

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Сультофай®

Регистрационный номер: ЛП-003554

Торговое наименование: Сультофай®

Международное непатентованное или группировочное наименование: инсулин деглудек + лираглутид.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения

Состав

В 1 мл препарата содержится:

действующие вещества: инсулин деглудек 100 ЕД (3,66 мг), лираглутид 3,6 мг;

вспомогательные вещества: глицерол, фенол, цинк (в виде цинка ацетата), кислота хлористоводородная/натрия гидроксид (для коррекции рН), вода для инъекций.

рН раствора 8,15.

1 единица (ЕД) инсулина деглудек эквивалентна 0,0366 мг безводного бессолевого инсулина деглудек.

1 предварительно заполненная шприц-ручка содержит 3 мл раствора, что соответствует 300 ЕД инсулина деглудек и 10,8 мг лираглутида.

Описание

Бесцветный или почти бесцветный прозрачный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство, аналог инсулина длительного действия.

Код АТХ: А10АЕ56.

Фармакологические свойства

Механизм действия

Препарат Сультофай® представляет собой комбинированный препарат, который состоит из инсулина деглудек и лираглутида (произведённых методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*), обладающих комплементарными механизмами действия для улучшения контроля гликемии.

Инсулин деглудек является базальным инсулином, который после подкожного (п/к) введения образует растворимые мультигексамеры, формирующие депо в подкожно-жировой клетчатке, откуда происходит непрерывное и медленное всасывание инсулина в кровяное русло,

обеспечивающее сверхдлительный, плоский и стабильный гипогликемический эффект инсулина деглудек с низкой межсуточной вариабельностью.

Инсулин деглудек специфически связывается с рецептором человеческого инсулина, обеспечивая такой же фармакологический эффект, как и человеческий инсулин.

Гипогликемическое действие инсулина деглудек обусловлено повышением утилизации глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток и одновременным замедлением поступления глюкозы из печени.

Лираглутид представляет собой аналог глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) человека с 97% гомологичностью эндогенному ГПП-1 человека, который связывается и активирует рецептор ГПП-1 (ГПП-1R). Профиль длительного действия лираглутида при п/к введении обеспечивается тремя механизмами: самоассоциацией, в результате которой происходит замедленное всасывание препарата; связыванием с альбумином; более высокой устойчивостью по отношению к дипептидилпептидазе-4 и нейтральной эндопептидазе, что приводит к увеличению периода полувыведения препарата из плазмы крови.

Действие лираглутида осуществляется за счёт специфического взаимодействия с ГПП-1R и улучшения контроля гликемии посредством уменьшения концентрации глюкозы крови натощак и после приёма пищи. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает избыточно высокую секрецию глюкагона глюкозозависимым образом. Таким образом, при повышении концентрации глюкозы крови происходит стимуляция секреции инсулина и подавление секреции глюкагона. И, наоборот, во время гипогликемии лираглутид уменьшает секрецию инсулина и не препятствует секреции глюкагона. Механизм снижения концентрации глюкозы крови также связан с небольшой задержкой опорожнения желудка. Лираглутид снижает массу тела и уменьшает массу жировой ткани при помощи механизмов, вызывающих уменьшение чувства голода и снижение потребления энергии.

ГПП-1 является физиологическим регулятором аппетита и потребления калорий, а ГПП-1R расположены в нескольких областях головного мозга, участвующих в процессах регуляции аппетита.

В исследованиях на животных периферическое введение лираглутида приводило к захвату препарата в специфических областях головного мозга, включая гипоталамус, где лираглутид посредством специфической активации ГПП-1R усиливал сигналы насыщения и ослаблял сигналы голода, тем самым приводя к уменьшению массы тела.

ГПП-1Р представлены также в специфических областях сердца, сосудов, иммунной системы и почек. В экспериментах на мышах с атеросклерозом лираглутид предупреждал дальнейшее развитие аортальных бляшек и снижал в них воспаление. В дополнение, лираглутид оказывал благоприятный эффект на липиды в плазме. Лираглутид не уменьшал размер уже существующих бляшек.

Фармакодинамика

Препарат Сулькофай® обладает стабильным фармакодинамическим профилем с продолжительностью действия, отражающей комбинацию индивидуальных профилей действия инсулина деглудек и лираглутида, что позволяет вводить препарат Сулькофай® 1 раз в сутки в любое время, независимо от приёма пищи. После всех приёмов пищи препарат Сулькофай® улучшает контроль гликемии путём стойкого снижения концентрации глюкозы крови натощак и после приёма пищи.

Секреция инсулина/функция бета-клеток поджелудочной железы

По сравнению с инсулином деглудек препарат Сулькофай® улучшает функцию бета-клеток поджелудочной железы, как показано в гомеостатической модели оценки функции бета-клеток поджелудочной железы (НОМА-β). Улучшенная секреция инсулина по сравнению с инсулином деглудек была продемонстрирована в 4-часовом подисследовании со стандартным завтраком, в котором приняли участие пациенты с неудовлетворительным контролем гликемии после 52 недель монотерапии метформином или терапии метформином в комбинации с пиоглитазоном.

Клиническая эффективность и безопасность

Как улучшение контроля гликемии так и снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются неотъемлемой частью лечения сахарного диабета 2 типа (СД2).

Безопасность и эффективность препарата Сулькофай® были оценены в 6 рандомизированных контролируемых клинических исследованиях (КИ) 3 фазы в параллельных группах в различных популяциях пациентов с СД2, распределённых согласно предшествующей гипогликемической терапии. Терапия препаратами сравнения включала базальный инсулин, агонисты ГПП-1Р, плацебо и базально-болюсный режим инсулинотерапии. Продолжительность КИ составила 26 недель и КИ включали от 199 до 833 пациентов, получавших препарат Сулькофай®. В последующем одно КИ было продлено до 52 недель. Во всех КИ применялся режим титрации препарата Сулькофай® 2 раза в неделю; дозу корректировали путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы до целевой концентрации

глюкозы плазмы натощак (ГПН) 4,0 – 5,0 ммоль/л (72-90 мг/дл). Аналогичный алгоритм титрации дозы применялся в группах препаратов сравнения, включавших базальный инсулин. В пяти КИ применение препарата Сулькофай® привело к клинически и статистически значимому улучшению контроля гликемии по сравнению с применением препаратов сравнения, что измерялось по показателю гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), и лишь в одном КИ отмечалось сходное снижение показателя HbA_{1c} в обеих группах лечения.

Крупномасштабные КИ сердечно-сосудистых исходов были проведены с применением отдельных компонентов препарата Сулькофай®: лираглутида (исследование LEADER) и инсулина деглудек (исследование DEVOTE). В КИ LEADER было включено 9340 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском. В КИ DEVOTE было включено 7637 пациентов с СД2 и высоким сердечно-сосудистым риском.

Гликемический контроль

Добавление к пероральным гипогликемическим препаратам (ПГПП)

Добавление к монотерапии метформином или терапии метформином в комбинации с тиаоглитазоном: препарат Сулькофай® по сравнению с инсулином деглудек и лираглутидом

Эффективность и безопасность препарата Сулькофай® по сравнению с инсулином деглудек и лираглутидом при применении всех препаратов 1 раз в сутки были изучены в 26-недельном рандомизированном контролируемом открытом КИ с концепцией «лечение до цели» с 26-недельным периодом продления и участием пациентов с СД2.

Начальная доза препарата Сулькофай® и инсулина деглудек составляла 10 шагов дозы и 10 ЕД, соответственно, дозу препарата Сулькофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. У пациентов, получавших лираглутид, начальная доза лираглутида составляла 0,6 мг, а её увеличение до поддерживающей дозы 1,8 мг проводили по схеме с фиксированным прибавлением по 0,6 мг 1 раз в неделю. Максимальная доза препарата Сулькофай® составляла 50 шагов дозы. В группе инсулина деглудек максимальная доза установлена не была.

На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,9% при применении препарата Сулькофай®, 1,3% - при применении лираглутида и 1,4% - при применении инсулина деглудек. Масса тела снизилась на 0,5 кг при применении препарата Сулькофай® и на 3,0 кг при применении лираглутида. Масса тела увеличилась на 1,6 кг при применении инсулина деглудек.

Показатель частоты развития гипогликемии составил 1,8 на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сулькофай®, 0,2 - при применении лираглутида и 2,6 - при применении инсулина деглудек.

После 26 недель терапии целевого значения $HbA_{1c} < 7\%$ достигли 80,6% пациентов, получавших препарат Сулькофай®, 60,4% пациентов, получавших лираглутид, и 65,1% пациентов, получавших инсулин деглудек. Концентрация ГПН снизилась с 9,2 ммоль/л до 5,6 ммоль/л при применении препарата Сулькофай®, с 9,0 ммоль/л до 7,3 ммоль/л при применении лираглутида и с 9,4 ммоль/л до 5,8 ммоль/л при применении инсулина деглудек. В конце КИ доза инсулина составила 38 ЕД для препарата Сулькофай® и 53 ЕД для инсулина деглудек.

После 26 недель терапии целевого значения $HbA_{1c} < 7\%$ без подтверждённых эпизодов гипогликемии достигли 60,4% пациентов, получавших препарат Сулькофай®, 57,7% пациентов, получавших лираглутид и 40,9% пациентов, получавших инсулин деглудек. Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии, определяемой как эпизод, требующий оказания помощи другим лицом, на пациенто-год экспозиции составил 0,01 (2 пациента из 825) при применении препарата Сулькофай®, 0,01 (2 пациента из 412) при применении инсулина деглудек и 0,00 (0 пациентов из 412) при применении лираглутида. Частота развития ночной гипогликемии составила 0,2 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сулькофай®, 0,03 случая - при применении лираглутида и 0,3 случая - при применении инсулина деглудек.

