

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Инсулин гларгин, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: инсулин гларгин*.

В 1 мл раствора содержится 100 ЕД инсулина гларгин.

Каждый картридж содержит 300 ЕД инсулина гларгин в 3 мл раствора.

Каждая предварительно заполненная шприц-ручка содержит 300 ЕД инсулина гларгин в 3 мл раствора.

* Получено с использованием клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: 1 мл раствора содержит 2,7 мг метакрезол (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Инсулин гларгин применяется для лечения сахарного диабета у взрослых, подростков и детей в возрасте 2-х лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Препарат Инсулин гларгин следует вводить 1 раз в сутки в любое время дня, но каждый день в одно и то же время.

Дозу и режим введения препарата следует подбирать с учетом индивидуальных особенностей пациента. Активность препарата Инсулин гларгин указывается в единицах. Такие единицы используются исключительно для данного препарата и не соответствуют МЕ или единицам, используемым для обозначения активности других аналогов инсулина. Целевые значения концентрации глюкозы в крови, а также дозы и время введения или приема гипогликемических препаратов должны определяться и корректироваться индивидуально.

Коррекция дозы также может потребоваться, например, при изменении массы тела пациента, его образа жизни, изменении времени введения дозы инсулина или при других состояниях, которые могут увеличить предрасположенность к развитию гипо- или гипергликемии (см. раздел 4.4.). Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и под медицинским наблюдением.

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа

Препарат Инсулин гларгин должен применяться 1 раз в сутки в сочетании с инсулином, вводимым во время приема пищи с индивидуальной коррекцией дозы.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа препарат Инсулин гларгин может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами.

У пациентов с сахарным диабетом 2 типа, принимающих пероральные гипогликемические препараты, комбинированная терапия начинается с дозы инсулина гларгин 10 ЕД 1 раз в сутки, и в последующем схема лечения корректируется индивидуально.

При схемах лечения, включающих инъекции базального и прандиального инсулина, для удовлетворения потребности в базальном инсулине инсулин гларгин обычно вводится в дозе, составляющей 40–60 % от суточной дозы инсулина.

У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется мониторинг концентрации глюкозы в крови.

Дозу и режим введения препарата следует подбирать с учетом индивидуальных особенностей пациента. Активность препарата Инсулин гларгин указывается в единицах. Такие единицы используются исключительно для данного препарата и не соответствуют МЕ или единицам, используемым для обозначения активности других аналогов инсулина.

Переход с терапии другими препаратами инсулина на препарат Инсулин гларгин

При переводе пациента со схемы лечения с применением инсулина средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения с применением препарата Инсулин гларгин может потребоваться коррекция количества (доз) и времени введения инсулина короткого действия или его аналога в течение суток или изменение доз пероральных гипогликемических препаратов.

Перевод с введения инсулина изофан 1 раз в сутки на препарат Инсулин гларгин

При переводе пациентов с однократного в течение суток введения инсулина изофан на однократное в течение суток введение препарата Инсулин гларгин начальные дозы инсулина обычно не изменяются (то есть применяется количество ЕД препарата Инсулин гларгин в сутки равное количеству МЕ инсулина изофан в сутки).

Перевод с введения инсулина изофан 2 раза в сутки на препарат Инсулин гларгин

При переводе пациентов с двукратного в течение суток введения инсулина изофан на однократное введение препарата Инсулин гларгин перед сном, с целью снижения риска развития гипогликемии в ночное и раннее утреннее время, начальную суточную дозу препарата Инсулин гларгин следует снизить на 20 % (по сравнению с суточной дозой инсулина изофан) в течение первых недель, а затем корректировать ее в зависимости от реакции пациента.

Перевод с инсулина гларгин 300 ЕД/мл на препарат Инсулин гларгин 100 ЕД/мл

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл и инсулин гларгин 300 ЕД/мл не эквиваленты по своим фармакокинетическим, фармакодинамическим характеристикам и клиническим эффектам. В связи с этим, переход с инсулина гларгин 300 ЕД/мл на инсулин гларгин 100 ЕД/мл и наоборот, требует наблюдения врача, проведения тщательного гликемического контроля и индивидуальной коррекции дозы препарата. С целью уменьшения риска развития гипогликемии при переводе пациентов с однократного в течение суток введения инсулина гларгин 300 ЕД/мл на однократное в течение суток введение препарата Инсулин гларгин, начальная доза препарата Инсулин гларгин должна быть снижена приблизительно на 20 %. В течение первых недель лечения это снижение дозы препарата Инсулин гларгин может быть частично компенсировано за счет повышения дозы прандиального инсулина. По окончании данного периода схема лечения должна быть скорректирована в индивидуальном порядке.

При переводе на другую схему лечения и в течение нескольких последующих недель рекомендуется тщательный контроль гликемии (контроль концентрации глюкозы в крови) под медицинским наблюдением, с коррекцией, при необходимости, режима дозирования инсулина. У пациентов, принимающих высокие дозы инсулина из-за наличия антител к человеческому инсулину, может наблюдаться улучшенная реакция на инсулин в составе препарата Инсулин гларгин.

При улучшении гликемического контроля и обусловленного этим повышением чувствительности тканей к инсулину может возникнуть необходимость коррекции режима дозирования инсулина.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

У пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом рекомендуется начинать применение со средних начальных доз, медленно увеличивать их и применять средние поддерживающие дозы. У пациентов пожилого возраста возможны трудности с распознаванием развивающейся гипогликемии (см. раздел 4.4.).

Рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови с индивидуальным

подбором дозы инсулина. У пациентов пожилого возраста прогрессирующее ухудшение функции почек может приводить к постоянному снижению потребности в инсулине.

Пациенты с нарушением функции почек

Инсулин гларгин можно применять у пациентов с почечной недостаточностью при этом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови с индивидуальным подбором дозы. У пациентов с почечной недостаточностью потребность в инсулине может уменьшаться вследствие замедления метаболизма инсулина.

