

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. Наименование лекарственного препарата**

ЛАНТУС® (LANTUS®), инсулин гларгин (insulin glargine), раствор для подкожного введения

2. Качественный и количественный состав

1 мл раствора содержит:

действующее вещество: инсулин гларгин – 3,6378 мг, что соответствует 100 Ед человеческого инсулина.

3. Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения. Прозрачный, бесцветный раствор.

4. Клинические данные**4.1 Показания к применению**

Сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 2 лет.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Лантус содержит инсулин гларгин – длительно действующий аналог человеческого инсулина. Препарат следует вводить 1 раз в сутки всегда в одно и то же время.

Доза Лантуса® и время суток для его введения подбирается индивидуально. У пациентов с сахарным диабетом типа 2 Лантус может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими лекарственными средствами. Активность данного лекарственного препарата выражается в единицах (Ед). Эти единицы применимы исключительно к Лантусу®: это не то же самое, что единицы, используемые для выражения активности других аналогов инсулина (см. раздел 5.1).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

У пожилых пациентов ухудшение функции почек может приводить к постепенному снижению потребности в инсулине.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек потребность в инсулине может быть снижена из-за ухудшения метаболизма инсулина.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени потребность в инсулине может быть снижена из-за уменьшения способности к глюконеогенезу и метаболизму инсулина.

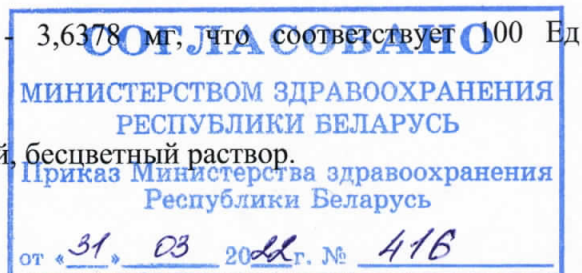
Дети

Безопасность и эффективность Лантуса® установлена для подростков и детей старше 2 лет. Исследования Лантуса у детей младше 2 лет не проводились.

Переход с лечения другими гипогликемическими препаратами на Лантус

При замене схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения Лантусом® может потребоваться коррекция суточной дозы базального инсулина, а также возникнуть необходимость в изменении сопутствующей противодиабетической терапии (доз и режима введения дополнительно применяющихся инсулинов короткого действия или их аналогов или доз пероральных гипогликемических препаратов).

При переводе пациентов с двукратного в течение суток введения НПХ-инсулина на однократное введение Лантуса® с целью снижения риска развития гипогликемии в ночное



и раннее утреннее время следует уменьшить ежедневную дозу базального инсулина на 20-30 % в первые недели лечения. В течение этого периода снижение дозы, по крайней мере, частично, следует компенсировать увеличением доз короткого инсулина, а по окончании периода режим дозирования должен быть скорректирован индивидуально. У пациентов, получающих высокие дозы НПХ-инсулина, из-за наличия антител к человеческому инсулину при переводе на Лантус возможно улучшение ответной реакции.

Во время перехода и в первые недели после него необходим тщательный контроль содержания глюкозы в крови.

В случае улучшения регуляции метаболизма и обусловленного этим повышения чувствительности к инсулину может стать необходимой дальнейшая коррекция режима дозирования. Коррекция дозы также может потребоваться, например, при изменении массы тела пациента, его образа жизни, времени суток для введения препарата или при появлении других обстоятельств, способствующих повышению предрасположенности к развитию гипо- или гипергликемии (См. раздел 4.4).

Способ введения

Препарат предназначен для подкожного введения.

Препарат не следует вводить внутривенно. Длительность действия Лантуса® обусловлена его введением в подкожно-жировую клетчатку. Внутривенное введение подкожной дозы может вызвать тяжёлую гипогликемию.

Клинической разницы в уровнях инсулина или глюкозы в сыворотке крови после введения Лантуса® в подкожно-жировую клетчатку живота, плеча или бедра не существует. В пределах одной и той же области введения препарата необходимо каждый раз менять место инъекции, чтобы снизить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи (см. разделы 4.4 и 4.8).

Данный препарат не следует смешивать с другими препаратами инсулина или разводить. При смешивании или разведении может измениться профиль его действия во времени, кроме того, смешивание с другими инсулинами может вызывать выпадение осадка.

Лантус в шприц-ручке СолоСтар® предназначен только для подкожного введения шприц-ручкой. В случае необходимости введения инсулина с помощью шприца необходимо использовать другие формы выпуска инсулина. Перед использованием шприц-ручки СолоСтар® необходимо внимательно прочитать инструкцию по ее применению.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Чтобы улучшить прослеживаемость биологических лекарственных препаратов, следует четко записывать название и номер серии вводимого препарата.

Лантус не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. В таких случаях рекомендуется внутривенное введение инсулина короткого действия.

В случае неэффективного контроля над уровнем содержания глюкозы в крови, а также при наличии тенденции к развитию гипо- или гипергликемии, прежде чем приступать к коррекции режима дозирования, следует проверить точность соблюдения предписанной

схемы лечения, мест введения препарата и техники правильного проведения подкожных инъекций и прочие важные факторы.

Переход на другой тип или марку инсулина должен осуществляться под строгим медицинским наблюдением. Изменение дозировки, производителя, типа (НПХ, короткого действия, длительного действия и др.), происхождения (животный, человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода производства может привести к необходимости коррекции дозы.

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости постоянно менять места инъекций в пределах одной анатомической зоны, чтобы снизить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи. Существует потенциальный риск изменения абсорбции инсулина и ухудшения гликемического контроля, если инъекция инсулина проводится в область липодистрофии или амилоидоза. Были получены сообщения о развитии гипогликемии при внезапном изменении места инъекции с пораженной области на инъекцию в нормальную ткань. После изменения места инъекции рекомендуется мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови, и при необходимости проведение коррекции дозы гипогликемических лекарственных средств.

Введение инсулина может вызвать образование антител к нему. В редких случаях наличие таких инсулиновых антител может вызвать необходимость в корректировке дозы инсулина, чтобы устранить тенденции к развитию гипо- или гипергликемии (см. раздел 4.8).