Частота развития общих нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) составила 1,1 на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сулькофай®, 2,0 - при применении лираглутида и 0,5 - при применении инсулина деглудек. Меньший показатель частоты развития НР со стороны ЖКТ при применении препарата Сулькофай® может быть обусловлен медленным повышением дозы лираглутида в начале терапии препаратом Сулькофай®.

Добавление к монотерапии метформином или к терапии комбинацией метформина и тиаглитазона - данные за 52 недели: препарат Сулькофай® по сравнению с инсулином деглудек и лираглутидом

Эффективность и безопасность препарата Сулькофай® сохранялись на протяжении до 52 недель терапии. На 52 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,84% при применении препарата Сулькофай®, 1,21% - при применении лираглутида и 1,4% - при применении инсулина деглудек. Масса тела снизилась

на 0,4 кг при применении препарата Сулькофай®, на 3,0 кг - при применении лираглутида и увеличилась на 2,3 кг при применении инсулина деглудек. Показатель частоты развития подтверждённой гипогликемии оставался равным 1,8 случаям на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сулькофай®, 0,2 - при применении лираглутида и 2,8 - при применении инсулина деглудек.

Добавление к монотерапии препаратом из группы производных сульфонилмочевины или к терапии комбинацией метформина и производных сульфонилмочевины: препарат Сулькофай® по сравнению с плацебо

Эффективность и безопасность препарата Сулькофай® при добавлении к лечению препаратом сульфонилмочевины в виде монотерапии или в комбинации с метформином были изучены в 26-недельном рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом КИ с концепцией «лечение до цели», в котором приняли участие 435 пациентов с СД2, из которых 289 получали препарат Сулькофай®. Начальная доза препарата Сулькофай® составляла 10 шагов дозы; дозу препарата Сулькофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 6,0 ммоль/л.

На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,45% при применении препарата Сулькофай® и 0,46% при применении плацебо. Масса тела увеличилась на 0,5 кг при применении препарата Сулькофай® и уменьшилась на 1,0 кг при применении плацебо. Частота развития подтверждённых гипогликемий составила 3,5 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сулькофай® и 1,35 - при применении плацебо. После 26 недель терапии целевого показателя HbA_{1c} <7% достигли 79,2% пациентов, получавших препарат Сулькофай®, и 28,8% пациентов, получавших плацебо. Концентрация ГПН снизилась с 9,1 ммоль/л до 6,6 ммоль/л при применении препарата Сулькофай® и с 9,1 ммоль/л до 8,8 ммоль/л при применении плацебо. В конце КИ доза инсулина для препарата Сулькофай® составила 28 ЕД.

Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии на пациенто-год экспозиции составил 0,02 (2 пациента из 288) при применении препарата Сулькофай® и 0,00 (0 пациентов из 146) при применении плацебо.

Перевод с терапии агонистом ГПП-1Р: препарат Сулькофай® по сравнению с терапией агонистом ГПП-1Р

Эффективность и безопасность препарата Сультофай® при применении 1 раз в сутки по сравнению с терапией агонистом ГПП-1Р, проводимой без изменений, были изучены в 26-недельном рандомизированном открытом КИ с концепцией «лечение до цели» у пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне лечения максимальной одобренной или максимальной переносимой дозой агониста ГПП-1Р и метформинном. Агонист ГПП-1Р и метформин применялись отдельно, либо в комбинации с пиоглитазоном или производным сульфонилмочевины, либо в комбинации с обоими препаратами.

Начальная доза препарата Сультофай® составляла 16 шагов дозы (16 ЕД инсулина деглудек и 0,6 мг лираглутида); дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. Пациенты в группе терапии агонистом ГПП-1Р продолжали лечение агонистом ГПП-1Р, проводимое до исследования.

На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,3% при применении препарата Сультофай® и 0,3% при применении агониста ГПП-1Р. Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии на пациенто-год экспозиции составил 0,01 (1 пациент из 291) при применении препарата Сультофай® и 0,00 (0 пациентов из 199) при применении агониста ГПП-1Р.

Перевод с терапии инсулином гларгин 100 ЕД/мл: препарат Сультофай® по сравнению с базально-болюсным режимом инсулинотерапии

Терапия препаратом Сультофай® по сравнению с базально-болюсным режимом инсулинотерапии, состоящим из базального инсулина (инсулина гларгин 100 ЕД/мл) в комбинации с болюсным инсулином (инсулином аспарт \leq 4 раз в день), изучалась в КИ продолжительностью 26 недель у пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии при применении инсулина гларгин и метформина. В обеих группах КИ было продемонстрировано схожее снижение показателя HbA_{1c} (среднее значение: с 8,2% до 6,7%). В обеих группах 66% - 67% пациентов достигли показателя HbA_{1c} <7%. По сравнению с исходным значением наблюдались среднее снижение массы тела на 0,9 кг во время терапии препаратом Сультофай® и среднее увеличение массы тела на 2,6 кг у пациентов на базально-болюсном режиме инсулинотерапии; разница составила -3,57 кг [95% ДИ: -4,19; -2,95]. Доля пациентов с эпизодами тяжёлой или подтверждённой гипогликемии составила 19,8% при применении препарата Сультофай® и 52,6% при применении базально-болюсного режима инсулинотерапии; разница составила 0,11 [95% ДИ: 0,08-0,17]. В конце КИ общая суточная

доза инсулина при применении препарата Сультофай® составила 40 ЕД и 84 ЕД при применении базально-болюсного режима инсулинотерапии (52 ЕД базального инсулина и 32 ЕД болюсного инсулина).

Перевод с терапии инсулином гларгин: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл

Эффективность и безопасность препарата Сультофай® по сравнению с инсулином гларгин при применении обоих препаратов 1 раз в сутки были изучены в 26-недельном рандомизированном открытом КИ с концепцией «лечение до цели», с участием пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии инсулином гларгин (20-50 ЕД) и метформином. Начальная доза препарата Сультофай® составляла 16 шагов дозы, а для инсулина гларгин начальная доза была равна суточной дозе до начала исследования. Дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. Максимальная разрешённая доза препарата Сультофай® составляла 50 шагов дозы, в то время как для инсулина гларгин максимальной дозы установлено не было.

На 26 неделе терапии снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,8% при применении препарата Сультофай® и 1,1% при применении инсулина гларгин. Масса тела снизилась на 1,4 кг при применении препарата Сультофай® и увеличилась на 1,8 кг при применении инсулина гларгин. Концентрация ГПН снизилась с 8,9 ммоль/л до 6,1 ммоль/л при применении препарата Сультофай® и с 8,9 ммоль/л до 6,1 ммоль/л при применении инсулина гларгин.

В конце КИ доза инсулина для препарата Сультофай® составила 41 ЕД и 66 ЕД для инсулина гларгин.

Частота развития гипогликемии составила 2,23 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 5,05 - при применении инсулина гларгин.

После 26 недель терапии целевого показателя $HbA_{1c} < 7\%$ без подтверждённых эпизодов гипогликемии достигли 54,3% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 29,4% пациентов, получавших инсулин гларгин (разница 3,24, $p < 0,001$).

Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии на пациенто-год экспозиции составил 0,00 (0 пациентов из 278) при применении препарата Сультофай® и 0,01 (1 пациент из 279) при применении инсулина гларгин.

Частота развития ночной гипогликемии составила 0,22 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 1,23 - при применении инсулина гларгин.

Перевод с терапии базальным инсулином: препарат Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек

Эффективность и безопасность препарата Сультофай® по сравнению с инсулином деглудек при применении обоих препаратов 1 раз в сутки были изучены в 26-недельном рандомизированном двойном слепом КИ с концепцией «лечение до цели», с участием пациентов с СД2 и неудовлетворительным контролем гликемии на фоне терапии базальным инсулином (20-40 ЕД) и метформином отдельно или в сочетании с препаратом сульфонилмочевины/глинидами. Базальный инсулин и препарат сульфонилмочевины/глиниды были отменены при рандомизации. Начальная доза препарата Сультофай® и инсулина деглудек составляла 16 шагов дозы и 16 ЕД, соответственно; дозу препарата Сультофай® корректировали 2 раза в неделю путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы (2 ЕД инсулина деглудек/0,072 мг лираглутида) до целевой концентрации ГПН 4,0 - 5,0 ммоль/л. Максимальная разрешённая доза препарата Сультофай® составляла 50 шагов дозы, а инсулина деглудек - 50 ЕД.

В конце КИ снижение HbA_{1c} по сравнению с исходным показателем составило 1,9% при применении препарата Сультофай® и 0,89% при применении инсулина деглудек. Масса тела снизилась на 2,7 кг при применении препарата Сультофай® и не снизилась при применении инсулина деглудек. После 26 недель терапии целевого показателя $HbA_{1c} < 7\%$ достигли 60,3% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 23,1% пациентов, получавших инсулин деглудек. Концентрация ГПН снизилась с 9,7 ммоль/л до 6,2 ммоль/л при применении препарата Сультофай® и с 9,6 ммоль/л до 7,0 ммоль/л при применении инсулина деглудек. В конце КИ доза инсулина как для препарата Сультофай®, так и для инсулина деглудек составила 45 ЕД.