Пациенты с нарушением функции печени

Инсулин гларгин можно применять у пациентов с печеночной недостаточностью при этом рекомендуется тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови с индивидуальным подбором дозы. У пациентов с печеночной недостаточностью потребность в инсулине может уменьшаться вследствие снижения глюконеогенеза и замедления метаболизма инсулина.

Дети

Дети в возрасте от 2 лет и подростки

Были установлены безопасность и эффективность применения инсулина гларгин у подростков и детей в возрасте от 2 лет и старше. Дозы и режим введения препарата следует подбирать с учетом индивидуальных особенностей пациента.

Дети до 2 лет

Безопасность и эффективность препарата Инсулин гларгин не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Инсулин гларгин вводят подкожно.

Препарат следует вводить в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер. В целях снижения риска развития липодистрофии и амилоидоза кожи, места инъекций необходимо менять каждый раз в пределах одной из рекомендуемых областей для введения препарата.

Меры предосторожности, принимаемые перед применением препарата или при обращении с ним

Препарат Инсулин гларгин нельзя смешивать с другими инсулинами. Смешивание может изменить профиль действия во времени (соотношение «время/действие») препарата Инсулин гларгин, а также привести к выпадению осадка.

Препарат Инсулин гларгин нельзя разводить. Разведение может привести к изменению профиля действия препарата во времени.

Препарат Инсулин гларгин не предназначен для внутривенного введения. Длительная продолжительность действия инсулина гларгин обусловлена только при его введении в

подкожно-жировую клетчатку. Внутривенное введение обычной дозы для подкожного введения может вызвать тяжелую гипогликемию.

Препарат Инсулин гларгин – это прозрачный раствор, а не суспензия. Поэтому ресуспендирования перед применением не требуется.

Перед первым использованием шприц-ручку КомИнПен® / КомИнПен® ГМ необходимо выдержать при комнатной температуре 1–2 часа.

При неисправности шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ можно извлечь инсулин гларгин из картриджа в шприц (пригодный для инсулина 100 МЕ/мл) и ввести нужную дозу препарата. При этом шприц не должен содержать остатков других лекарственных средств.

Нельзя использовать иглы повторно. Перед каждой инъекцией следует присоединять новую стерильную иглу. Повторное использование игл увеличивает риск их закупорки, которая может приводить к введению меньшей дозы или к передозировке инсулина. Использование новой стерильной иглы для каждой инъекции минимизирует риск ее контаминации и инфицирования. Во избежание возможной передачи заболеваний, передающихся через кровь, инсулиновые шприц-ручки не должны использоваться более чем одним пациентом, даже при условии замены иглы.

Инсулин гларгин, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл в картридже

Картриджи могут использоваться со шприц-ручками многократного использования CuteInPen 3 мл для инъекций инсулина, производства «Цзянсу Ванхай Медикал Инструментс Ко., Лтд.», КНР (Jiangsu Wanhai Medical Instruments Co., Ltd., No. 128, Qingyang South Road 213162 Changzhou, Jiangsu Province, People's Republic of China).

Картриджи не должны использоваться с другими многократными шприц-ручками, так как точность дозирования подтверждена только при использовании шприц-ручки многократного использования CuteInPen 3 мл для инъекций инсулина.

Перед применением препарата следует ознакомиться с инструкцией производителя по использованию многократной шприц-ручки.

Инсулин гларгин, раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл в картридже, смонтированном в шприц-ручку КомИнПен® / КомИнПен® ГМ

Перед применением препарата следует выполнять инструкции по правильному обращению с предварительно заполненной шприц-ручкой КомИнПен® / КомИнПен® ГМ (см. раздел 6.6.).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Детский возраст до 2 лет (отсутствие клинических данных по применению).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат Инсулин гларгин следует применять под тщательным медицинским наблюдением в период беременности и после родов (возможно изменение потребности в инсулине в течение беременности и послеродовом периоде).

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

В связи с ограниченным опытом применения препарата Инсулин гларгин не оценивались его эффективность и безопасность при лечении пациентов с нарушением функции печени или пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести или тяжелой степени.

У пациентов с нарушением функции почек потребность в инсулине может уменьшиться в связи с замедлением его элиминации. У пожилых пациентов прогрессирующее ухудшение функции почек может привести к стойкому снижению потребности в инсулине.

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени потребность в инсулине может быть снижена в связи со снижением способности к глюконеогенезу и замедлением биотрансформации инсулина.

В случае недостаточного контроля концентрации глюкозы в крови, а также при наличии тенденции к развитию гипо- или гипергликемии, прежде чем приступать к коррекции режима дозирования, следует проверить точность выполнения предписанной схемы лечения, соблюдение указаний в отношении мест введения препарата и правильность техники проведения подкожных инъекций, а также учитывать все другие факторы, которые могут повлиять на концентрацию глюкозы в крови.

Пациенты должны быть проинструктированы о необходимости постоянно изменять место инъекции для того, чтобы снизить риск развития липодистрофии и локализованного амилоидоза кожи. Существует потенциальный риск замедления всасывания инсулина и ухудшения гликемического контроля после инъекций инсулина в места с данными реакциями. Сообщалось, что внезапное изменение места инъекции на непораженную область приводит к развитию гипогликемии. После смены места инъекции рекомендуется провести мониторинг концентрации глюкозы в крови, в случае необходимости решить вопрос в отношении корректировки дозы гипогликемических препаратов.

Переход на другой тип инсулина или инсулин другого производителя должен осуществляться под строгим контролем врача. Изменение дозировки, производителя, типа (обычный изофан короткого или длительного действия и пр.) или происхождения инсулина

(животный, человеческий, аналог человеческого инсулина), и/или метода его производства может привести к необходимости коррекции дозы инсулина.

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 препарата Инсулин гларгин, следует ожидать меньшей вероятности развития ночной гипогликемии, тогда как в ранние утренние часы эта вероятность развития гипогликемии выше.