Гипогликемия

Время развития гипогликемии зависит от профиля действия используемых инсулинов и может, таким образом, изменяться при смене схемы лечения. Вследствие увеличения времени поступления в организм инсулина длительного действия при использовании Лантуса®, следует ожидать меньшей вероятности развития ночной гипогликемии, тогда как в ранние утренние часы эта вероятность может возрасти.

Пациентам, у которых эпизоды гипогликемии могут иметь особое клиническое значение, таким как пациенты с выраженным стенозом коронарных артерий или сосудов головного мозга (риск развития кардиальных и церебральных осложнений гипогликемии), а также пациентам с пролиферативной ретинопатией, особенно если они не получают лечения фотокоагуляцией (риск преходящей потери зрения вследствие гипогликемии), следует соблюдать особые меры предосторожности, а также рекомендуется интенсифицировать мониторинг содержания глюкозы в крови.

Пациенты должны знать обстоятельства, при которых симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться, становиться менее выраженными или отсутствовать у определенных групп риска. Эти группы включают:

- пациентов, у которых заметно улучшилась регуляция содержания глюкозы в крови,
- пациентов, у которых гипогликемия развивается постепенно,
- пациентов пожилого возраста,
- пациентов после перехода с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин,
- пациентов с нейропатией,
- пациентов с длительным течением сахарного диабета,
- пациентов, страдающих психическими расстройствами,
- пациентов, получающих сопутствующее лечение другими лекарственными препаратами (см. раздел 4.5).

Такие ситуации могут приводить к развитию тяжелой гипогликемии (с возможной потерей сознания) до того, как пациент осознает, что у него развивается гипогликемия.

Пролонгированный эффект подкожного введения инсулина гларгина может замедлять восстановление после развившейся гипогликемии.

В случае если отмечаются нормальные или сниженные показатели гликозилированного гемоглобина, необходимо учитывать возможность развития повторяющихся нераспознанных эпизодов гипогликемии (особенно в ночное время).

Соблюдение пациентами схемы дозирования, диеты и режима питания, правильное применение инсулина и контроль над появлением симптомов гипогликемии способствуют существенному снижению риска развития гипогликемии. Факторы, повышающие предрасположенность к гипогликемии, требуют особенно тщательного наблюдения, так как могут вызвать необходимость коррекции дозы инсулина. К этим факторам относятся:

- смена места введения инсулина;
- повышение чувствительности к инсулину (например, при устранении факторов стресса);
- непривычная, повышенная или длительная физическая активность;
- интеркуррентные заболевания, сопровождающиеся рвотой, диареей;
- нарушение диеты и режима питания;
- пропущенный прием пищи;
- потребление алкоголя;
- некоторые некомпенсированные эндокринные нарушения (например, гипотиреоз, недостаточность аденогипофиза или коры надпочечников);
- сопутствующее лечение некоторыми другими лекарственными средствами (см. раздел 4.5).

Интеркуррентные заболевания

При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль за содержанием глюкозы в крови. Во многих случаях показано проведение анализа на наличие кетоновых тел в моче, также часто требуется коррекция режима дозирования инсулина. Потребность в инсулине нередко возрастает. Пациенты с сахарным диабетом 1 типа должны продолжать регулярное потребление, по крайней мере, небольшого количества углеводов, даже если они способны потреблять пищу лишь в малых объемах или вообще не могут есть, если у них имеется рвота и т. п. Эти пациенты никогда не должны полностью прекращать введение инсулина.

Обращение со шприц-ручкой СолоСтар®

Лантус в шприц-ручке СолоСтар® предназначен только для подкожного введения шприц-ручкой. В случае необходимости введения инсулина с помощью шприца необходимо использовать другие формы выпуска инсулина. Перед использованием шприц-ручки СолоСтар® необходимо внимательно прочитать инструкцию по ее применению.

Медицинские ошибки

Сообщалось о медицинских ошибках, когда другие инсулины, особенно инсулины короткого действия, были случайно введены вместо инсулина гларгина. Этикетку инсулина необходимо всегда проверять перед каждой инъекцией, чтобы избежать медицинской ошибки между инсулином гларгином и другими инсулинами.

Комбинация Лантуса и пиоглитазона

Сообщалось о случаях сердечной недостаточности, когда в комбинации с инсулином был использован пиоглитазон, особенно у пациентов с факторами риска развития сердечной недостаточности. Это необходимо принимать во внимание при назначении комбинации пиоглитазона и Лантуса. При приеме комбинации данных препаратов необходимо наблюдение за пациентами в отношении появления признаков и симптомов сердечной недостаточности, увеличения веса и отеков.

Прием пиоглиитаона должен быть прекращен, если происходит какое-либо ухудшение симптомов сердечной недостаточности.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ряд лекарственных средств влияет на метаболизм глюкозы, что может потребовать коррекции дозы инсулина гларгина.

К препаратам, которые могут усиливать гипогликемическое действие инсулина и повышать предрасположенность к развитию гипогликемии, относятся пероральные гипогликемические средства, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, дигопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты и сульфаниламидные противомикробные средства.

К препаратам, которые могут ослаблять гипогликемическое действие инсулина, относятся кортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, эстрогены, прогестагены, производные фенотиазина, соматотропин, симпатомиметики (например, эпинефрин [адреналин], сальбутамол, тербуталин) и гормоны щитовидной железы, ингибиторы протеаз, некоторые нейролептики (например, оланзапин или клозапин).

Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития или алкоголь могут как усиливать, так и ослаблять гипогликемическое действие инсулина.

Пентамидин может вызывать гипогликемию, которая иногда сменяется гипергликемией.

Кроме того, под влиянием препаратов симпатолитического действия, таких как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанфацин и резерпин признаки адренергической контррегуляции могут уменьшаться или отсутствовать.

Указания по совместимости

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с любыми другими лекарственными средствами. Необходимо убедиться, чтобы в шприцах не содержалось остатков других лекарственных средств.