После 26 недель терапии целевого значения $HbA_{1c} < 7\%$ без эпизодов подтверждённой гипогликемии достигли 48,7% пациентов, получавших препарат Сультофай®, и 15,6% пациентов, получавших инсулин деглудек (разница 5,56, $p < 0,0001$).

Показатель частоты развития тяжёлой гипогликемии составил 0,01 (1 пациент из 199) при применении препарата Сультофай® и 0,00 (0 пациентов из 199) при применении инсулина деглудек.

Частота развития ночной гипогликемии составила 0,22 случая на пациенто-год экспозиции при применении препарата Сультофай® и 0,32 - при применении инсулина деглудек.

Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему

Лираглутид (Виктоза®)

Было проведено многоцентровое, плацебо-контролируемое, двойное слепое КИ «Эффект и воздействие лираглутида при сахарном диабете: оценка сердечно-сосудистых рисков» (LEADER). 9340 пациентов были случайным образом распределены на получение либо лираглутида (4668), либо плацебо (4672), оба в дополнение к стандартной терапии коррекции показателя HbA_{1c} и сердечно-сосудистых факторов риска. Первичный исход или жизненный статус в конце КИ были доступны для 99,7% и 99,6% участников КИ, рандомизированных на получение лираглутида и плацебо, соответственно. Длительность наблюдения составила от минимум 3,5 лет до максимум 5 лет. Популяция КИ включала пациентов ≥ 65 лет (n=4329) и ≥ 75 лет (n=836), а также пациентов с лёгкой (n=3907), средней (n=1934) или тяжёлой (n=224) степенью почечной недостаточности. Средний возраст составил 64 года и средний ИМТ- 32,5 кг/м². Средняя длительность СД составила 12,8 лет.

Первичной конечной точкой являлось время, прошедшее с рандомизации до первого возникновения любых больших сердечно-сосудистых событий (БССС): смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода или инсульт без смертельного исхода. Лираглутид продемонстрировал превосходство в отношении предотвращения БССС по сравнению с плацебо (см. Рисунок 1). Разница была устойчиво ниже 1 для всех трёх компонентов БССС.

Лираглутид также значительно снижал риск развития расширенных БССС (первичные БССС, нестабильная стенокардия, приводящая к госпитализации, реваскуляризация миокарда или госпитализация по причине сердечной недостаточности) и прочих вторичных конечных точек (Рисунок 2).

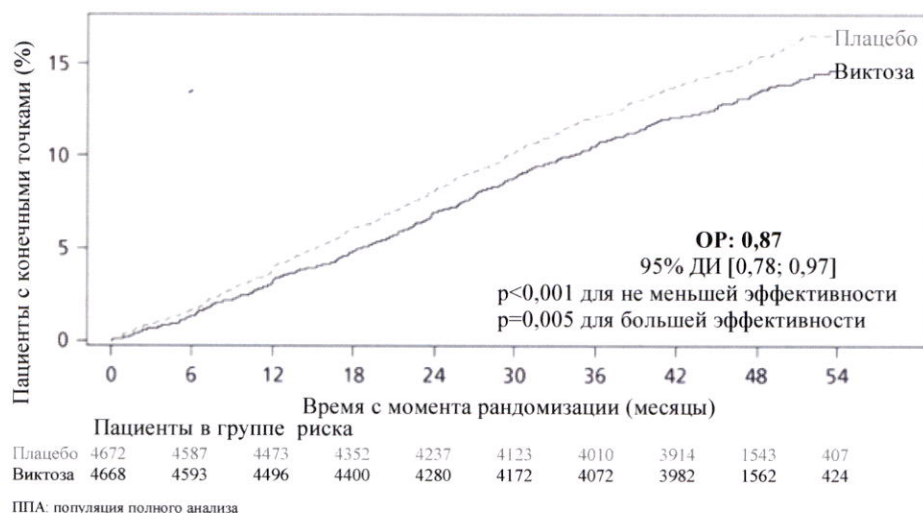


Рисунок 1. График Каплан-Мейера - время до возникновения первого БССС – Популяция полного анализа (ППА).

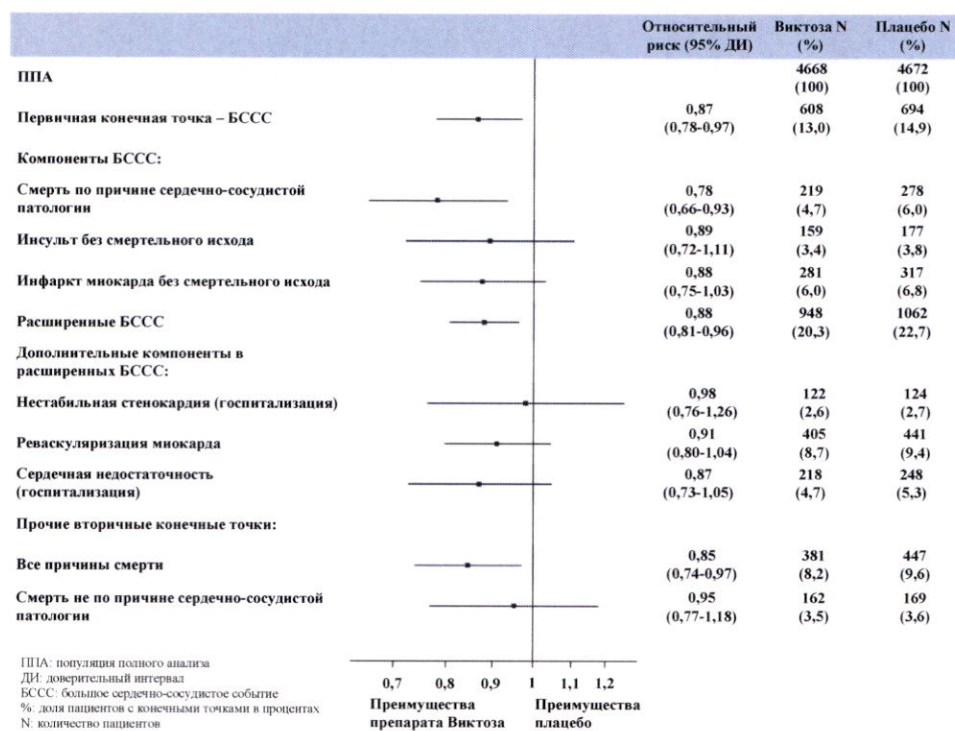


Рисунок 2. Форест-диаграмма, отражающая анализ отдельных типов событий со стороны сердечно-сосудистой системы – ППА.

При применении лираглутида по сравнению с плацебо в дополнение к стандартной терапии наблюдалось значительное и устойчивое снижение HbA_{1c} через 36 месяцев по сравнению с

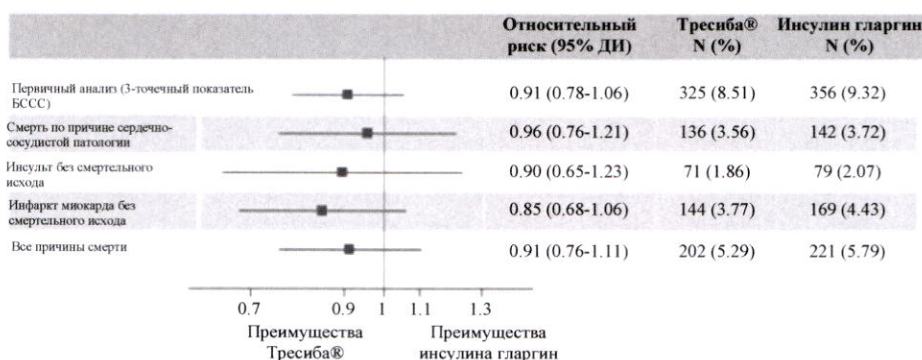
исходным показателем (-1,16% против -0,77%; разница -0,40% [-0,45; -0,34]). У инсулин-наивных в начале КИ пациентов необходимость интенсификации терапии инсулином сократилась на 48% при применении лираглутида по сравнению с плацебо (ОР 0,52 [0,48; 0,57]).

В начале КИ и как минимум в течение последующих 26 недель в общей сложности 873 пациента получали предварительно смешанный препарат инсулина (в комбинации или без ПГПП). Исходный средний показатель HbA_{1c} как у пациентов, получавших лираглутид, так и у пациентов, получавших плацебо, составил 8,7%. На 26 неделе терапии среднее изменение показателя HbA_{1c} составило -1,4% у пациентов, получавших лираглутид, и -0,5% у пациентов, получавших плацебо, с разницей -0,9 [-1,00; -0,70]_{95% ди.} Профиль безопасности лираглутида в комбинации с предварительно смешанным препаратом инсулина был в целом сопоставим с таковым, наблюдавшимся при применении плацебо в комбинации с предварительно смешанным препаратом инсулина.

Инсулин деглудек (Тресибя®)

Для сравнения сердечно-сосудистой безопасности при применении инсулина деглудек и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) было проведено КИ DEVOTE продолжительностью 2 года с участием 7637 пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

Первичный анализ охватывал время, прошедшее с момента рандомизации до первого возникновения любого из трёх больших сердечно-сосудистых событий (БССС): смерть по причине сердечно-сосудистой патологии, инфаркт миокарда без смертельного исхода или инсульт без смертельного исхода. КИ было спланировано, как исследование не меньшей эффективности, с целью исключить предварительно заданный порог риска в 1,3 для отношения рисков (ОР) развития БССС при применении инсулина деглудек и инсулина гларгин. Была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность применения инсулина деглудек в сравнении с инсулином гларгин (ОР 0,91 [0,78; 1,06]) (см. Рисунок 3).