При возникновении гипогликемии у пациентов, получающих лечение препаратом Инсулин гларгин, следует учитывать возможность замедления выхода из состояния гипогликемии в связи с пролонгированным действием инсулина гларгин.

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 им не проводилось лечение фотокоагуляцией (риск преходящей потери зрения вслед за гипогликемией), следует соблюдать особую осторожность и проводить более частый и тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

Пациенты должны быть предупреждены о состояниях, при которых симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться, становиться менее выраженными или отсутствовать:

- при заметном улучшении регуляции концентрации глюкозы в крови;
- при постепенном развитии гипогликемии;
- у пациентов пожилого возраста;
- при переводе пациента с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин;
- при вегетативной нейропатии;
- при длительном анамнезе сахарного диабета;
- при наличии у пациентов психических расстройств;
- 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.

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

Соблюдение пациентами схемы дозирования и режима питания, правильное введение инсулина и знание симптомов-предвестников гипогликемии способствуют существенному снижению риска развития гипогликемии. Факторы, повышающие склонность к гипогликемии, при наличии которых требуется особенно тщательное наблюдение и может быть необходима коррекция дозы инсулина:

- смена места введения инсулина;
- повышение чувствительности к инсулину (например, при устранении стрессовых факторов);
- непривычная, повышенная или длительная физическая активность;
- интеркуррентные заболевания, сопровождающиеся рвотой, диареей;
- нарушение диеты и режима питания;
- пропуск приема пищи;
- потребление алкоголя (этанола);
- 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 концентрации 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 регулярно включать в рацион хотя бы небольшое количество углеводов, даже при употреблении малых объемов пищи, или если они вообще не могут есть, или если у них рвота и т.п.. Кроме того, они не должны полностью отказываться от инсулина.

Антитела к инсулину

Применение инсулина гларгин может вызывать выработку антител к нему. В редких случаях, из-за наличия таких антител, может потребоваться коррекция дозы инсулина для снижения риска развития гипергликемии или гипогликемии.

Совместное применение с пиоглитазоном

Сообщалось о случаях сердечной недостаточности при применении инсулина с пиоглитазоном, особенно у пациентов с факторами риска развития сердечной недостаточности. Это необходимо принимать во внимание при назначении комбинации пиоглитазона и препарата Инсулин гларгин. При применении данной комбинации необходимо осуществлять наблюдение пациента в отношении признаков и симптомов

хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и отеков. Прием пиоглитазона следует прекратить при усугублении симптомов хронической сердечной недостаточности.

Ошибки, связанные с применением лекарственного препарата

Сообщалось об ошибках терапии, когда вместо инсулина гларгин пациенты случайно вводили другие инсулины, особенно инсулины короткого действия. Во избежание ошибочного введения другого препарата инсулина, перед каждой инъекцией всегда следует проверять название и дозировку препарата.

Вспомогательные вещества

Препарат Инсулин гларгин содержит консервант метакрезол, который может вызвать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакодинамическое взаимодействие

Пероральные гипогликемические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты и сульфаниламидные противомикробные средства могут усилить гипогликемическое действие инсулина и повысить предрасположенность к развитию гипогликемии. При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы инсулина гларгин.

Глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, эстрогены и гестагены (например, в гормональных контрацептивах), производные фенотиазина, соматотропин, симпатомиметики (например, эпинефрин [адреналин], сальбутамол, тербуталин) и гормоны щитовидной железы, ингибиторы протеаз, атипичные нейролептики (например, оланзапин или клозапин) могут ослабить гипогликемическое действие инсулина. При одновременном применении может потребоваться коррекция дозы инсулина гларгин.

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

Пентамидин при одновременном применении с инсулином может вызывать гипогликемию, которая иногда сменяется гипергликемией.

При совместном применении с симпатолитиками, такими как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, симптомы адренергической контррегуляции (активации симпатической нервной системы) могут быть не выражены или отсутствовать.

Фармацевтическое взаимодействие

При смешивании препарата Инсулин гларгин с другими лекарственными веществами, в том числе и с другими инсулинами, а также разведении препарата возможно образование осадка или изменение профиля действия препарата во времени.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Пациентки должны информировать лечащего врача о настоящей или планируемой беременности.

Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению инсулина гларгин у беременных женщин.

Большое количество наблюдений (более 1000 исходов беременностей при ретроспективном и проспективном наблюдении) в пострегистрационный период применения инсулина гларгин показали отсутствие у него каких-либо специфических эффектов на течение и исход беременности или на состояние плодов или здоровье новорожденных.

Кроме того, с целью оценки безопасности применения инсулина гларгин и инсулина изофан у беременных женщин с ранее имевшимся или гестационным сахарным диабетом был проведен мета-анализ 8-ми наблюдательных клинических исследований, включавший женщин, у которых во время беременности применялся инсулин гларгин (n=331) и инсулин изофан (n=371). Этот мета-анализ не выявил существенных различий, касающихся безопасности в отношении здоровья матерей или новорожденных при применении инсулина гларгин и инсулина изофан во время беременности.

В исследованиях на животных не было получено прямых или косвенных данных об эмбриотоксическом или фетотоксическом действии инсулина гларгин.

Для пациенток с ранее имевшимся или гестационным сахарным диабетом важно в течение всей беременности поддерживать адекватный гликемический контроль, чтобы предупредить появление нежелательных исходов, связанных с гипергликемией.

Препарат Инсулин гларгин может применяться в период беременности только при наличии клинических показаний.

Потребность в инсулине может уменьшаться в I триместре беременности и увеличиваться во II и III триместрах.

Непосредственно после родов потребность в инсулине быстро уменьшается (возрастает риск развития гипогликемии). В этих условиях существенное значение имеет тщательный контроль концентрации глюкозы в крови.