4.6 Фертильность, беременность и грудное вскармливание

Беременность

Клинические данные по применению инсулина гларгина у беременных, полученные в ходе контролируемых клинических исследований, отсутствуют. Ограниченное количество беременностей (более 1000 пациенток), в ходе которых проводилось лечение инсулином гларгином, указывает на отсутствие побочных эффектов данного препарата на беременность, а также на состояние здоровья плода и новорожденного. На данный момент других значимых эпидемиологических данных нет.

В исследованиях на животных не было получено прямых или косвенных данных об эмбриотоксическом или фетотоксическом действии инсулина гларгина. Использование Лантуса® при беременности может рассматриваться в случае необходимости.

Для пациентов с ранее имевшимся или гестационным сахарным диабетом важно в течение всей беременности поддерживать адекватную регуляцию метаболических процессов.

Потребность в инсулине может снижаться в первом триместре беременности и, в целом, увеличиваться в течение второго и третьего триместров. Непосредственно после родов потребность в инсулине быстро уменьшается (возрастает риск развития гипогликемии). В этих условиях существенное значение имеет тщательный контроль содержания глюкозы в крови.



Грудное вскармливание

Не известно, проникает ли инсулин гларгин в грудное молоко. Никаких метаболических эффектов при приеме инсулина гларгина внутрь новорожденным не предвидится, поскольку, являясь белком, инсулин гларгин расщепляется в желудочно-кишечном тракте человека до аминокислот.

У кормящих женщин может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и режима питания.

Фертильность

В исследованиях на животных не обнаружено непосредственного вредного влияния на фертильность.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и другими механизмами

Способность пациента концентрировать внимание и быстро реагировать на внешние факторы может быть нарушена вследствие развития гипогликемии или гипергликемии или, например, в результате нарушения зрения. Это может представлять собой фактор риска при определенных ситуациях, когда эта способность имеет особое значение (например, при управлении транспортным средством или при работе со сложными механизмами).

Пациент должен быть проинформирован о соблюдении мер предосторожности для того, чтобы избежать развития гипогликемии во время управления транспортным средством. Это является особенно важным для тех пациентов, у которых снижена или отсутствует осведомленность об угрожающих симптомах гипогликемии, а также для тех пациентов, у которых часто наблюдаются эпизоды развития гипогликемии. Следует тщательно рассмотреть вопрос о возможности управлять транспортным средством или работать со сложными механизмами в данных ситуациях.

4.8 Нежелательные реакции

Гипогликемия, очень часто встречающееся нежелательное последствие инсулинотерапии, может возникать, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем.

Подобно всем лекарственным препаратам Лантус может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех. Информация о нежелательных реакциях изложена в соответствии с системно-органной классификацией и частотой встречаемости. Категории частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (исходя из имеющихся данных, частоту возникновения определить невозможно).

Внутри каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания их тяжести.

	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы				Аллергические реакции		

Нарушения со стороны метаболизма и питания	Гипогликемия					
Нарушения со стороны нервной системы						
Нарушения со стороны органа зрения				Нарушение зрения Ретинопатия		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Липогипертрофия	Липоатрофия			Кожный амилоидоз
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата					Миалгия	
Нарушения общего характера и в области введения		Реакции в месте введения		Отек		

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь
 Дистанция

Нарушения со стороны метаболизма и питания

Приступы тяжелой гипогликемии, особенно повторяющиеся, могут приводить к поражению нервной системы. Эпизоды длительной и выраженной гипогликемии могут угрожать жизни пациентов.

Психоневрологическим нарушениям на фоне гипогликемии обычно предшествуют симптомы адренергической контррегуляции. Чем быстрее и значительнее развивается гипогликемия, тем сильнее выражены симптомы адренергической контррегуляции.

Нарушения со стороны иммунной системы

Аллергические реакции немедленного типа на инсулин редки. Такие реакции на инсулин (в том числе, на инсулин гларгин) или вспомогательные вещества препарата могут проявляться, например, развитием генерализованных кожных реакций, ангионевротического отека, бронхоспазма, артериальной гипотензии или шока, тем самым они могут угрожать жизни пациента.

Применение инсулина может вызывать выработку антител к нему. В клинических исследованиях антитела, вызывающие перекрёстную реакцию с человеческим инсулином и инсулином гларгином, наблюдались с одинаковой частотой у групп пациентов, где применяли НПХ-инсулин и инсулин гларгин. В редких случаях наличие таких инсулиновых антител может вызвать необходимость в корректировке дозы инсулина, чтобы устранить тенденции к развитию гипо- или гипергликемии.

Нарушения со стороны органа зрения

Выраженное изменение содержания глюкозы в крови может вызвать временное ухудшение зрения, обусловленное временным изменением тургора тканей и показателя преломления хрусталика глаза.

Продолжительная нормогликемия в крови снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии. Однако интенсивная инсулиноterapia с последующей резкой нормализацией содержания глюкозы в крови может сопровождаться временным ухудшением диабетической ретинопатии. У пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно не получающих лечения фотокоагуляцией, эпизоды тяжелой гипогликемии могут приводить к развитию преходящей потери зрения.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

В месте введения могут развиваться липодистрофия и амилоидоз кожи и привести к замедленному всасыванию инсулина. Постоянная смена места введения в пределах инъекционной зоны помогает сократить встречаемость подобных реакций или предотвратить их развитие (см. раздел 4.4).

СОГЛАСОВАНО
Министерства здравоохранения
Республики Беларусь
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Нарушения общего характера и в области введения

К ним относятся покраснение, боль, зуд, крапивница, отёк или воспаление. Большинство слабо выраженных реакций на инсулин в месте введения обычно разрешается в период времени от нескольких дней до нескольких недель.

В редких случаях инсулин может вызывать задержку выведения натрия и образование отёков. Интенсивная инсулинотерапия приводит к улучшению ранее недостаточной регуляции метаболических процессов.

Дети

В целом профиль безопасности для пациентов младше 18 лет сходен с профилем безопасности для пациентов старше 18 лет.