N: Количество пациентов с первым событием, подтверждённым ЕАС в ходе КИ.

%. Доля пациентов с первым событием, подтверждённым ЕАС, по отношению к количеству рандомизированных пациентов.

ЕАС: Экспертная комиссия по оценке НР.

ДИ: 95% доверительный интервал.

Рисунок 3. Форест-диаграмма, отражающая анализ составного 3-точечного показателя БССС и отдельных сердечно-сосудистых конечных точек в исследовании DEVOTE.

В обеих группах терапии исходный показатель HbA_{1c} составлял 8,4%, а после двух лет терапии - 7,5%.

Тошнота

Доля пациентов, сообщивших о тошноте в любой момент терапии препаратом Сулькофай®, была меньше 4%; тошнота была транзиторной у большинства пациентов.

Фармакокинетика

В целом, фармакокинетика инсулина деглудек и лираглутида при введении препарата Сулькофай® клинически значимо не изменялась по сравнению с отдельными инъекциями инсулина деглудек и лираглутида.

Ниже приведены фармакокинетические свойства препарата Сулькофай®, если не указано, что представленные данные получены при введении инсулина деглудек или лираглутида по отдельности.

Всасывание

Общая экспозиция инсулина деглудек была одинаковой после введения препарата Сулькофай® и инсулина деглудек отдельно, в то время как максимальная концентрация (C_{max}) была выше на 12%. Общая экспозиция лираглутида была одинаковой после введения препарата Сулькофай® и лираглутида отдельно, в то время как C_{max} была ниже на 23%.

Различия расцениваются как клинически незначимые, поскольку начальная доза препарата Сулькофай® и коррекция дозы зависят от целевого значения концентрации глюкозы крови у конкретного пациента.

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, экспозиция инсулина деглудек и лираглутида увеличивалась пропорционально дозе препарата Сулькофай® во всем диапазоне доз.

Фармакокинетический профиль препарата Сулькофай® позволяет вводить препарат 1 раз в сутки, а равновесная концентрация инсулина деглудек и лираглутида достигается через 2-3 дня ежедневного введения препарата.

Распределение

Инсулин деглудек и лираглутид в значительной степени связываются с белками плазмы крови (>99% и >98%, соответственно).

Метаболизм

Инсулин деглудек

Распад инсулина деглудек сходен с таковым человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.

Лираглутид

На протяжении 24 часов после введения здоровым добровольцам однократной дозы [³H]-лираглутида главным компонентом в плазме оставался неизменённый лираглутид. Были обнаружены 2 метаболита ($\leq 9\%$ и $\leq 5\%$ от уровня общей радиоактивности в плазме крови).

Лираглутид метаболизируется эндогенно, аналогично крупным белкам, без участия какого-либо специфического органа в качестве основного пути выведения.

Выведение

Период полувыведения инсулина деглудек составляет примерно 25 часов, период полувыведения лираглутида составляет примерно 13 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа данных, включая данные по получавшим препарат Сулькофай® пациентам в возрасте до 83 лет, возраст не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Сулькофай®.

Пол

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, пол не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Сультофай®.

Этническая принадлежность

Согласно результатам популяционного фармакокинетического анализа, в который были включены данные по пациентам различного этнического происхождения, этническая принадлежность не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику препарата Сультофай®.

Пациенты с почечной недостаточностью

Инсулин деглудек

Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетики инсулина деглудек между пациентами с почечной недостаточностью и здоровыми добровольцами.

Лираглутид

Фармакокинетику лираглутида оценивали у пациентов с различной степенью почечной недостаточности в исследовании с введением однократных доз. В исследование были включены пациенты с почечной недостаточностью от лёгкой (расчётный клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин) до тяжёлой степени (расчётный КК <30 мл/мин) и пациенты с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), требующей проведения гемодиализа. Отмечалось снижение экспозиции лираглутида на 33%, 14%, 27% и 26% у пациентов с почечной недостаточностью лёгкой, средней, тяжёлой степени и с терминальной стадией ХПН, требующей гемодиализа, соответственно. В КИ продолжительностью 26 недель у пациентов с СД2 и почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) экспозиция лираглутида была снижена на 26% по сравнению с отдельным КИ с участием пациентов с СД2 и нормальной функцией почек или почечной недостаточностью лёгкой степени тяжести.

Пациенты с печёночной недостаточностью

Инсулин деглудек

Не выявлено клинически значимых различий в фармакокинетики инсулина деглудек между пациентами с печёночной недостаточностью и здоровыми добровольцами.

Лираглутид

Фармакокинетику лираглутида оценивали у пациентов с различной степенью печёночной недостаточности в исследовании с введением однократных доз. В исследование были включены пациенты с печёночной недостаточностью от лёгкой (5-6 баллов по классификации

Чайлд-Пью) до тяжёлой степени (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью). У пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой и средней степени тяжести отмечалось снижение экспозиции лираглутида на 13-23% по сравнению со здоровыми людьми, при печёночной недостаточности тяжёлой степени снижение было более значительным - 44%.

Дети и подростки

Исследований применения препарата Сулькофай® у детей и подростков до 18 лет не проводили.

Показания к применению

Применение препарата Сулькофай® показано для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в качестве дополнения к диетотерапии, физическим упражнениям и другим пероральным гипогликемическим препаратам (ПГП).

Противопоказания

Гиперчувствительность к инсулину деглудек или лираглутиду и/или любому из вспомогательных веществ препарата.

Применение препарата Сулькофай® противопоказано в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности у следующих групп пациентов:

- детский возраст до 18 лет;
- период беременности и грудного вскармливания;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IV функционального класса (в соответствии с классификацией NYHA (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация));
- терминальная стадия почечной недостаточности;
- сахарный диабет 1 типа (СД1), диабетический кетоацидоз;
- воспалительные заболевания кишечника и диабетический гастропарез.

У пациентов с печёночной недостаточностью тяжёлой степени (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью) применение препарата Сулькофай® не рекомендуется.

С осторожностью

Следует соблюдать осторожность при применении препарата Сулькофай® у пациентов с заболеваниями щитовидной железы и наличием острого панкреатита в анамнезе (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Клинический опыт применения препарата Сулькофай® у беременных женщин отсутствует. В исследованиях репродуктивной функции у животных не было выявлено различий между инсулином деглудек и человеческим инсулином по показателям эмбриотоксичности и тератогенности. В исследованиях лираглутида на животных была продемонстрирована репродуктивная токсичность.

Потенциальный риск для человека неизвестен. Применение препарата Сулькофай® в период беременности противопоказано. При наступлении беременности терапию препаратом Сулькофай® необходимо прекратить.

Период грудного вскармливания

Клинический опыт применения препарата Сулькофай® во время грудного вскармливания отсутствует. Неизвестно, проникают ли лираглутид или инсулин деглудек в грудное молоко у человека. У крыс инсулин деглудек проникает в грудное молоко; концентрация препарата в грудном молоке была ниже, чем в плазме крови. В исследованиях на животных было продемонстрировано, что проникновение лираглутида и метаболитов близкой структурной связи в грудное молоко является низким.

В связи с отсутствием опыта применения препарат Сулькофай® противопоказан во время грудного вскармливания.

Способ применения и дозы

Способ применения

Препарат Сулькофай® предназначен только для подкожного (п/к) введения. Его нельзя вводить внутривенно (в/в) или внутримышечно (в/м).

Препарат Сулькофай® вводят п/к 1 раз в сутки в область бедра, плеча или живота. Следует постоянно менять места инъекций в пределах одной и той же анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии. Препарат Сулькофай® можно вводить в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время.

Не допускается извлекать препарат Сулькофай® шприцом из картриджа предварительно заполненной шприц-ручки.

Пациентам необходимо рекомендовать всегда использовать новую иглу. Повторное использование игл для шприц-ручки с инсулином повышает риск закупорки игл, что может привести к введению недостаточной дозы препарата или передозировке. В случае закупорки игл пациент должен следовать указаниям в инструкции для пациентов по применению препарата, которая прилагается к шприц-ручке.

Указания по применению препарата

Следует соблюдать подробные инструкции, прилагающиеся к предварительно заполненной шприц-ручке.

Предварительно заполненная шприц-ручка предназначена для использования с одноразовыми иглами НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм и толщиной до 32G.

Шприц-ручка с препаратом Сулькофай® предназначена только для индивидуального использования.

Препарат Сулькофай® нельзя применять, если раствор не выглядит прозрачным и бесцветным.

Препарат Сулькофай® нельзя применять, если он был заморожен.

Для каждой инъекции необходимо использовать новую иглу. Не допускается повторное использование игл. Пациенту следует выбрасывать иглу после каждой инъекции.

В случае закупорки игл пациент должен следовать указаниям в инструкции по применению, см. «Инструкцию по медицинскому применению».

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Дозы

Дозу препарата Сулькофай® определяют в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. Для оптимизации контроля гликемии рекомендуется корректировать дозу препарата путём увеличения или уменьшения на 2 шага дозы до целевой концентрации ГПН.

Как и при применении всех препаратов инсулина, у пациента может возникнуть необходимость в коррекции дозы в случае усиления физической активности, изменения обычной диеты или во время сопутствующих заболеваний.