Лактация

Нет данных о проникновении инсулина гларгин в грудное молоко. Предполагается, что применение инсулина гларгин не будет оказывать никакого влияния на метаболизм

новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, так как представляет собой белок, расщепляющийся в желудочно-кишечном тракте человека до аминокислот. У пациенток с сахарным диабетом в период грудного вскармливания может потребоваться коррекция дозы инсулина и режима питания.

Фертильность

Исследования на животных не выявили каких-либо неблагоприятных воздействий на фертильность.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Способность пациентов к концентрации внимания и быстрота их психомоторных реакций могут нарушаться в результате развития таких состояний, как гипогликемия, гипергликемия, нарушения зрения. Это может представлять риск в ситуациях, когда указанные способности особенно важны (например, управление автомобилем или эксплуатация других механизмов). Пациентам рекомендуется соблюдать меры предосторожности во избежание развития гипогликемии при управлении транспортными средствами. Это особенно важно для тех пациентов, у которых слабо выражены или отсутствуют симптомы, являющиеся предвестниками развивающейся гипогликемии, или для пациентов с часто возникающими случаями гипогликемии. Такие обстоятельства следует учитывать при рекомендациях по вождению автомобиля.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при проведении инсулинотерапии, может развиваться в тех случаях, когда доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем (см. раздел 4.4.).

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные ниже возможные нежелательные реакции на фоне терапии инсулином гларгин распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендации ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органый класс MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны				Аллергические реакции	

иммунной системы					
Нарушения метаболизма и питания	Гипогликемия				
Нарушения со стороны нервной системы					Дисгевзия
Нарушения со стороны органа зрения				Нарушения зрения Ретинопатия	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Липогипертрофия	Липоатрофия		Амилоидоз кожи
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани					Миалгия
Общие нарушения и реакции в месте введения		Реакции в месте введения		Задержка натрия Отеки	

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения метаболизма и питания

Симптомы развития гипогликемии обычно возникают внезапно. Однако часто психоневрологическим нарушениям на фоне нейрогликопении (чувство усталости, необычная утомляемость или слабость, снижение способности к концентрации внимания, сонливость, зрительные расстройства, головная боль, тошнота, спутанность сознания или его потеря, судорожный синдром) обычно предшествуют симптомы адренергической контррегуляции (активации симпатно-адреналовой системы в ответ на гипогликемию): чувство голода, раздражительность, нервное возбуждение или тремор, беспокойство, бледность кожных покровов, «холодный» пот, тахикардия, выраженное сердцебиение (чем быстрее развивается гипогликемия и чем она тяжелее, тем сильнее выражены симптомы адренергической контррегуляции).

Приступы тяжелой гипогликемии, особенно повторяющиеся, могут приводить к поражению нервной системы. Эпизоды длительной и выраженной гипогликемии могут угрожать жизни пациентов, так как при нарастании гипогликемии возможен даже смертельный исход.

Нарушения со стороны иммунной системы

Аллергические реакции немедленного типа на инсулин развиваются редко. Подобные реакции на инсулин (включая инсулин гларгин) или вспомогательные вещества могут проявляться развитием генерализованных кожных реакций, ангионевротического отека, бронхоспазма, снижения артериального давления или шока и могут, таким образом, представлять угрозу для жизни пациента.

Применение инсулина может вызывать образование антител к нему. Образование антител, перекрестно реагирующих с человеческим инсулином и инсулином гларгин, наблюдается с одинаковой частотой при применении инсулина изофан и инсулина гларгин. В редких случаях наличие таких антител к инсулину может вызвать необходимость коррекции режима дозирования с целью устранения тенденции к развитию гипо- или гипергликемии.

Нарушения со стороны органа зрения

Значимые изменения регуляции концентрации глюкозы в крови могут вызвать временные нарушения зрения вследствие изменения упругости и показателя преломления хрусталика глаза.

Долгосрочный улучшенный гликемический контроль помогает снизить риск прогрессирования диабетической ретинопатии, однако инсулинотерапия, сопровождающаяся резкими колебаниями концентраций глюкозы в крови, может сопровождаться временным ухудшением течения 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

Как и при проведении инсулинотерапии любыми другими препаратами, в месте инъекций может развиваться липодистрофия, в связи с чем возможно замедление абсорбции инсулина. При введении инсулина в месте инъекции развивался локализованный амилоидоз кожи, есть данные о развитии гипергликемии при повторных инъекциях инсулина в области амилоидоза кожи. Также сообщалось, что внезапное изменение места инъекции на непораженную область может приводить к развитию гипогликемии.

Постоянная смена мест инъекций в пределах областей тела, рекомендуемых для подкожного введения инсулина, может способствовать уменьшению выраженности этих реакций или предотвратить их развитие.

Общие нарушения и реакции в месте введения

К ним относятся покраснение, боль, зуд, крапивница, отек или воспаление. Большинство незначительных реакций в месте введения инсулина обычно разрешаются в период времени от нескольких дней до нескольких недель.

В редких случаях инсулин может вызывать задержку выведения натрия и образование отеков (особенно, если интенсифицированная инсулиноterapia приводит к улучшению ранее недостаточного гликемического контроля).

Применение у детей

В целом у детей и подростков до 18 лет профиль безопасности аналогичен таковому у взрослых пациентов. Сообщения о нежелательных реакциях, полученные в ходе пострегистрационного наблюдения, включали сравнительно более частые случаи развития реакций в месте инъекции (боль) и кожных реакций (крапивница, покраснение) у детей и подростков, чем у взрослых пациентов.

Клинических данных по безопасности применения препарата Инсулин гларгин у детей младше 2 лет на данный момент не получено.

Сообщение о подозреваемых 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан

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

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

Телефон: 8 (7172) 78-98-28

Электронная почта: pdlc@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: 0800-800-26-26, + 996-312-21-92-88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.kg/>

Республика Армения

«Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Gabrielyana» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.pharm.am/>

4.9. Передозировка

Симптомы

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

Лечение

Гипогликемия легкой и средней степени тяжести обычно купируется приемом внутрь легкоусвояемых углеводов (сахара, карамели, меда, стакана сока или колы). Может возникнуть необходимость изменения схемы дозирования препарата, режима питания или физической активности.

Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами требуют внутримышечного или подкожного введения глюкагона, а также внутривенного введения концентрированного раствора декстрозы (глюкозы). Может потребоваться длительный прием углеводов и наблюдение специалиста, так как после видимого клинического улучшения возможен рецидив гипогликемии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – инсулина длительного действия аналог.

Код АТХ: A10AE04.

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штаммы K12), и отличающимся низкой растворимостью в нейтральной среде.

В составе препарата Инсулин гларгин инсулин гларгин полностью растворим, что обеспечивается кислой реакцией раствора для инъекций (рН 4). После введения в подкожно-жировую клетчатку кислая реакция раствора нейтрализуется, что приводит к образованию микропреципитатов, из которых постоянно высвобождаются небольшие количества инсулина гларгин, обеспечивая предсказуемый, плавный (без пиков) профиль кривой «концентрация–время», а также пролонгированное действие препарата.

Инсулин гларгин метаболизируется до двух активных метаболитов М1 и М2 (см. раздел 5.2.).

Связь с инсулиновыми рецепторами: кинетика связывания со специфическими рецепторами инсулина у инсулина гларгин и его метаболитов М1 и М2 очень близка таковой у человеческого инсулина, в связи с чем инсулин гларгин способен осуществлять биологическое действие, аналогичное таковому у эндогенного инсулина.

Наиболее важным действием инсулина и его аналогов, в том числе и инсулина гларгин, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают концентрацию глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы периферическими тканями (особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью) и ингибируя образование глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и ингибирует протеолиз, увеличивая одновременно синтез белка. Пролонгированное действие инсулина гларгин напрямую связано со сниженной скоростью его абсорбции, что позволяет применять препарат 1 раз в сутки. После подкожного введения начало его действия наступает в среднем через 1 ч. Средняя продолжительность действия составляет 24 ч, максимальная – 29 ч. Продолжительность действия инсулина и его аналогов, таких как инсулин гларгин, может существенно различаться у разных пациентов или у одного и того же пациента.

Была показана эффективность применения инсулина гларгин у детей в возрасте старше 2 лет с сахарным диабетом 1 типа. У детей в возрастной группе 2–6 лет частота возникновения гипогликемии с клиническими проявлениями при применении инсулина гларгин была численно ниже, как в течение суток, так и в ночное время по сравнению с

применением инсулина изофан (соответственно, в среднем 25,5 эпизодов против 33,0 эпизодов у одного пациента в течение одного года).

При пятилетнем наблюдении за пациентами с сахарным диабетом 2 типа не наблюдалось достоверных различий в прогрессировании диабетической ретинопатии при лечении инсулином гларгин по сравнению с инсулином изофан.

Связь с рецепторами инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1): аффинность инсулина гларгин к рецептору ИФР-1 приблизительно в 5 – 8 раз выше, чем у человеческого инсулина (но примерно в 70 – 80 раз ниже, чем у ИФР-1), в то же время, по сравнению с человеческим инсулином, у метаболитов инсулина гларгин М1 и М2 аффинность к рецептору ИФР-1 несколько меньше.

Общая терапевтическая концентрация инсулина (инсулина гларгин и его метаболитов), определяемая у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, была заметно ниже концентрации, необходимой для полумаксимального связывания с рецепторами ИФР-1 и последующей активации митогенно-пролиферативного пути, запускаемого через рецепторы ИФР-1. Физиологические концентрации эндогенного ИФР-1 могут активировать митогенно-пролиферативный путь, однако, терапевтические концентрации инсулина, определяемые при инсулинотерапии, включая лечение препаратом Инсулин гларгин, значительно ниже фармакологических концентраций, необходимых для активации митогенно-пролиферативного пути.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention) было международным, многоцентровым, рандомизированным исследованием, проведенным у 12537 пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и с нарушенной гликемией натощак (НГН), нарушенной толерантностью к глюкозе (НТГ) или ранней стадией сахарного диабета 2 типа. Участники исследования были рандомизированы на группы (1:1): группа пациентов, получающих инсулин гларгин (n=6264), который титровался до достижения концентрации глюкозы крови натощак (ГКН) $\leq 5,3$ ммоль, и группа пациентов, получающих стандартное лечение (n=6273).

Первая конечная точка исследования представляла собой время до развития сердечно-сосудистой смерти, первого развития нефатального инфаркта миокарда или нефатального инсульта, а вторая конечная точка представляла собой время до первого возникновения любого осложнения из вышеперечисленных или до проведения процедуры реваскуляризации (коронарных, сонных или периферических артерий), или до госпитализации по поводу развития сердечной недостаточности.

Второстепенными конечными точками были смертность по любой причине и комбинированный показатель микрососудистых исходов.

Исследование ORIGIN показало, что лечение инсулином гларгин по сравнению со стандартной гипогликемической терапией не изменяло риск развития сердечно-сосудистых осложнений или сердечно-сосудистой смертности; не было выявлено различий в показателях любого компонента, составляющего конечные точки, смертности от всех причин, комбинированном показателе микрососудистых исходов.

В начале исследования медиана значений HbA1c составляла 6,4 %. Медиана значений показателя HbA1c во время лечения находилась в диапазоне 5,9–6,4 % в группе инсулина гларгин и 6,2–6,6 % в группе стандартного лечения на протяжении всего периода наблюдения. В группе пациентов, получавших инсулин гларгин, частота развития тяжелой гипогликемии составляла 1,05 эпизод на 100 пациенто-лет терапии, а в группе пациентов, получавших стандартную гипогликемическую терапию – 0,30 эпизода на 100 пациенто-лет терапии. Частота развития нетяжелой гипогликемии составляла в группе пациентов, получавших инсулин гларгин, 7,71 эпизодов на 100 пациенто-лет терапии, а в группе пациентов, получавших стандартную гипогликемическую терапию – 2,44 эпизода на 100 пациенто-лет терапии. В исследовании продолжительностью 6 лет у 42 % пациентов в группе, получавших инсулин гларгин, не было отмечено никаких случаев гипогликемии.