Сведения о побочных эффектах, о которых сообщалось в ходе контролируемых клинических исследований, включали в себя сравнительно более частые случаи реакций в месте введения (боль) и кожные реакции (крапивница, покраснение) у пациентов младше 18 лет, чем у пациентов старше 18 лет.

Клинических данных по безопасности применения препарата у детей младше 2 лет в настоящее время нет.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях.

Республика Беларусь

РУП "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении"

адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

тел./факс: +375 17 242 00 29

адрес электронной почты: rcpl@rceth.by

интернет-сайт: www.rceth.by

Республика Армения

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ
ИМ. АКАДЕМИКА Э. ГАБРИЕЛЯНА» АОЗТ

Отдел мониторинга безопасности лекарств

адрес: Армения, Ереван 0051, пр. Комитаса 49/4

тел./горячая линия: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

адрес электронной почты: vigilance@pharm.am

интернет-сайт: www.pharm.am

Республика Казахстан:

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

тел.: 8 (7172) 78-98-28;

адрес электронной почты: pdlc@dari.kz

Кыргызская Республика:

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской республики

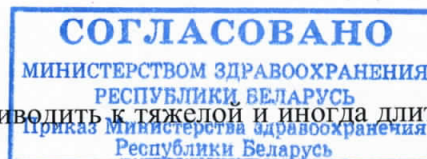
интернет-сайт www.pharm.kg

тел./горячая линия: 0800-800-26-26
адрес электронной почты: dlomt@pharm.kg

4.9 Передозировка

Симптомы

Передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной гипогликемии, угрожающей жизни пациента.



Лечение

Эпизоды умеренной гипогликемии обычно купируются путем приема внутрь быстроусвояемых углеводов. Может возникнуть необходимость изменения схемы дозирования препарата, режима питания или физической активности.

Эпизоды более тяжелой гипогликемии, сопровождающиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами требуют внутримышечного или подкожного введения глюкагона, а также внутривенного введения концентрированного раствора глюкозы. Может потребоваться длительный прием углеводов и наблюдение специалиста, так как гипогликемия способна рецидивировать после видимого клинического улучшения.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения сахарного диабета. Инсулин и его аналоги для инъекций длительного действия.

Код АТХ: A10AE04.

Инсулин гларгин получают методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli*.

Инсулин гларгин разработан как аналог человеческого инсулина, отличающийся низкой растворимостью в нейтральной среде. В составе препарата Лантус он полностью растворим, что обеспечивается кислой средой раствора для инъекций (pH 4). После введения в подкожно-жировую клетчатку раствор, вследствие своей кислотности, вступает в реакцию нейтрализации с образованием микропреципитатов, из которых постепенно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгина, обеспечивая предсказуемый, плавный (без пиков) профиль кривой «концентрация-время», а также большую длительность действия.

Инсулин гларгин метаболизируется с образованием 2 активных метаболитов – M1 и M2 (см. раздел 5.2).

Связывание с инсулиновыми рецепторами: результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что сродство инсулина гларгина и его метаболитов M1 и M2 к инсулиновым рецепторам человека сопоставимо со сродством человеческого инсулина к этим рецепторам.

Связывание с рецепторами инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) у человека. Сродство инсулина гларгина с ИФР-1 примерно в 5-8 раз выше, чем сродство человеческого инсулина (но, примерно в 70-80 раз ниже, чем у эндогенного ИФР-1). Кроме того, связывание образовавшихся сразу после инъекции препарата в подкожной клетчатке метаболитов M1 и M2 с рецепторами ИФР-1 несколько ниже, чем у человеческого инсулина.

Общая терапевтическая концентрация инсулинов (инсулина гларгина и его метаболитов), обнаруживаемая у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, значительно ниже требуемой для связывания половины рецепторов ИФР-1 и последующей активации митогенно-пролиферативного механизма, запускаемого ИФР-1. Физиологические концентрации эндогенного ИФР-1 могут запускать активацию митогенно-пролиферативного механизма; однако терапевтические концентрации, обнаруживаемые при инсулинотерапии, в т. ч. при

лечении Лантусом®, значительно ниже тех фармакологических концентраций, которые требуются для запуска этого механизма.

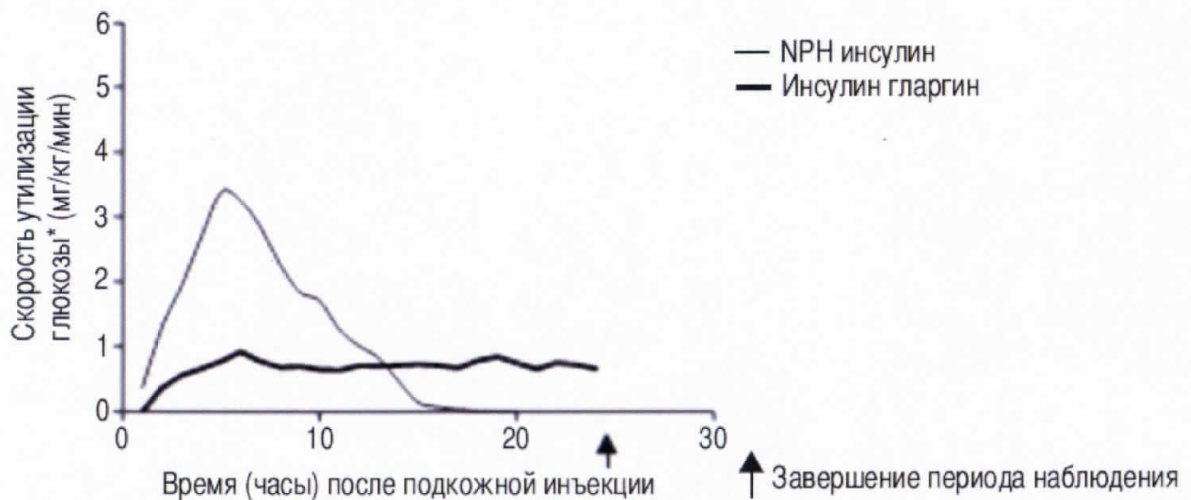
Наиболее важным действием инсулина, а следовательно, и инсулина гларгина, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают содержание глюкозы в крови, стимулируя потребление глюкозы периферическими тканями (особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью), а также ингибируя образование глюкозы в печени (глюконеогенез). Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и протеолиз, одновременно усиливая синтез белка.