Препарат Сулькофай® вводят по шагам дозы. Один шаг дозы содержит 1 ЕД инсулина деглудек и 0,036 мг лираглутида. Предварительно заполненная шприц-ручка позволяет вводить от 1 до 50 шагов дозы в одной инъекции с шагом 1. Максимальная суточная доза препарата Сулькофай® составляет 50 шагов дозы (50 ЕД инсулина деглудек и 1,8 мг лираглутида). Счётчик дозы на шприц-ручке показывает количество шагов дозы.

Добавление к ПГГП

Рекомендуемая начальная доза препарата Сулькофай® составляет 10 шагов дозы (10 ЕД инсулина деглудек и 0,36 мг лираглутида).

Препарат Сулькофай® может быть добавлен к уже применяемой терапии ПГГП. При добавлении препарата Сулькофай® к терапии препаратом сульфонилмочевины следует

рассмотреть вопрос уменьшения дозы препарата сульфонилмочевины (информацию по гипогликемии см. в разделе «Особые указания»).

Перевод с терапии агонистом ГПП-1Р

Терапию агонистом ГПП-1Р следует прекратить до начала терапии препаратом Сулькофай®. При переводе с терапии агонистом ГПП-1Р рекомендуемая начальная доза препарата Сулькофай® составляет 16 шагов дозы (16 ЕД инсулина деглудек и 0,6 мг лираглутида). Не следует превышать рекомендуемую начальную дозу. При переводе с агониста ГПП-1Р длительного действия (например, для введения 1 раз в неделю) необходимо учитывать его пролонгированное действие. Терапию препаратом Сулькофай® следует начинать в день предполагаемого введения следующей дозы агониста ГПП-1Р длительного действия. Во время перевода и в последующие недели рекомендуется тщательный контроль гликемии.

Перевод с терапии базальным инсулином

Терапию базальным инсулином следует прекратить до начала терапии препаратом Сулькофай®. При переводе с терапии базальным инсулином рекомендуемая начальная доза препарата Сулькофай® составляет 16 шагов дозы (16 ЕД инсулина деглудек и 0,6 мг лираглутида, см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»). Не следует превышать рекомендуемую начальную дозу. Во время перевода и в последующие недели рекомендуется тщательный контроль гликемии.

Пропущенная доза

Пациентам, забывшим ввести препарат, рекомендуется ввести дозу, как только они вспомнили, а затем вернуться к обычной схеме ежедневного однократного введения препарата. Интервал между инъекциями должен составлять не менее 8 часов. Это также применимо к ситуациям, когда невозможно вводить препарат в одно и то же время.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Применение препарата Сулькофай® у детей и подростков в возрасте до 18 лет противопоказано в связи с отсутствием данных по безопасности и эффективности.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Препарат Сулькофай® можно применять у пациентов пожилого возраста. Необходимы усиленный контроль гликемии и индивидуальная коррекция дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

При применении препарата Сулькофай® у пациентов с почечной недостаточностью лёгкой, средней и тяжёлой степени необходимы усиленный контроль гликемии и индивидуальная коррекция дозы. Применение препарата Сулькофай® у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты с печёночной недостаточностью

При применении препарата Сулькофай® у пациентов с печёночной недостаточностью лёгкой и средней степени тяжести необходимы тщательный контроль гликемии и индивидуальная коррекция дозы. Не рекомендуется применение препарата Сулькофай® у пациентов с печёночной недостаточностью тяжёлой степени (>9 баллов по классификации Чайлд-Пью) из-за наличия лираглутида в составе препарата.

Побочное действие

В программе КИ препарата Сулькофай® не было продемонстрировано увеличения частоты развития специфических НР по сравнению с отдельными компонентами препарата: инсулином деглудек и лираглутидом.

Гипогликемия и нарушения со стороны ЖКТ являлись наиболее часто отмечаемыми НР во время терапии препаратом Сулькофай® (см. ниже подраздел «Описание отдельных НР»).

НР, связанные с применением препарата Сулькофай®, перечислены ниже в соответствии с классификацией систем органов и частотой встречаемости. Категории частоты встречаемости определены следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$) и неизвестно (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Таблица 1. НР, зарегистрированные в ходе контролируемых КИ 3 фазы

Система органов MedDRA	Частота
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Нечасто:</i> крапивница, гиперчувствительность <i>Неизвестно:</i> анафилактические реакции
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>Очень часто:</i> гипогликемия <i>Часто:</i> пониженный аппетит <i>Нечасто:</i> дегидратация
Нарушения со стороны ЖКТ	<i>Часто:</i> тошнота, диарея, рвота, запор, диспепсия, гастрит, боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, вздутие живота <i>Нечасто:</i> отрыжка, метеоризм <i>Неизвестно:</i> панкреатит (включая некротизирующий панкреатит)

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	<i>Нечасто:</i> холелитиаз, холецистит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<i>Нечасто:</i> сыпь, зуд, приобретённая липодистрофия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	<i>Часто:</i> реакция в месте введения <i>Нечасто:</i> повышенная утомляемость <i>Неизвестно:</i> периферические отёки (вызванные введением инсулина)
Лабораторные и инструментальные данные	<i>Часто:</i> повышение активности липазы, повышение активности амилазы <i>Нечасто:</i> увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС)

Описание отдельных НР

Гипогликемия

Гипогликемия может развиваться, если доза препарата Сультофай® превышает необходимую. Тяжёлая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга или даже к летальному исходу. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать холодный пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, раздражительность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, спутанность сознания, затруднения при концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и ощущение сердцебиения.

Аллергические реакции

Аллергические реакции (проявляющиеся такими признаками и симптомами, как крапивница, сыпь, зуд и/или отёк лица) были отмечены при применении препарата Сультофай®. Несколько случаев анафилактических реакций с такими дополнительными симптомами, как артериальная гипотензия, ощущение сердцебиения, одышка и периферические отёки, были отмечены при пострегистрационном применении лираглутида. Анафилактические реакции потенциально могут быть угрожающими жизни.

НР со стороны ЖКТ

У получавших препарат Сультофай® пациентов были отмечены НР со стороны ЖКТ, включавшие тошноту, диарею, рвоту, запор, диспепсию, гастрит, боль в животе, гастроэзофагеальный рефлюкс, вздутие живота, отрыжку, метеоризм и пониженный аппетит.

Эти НР со стороны ЖКТ могут возникать чаще во время начала терапии препаратом Сулькофай®, и их проявления обычно уменьшаются в течение нескольких дней или недель при продолжении терапии.

Реакции в месте введения

У получавших препарат Сулькофай® пациентов были отмечены реакции в месте инъекции (в том числе гематома в месте инъекции, боль, кровоизлияние, эритема, узелки, припухлость, изменение окраски кожи, зуд, гиперемия и уплотнение в месте инъекции). Эти реакции, как правило, были лёгкой степени и преходящими и в большинстве случаев разрешались во время продолжавшейся терапии.

Липодистрофия

В месте инъекции может развиваться липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоатрофия). Соблюдение правила смены места инъекции в пределах одной анатомической области может помочь уменьшить риск развития данной реакции.

Увеличение ЧСС

В КИ при применении препарата Сулькофай® было отмечено среднее увеличение ЧСС по сравнению с исходным значением в среднем на 2-3 удара в минуту. В исследовании LEADER не было установлено долгосрочных клинических эффектов увеличения ЧСС на риск развития БССС при применении лираглутида (компонента препарата Сулькофай®).

Передозировка

Данные по передозировке препарата Сулькофай® ограничены.

При введении дозы препарата Сулькофай®, превышающей необходимую, у пациента может развиваться гипогликемия:

- Гипогликемия лёгкой или средней степени тяжести может быть купирована приёмом внутрь декстрозы (глюкозы) или других легкоусвояемых углеводов (лучше в жидкой форме, например, сладких газированных напитков, фруктовых соков, мёда или сиропа). Поэтому пациентам рекомендовано всегда иметь при себе сахаросодержащие продукты.

- Тяжёлые эпизоды гипогликемии, когда пациент не в состоянии оказать себе помощь, могут быть купированы в/м или п/к введением глюкагона (0,5 - 1 мг) обученным человеком или в/в введением раствора декстрозы (глюкозы) медицинским работником. Необходимо в/в ввести раствор декстрозы (глюкозы), если в течение 10 - 15 минут отсутствует ответная реакция на введение глюкагона. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять

богатую углеводами пищу (не жидкую, например, гарниры: макароны, рис и т.п.) для профилактики рецидива гипогликемии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармакодинамические взаимодействия

Исследований взаимодействия с препаратом Сультотай® не проводили.

Ряд веществ влияет на метаболизм глюкозы и может потребовать коррекции дозы препарата Сультотай®.

Потребность в препарате Сультотай® уменьшают гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), салицилаты, анаболические стероиды и сульфонамиды.

Потребность в препарате Сультотай® увеличивают пероральные гормональные контрацептивные средства, тиазидные диуретики, глюкокортикостероиды, препараты гормонов щитовидной железы, симпатомиметики, соматотропин и даназол.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность в препарате Сультотай®.

Алкоголь и этанолсодержащие лекарственные препараты могут как усиливать, так и уменьшать гипогликемический эффект препарата Сультотай®.