Медиана изменений массы тела по сравнению с исходом на последнем визите лечения была на 2,2 кг выше в группе инсулина гларгин, чем в группе стандартного лечения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

Сравнительное изучение концентраций инсулина гларгин и инсулина-изофан в сыворотке крови у здоровых людей и пациентов с сахарным диабетом после подкожного введения препаратов выявило более медленную и значительно более длительную абсорбцию, а также отсутствие пика концентрации у инсулина гларгин по сравнению с инсулином-изофан.

При однократном в течение суток подкожном введении препарата Инсулин гларгин равновесная концентрация инсулина гларгин в крови достигается через 2–4 суток при ежедневном введении.

При внутривенном введении периоды полувыведения инсулина гларгин и человеческого инсулина были сопоставимы.

При введении инсулина гларгин в область живота, плеча или бедра не обнаружено достоверных различий в концентрациях инсулина в сыворотке крови.

По сравнению с человеческим инсулином средней продолжительности действия инсулин гларгин характеризуется меньшей вариабельностью фармакокинетического профиля, как у одного и того же, так и у разных пациентов.

Биотрансформация

У человека в подкожно-жировой клетчатке инсулин гларгин частично расщепляется со стороны карбоксильного конца (С-конца) β -цепи (бета-цепи) с образованием двух активных метаболитов М1 (21^A-Gly-инсулина) и М2 (21^A-Gly-des-30^B-Thr-инсулина). Преимущественно в плазме крови циркулирует метаболит М1. Системная экспозиция метаболита М1 увеличивается при увеличении дозы препарата. Сопоставление данных фармакокинетики и фармакодинамики показали, что действие препарата в основном осуществляется за счет системной экспозиции метаболита М1. У подавляющего большинства пациентов не удавалось обнаружить инсулин гларгин и метаболит М2 в системном кровотоке. В случаях, когда все-таки удавалось обнаружить в крови инсулин гларгин и метаболит М2, их концентрации не зависели от введенной дозы препарата.

Возраст и пол

Информация о влиянии возраста и пола на фармакокинетику инсулина гларгин отсутствует. Однако эти факторы не вызывали различий в безопасности и эффективности препарата.

Курение

В рамках клинических исследований анализ по подгруппам не выявил различий в безопасности и эффективности инсулина гларгин для данной группы пациентов по сравнению с общей популяцией.

Ожирение

У пациентов с ожирением не было показано никаких различий в безопасности и эффективности инсулина гларгин и инсулина-изофан по сравнению с пациентами с нормальной массой тела.

Дети

У детей с сахарным диабетом 1 типа в возрасте от 2 до 6 лет концентрации инсулина гларгин и его основных метаболитов М1 и М2 в плазме крови перед введением очередной дозы были сходны с таковыми у взрослых, что свидетельствует об отсутствии накопления инсулина гларгин и его метаболитов при постоянном применении инсулина гларгин у детей.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Цинка хлорид

Глицерол
Метакрезол
Хлороводородная кислота
Натрия гидроксид
Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

При смешивании препарата Инсулин гларгин с другими лекарственными веществами, в том числе и с другими инсулинами, а также при разведении препарата возможно образование осадка или изменение профиля действия препарата во времени.

Препарат Инсулин гларгин нельзя смешивать с другими инсулинами или разводить (см. раздел 4.2.).

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

После начала использования картридж хранить в течение 4 недель.

После начала использования предварительно заполненные шприц-ручки можно применять в течение 4 недель.

Рекомендуется отмечать на этикетке дату первого введения препарата.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Картриджи

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

После начала использования картридж хранить при температуре не выше 25 °С в течение 4 недель.

Шприц-ручки

Хранить при температуре от 2 до 8 °С.

Не замораживать.

После начала использования предварительно заполненные шприц-ручки можно применять в течение 4 недель, храня при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл препарата помещают в картридж из бесцветного прозрачного стекла 1 гидролитического класса I типа, снабженный плунжером резиновым и комбинированным колпачком, состоящим из диска резинового и колпачка алюминиевого. На каждый картридж, помещаемый в картонную пачку без шприц-ручки, наклеивают этикетку.

По 1 или 5 картриджей помещают в блистер из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 1 блистеру вместе с листком-вкладышем

помещают в картонную пачку. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги для нанесения переменной информации.

По 1 или 5 шприц-ручек одноразового применения КомИнПен® / КомИнПен® ГМ с вмонтированными картриджами вместе с листком-вкладышем и инструкцией по использованию шприц-ручки помещают в картонную пачку. На каждую шприц-ручку наклеивают этикетку. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка из бумаги для нанесения переменной информации.

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

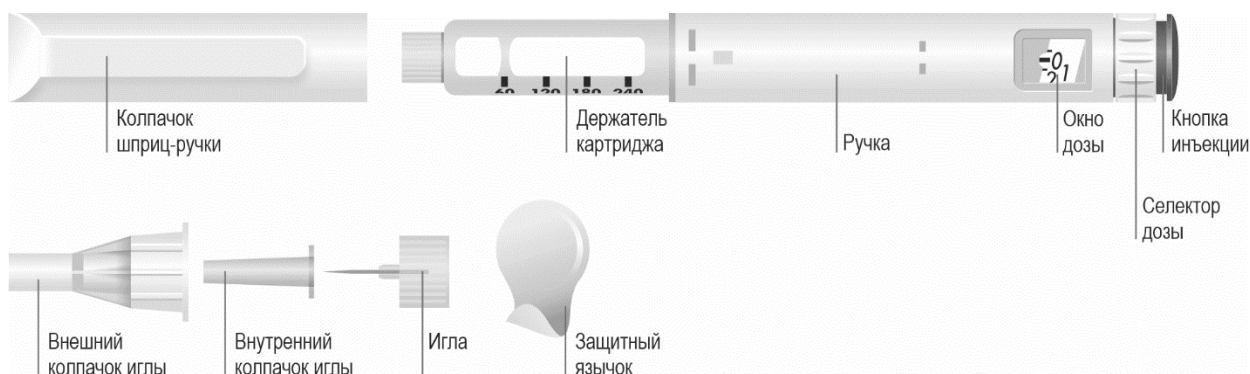
Пустые шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ не должны использоваться повторно и подлежат уничтожению.

