

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

ГЛАРИТУС, 100 МЕ/мл, раствор для подкожного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

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

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: инсулин гларгин.

Каждый мл раствора содержит 100 МЕ инсулина гларгин (3,6378 мг).

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

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

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: метакрезол, натрий (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 ГЛАРИТУС показан для лечения сахарного диабета у взрослых, подростков и детей в возрасте от 2 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования

Препарат ГЛАРИТУС 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. 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

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) препарат ГЛАРИТУС 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 (СД2) препарат ГЛАРИТУС может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими гипогликемическими препаратами. У пациентов с СД2, принимающих пероральные гипогликемические препараты, комбинированная терапия начинается с дозы препарата ГЛАРИТУС 10 МЕ 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.

Переход с терапии другими препаратами инсулина на препарат ГЛАРИТУС

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

Перевод с введения инсулина изофан 1 раз в сутки на препарат ГЛАРИТУС

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

Перевод с введения инсулина изофан 2 раза в сутки на препарат ГЛАРИТУС

При переводе пациентов с двукратного в течение суток введения инсулина изофан на однократное введение препарата ГЛАРИТУС перед сном, с целью снижения риска развития гипогликемии в ночное и раннее утреннее время, начальную суточную дозу

препарата ГЛАРИТУС 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 ГЛАРИТУС

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 ГЛАРИТУС, начальная доза препарата ГЛАРИТУС должна быть снижена приблизительно на 20 %.

В течение первых недель лечения это снижение дозы препарата ГЛАРИТУС 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 гларгин в составе препарата ГЛАРИТУС.

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

У пациентов пожилого возраста (≥ 65 лет) с сахарным диабетом рекомендуется начинать применение инсулина гларгин 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

прогрессивное ухудшение функции почек может приводить к постоянному снижению потребности в инсулине.

Пациенты с нарушениями 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 нарушениями 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 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 инсулина гларгин у детей до 2 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

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

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

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

Перед первым использованием шприц-ручку ДиспоПен необходимо выдержать при комнатной температуре 1–2 часа.

При неисправности шприц-ручки ДиспоПен можно извлечь препарат ГЛАРИТУС 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 се 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.

Картриджи с препаратом ГЛАРИТУС могут использоваться с многоразовыми шприц-ручками.

Перед применением препарата следует выполнять инструкции по технике инъекций при применении препарата в картриджах и правильному обращению с предварительно заполненной шприц-ручкой ДиспоПен (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-х лет (отсутствие клинических данных по применению).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

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).

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 инсулина 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 дозы, производителя, типа (растворимый, изофан, 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 применяемых инсулинов и может, таким образом, изменяться при смене схемы лечения. Вследствие увеличения времени поступления в организм инсулина длительного действия при применении инсулина 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 ГЛАРИТУС, 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;
- при сопутствующем лечении 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 (HbA_{1c}), 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;

- гиперчувствительность 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;
- употребление 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 СД1 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 применении комбинации пиоглитазона и инсулина 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.

Дети

Были установлены безопасность и эффективность инсулина гларгин у подростков и детей в возрасте от 2 лет и старше. Безопасность и эффективность инсулина гларгин у детей до 2 лет не установлены.

Вспомогательные вещества

Препарат ГЛАРИТУС содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на одну дозу, то есть, он по сути не содержит натрия.

Препарат ГЛАРИТУС 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 моноаминооксидазы, 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, гормональные контрацептивы), производные фенотиазина, соматотропин, симпатомиметики (например, эпинефрин [адреналин], сальбутамол, тербуталин) и гормоны щитовидной железы, ингибиторы протеазы, 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 ГЛАРИТУС 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 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.

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 быстрой психомоторной реакции может быть нарушена в результате развития таких состояний как гипогликемия, гипергликемия или нарушения зрения. Это может представлять риск в тех ситуациях, когда концентрация внимания и скорость реакции особенно важны (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

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. В таких случаях следует решить вопрос в отношении целесообразности управления транспортным средством или работы с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция (НР) 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 НР на фоне терапии инсулином гларгин распределены по системно-органным классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендации ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота неизвестна (определить частоту встречаемости НР по имеющимся данным не представляется возможным).

Системно-органный класс MedDRA	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы				Аллергические реакции	
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 вместе 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 и пределов 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).

Дети

В целом у детей и подростков до 18 лет профиль безопасности инсулина гларгин аналогичен таковому у взрослых пациентов. Сообщения о НР, 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 инсулина гларгин у детей младше 2 лет на данный момент не получено.