В клинко-фармакологических исследованиях было показано, что при внутривенном введении в одинаковых дозах инсулин гларгин и человеческий инсулин обладают одинаковым действием. Как и для всех инсулинов, на продолжительность действия инсулина гларгина могут влиять физическая активность и другие факторы.

В исследованиях по поддержанию нормогликемии, проведенных на здоровых добровольцах и на пациентах с сахарным диабетом 1 типа, действие инсулина гларгина при подкожном введении развивалось медленнее, чем человеческого НПХ-инсулина, и было ровным, без максимумов; с большей продолжительностью действия.

На следующем графике представлены результаты изучения профиля активности инсулина гларгина и НПХ-инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

**Профиль активности инсулина гларгина и НПХ-инсулина
у пациентов с сахарным диабетом 1 типа**



*определенное количество глюкозы, введенное для поддержания постоянных уровней глюкозы в плазме (средние величины измерения концентрации глюкозы через каждый час).

Большая продолжительность действия инсулина гларгина напрямую обусловлена сниженной скоростью его абсорбции, что позволяет применять препарат один раз в сутки. Время начала и продолжительность действия инсулина и его аналогов, таких как инсулин гларгин, может существенно изменяться у разных пациентов или у одного и того же пациента.

В клиническом исследовании симптомы гипогликемии или ответной гормональной реакции контррегуляции у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 1 типа были одинаковыми после внутривенного введения инсулина гларгина и человеческого инсулина.

Влияние Лантуса® (один раз в день) на диабетическую ретинопатию оценивали в открытом 5-летнем НПХ-контролируемом клиническом исследовании (НПХ вводили дважды в сутки) на 1024 пациентах с сахарным диабетом 2 типа, в ходе которого прогрессирование ретинопатии на 3 и более шага по шкале исследования раннего лечения диабетической ретинопатии (ETDRS) определяли с помощью фотографирования зрительного дна. При сравнении Лантуса® с НПХ-инсулином, существенной разницы в прогрессировании диабетической ретинопатии не обнаружили.

Исследование ORIGIN (Уменьшение сердечно-сосудистых осложнений при раннем начале лечения инсулином гларгином) представляло собой многоцентровое, рандомизированное, 2x2 факториальное исследование, в котором приняло участие 12537 пациентов. Критериями включения были наличие сочетания высокого сердечно-сосудистого (СС) риска и нарушений углеводного обмена: пациенты с нарушенной гликемией натощак (НГН) или нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) составили 12 % участников, 88 % участников - пациенты с сахарным диабетом 2 типа, получавшие лечение не более, чем 1 пероральным сахароснижающим препаратом. Рандомизация пациентов осуществлялась в две группы (в соотношении 1:1): в группу лечения инсулином гларгином (n = 6264) с титрацией суточной дозы препарата для достижения значения глюкозы плазмы натощак ≤ 5,3 ммоль (95 мг/дл) и в группу стандартного лечения (n = 6273).

В качестве первичных конечных точек по эффективности рассматривалось два показателя: 1) время до наступления первого события из далее перечисленных - СС смерть, нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) или нефатальный инсульт, 2) время до наступления любого из первичных событий или необходимости выполнения процедуры реваскуляризации (коронарных, сонных или периферических артерий), или госпитализации в связи с прогрессированием сердечной недостаточности.

Вторичные конечные точки включали смертность от любой причины и комбинированный микрососудистый исход.

В исследовании ORIGIN установлено, что лечение инсулином гларгин обладает нейтральным эффектом в плане СС безопасности - не изменяет относительный риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и СС смертности по сравнению с использованием стандартного лечения. Не было обнаружено никаких различий между применением инсулина гларгина и стандартным лечением для обеих первичных конечных точек; для любого компонента конечной точки, включающей эти исходы; для смертности от всех причин; или для комбинированного микрососудистого исхода.

Средняя доза инсулина гларгина к концу исследования достигала 0,42 Ед/кг. В начале исследования медианное значение HbA1c составляло 6,4 %, и на протяжении исследования этот показатель варьировал от 5,9 % до 6,4 % в группе инсулина гларгина, и от 6,2 % до 6,6 % в группе стандартного лечения. Частота тяжелой гипогликемии составила 1,05 на 100 пациенто-лет в группе исследуемой терапии, и 0,30 - в группе стандартной терапии. Частота подтвержденной нетяжелой гипогликемии составляла 7,71 для инсулина гларгина и 2,44 на 100 пациенто-лет для группы стандартного лечения. В течение данного 6-летнего исследования 42 % пациентов из группы инсулина гларгина не испытали ни одного эпизода гипогликемии.

За время проведения исследования в группе инсулина гларгина было отмечено среднее увеличение массы тела на 1,4 кг по сравнению с исходным и среднее снижение на 0,8 кг - в группе стандартного лечения.

Дети

В рандомизированных, контролируемых клинических исследованиях дети (в возрасте от 6 до 15 лет), больные диабетом 1 типа, (n = 349) в течение 28 недель получали лечение инсулином в виде базис-болюсной терапии, при которой человеческий инсулин короткого действия использовался перед каждым приемом пищи. Инсулин гларгин применялся один

раз в сутки перед сном, а человеческий НПХ-инсулин применялся один или два раза в сутки. В обеих группах наблюдались схожая частота симптоматической гипогликемии и схожее влияние на гликированный гемоглобин, однако концентрация глюкозы в плазме натощак в группе инсулина гларгина снижалась по сравнению с исходным уровнем в большей степени, чем в группе НПХ-инсулина.

Также в группе инсулина гларгина отмечалась менее тяжелая гипогликемия. Сто сорок три пациента, получавших в данном исследовании инсулин гларгин, продолжили лечение инсулином гларгином в неконтролируемом расширенном исследовании со средней продолжительностью периода наблюдения 2 года. За время этого лечения для инсулина гларгина не было выявлено никаких новых тревожных сигналов с точки зрения безопасности.

