода или микроволновая печь.
- ✗ Оставлять ПЗШ РЕПАТА на прямом солнечном свете.
- ✗ Встряхивать ПЗШ РЕПАТА.



<b>В</b>	<b>Подготовьте все необходимое для инъекции.</b>
Тщательно вымойте руки с мылом.	
<b>Поместите на чистую, хорошо освещенную поверхность:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Одну упаковку ПЗШ РЕПАТА</li> <li>● Спиртовые салфетки</li> <li>● Ватный тампон или марлевую салфетку</li> <li>● Пластырь</li> <li>● Контейнер для утилизации колющих предметов</li> </ul>	
<p>⊘ <b>НЕ СЛЕДУЕТ</b> использовать ПЗШ РЕПАТА после окончания срока годности, указанного на упаковке.</p>	

<b>С</b>	<b>Выберите место для инъекции.</b>
 <p>The diagram shows a human figure from the back with three shaded areas indicating injection sites. Lines connect these areas to labels: 'Верхняя часть руки' (Upper arm) pointing to the upper arm, 'Живот' (Abdomen) pointing to the central abdominal area, and 'Бедро' (Thigh) pointing to the upper thigh area.</p>	
<b>Инъекцию можно ввести в:</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● бедро</li> <li>● живот, за исключением пятисантиметровой области пупка</li> <li>● внешняя поверхность верхней части руки (если кто-то помогает Вам с инъекциями)</li> </ul>	
<p>⊘ <b>НЕ ВВОДИТЕ</b> препарат в участки кожи с уплотнением, гематомой, покраснением или воспалением. Избегайте инъекций в рубцы или растяжки.</p>	
<p><b>!</b> Каждый раз вводите инъекцию в разные участки. Если Вы вводите инъекцию в тот же участок, убедитесь, что Вы вводите препарата в другую точку.</p>	

**D** | **Продезинфицируйте место инъекции.**



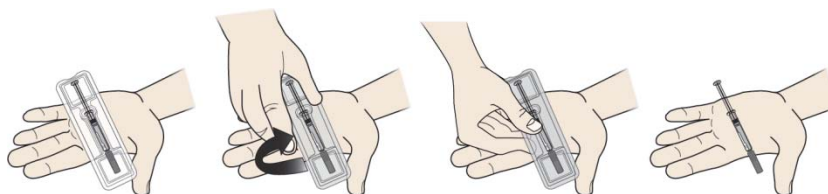
Продезинфицируйте место инъекции с использованием спиртовой салфетки. Подождите, пока кожа высохнет.

⊘ **НЕ ТРОГАЙТЕ** место инъекции.

**E** | **Удаление ПЗШ из блистера.**

Переверните блистер

Аккуратно надавите



Для удаления:

- Откройте упаковку и выньте блистер.
- Поместите блистер в руку.
- Переверните блистер и аккуратно надавите на середину блистера для удаления шприца из блистера.
- Если ПЗШ не получилось удалить из блистера, аккуратно надавите на блистер повторно

⊘ **НЕ СЛЕДУЕТ:**

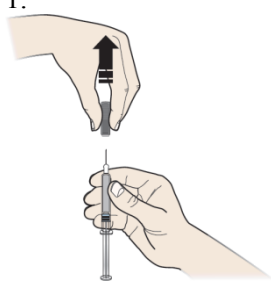

Вынимать ПЗШ из упаковки за шток поршня или серый защитный колпачок. Это может повредить шприц.

Снимать серый защитный колпачок иглы с ПЗШ РЕПАТА пока Вы не подготовились к инъекции.



Всегда держите ПЗШ за цилиндр шприца.

<b>F</b>	<b>Осмотрите препарат и шприц.</b>
	
<p><b>Всегда держите ПЗШ за цилиндр поршня.</b></p>	
<p><b>Проверьте:</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Название препарата РЕПАТА указанное на этикетке ПЗШ.</li> <li>● Раствор в ПЗШ прозрачный, бесцветный или слегка желтого цвета.</li> <li>⊘ <b>НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ</b> ПЗШ, если: <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ любая из частей ПЗШ выглядит поврежденной или разбитой.</li> <li>✗ серый защитный колпачок отсутствует или неплотно закрыт.</li> <li>✗ раствор с изменением цвета или содержит хлопья или окрашенные частицы.</li> <li>✗ после истечения срока годности указанного на этикетке ПЗШ.</li> </ul> </li> </ul>	
<p>В перечисленных случаях используйте новый ПЗШ и позвоните Вашему доктору.</p>	