Фармакокинетические взаимодействия

Оценка взаимодействия лекарственных средств in vitro

Данные in vitro как для лираглутида, так и для инсулина деглудек показывают очень низкую способность к фармакокинетическим взаимодействиям с другими действующими веществами в отношении метаболизма в системе цитохрома Р-450 (СYP) и связывания с белками плазмы.

Оценка взаимодействия лекарственных средств in vivo

Небольшая задержка опорожнения желудка при применении лираглутида может оказывать влияние на всасывание сопутствующих пероральных лекарственных препаратов. Исследования лекарственного взаимодействия не показали какого-либо клинически значимого замедления всасывания этих препаратов

Варфарин и другие производные кумарина

Исследований взаимодействия не проводили. Клинически значимое взаимодействие с действующими веществами с низкой растворимостью или с узким терапевтическим индексом,

такими как варфарин, не может быть исключено. После начала терапии препаратом Сультофай® у пациентов, получающих варфарин или другие производные кумарина, рекомендуется более частый контроль МНО (международного нормализованного отношения).

Парацетамол

Лираглутид не изменял общую экспозицию парацетамола после применения однократной дозы 1000 мг. C_{\max} парацетамола была снижена на 31%, а медиана t_{\max} увеличена на 15 мин. Коррекции дозы при сопутствующем применении парацетамола не требуется.

Аторвастатин

Лираглутид не изменял общую экспозицию аторвастатина в клинически значимой степени после применения однократной дозы аторвастатина 40 мг. Поэтому коррекции дозы аторвастатина при применении в сочетании с лираглутидом не требуется. При применении лираглутида C_{\max} аторвастатина была снижена на 38%, а медиана t_{\max} увеличена с 1 ч до 3 ч.

Гризеофульвин

Лираглутид не изменял общую экспозицию гризеофульвина после применения однократной дозы 500 мг. C_{\max} гризеофульвина была увеличена на 37%, в то время как медиана t_{\max} не изменилась. Коррекции дозы гризеофульвина и других соединений с низкой растворимостью и высокой проникающей способностью не требуется.

Дигоксин

Введение однократной дозы дигоксина 1 мг в сочетании с лираглутидом привело к уменьшению AUC дигоксина на 16% и уменьшению C_{\max} на 31%. Медиана времени до достижения максимальной концентрации (t_{\max}) была увеличена с 1 ч до 1,5 ч. С учётом данных результатов, коррекции дозы дигоксина не требуется.

Лизиноприл

Применение однократной дозы лизиноприла 20 мг в сочетании с лираглутидом привело к уменьшению AUC лизиноприла на 15%, уменьшению C_{\max} на 27%. Медиана t_{\max} лизиноприла была увеличена с 6 ч до 8 ч. С учётом данных результатов, коррекции дозы лизиноприла не требуется.

Пероральные гормональные контрацептивные средства

После применения однократной дозы перорального контрацептивного средства лираглутид приводил к уменьшению C_{\max} этинилэстрадиола и левоноргестрела на 12% и 13%, соответственно. t_{\max} обоих соединений на фоне применения лираглутида было увеличено на 1,5 ч. Не было отмечено клинически значимого влияния на системную экспозицию

этинилэстрадиола или левоноргестрела. Таким образом, не ожидается влияния на контрацептивный эффект при совместном применении пероральных гормональных контрацептивных средств и лираглутида.

Несовместимость

Вещества, добавленные к препарату Сулькофай®, могут вызвать разрушение действующих веществ.

Препарат Сулькофай® нельзя добавлять в инфузионные растворы.

Данный лекарственный препарат нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Применение препарата Сулькофай® противопоказано у пациентов с СД1 типа или для лечения диабетического кетоацидоза.

Гипогликемия

Гипогликемия может возникнуть, если введена слишком большая по отношению к потребности пациента доза препарата Сулькофай®. К гипогликемии могут привести пропуск приёма пищи или незапланированная активная физическая нагрузка. При сочетании с препаратом сульфонилмочевины риск гипогликемии может быть уменьшен путём снижения дозы препарата сульфонилмочевины. Сопутствующие заболевания почек, печени или заболевания с поражением надпочечников, щитовидной железы или гипофиза могут потребовать изменения дозы препарата Сулькофай®. Пациенты со значительным улучшением контроля гликемии (например, при интенсифицированной терапии) могут испытывать изменение обычных симптомов-предвестников гипогликемии (см. раздел «Побочное действие»), о чём они должны быть соответствующим образом проинформированы. У пациентов с длительным течением СД могут исчезать обычные симптомы-предвестники гипогликемии. Как и для всех препаратов, содержащих базальный инсулин, пролонгированный эффект препарата Сулькофай® может привести к замедленному восстановлению после гипогликемии.

Гипергликемия

Введение неадекватных доз и/или прекращение гипогликемической терапии может привести к развитию гипергликемии и, возможно, к развитию кетоацидотической комы. В случае прекращения терапии препаратом Сулькофай® следует обеспечить выполнение инструкций по началу альтернативной гипогликемической терапии. Кроме того, к развитию гипергликемии могут привести сопутствующие заболевания, особенно инфекционные, и таким образом,

вызвать увеличение потребности в гипогликемической терапии. Обычно первые симптомы гипергликемии развиваются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К ним относятся жажда, учащённое мочеиспускание, тошнота, рвота, сонливость, гиперемия и сухость кожных покровов, сухость во рту, потеря аппетита, а также запах ацетона в выдыхаемом воздухе. В ситуации тяжёлой гипергликемии следует ввести инсулин короткого действия. В случае отсутствия терапии гипергликемия в конечном итоге приводит к развитию гиперосмолярной комы/диабетического кетоацидоза, которые могут привести к смерти.

Одновременное применение пиоглитазона и препаратов инсулина

Сообщалось о случаях развития ХСН при лечении пациентов пиоглитазоном в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития ХСН. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии пиоглитазоном и препаратом Сультотай®. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинское обследование пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов ХСН, увеличения массы тела и наличия периферических отёков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности, лечение пиоглитазоном необходимо прекратить.

Нарушения зрения

Интенсификация терапии инсулином (компонентом препарата Сультотай®) с резким улучшением контроля гликемии может сопровождаться временным ухудшением проявлений диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Образование антител

Введение препарата Сультотай® может привести к образованию антител к инсулину деглудек и/или лираглутиду. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы препарата Сультотай® для предотвращения развития гипергликемии или гипогликемии. У очень небольшого числа пациентов терапия препаратом Сультотай® может вызвать образование специфических антител к инсулину деглудек; антител перекрёстно реагирующих с инсулином человека, или антител к лираглутиду. Образование антител не связано со снижением эффективности препарата Сультотай®.

Острый панкреатит

Применение агонистов ГПП-1Р ассоциировалось с риском развития острого панкреатита. Пациенты должны быть информированы о характерных симптомах острого панкреатита. При

подозрении на панкреатит терапия препаратом Сулькофай® должна быть немедленно прекращена; в случае подтверждения острого панкреатита терапию препаратом Сулькофай® возобновлять не следует. Следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с наличием острого панкреатита в анамнезе. При отсутствии других признаков и симптомов острого панкреатита повышение активности ферментов поджелудочной железы не является прогностическим фактором развития острого панкреатита (см. раздел «Побочное действие»).

Заболевания щитовидной железы

В ходе КИ агонистов ГПП-1Р, включая лираглутид, у отдельных пациентов (в частности, у пациентов, уже имеющих заболевания щитовидной железы) сообщалось о НР со стороны щитовидной железы, таких как зоб. В связи с этим препарат Сулькофай® у таких пациентов следует применять с осторожностью.

Воспалительные заболевания кишечника и диабетический гастропарез

Опыт применения препарата Сулькофай® у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и диабетическим гастропарезом отсутствует. В связи с этим применение препарата Сулькофай® у таких пациентов противопоказано.

Дегидратация

В КИ были отмечены признаки и симптомы обезвоживания, включая нарушение функции почек и острую почечную недостаточность, у пациентов, получавших агонисты ГПП-1Р, в том числе, лираглутид, компонент препарата Сулькофай®. Пациенты, получающие препарат Сулькофай®, должны быть проинформированы о потенциальном риске обезвоживания, связанного с НР со стороны ЖКТ, и должны соблюдать меры предосторожности для профилактики гиповолемии.

Предотвращение ошибочного введения

Следует проинформировать пациентов о необходимости всегда проверять этикетку на шприц-ручке перед инъекцией во избежание случайного введения другого инъекционного препарата для лечения СД вместо препарата Сулькофай®.

Перед каждой инъекцией пациентам следует проверять на счётчике дозы количество единиц набранной дозы. Таким образом, только пациенты, которые могут ясно различать цифры на счётчике дозы, могут вводить инсулин самостоятельно. Необходимо проинформировать незрячих пациентов или людей с ослабленным зрением о том, что им всегда необходима помощь лиц, не имеющих проблем со зрением и обученных работе с инъектором.

Во избежание неправильного дозирования и возможной передозировки пациентам и медицинским работникам не следует извлекать препарат шприцом из картриджа предварительно заполненной шприц-ручки.

В случае закупорки игл пациент должен следовать указаниям в инструкции для пациентов по применению препарата, которая прилагается к шприц-ручке (см. раздел «Указания по применению препарата»).

Электрофизиология сердца (QTc)

Исследований влияния препарата Сулькофай® на интервал QTc не проводили.