Также было проведено перекрестное исследование на 26 подростках в возрасте от 12 до 18 лет, больных диабетом 1 типа, в котором сравнивалась комбинация (инсулин гларгин + инсулин лизпро) и комбинация (НПХ + обычный человеческий инсулин) (варианты терапии назначались в произвольной последовательности и длились в течение 16 недель). Как и в случае описанного выше педиатрического исследования, снижение концентрации глюкозы в плазме натощак по сравнению с исходным уровнем в группе инсулина гларгина было более значимым, чем в группе НПХ.

Изменение концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) в обеих группах лечения было схожим; однако зарегистрированные ночью показатели глюкозы в крови были значительно выше в группе комбинации (инсулин гларгин + инсулин лизпро), чем в группе (НПХ + обычный инсулин), средние низшие уровни составили соответственно 5,4 ммоль/л и 4,1 ммоль/л. Соответственно, частоты ночной гипогликемии составили в группе (инсулин гларгин + инсулин лизпро) – 32 %, а в группе (НПХ + обычный инсулин) – 52 %.

Было проведено 24-недельное исследование в параллельных группах у 125 детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 2 до 6 лет, в котором сравнивались два базальных инсулина – инсулин гларгин один раз в сутки по утрам и НПХ-инсулин один или два раза в сутки. Обе группы получали болюсный инсулин перед приемом пищи.

Первичная конечная точка, заключающаяся в подтверждении того, что инсулин гларгин не уступает НПХ-инсулину по суммарной частоте всех типов гипогликемий, не была достигнута. В группе инсулина гларгина отмечалась тенденция к повышению суммарной частоты гипогликемических явлений [отношение частот явлений в группах инсулина гларгина и НПХ-инсулина (95% ДИ) = 1,18 (0,97-1,44)].

Вариабельность уровней глюкозы и гликозилированного гемоглобина была сопоставима в обеих группах лечения. В ходе исследования не было выявлено никаких новых угроз для безопасности пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

Сравнительное изучение концентраций инсулина гларгина и НПХ-инсулина в сыворотке крови у здоровых людей и пациентов, страдающих сахарным диабетом, после подкожного введения препаратов выявило замедленную и значительно более длительную абсорбцию из подкожной клетчатки, а также отсутствие пика концентрации в плазме у инсулина гларгина по сравнению с НПХ-инсулином. Концентрации таким образом соответствуют временному профилю фармакодинамической активности инсулина гларгина. График, приведенный выше, демонстрирует профили активности инсулина гларгина и НПХ-инсулина.

При однократном в течение суток подкожном введении Лантуса® устойчивая средняя концентрация инсулина гларгина в крови достигается через 2-4 суток после введения первой дозы.

При внутривенном введении периоды полувыведения инсулина гларгина и человеческого инсулина были сопоставимыми.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Республики Беларусь

4551 - 2018

- 13 -

После подкожной инъекции Лантуса® пациентам с сахарным диабетом инсулин гларгин быстро метаболизируется по карбоксильной термине-цепи с образованием двух активных метаболитов М1 (21-А-глицил-инсулин) и М2 (21А-глицил-дез-30В-треонил-инсулин). Основным метаболитом, циркулирующим в плазме, является М1. Экспозиция: концентрация М1 в плазме возрастает с повышением вводимой подкожно дозы Лантуса®. Результаты фармакокинетических и фармакодинамических исследований указывают на то, что эффект подкожных инъекций Лантуса® в основном опосредован через М1 и зависит от концентрации этого метаболита. У подавляющего большинства субъектов инсулин гларгин и метаболит М2 не обнаруживались в плазме крови, а если обнаруживались – их концентрация не зависела от вводимой дозы Лантуса®.

При проведении клинических исследований анализ в подгруппах пациентов, в основу которого был положен возраст и пол пациентов, не выявил каких-либо различий по безопасности и эффективности инсулина гларгина для этих подгрупп пациентов по сравнению со всей популяцией пациентов, принимавших участие в этих исследованиях.

Дети

Фармакокинетические свойства у детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 2 до 6 лет оценивались в одном клиническом исследовании (см. раздел 5.1). У детей, получавших инсулин гларгин, измерялись минимальные концентрации инсулина гларгина и его основных метаболитов М1 и М2 в плазме. В результате было установлено, что характер изменения концентрации у детей схож с характером изменения концентраций у взрослых, при этом не было выявлено признаков аккумуляции инсулина гларгина или его метаболитов при продолжительном использовании.

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

вспомогательные вещества: м-крезол, цинка хлорид, глицерин (85 %) (Е422), натрия гидроксид (Е524), кислота хлористоводородная концентрированная (Е507), вода для инъекций.

6.2. Несовместимость

6.3. Срок годности

3 года. По истечении срока годности препарат применять нельзя.

Примечание: срок годности препарата с момента первого использования - 4 недели. Рекомендуется отмечать на этикетке дату первого забора препарата.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от +2 °С до +8 °С в защищенном от света и недоступном для детей месте.

Не замораживать! Не допускать прямого контакта контейнера с морозильной камерой или замороженными предметами.

Использовать не более 4 недель с момента первого использования, храня при температуре не выше +30 °С в защищенном от света месте (но не в холодильнике).

Список Б.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл в картридже из прозрачного, бесцветного стекла (тип I). Картридж укупорен с одной стороны бромбутиловой пробкой и обжат алюминиевым колпачком, с другой стороны – бромбутиловым плунжером. Картридж смонтирован в одноразовую шприц-

ручку СолоСтар®. По 5 шприц-ручек СолоСтар® помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.