Сообщения 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 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»:

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

4.9. Передозировка

Симптомы

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

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: средства для лечения сахарного диабета; инсулины и их аналоги; инсулины длительного действия и их аналоги для инъекционного введения.

Код АТХ: A10AE04

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида *Escherichia coli* (штамм BL21 (DE3)), и отличающимся низкой растворимостью в нейтральной среде.

В составе препарата ГЛАРИТУС 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 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 СД1. 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 СД2 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 СД1, 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 инсулином 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 гларгини 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 введении инсулина гларгин в область живота, плеча или бедра не обнаружено достоверных различий в концентрациях инсулина в сыворотке крови.

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

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 M1 (21^A-Gly-инсулина) и M2 (21^A- Gly-des-30^B-Thr-инсулина). Преимущественно в плазме крови циркулирует метаболит M1. Системная экспозиция метаболита M1 увеличивается при увеличении дозы препарата.

Элиминация

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

Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость

Сопоставление данных фармакокинетики и фармакодинамики показали, что действие препарата в основном осуществляется за счет системной экспозиции метаболита M1. У подавляющего большинства пациентов не удавалось обнаружить инсулин гларгин и метаболит M2 в системном кровотоке. В случаях, когда все-таки удавалось обнаружить в крови инсулин гларгин и метаболит M2, их концентрации не зависели от введенной дозы инсулина гларгин.

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 СД1 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

Глицерол (85 %)

Метакрезол

Цинка хлорид

Натрия гидроксид раствор 1 М (для коррекции pH)

Хлороводородной кислоты раствор 1М (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Срок годности препарата в одноразовой шприц-ручке ДиспоПен после первого использования – 4 недели. Рекомендуется отмечать на этикетке дату первого введения препарата.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Находящийся в употреблении препарат следует хранить при температуре не выше 30 °С не более 4 недель. Не замораживать!

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Раствор для подкожного введения.

При производстве (все стадии) на площадке Вокхард Лимитед, Индия:

По 3 мл в картриджи нейтрального стекла (тип I) с плунжерами резиновыми из бромбутилового каучука, укупоренные комбинированными колпачками из алюминия с диском резиновым из бромбутилового каучука.

По 1 или 5 картриджей в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. Каждый блистер с картриджем № 1 или № 5 в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем).

Шприц-ручка ДиспоПен (одноразовая, предварительно заполненная, для многократных инъекций) с вмонтированным картриджем 3 мл.

По 1 или 5 шприц-ручек ДиспоПен в контурной ячейковой упаковке из ПВХ пленки вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и инструкцией по использованию шприц-ручки в картонную пачку.

При производстве (все стадии) на площадке ООО «АМЕДАРТ», Россия:

По 3 мл в картриджи нейтрального стекла (тип I), с плунжерами резиновыми из бромбутилового каучука укупоренные комбинированными колпачками из алюминия с диском резиновым из бромбутилового каучука.

По 1 или 5 картриджей в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги или в контурную ячейковую упаковку из ПВХ.

Каждый блистер или контурную ячейковую упаковку с картриджем № 1 или № 5 в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем).

По 1 или 5 картриджей в пачку картонную с перегородками коробочного картона марки хром-эрзац.

Шприц-ручка ДиспоПен (одноразовая, предварительно заполненная, для многократных инъекций) с вмонтированным картриджем 3 мл.

По 1 или 5 шприц-ручек ДиспоПен в контурной ячейковой упаковке из ПВХ пленки вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и инструкцией по использованию шприц-ручки в картонную пачку.

По 1 или 5 шприц-ручек ДиспоПен в пачку картонную с перегородками коробочного картона марки хром-эрзац вместе с инструкцией по медицинскому применению (листком-вкладышем) и инструкцией по использованию шприц-ручки в картонную пачку.

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 ДиспоПен не должны использоваться повторно и подлежат уничтожению.

Техника инъекции при применении препарата в картриджах

Препарат вводится в виде подкожных инъекций. Длительная продолжительность действия инсулина гларгин наблюдается только при его введении в подкожно-жировую клетчатку. Препарат должен вводиться в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч и бедер. В целях снижения риска развития липодистрофии и кожного амилоидоза, при каждой новой инъекции места инъекций должны меняться в пределах одной из рекомендуемых областей для подкожного введения препарата.