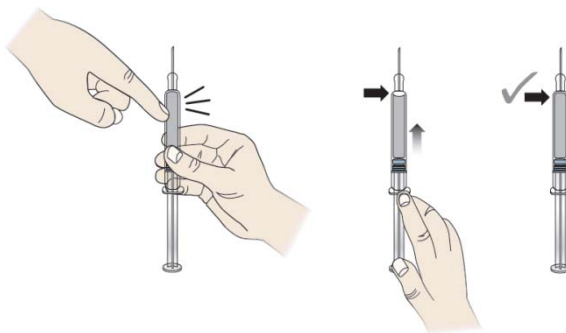
<b>Этап 2: Введение</b>	
<b>A</b>	<b>Осторожно снимите серый защитный колпачок.</b>
<p>1.</p> 	<p>2.</p> 
<p>Наличие капли препарата на кончике иглы является нормальным.</p>	<p>Немедленно поместите колпачок в контейнер для острых предметов.</p>
<p>⊘ <b>НЕ СЛЕДУЕТ:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✗ скручивать или сгибать серый защитный колпачок. Это может повредить иглу.</li> <li>✗ повторно одевать защитный колпачок на ПЗШ.</li> </ul>	

**В** Удаление пузырьков воздуха / воздушного пространства.

Вы можете заметить пузырьки воздуха / воздушное пространство в ПЗШ РЕПАТА.

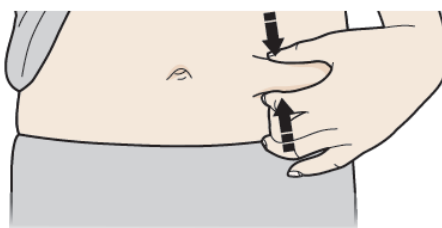
Если **Вы** заметили пузырьки воздуха / воздушное пространство:

- Удерживайте ПЗШ иглой вверх.
- Аккуратно шелкните по цилиндру шприца пальцем, пока пузырьки воздуха / воздушное пространство не окажутся в верхней части шприца.
- Медленно и аккуратно нажмите на шток поршня, чтобы выпустить воздух из ПЗШ. Будьте очень аккуратны, чтобы препарат не вылился наружу.



⊘ **НЕ ТРОГАЙТЕ** иглу шприца.

**С** Зажмите место инъекции для создания твердой поверхности.



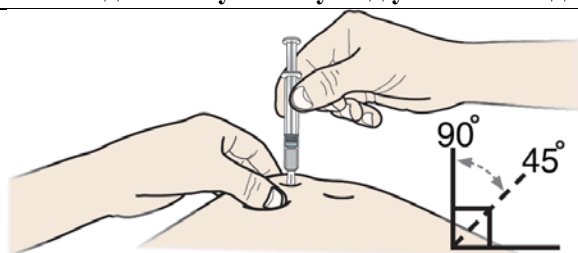
Зажмите кожу пальцами, создавая твердую поверхность площадью около 5 см.



Важно сохранять кожу сжатой во время инъекции.

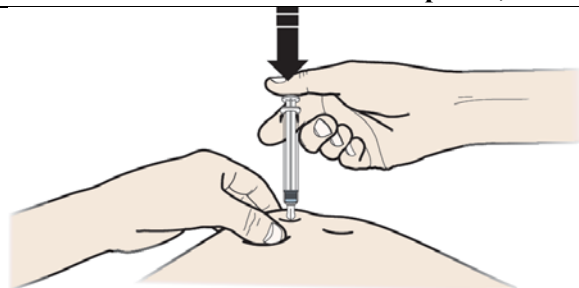
**Этап 3: Выполнение инъекции**

**А** Держите кожу сжатой. Введите иглу в кожу под углом от 45 до 90 градусов.

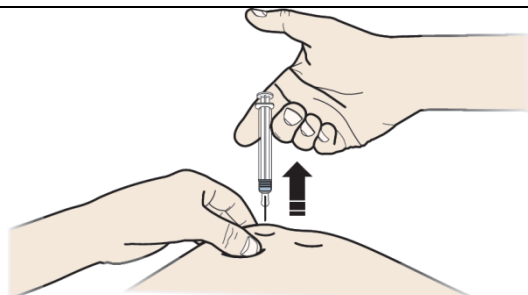


⊘ **НЕ НАЖИМАЙТЕ** на шток поршня во время введения иглы.

**В** Медленно и непрерывно надавливайте на шток поршня, пока шприц не опустеет.



**С** По завершении, уберите палец со штока поршня и аккуратно извлеките шприц из кожи.



**НЕ НАДЕВАЙТЕ** серый защитный колпачок на использованный шприц.

#### Этап 4: Завершение

**А Немедленно поместите использованный шприц в контейнер для острых предметов.**



- ⊘ **НЕ ПЫТАЙТЕСЬ** повторно использовать использованный шприц.
- ⊘ **НЕ ПЫТАЙТЕСЬ** использовать любое оставшееся в шприце количество препарата.
- ⊘ **НЕ ВЫБРАСЫВАЙТЕ** шприц или контейнер для острых предметов в бытовой мусор.



Храните использованный шприц и контейнер для острых предметов в недоступном для детей месте.

**В Осмотрите место инъекции.**

При появлении крови, прижмите ватный тампон или марлевую салфетку к месту инъекции. При необходимости заклейте пластырем.

**НЕ РАСТИРАЙТЕ** место инъекции.