6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. Производитель:

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия
(Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Germany)
Брюнингштрассе, 50.
D-65926, Франкфурт-на-Майне
ГЕРМАНИЯ

7.1 Претензии по качеству лекарственного препарата и сообщения о нежелательных реакциях направлять по адресу:

Претензии потребителей направлять по адресу:

в Республике Беларусь:

Представительство АО «Sanofi-Aventis Groupe» Французская Республика
220004, г. Минск, ул. Димитрова 5, офис 5/2,
тел.: +375-17-203-33-11,

адрес электронной почты: Pharmacovigilance-BY@sanofi.com

в Республике Казахстан и Кыргызской Республике:

ТОО «Санофи-авентис Казахстан»

050013, г. Алматы, проспект Нурсултан Назарбаев, 187 Б,
тел.: +7(727) 2445096,

Адрес электронной почты по вопросам к качеству препарата: quality.info@sanofi.com

Адрес электронной почты по вопросам фармаконадзора:

Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com

Адрес электронной почты по вопросам медицинской информации:

Medinfo.Kazakhstan@sanofi.com

в Республике Армения, Азербайджанской Республике и Республике Грузия:

адрес электронной почты: Gxp.Caucasian@sanofi.com

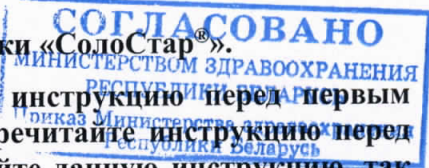
в Республике Узбекистан (Узбекистан, Туркменистан, Таджикистан):

100015 Ташкент, ул. Ойбека, 24, офисный блок 3Д,

тел.: (99878)1470344/45, факс: (99878)1470347,

Uzbekistan.Pharmacovigilance@sanofi.com

ИНСТРУКЦИЯ по использованию одноразовой шприц-ручки «СолоСтар®».



Пожалуйста, внимательно и полностью прочитайте инструкцию перед первым использованием шприц-ручки. При необходимости перечитайте инструкцию перед последующими применениями шприц-ручки. Сохраняйте данную инструкцию, так как Вам может понадобиться перечитать её в будущем.

Перед началом использования шприц-ручки обсудите с Вашим лечащим врачом способ введения инсулина.

Шприц-ручка «СолоСтар» – это одноразовая шприц-ручка для инъекций инсулина, с помощью которой вы можете ввести дозу от 1 до 80 единиц с шагом в 1 единицу.



Схематическое изображение шприц-ручки

Рассмотрите шприц-ручку «СолоСтар®» перед началом введения инсулина. Всегда проводите тест на безопасность перед использованием шприц-ручки.

Шприц-ручка может быть использована только в том случае, если раствор в ней прозрачный, бесцветный, не содержит видимых механических включений и по консистенции напоминает воду. Так как препарат представляет собой раствор, не требуется его предварительного перемешивания.

Перед первым использованием шприц-ручку «СолоСтар®» надо выдержать при комнатной температуре в течение 1-2 часов.

Следует также удалить из шприц-ручки пузырьки воздуха перед инъекцией. Тщательно следуйте пошаговой инструкции по использованию шприц-ручки «СолоСтар®».

Пустые шприц-ручки «СолоСтар®» не должны использоваться повторно и подлежат уничтожению.

Шприц-ручка «СолоСтар®» должна использоваться только одним пациентом и не должна передаваться другому лицу.

Следует бережно обращаться со шприц-ручкой «СолоСтар®»: оберегать от падений и прочих внешних воздействий (возможно повреждение картриджа, приводящее к поломке шприц-ручки). Если же это произошло, необходимо начать использование новой шприц-ручки «СолоСтар®».

Перед каждой инъекцией следует использовать новую иглу. Возможно использование игл, специально предназначенных для «СолоСтар®» или подходящих к шприц-ручке. После инъекции игла снимается, и шприц-ручка хранится без иглы. Повторное использование игл не разрешается. Иглы также должны сниматься перед утилизацией шприц-ручки.

Шаг 1. Проверка инсулина

1 Проверьте надпись на этикетке Вашей шприц-ручки перед использованием, чтобы убедиться в правильном выборе инсулина. Шприц-ручка «СолоСтар®», содержащая Лантус, имеет корпус серого цвета и сиреневую пусковую кнопку.

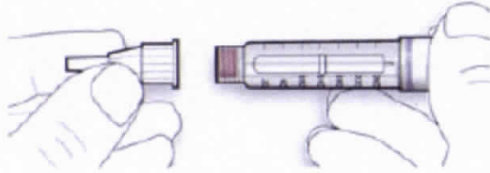
2 Снимите колпачок ручки.

3 Проверьте внешний вид инсулина. Раствор должен быть прозрачным и бесцветным. Не используйте шприц-ручку, если она содержит мутный раствор или видимые частицы.

Шаг 2. Установка иглы

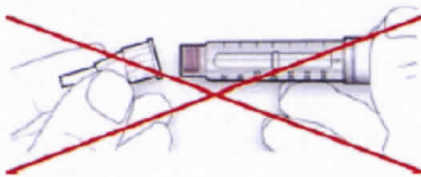
1. Снимите наружную защитную мембрану.

2. Присоедините иглу к шприц-ручке, при этом держите ее прямо (навинтите или наденьте, в зависимости от вида иглы).



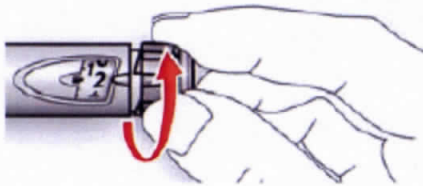
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Не держите иглу под наклоном в момент присоединения к шприц-ручке. Это может привести к повреждению резиновой мембраны и протечке инсулина и к поломке иглы.

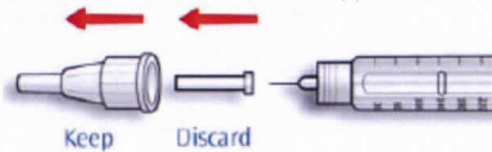
**Шаг 3. Тест на безопасность**

Данный тест должен проводиться перед каждой инъекцией.

1. Наберите дозу равную 2 единицам на селекторе дозы.



