

## **Состав**

*действующее вещество:* инсулин гларгин;

1 мл инсулина гларгина 10,91 мг, что эквивалентно 300 Ед. инсулина гларгина;

1 шприц-ручка содержит 1,5 мл раствора для инъекций, что эквивалентно 450 Ед. инсулина гларгина;

*вспомогательные вещества:* м крезол, цинка хлорид, глицерин (85%), натрия гидроксид, кислота соляная концентрированная, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

*Раствор для инъекций.*

*Основные физико-химические свойства:* бесцветный или почти бесцветный раствор.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противодиабетические препараты. Инсулины и аналоги длительного действия для инъекций. Код АТХ А10А Е04.

## **Фармакодинамика**

*Механизм действия.* Действующее вещество инсулина гларгина является аналогом человеческого инсулина длительного действия, изготовленный с помощью технологии рекомбинантных ДНК с использованием микроорганизма-продуцента *Escherichia coli*.

Важнейшей действием инсулина, в том числе инсулина гларгина, является регуляция метаболизма глюкозы. Инсулин и его аналоги снижают уровень глюкозы в крови за счет стимуляции его потребления периферическими тканями, в частности скелетными мышцами и жировой тканью, а также угнетение образования глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах и протеолиз, одновременно усиливая синтез белка.

Инсулин гларгин разработан как аналог инсулина человека, который имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Инсулин гларгин полностью растворимый в кислой среде (рН = 4) раствора препарата. После введения в подкожные ткани кислый раствор нейтрализуется, что приводит к возникновению преципитата, из которого постоянно высвобождается небольшое

количество инсулина гларгина.

Во время исследований методом фиксации еугликемического состояния у пациентов с сахарным диабетом 1 типа было отмечено более стабильное и пролонгированное глюкозоснижающее действие после подкожного введения препарата Тожео СолоСтар по сравнению с инсулином гларгин 100 Ед. / Мл.

Более равномерное высвобождение инсулина гларгина с преципитата препарата Тожео СолоСтар по сравнению с таким препарата инсулина гларгина 100 Ед. / Мл обусловлено уменьшением объема инъекции на две трети, что приводит к меньшей площади поверхности преципитата.

Инсулин гларгин метаболизируется до 2 активных метаболитов - М1 и М2 (см. Раздел «Фармакокинетика»).

*Связывание с инсулиновым рецептором.* Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о том, что сродство инсулина гларгина и его метаболитов М1 и М2 к инсулинового рецептора человека подобная аффинности человеческого инсулина к этому рецептора.

Связывания с рецептором ИФР-1 (инсулиноподобного фактора роста 1). Сродство инсулина гларгина к рецептору ИФР-1 человека примерно в 5-8 раз выше аффинность человеческого инсулина (но примерно в 70-80 раз ниже, чем сродство ИФР-1 до этого рецептора), тогда как метаболиты М1 и М2 связываются с рецептором ИФР-1 с аффинностью, несколько ниже аффинность человеческого инсулина.

Общая терапевтическая концентрация инсулина (инсулина гларгина и его метаболитов), которая определялась у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, была значительно ниже той, которая была бы необходима для полумаксимального связывания с рецептором ИФР-1 и для дальнейшей активации митогеном-пролиферативного механизма, который запускается рецептором ИФР-1. Эндогенный рецептор ИФР-1 в физиологических концентрациях может активировать митогеном-пролиферативный механизм; однако терапевтические концентрации инсулина, которые используются при инсулинотерапии, в том числе при терапии препаратом Тожео СолоСтар, значительно ниже фармакологические концентрации, необходимые для активации ИФР-1-опосредованного механизма.

В исследовании клинической фармакологии было показано, что инсулин гларгин и человеческий инсулин при внутривенном введении является эквипотентными при применении в одинаковых дозах.

Как и при применении любых инсулинов, на динамику действия инсулина гларгина могут влиять физическая активность и другие факторы.

*Клиническая эффективность и безопасность.* В открытых рандомизированных испытаниях в параллельных группах с активным контролем продолжительностью до 26 недель сравнивали общую эффективность и безопасность препарата Тожео СолоСтар (инсулин гларгин 300 Ед. / Мл) при введении 1 раз в сутки по гликемического контроля по сравнению с этими показателями инсулина гларгина 100 Ед. / Мл при введении 1 раз в сутки в 546 пациентов с сахарным диабетом 1 типа и 2474 пациентов с сахарным диабетом 2 типа ( см. таблицы 1 и 2). Результаты всех клинических исследований препарата Тожео СолоСтар показали, что снижение содержания HbA1c от начала до завершения исследований было по крайней мере не хуже изменение этого показателя, полученную при применении инсулина гларгина 100 Ед. / Мл. Уровни снижения концентрации глюкозы в конце испытания препаратов Тожео СолоСтар и инсулина гларгина 100 ед. / мл были подобными, более медленным было снижение во время периода титрования дозы Тожео СолоСтар.