1. Вставьте картридж в шприц-ручку как показано в инструкции по использованию шприц-ручки. Перед использованием картриджа, после извлечения из запечатанной упаковки, проверьте его на наличие кристаллизации, комкования или изменения цвета. При наличии вышеперечисленного картридж не использовать.
2. После присоединения иглы наберите «2» на дозаторе, чтобы удалить воздух, который может быть внутри иглы.
3. Вымойте руки и протрите (очистите) место инъекции спиртом.
4. Двумя пальцами свободной руки слегка приподнимите кожу, введите иглу, как рекомендует врач или инструктор, и нажмите спусковую кнопку шприц-ручки. Подождите 5 секунд и вытаскивайте иглу.
5. Не массируйте зону инъекции, т. к. это может вызвать вытекание инсулина.
6. Утилизируйте иглу, как рекомендовано.

Техника инъекции при применении инсулина в шприц-ручках ДиспоПен



КОМПЛЕКТУЮЩИЕ

- a. Дозиметр
- b. Окошко дозирования
- c. Индикатор дозы
- d. Корпус шприц-ручки ДиспоПен
- e. Картридж Гларитус
- f. Держатель картриджа
- g. Колпачок шприц-ручки ДиспоПен
- h. Игла
- i. Внешний защитный ярлычок
- j. Внешний защитный колпачок
- k. Поршень

ВВЕДЕНИЕ

Шприц-ручка ГЛАРИТУС ДиспоПен представляет собой предварительно наполненное инсулином 100 ЕД/мл подающее устройство с картриджем 3 мл, с помощью которого можно вводить дозы от 1 до 60 единиц с шагом повышения дозы в 1 единицу.

ПОДГОТОВКА К ИНЪЕКЦИИ



- a. Снимите колпачок и убедитесь, что шприц-ручка ДиспоПен содержит правильный тип инсулина, т. е. инсулин гларгин.

УДАЛЕНИЕ ВОЗДУХА И ВВЕДЕНИЕ ПРЕПАРАТА



- б. Удалите защитный ярлычок с внешнего колпачка иглы и плотно накрутите колпачок на резьбу на конце шприц-ручки.



в. Снимите внешний колпачок и колпачок с самой иглы.



г. Важно перед использованием удалить возможный воздух из иглы.

Для этого на дозиметре (Dose Dialer) установите дозу на 2 единицы. Окошко дозиметра показывает устанавливаемое количество единиц.



д. Держа шприц-ручку ДиспоПен с инсулином гларгин иглой вверх слегка постучите пальцем по картриджу несколько раз. Нажмите на поршень до упора.

Повторяйте действия г. и д. до тех пор, пока на конце иглы не появится капля инсулина, указывающая на то, что весь воздух вышел.



е. Убедитесь, что дозиметр поставлен на ноль. Установите число единиц, необходимых для инъекции.

ИНЪЕКЦИЯ

Препарат вводится в виде подкожных инъекций. Длительная продолжительность действия инсулина гларгин наблюдается только при его введении в подкожно-жировую клетчатку. Препарат должен вводиться в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч и бедер. В

целях снижения риска развития липодистрофии и кожного амилоидоза, при каждой новой инъекции места инъекций должны меняться в пределах одной из рекомендуемых областей для подкожного введения препарата.



ж. Введите иглу в место инъекции таким способом, как рекомендует ваш врач.



з. Введите дозу, надавив на поршень до упора. Когда нужный объем инсулина будет введен, дозиметр покажет 0.

ПОСЛЕ ИНЪЕКЦИИ

и. Досчитайте до 10 и выньте иглу из кожи. Присоедините обратно белый защитный колпачок для иглы и снимите иглу. Наденьте ДиспоПен колпачок на ДиспоПен шприц-ручку. Избавьтесь от иглы рекомендованным способом.

GLARITUS® DispoPen является зарегистрированной торговой маркой фирмы Wockhardt.

Утилизация

Нет особых требований к утилизации.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Вокхард Лимитед

Д-4, МИДС, Чикалтана, Аурангабад - 431006, Махараштра-МН, Индия.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

При производстве (все стадии) на площадке Вокхард Лимитед, Индия:

ООО «Вокхард Био (Р)»

121471, Москва ул. Рябиновая, д. 43, стр. 1

Тел.: +7 (499) 726-74-73

Факс: +7 (499) 726-74-73

Адрес электронной почты: info@wockhardt.ru

При производстве (все стадии) на площадке АМЕДАРТ, Россия:

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ГЛАРИТУС доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.