Нет особых требований к утилизации.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожать в установленном порядке.

Инструкция по использованию и обращению предварительно заполненной шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ

КомИнПен® / КомИнПен® ГМ – это многодозовая одноразовая шприц-ручка с регулируемой дозой для одного пациента.



Перед использованием следует осмотреть картридж внутри шприц-ручки. Его следует использовать только в случае, если раствор прозрачен, бесцветен, не содержит видимых твердых частиц и по консистенции напоминает воду.

Для предотвращения инфицирования предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и не передаваться другому лицу.

Обращение со шприц-ручкой КомИнПен® / КомИнПен® ГМ

Перед использованием шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ внимательно прочитайте информацию по использованию.

Важная информация по использованию шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ

Перед каждым использованием необходимо с осторожностью подсоединить новую иглу к шприц-ручке и провести тест на безопасность. Необходимо использовать только иглы, совместимые с КомИнПен® / КомИнПен® ГМ.

Необходимо принимать специальные меры предосторожности во избежание несчастных случаев, связанных с применением иглы, и возможностью переноса инфекции. Ни в коем случае не используйте шприц-ручку КомИнПен® / КомИнПен® ГМ при ее повреждении или в том случае, если Вы не уверены, что она будет работать надлежащим образом.

Всегда имейте в наличии запасную шприц-ручку КомИнПен® / КомИнПен® ГМ на случай потери или повреждения Вашего экземпляра шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ. Если шприц-ручка КомИнПен® / КомИнПен® ГМ хранится в холодильнике, извлеките ее оттуда за 1–2 часа перед предполагаемой инъекцией, чтобы раствор принял комнатную температуру. Введение охлажденного инсулина является более болезненным.

Использованная шприц-ручка КомИнПен® / КомИнПен® ГМ должна подвергаться уничтожению.

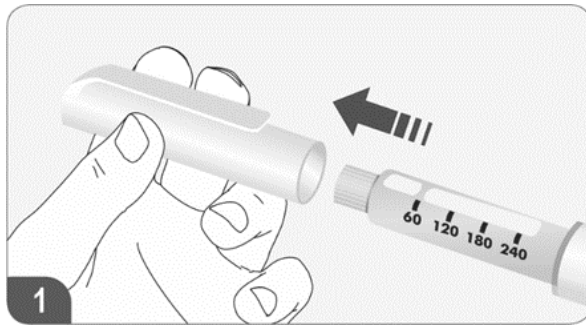
Инструкция по хранению

При хранении шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ в холодильнике следует следить за тем, чтобы она непосредственно не соприкасалась с морозильным отсеком или замороженными упаковками.

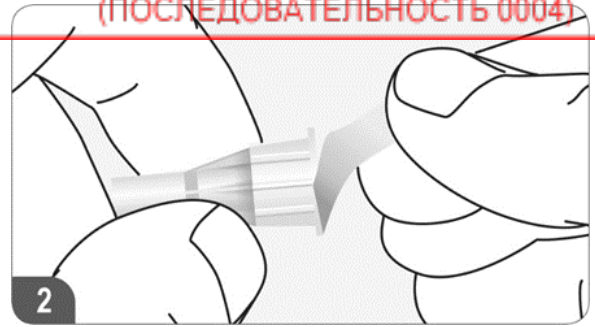
Эксплуатация

Шприц-ручку КомИнПен® / КомИнПен® ГМ необходимо предохранять от пыли и грязи. Внешнюю сторону шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ можно очищать, протирая ее влажной тканью.

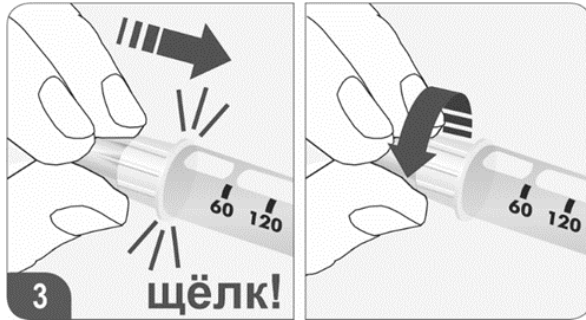
Не погружайте в жидкость, не промывайте и не смазывайте шприц-ручку КомИнПен® / КомИнПен® ГМ, поскольку этим Вы можете повредить ее. Шприц-ручка КомИнПен® / КомИнПен® ГМ точно дозирует инсулин и безопасна в работе. Она также требует бережного обращения. Избегайте ситуаций, при которых может произойти повреждение шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ. Если Вы подозреваете, что Ваш экземпляр шприц-ручки КомИнПен® / КомИнПен® ГМ мог быть поврежден, используйте новую шприц-ручку.



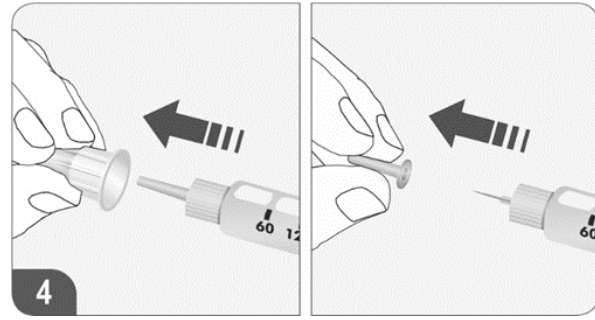
1
Снимите колпачок шприц-ручки.