Влияние лираглутида на реполяризацию миокарда было изучено в исследовании с определением интервала QTc. Лираглутид в равновесной концентрации при применении в суточных дозах до 1,8 мг не приводил к удлинению интервала QTc. Что касается инсулина деглудек, то не было отмечено статистически значимой разницы между инсулином деглудек и препаратом сравнения в отношении изменения продолжительности интервала QTc по сравнению с исходным значением на основании анализа ЭКГ в 12-месячном КИ.

Фертильность

Клинический опыт применения препарата Сулькофай® в отношении фертильности отсутствует. В исследованиях на животных не обнаружено неблагоприятного влияния инсулина деглудек на фертильность. За исключением небольшого уменьшения числа живых имплантатов, в исследованиях на животных не было получено свидетельств неблагоприятного влияния лираглутида на фертильность.

Женщины с сохранённым репродуктивным потенциалом/ контрацепция у мужчин и у женщин

В связи с недостаточным опытом применения препарата во время беременности, женщинам с сохранённым репродуктивным потенциалом следует прекратить лечение препаратом Сулькофай®, если они планируют беременность.

Популяции, исследования в которых не проводили

Исследований по переходу на препарат Сулькофай® с терапии базальным инсулином в дозе < 20 и > 50 ЕД не проводили.

Отсутствует опыт применения препарата Сулькофай® у пациентов с ХСН IV функционального класса в соответствии с классификацией ХСН NYHA. Применение препарата Сулькофай® у таких пациентов противопоказано.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

При гипогликемии способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться. Это может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников гипогликемии или с частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством или выполнения подобных работ.

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения, 100 ЕД/мл + 3,6 мг/мл. По 3 мл в картриджи из стекла I гидrolитического класса, закупоренные дисками из галобутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнями из галобутиловой резины с другой.

Картридж запаян в полипропиленовую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций. По 5 мультидозовых одноразовых шприц-ручек вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока, указанного на этикетке шприц-ручки и упаковке.

Условия хранения

Хранить в недоступном для детей месте.

Хранить при температуре от 2°C до 8°C (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой.

Не замораживать.

Используемую шприц-ручку с препаратом хранить при температуре не выше 30°C или в холодильнике (при температуре от 2°C до 8°C). Не замораживать. Использовать в течение 21 дня.

Закрывать шприц-ручку колпачком для защиты от света.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель и владелец регистрационного удостоверения:

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, ДК-2880 Багсваерд, Дания

www.novonordisk.com

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Ново Нордиск»

121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41

Тел.: (495) 956-11-32, факс: (495) 956-50-13

www.novonordisk.ru

Сультофай®, *НовоФайн®* и *НовоТвист®* - зарегистрированные торговые марки,
принадлежащие компании Ново Нордиск А/С, Дания

© 20XX

Ново Нордиск А/С

Инструкция для пациентов по применению препарата

Сультофай® раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл + 3,6 мг/мл

Внимательно прочитайте данную инструкцию перед применением предварительно заполненной шприц-ручки с препаратом Сультофай®.

Используйте шприц-ручку только после того, как Вы научитесь ею пользоваться под руководством врача или медсестры.

Проверьте маркировку на этикетке шприц-ручки, чтобы **убедиться, что она содержит препарат Сультофай® 100 ЕД/мл + 3,6 мг/мл**, а затем внимательно изучите представленные ниже иллюстрации, на которых показаны детали шприц-ручки и иглы.

Если Вы слабовидящий или у Вас имеются серьёзные проблемы со зрением, и Вы не можете различить цифры на счётчике дозы, не используйте шприц-ручку без посторонней помощи. Помочь Вам может человек без нарушений зрения, обученный правильному использованию предварительно заполненной шприц-ручки.

Препарат Сультофай® содержит инсулин деглудек и лираглутид.

Препарат Сультофай® вводится по шагам дозы. Один шаг дозы содержит 1 ЕД инсулина деглудек + 0,036 мг лираглутида.

Предварительно заполненная шприц-ручка содержит 3 мл препарата Сультофай® и позволяет установить и ввести дозу от 1 шага дозы до **максимум 50 шагов дозы** (50 ЕД инсулина деглудек + 1,8 мг лираглутида).

Шприц-ручка позволяет установить дозу с шагом в 1 шаг дозы.

Никакого пересчёта дозы не требуется, в окошке счётчика дозы отражается количество шагов дозы, которое Вы набрали.

Шприц-ручка разработана для использования с одноразовыми иглами НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм и толщиной до 32G.

Иглы не входят в данную упаковку.

▲ Важная информация

Обратите внимание на информацию, отмеченную такими значками, это очень важно для безопасного использования шприц-ручки.

Предварительно заполненная шприц-ручка с препаратом Сультофай® и игла (пример)

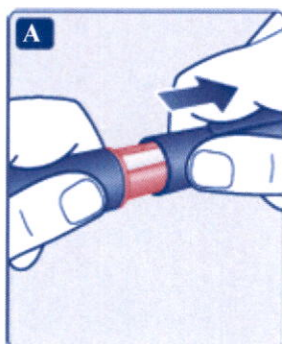


1. Подготовка шприц-ручки с иглой к использованию

- Проверьте название и цветовой код на этикетке шприц-ручки, чтобы убедиться, что в ней содержится препарат Сультофай®.

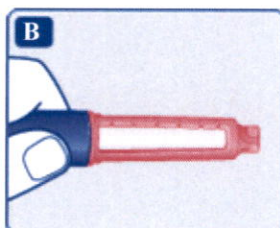
Это особенно важно в том случае, если Вы применяете разные инъекционные препараты. Применение неправильного препарата может быть вредным для Вашего здоровья.

- Снимите колпачок со шприц-ручки (рис. А).

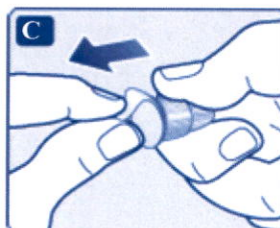


- Убедитесь, что раствор в шприц-ручке прозрачный и бесцветный (рис. В).

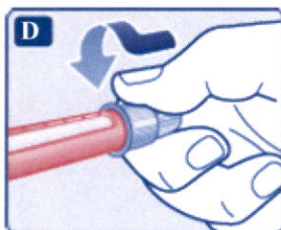
Посмотрите в окошко шкалы остатка. Если препарат мутный, шприц-ручку использовать нельзя.



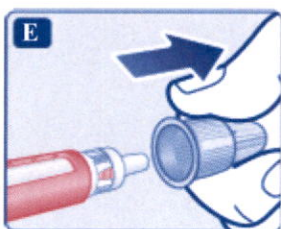
- Возьмите новую одноразовую иглу и удалите защитную наклейку (рис. С).



- Наденьте иглу на шприц-ручку и поверните её, чтобы игла плотно держалась на шприц-ручке (рис. D).



- Снимите наружный колпачок иглы, но не выбрасывайте его (рис. E). Он понадобится Вам после завершения инъекции, чтобы безопасно снять иглу.

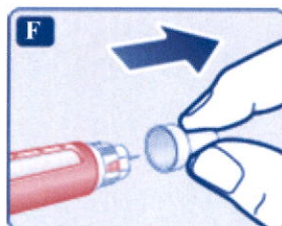


- Снимите и выбросьте внутренний колпачок иглы (рис. F). Если Вы попытаетесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу, Вы можете случайно уколаться. На конце иглы может появиться капля раствора. Это нормальное явление, однако, Вы всё равно должны проверить поступление препарата.

Не присоединяйте новую иглу до тех пор, пока Вы не будете готовы сделать инъекцию.

- ▲ **Всегда используйте новую иглу для каждой инъекции, чтобы избежать закупорки иглы, заражения, инфицирования и введения неправильной дозы препарата.**

- ▲ **Никогда не используйте иглу, если она погнута или повреждена.**

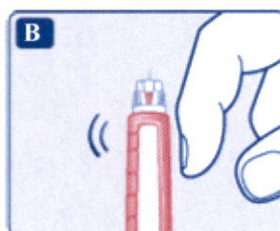


2. Проверка поступления препарата.

- **Наберите 2 шага дозы** препарата поворотом селектора дозы (рис. A). Убедитесь, что счётчик дозы показывает «2».
- Счётчик дозы и указатель дозы покажут, сколько шагов дозы препарата Сультофай® Вы набрали.



- Держа шприц-ручку иглой вверх, несколько раз **слегка постучите по верхней части шприц-ручки** кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились вверх (рис. В).



- **Нажмите пусковую кнопку и удерживайте её в этом положении**, пока счётчик дозы не возвратится к нулю (рис. С).

«0» должен стоять напротив указателя дозы.

На конце иглы должна появиться капля раствора.

На конце иглы может оставаться маленькая капля, но она не будет введена при инъекции.

Если капля раствора на конце иглы не появилась, необходимо повторить операции 2А-2С, но не более 6 раз. Если капля раствора так и не появилась, поменяйте иглу и повторите этапы 2А-2С ещё раз.

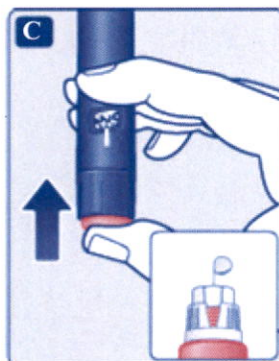
Если капля раствора препарата Сулькофай® так и не появилась, следует утилизировать шприц-ручку и использовать новую.

- ▲ **Перед каждой инъекцией убедитесь в том, что на конце иглы появилась капля раствора.** Это гарантирует поступление препарата.