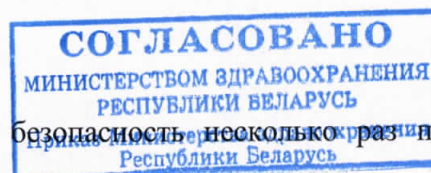
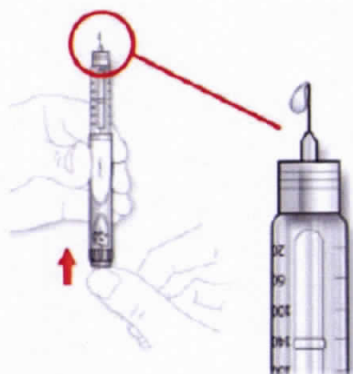
2. Снимите внешний защитный колпачок. Не выбрасывайте его, так как он понадобится Вам после проведения инъекции. Снимите внутренний защитный колпачок. Выбросьте его, так как он Вам больше не понадобится.



3. Удерживайте шприц-ручку иглой вверх.

4. Постучите пальцем по держателю картриджа для того, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх к игле.

5. Полностью нажмите на пусковую кнопку, чтобы выпустить дозу. Убедитесь в том, что выброс инсулина произошёл.



Возможно, Вам понадобится провести тест на безопасность несколько раз, пока не произойдет выброс инсулина.

Если выброс инсулина не произошёл и после повторного проведения теста на безопасность, проверьте наличие пузырьков воздуха:

Если есть пузырьки воздуха, то тест на безопасность следует повторять до тех пор, пока они не исчезнут.

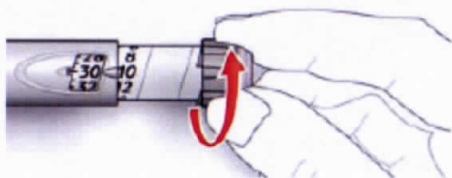
Если инсулин по-прежнему не выходит, возможно, игла заблокирована. Смените иглу и проведите тест на безопасность еще раз.

Если после смены иглы инсулин не выходит, возможно, шприц-ручка повреждена. Не используйте эту шприц-ручку.

Шаг 4. Установка и набор дозы инсулина

Вы можете установить дозу от 1 до 80 единиц с шагом в 1 единицу. Если вы нуждаетесь в дозе больше 80 единиц, вам следует ввести её в две или более инъекций.

1. Проверьте значение в окне-указателе дозы после проведения теста на безопасность. Оно должно быть равно «0».
2. Наберите требуемую Вам дозу (на примере ниже выбранная доза равна 30 единицам). Если Вы набрали неправильную дозу, поверните селектор дозы в обратном направлении до нужного значения.

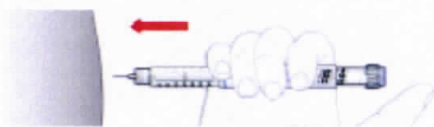


Не нажимайте на пусковую кнопку во время выбора дозы, так как может произойти выброс инсулина, что в свою очередь приведет к неправильной дозировке.

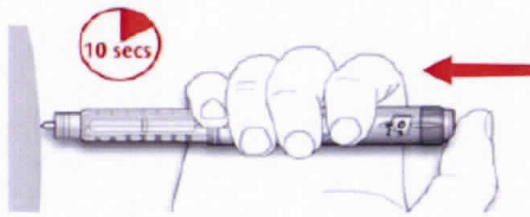
Селектор дозы может быть повернут только на то количество единиц дозы, которое содержится в шприц-ручке, поэтому не пытайтесь поворачивать селектор дозы больше, чем это возможно. В том случае, если в шприц-ручке содержится недостаточное количество инсулина, недостающее количество Вы можете ввести с помощью новой шприц-ручки или введите всю дозу из новой шприц-ручки.

Шаг 5. Инъекция инсулина

1. Используйте способ введения, предписанный Вашим лечащим врачом.
2. Введите иглу в кожу.



3. До конца нажмите на пусковую кнопку. Значение дозы в окне-указателе дозы должно вернуться к значению «0».



4. Не извлекая иглу и удерживая пусковую кнопку, досчитайте до 10. Это необходимо для того, чтобы гарантировать полное введение дозы. Извлеките иглу.



Шаг 6. Удаление иглы.

Всегда отсоединяйте иглу после каждой инъекции и храните шприц-ручку без иглы. Это позволит избежать загрязнения иглы и/или инфицирования, накопления пузырьков воздуха в держателе картриджа и протекания инсулина.

- А. Установите внешний защитный колпачок обратно на иглу и используйте его, чтобы открутить иглу от шприц-ручки. Для снижения риска случайного травмирования иглой никогда не устанавливайте обратно внутренний защитный колпачок. Если инъекцию вводит другой человек, или Вы вводите инъекцию другому человеку, такой человек должен соблюдать особую осторожность при снятии и утилизации иглы. Соблюдайте рекомендованные меры предосторожности для удаления и утилизации игл (свяжитесь с врачом, фармацевтом или медицинской сестрой), чтобы снизить риск случайного травмирования иглой и передачи инфекционных заболеваний.
- В. Утилизируйте иглу безопасным образом, согласно инструкциям врача, фармацевта или медицинской сестры.
- С. Всегда надевайте обратно на шприц-ручку колпачок ручки, затем храните шприц-ручку до следующей инъекции.

Инструкции по хранению

Инструкции по хранению шприц-ручки см. выше в разделе 6.4.

Если шприц-ручка хранится в холоде, ее надо выдержать при комнатной температуре в течение 1-2 часов до инъекции, чтобы она нагрелась. Холодный инсулин вводить больнее.

Утилизируйте использованную шприц-ручку СолоСтар в соответствии с требованиями местного законодательства.

Обслуживание

Защищайте шприц-ручку СолоСтар от пыли и грязи.

Внешние поверхности шприц-ручки СолоСтар можно очищать, протирая влажной салфеткой.

Не погружайте в жидкость, не мойте и не смазывайте шприц-ручку, поскольку это может повредить ее.

Обращайтесь с осторожностью. Избегайте ситуаций, которые могут привести к повреждению шприц-ручки СолоСтар. Если Вы полагаете, что шприц-ручка СолоСтар может быть повреждена, используйте новую.