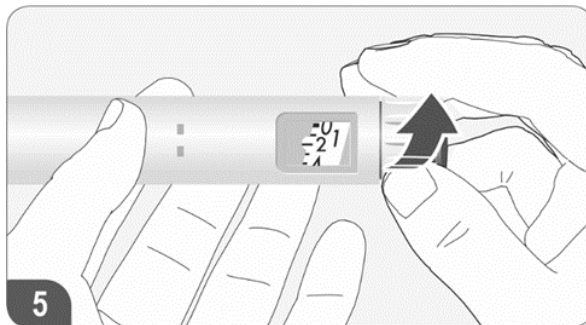
2
Удалите защитный язычок с иглы.



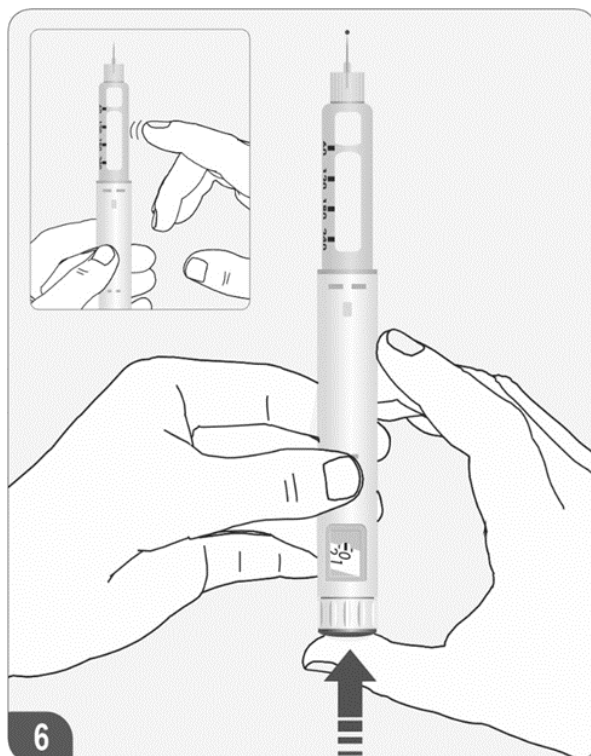
3
Накрутите иглу на держатель картриджа.



4
Снимите внешний и внутренний колпачок иглы. Внешний колпачок иглы необходимо сохранить для правильной утилизации иглы, а внутренний колпачок сразу утилизируется.



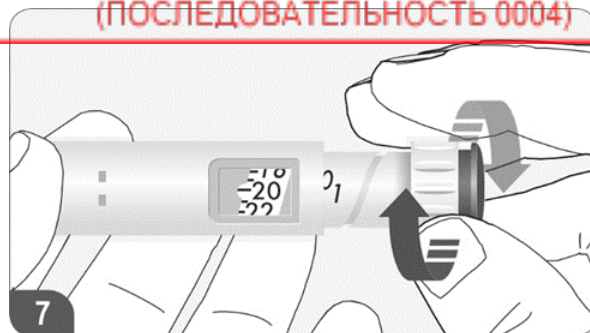
5
Поверните селектор дозы для установки дозы в 2 единицы.



Удерживая шприц-ручку по направлению вверх, аккуратно постучите по держателю картриджа, чтобы всплыли пузырьки воздуха. Нажмите на кнопку инъекции. Появятся несколько капель препарата. Если капли отсутствуют, повторите шаги 5 и 6.



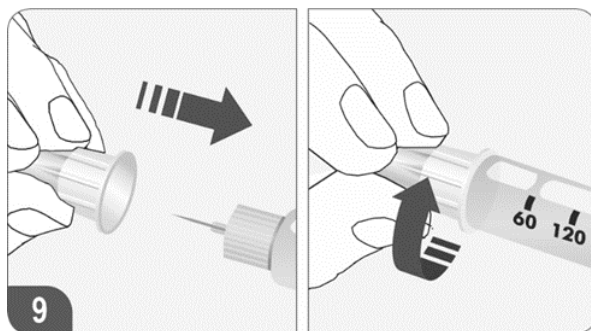
Убедитесь, что в окне дозы после инъекции отображается «0».



Проверните селектор дозы по часовой стрелке для установки необходимой дозы. При необходимости скорректируйте дозу поворотом селектора дозы против часовой стрелки.

Препарат вводят подкожно в область бедра, передней стенки живота, ягодиц или дельтовидной мышцы плеча. Места инъекций необходимо чередовать так, чтобы одно и то же место использовалось не чаще примерно одного раза в месяц для того, чтобы снизить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи.

Вставьте иглу в место укола. Плотное нажмите кнопку инъекции до упора. После введения всего объема дозы продолжайте удерживать кнопку инъекции в течение 10 секунд. Затем медленно вытяните иглу из места укола.



Наденьте внешний колпачок и откройте иглу. Утилизируйте иглу.



Наденьте колпачок шприц-ручки.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

Республика Казахстан

ТОО «Adalan»

050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, пав. 23, оф. 202

Тел: +7 (727)-269-54-59, +7 (727)-269-54-18

Моб. тел. (24 часа): +7 (701)-217-24-57

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz; b.satova@adalan.kz

Кыргызская Республика

ТОО «Adalan»

720016, г. Бишкек, с. Орто-Сай, ул. Иманалиева, д. 52

Моб. тел. (24 часа): +996-555-262-680

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

Республика Армения

ТОО «Adalan»

0022, г. Ереван, 2-ой микрорайон Аван-Ариндж, дом 2/9

Моб. тел. (24 часа): +374-91-402717

Адрес электронной почты: pv@adalan.kz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Инсулин гларгин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>