Если капля раствора не появилась, доза **не будет** введена, даже если счётчик дозы будет двигаться. **Это может указывать на то, что игла закупорена или повреждена.**

- ▲ **Очень важно всегда перед инъекцией проверять поступление препарата.** Если Вы не будете проверять поступление препарата, Вы можете ввести недостаточную дозу

препарата или не ввести его совсем, что может привести к слишком высокой концентрации глюкозы крови.



3. Установка дозы.

- **Наберите нужную дозу, поворачивая селектор дозы (рис. А).**

Счётчик дозы показывает дозу в шагах дозы.

Если доза была установлена неправильно, поворачивайте селектор дозы вперёд или назад, пока не будет установлена правильная доза.

Максимальная доза, которую можно установить, составляет 50 шагов дозы.

Селектор дозы изменяет число шагов дозы.

Только счётчик дозы и указатель дозы покажут количество шагов дозы в набранной Вами дозе.

Вы можете набрать до 50 шагов дозы. Если в шприц-ручке содержится менее 50 шагов дозы, счётчик дозы остановится на количестве оставшихся шагов дозы.

При каждом повороте селектора дозы раздаются щелчки, звук щелчков зависит от того, в какую сторону вращается селектор дозы (вперёд, назад или, если набранная доза превышает количество шагов дозы, оставшихся в шприц-ручке). Не считайте эти щелчки.

- ▲ **Перед тем, как ввести препарат, проверяйте, какое количество шагов дозы Вы набрали по счётчику дозы и указателю дозы.**

Не считайте щелчки шприц-ручки. Если Вы установите и введёте неправильную дозу, концентрация глюкозы крови может стать слишком высокой или низкой.

Шкала остатка показывает приблизительное количество оставшегося в шприц-ручке раствора, поэтому её нельзя использовать для отмеривания дозы препарата.



Сколько препарата Сультофай® осталось?

- **Шкала остатка** показывает **примерное** количество оставшегося в шприц-ручке препарата (рис. А).



- **Чтобы точно определить, сколько препарата осталось, используйте счётчик дозы** (рис. В):

Поворачивайте селектор дозы до **остановки счётчика дозы**.

Если он показывает «50», в шприц-ручке осталось, **как минимум, 50** шагов дозы препарата. Если **счётчик дозы показывает менее «50»**, это то количество шагов дозы, которое осталось в шприц-ручке.

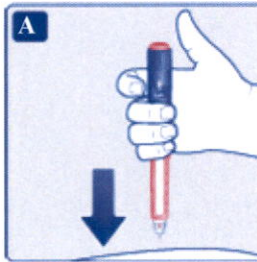
Если Вам необходимо ввести большее количество препарата, чем оставшееся в шприц-ручке, Вы можете ввести дозу препарата с помощью двух шприц-ручек.

- ⚠ **Будьте очень внимательны при расчёте дозы.** Если Вы не уверены, как правильно разделить дозу при использовании двух шприц-ручек, установите и введите полную дозу с помощью новой шприц-ручки. Если Вы неправильно разделите дозу, Вы введёте слишком мало или слишком много препарата, что может привести к слишком высокой или слишком низкой концентрации глюкозы крови.



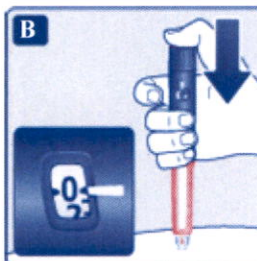
4. Введение дозы.

- Введите иглу под кожу, используя технику инъекций, рекомендованную врачом или медсестрой (рис. А).
- Убедитесь, что счётчик дозы находится в поле Вашего зрения. Не дотрагивайтесь до счётчика дозы пальцами – это может прервать инъекцию.



- Нажмите пусковую кнопку до упора и удерживайте её в этом положении, пока счётчик дозы не покажет «0» (рис. В).

«0» должен находиться точно напротив указателя дозы. При этом Вы можете услышать или ощутить щелчок.



- Удерживайте иглу под кожей, после того, как счётчик дозы возвратился к нулевой отметке, и медленно считайте до 6 (рис. С).
- Если Вы извлечёте иглу из-под кожи раньше, Вы увидите, как препарат вытекает из иглы. В этом случае будет введена неполная доза препарата, и Вам придётся чаще проверять концентрацию глюкозы крови.



- **Извлеките иглу из-под кожи (рис. D).**

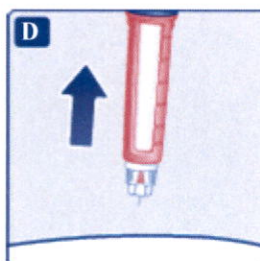
Если в месте инъекции появилась кровь, слегка прижмите к месту укола ватный тампон. Не массируйте место укола.

После завершения инъекции Вы можете увидеть каплю раствора на конце иглы.

Это нормально и не влияет на дозу препарата, которую Вы ввели.

- ▲ **Всегда сверяйтесь с показаниями счётчика дозы, чтобы знать, какое количество шагов дозы препарата Сультофай® Вы ввели.**

Удерживайте пусковую кнопку до тех пор, пока счётчик дозы не покажет «0». Если счётчик дозы остановился до того, как показал «0», полная доза препарата не была введена, что может привести к слишком высокой концентрации глюкозы крови.



Как выявить закупорку или повреждение иглы?

- Если после долгого нажатия на пусковую кнопку на счётчике дозы не появляется «0» это может означать закупорку или повреждение иглы.
- Это означает, что Вы **не** получили препарат, даже если счётчик дозы изменил положение с исходной дозы, которую Вы установили.

Что делать с закупоренной иглой?

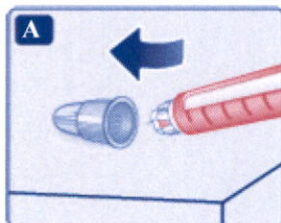
Снимите иглу как описано в операции 5 «После завершения инъекции» и повторите все шаги, начиная с операции 1 «Подготовка шприц-ручки с иглой к использованию».

Убедитесь, что установили необходимую Вам дозу.

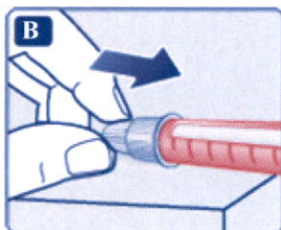
Никогда не прикасайтесь к счётчику дозы во время введения препарата. Это может прервать инъекцию.

5. После завершения инъекции.

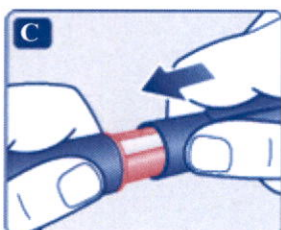
- Положив наружный колпачок иглы на плоскую поверхность, **введите конец иглы внутрь колпачка**, не касаясь его или иглы (рис. А).



- Когда игла войдет в колпачок, **осторожно наденьте колпачок на иглу** (рис. В).
- **Отвинтите иглу** и выбросьте её, соблюдая меры предосторожности, согласно указаниям врача или медсестры.



- После каждой инъекции **надевайте на шприц-ручку колпачок**, чтобы защитить содержащийся в ней раствор от воздействия света (рис. С).



Всегда выбрасывайте иглу после каждой инъекции, чтобы обеспечить использование острой иглы и избежать закупорки игл. Если игла будет закупорена, Вы **не сможете ввести себе препарат**.

Выбрасывайте пустую шприц-ручку с **отсоединённой** иглой, в соответствии с рекомендациями, данными врачом, медсестрой, фармацевтом или в соответствии с местными требованиями.

- ▲ **Никогда не пытайтесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу.** Вы можете уколаться.

▲ Всегда удаляйте иглу со шприц-ручки после каждой инъекции.

Это позволит избежать закупорки иглы, заражения, инфицирования, вытекания раствора и введения неправильной дозы препарата.

▲ Важная информация

- **Всегда носите с собой запасную шприц-ручку и новые иглы** на случай их утери или повреждения.
- Храните шприц-ручку и иглы в **недоступном для всех**, и в особенности для детей, **месте**.
- **Никогда не передавайте свою шприц-ручку с препаратом другим лицам**. Это может нанести вред их здоровью.
- **Никогда не передавайте свою шприц-ручку и иглы к ней другим лицам**. Это может привести к перекрёстному инфицированию.
- Лица, осуществляющие уход за больным, **должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью**, чтобы избежать случайных уколов и перекрёстного инфицирования.

Уход за шприц-ручкой

- **Не оставляйте шприц-ручку в автомобиле** или любом другом месте, где она может подвергаться воздействию слишком высоких или слишком низких температур.
- **Не храните Вашу шприц-ручку при температуре выше 30°C.**
- **Предохраняйте шприц-ручку от попадания на неё пыли, загрязнений и всех видов жидкостей.**
- **Не мойте шприц-ручку, не погружайте её в жидкость и не смазывайте её.** При необходимости, шприц-ручку можно очищать влажной тканью, смоченной мягким моющим средством.
- **Нельзя ронять** или ударять шприц-ручку о твёрдую поверхность.
Если Вы уронили шприц-ручку или сомневаетесь в её исправности, присоедините новую иглу и проверьте поступление препарата перед тем, как сделать инъекцию.
- **Не допускается повторное заполнение шприц-ручки.** Пустую шприц-ручку следует сразу выбросить.

- **Не пытайтесь самостоятельно починить шприц-ручку или разобрать её на части.**

Старший специалист по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск»



А.В. Савинова