Эффективность гликемического контроля при применении препарата Тожео СолоСтар один раз в сутки утром или вечером была похожей. На улучшение показателей HbA1c не влияли пол, этническая принадлежность и возраст пациента, длительность заболевания сахарным диабетом ( $<10$  и  $\geq 10$  лет), концентрация HbA1c к лечению ( $<8$  или  $\geq 8\%$ ) или начальный индекс массы тела (ИМТ) больного.

В конце этих исследований, в которых дозы препаратов титровали до достижения целевых уровней гликемии, в группе препарата Тожео СолоСтар вводились дозы, на 10-18% (в зависимости от подгруппы пациентов и сопутствующей терапии) выше дозы, которые вводились в группе препарата сравнения (см . таблицы 1 и 2).

Для больных сахарным диабетом 2 типа, получавших исследуемые препараты в комбинации с неинсулиновым противодиабетических препаратов, или прандиального инсулином, результаты клинических испытаний показали, что частота возникновения подтвержденных случаев гипогликемии (в любое время суток и ночных) была ниже у пациентов , получавших препарат Тожео СолоСтар, по сравнению с пациентами, получавшими инсулин гларгин 100 Ед. / мл. Преимущество препарата Тожео СолоСтар над инсулином гларгин 100 Ед. / Мл по снижению риска возникновения подтвержденной ночной гипогликемии показана у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которых лечили базальным инсулином в сочетании с неинсулиновыми гипогликемическими лекарственными средствами (снижение риска на 18%) или прандиального

инсулином ( снижение риска на 21%) в течение периода лечения с 9-й недели до завершения исследования. В общем эти эффекты снижения риска гипогликемии стабильно наблюдались независимо от возраста, пола, ИМТ, длительности заболевания сахарным диабетом (<10 и ≥ 10 лет) у пациентов, лечившихся препаратом Тожео СолоСтар, по сравнению с пациентами, получавшими инсулин гларгин 100 Ед. / мл.

У больных сахарным диабетом 1 типа частота гипогликемии была подобной при применении препаратов Тожео СолоСтар и инсулин гларгин 100 Ед. / Мл (см. Таблицу 3).

Таблица 1

Результаты клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 1 типа

26 недель лечения		
	Тожео СолоСтар	ИГлар
Лечение в комбинации с	аналогом прандиального инсулина	
Количество пациентов, получивших лечение (mITTa)	273	273
Уровень HbA1c		
Средний исходный уровень	8,13	8,12
Среднее изменение от исходного уровня с поправками	-0,40	-0,44
Средняя разница с поправками <sup>b</sup>	0,04 [от -0,098 до 0,185]	
Доза базального инсулинус (Ед / кг)		
Средний исходный уровень	0,32	0,32
Среднее изменение от исходного уровня	0,15	0,09
Масса телаd (кг)		
Средний исходный уровень	81,89	81,80
Среднее изменение от исходного уровня	0,46	1,02

ИГлар - инсулин гларгин 100 единиц / мл.

amITT - модифицированная популяция всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat).

b - Разница между группами лечения определялась путем вычитания значений, полученных в группе приема препарата Тожео СолоСтар, от значений, полученных в группе приема инсулина гларгина 100 единиц / мл [95% доверительный интервал].

c - Изменение из исходного уровня к Луне 6 (оценка наблюдаемых случаев).

d - Изменение из исходного уровня до последнего значения, полученного в течение основного 6-месячного периода лечения.

Таблица 2

Результаты клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа

26 недель лечения						
	Пациенты, которые ранее получали базальный инсулин		Пациенты, которые ранее получали базальный инсулин		Пациенты, которые ранее не получали инсулин	
Лечение в комбинации с аналогом	прандиального инсулина ± метформин		неинсулиновыми гипогликемическими препаратами			
	Тожео СолоСтар	ИГлар	Тожео СолоСтар	ИГлар	Тожео СолоСтар	ИГлар
Количество пациентов, которые получили лечение <sup>a</sup>	404	400	403	405	432	430
уровень HbA1c						

Средний исходный уровень						
Среднее изменение от исходного уровня с поправками	8,13 -0,90	8,14 -0,87	8,27 -0,73	8,22 -0,70	8,49 -1,42	8,58 -1,46
Средняя разница с поправками	-0,03 [от -0,144 до 0,083]		-0,03 [от -0,168 до 0,099]		0,04 [от -0,090 до 0,174]	
Доза базального инсулинус (Ед / кг)						
Средний исходный уровень	0,67	0,67	0,64	0,66	0,19	0,19
Среднее изменение от исходного уровня	0,31	0,22	0,30	0,19	0,43	0,34
Масса тела <sup>d</sup> (кг)						
Средний исходный уровень	106,11	106,50	98,73	98,17	95,14	95,65
Среднее изменение от исходного уровня	0,93	0,90	0,08	0,66	0,50	0,71

ИГлар - инсулин гларгин 100 единиц / мл.

amITT - модифицированная популяция всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat).

b -разница между группами лечения определялась путем вычитания значений, полученных в группе приема препарата Тожео СолоСтар, от значений, полученных в группе приема инсулина гларгина 100 единиц / мл [95% доверительный интервал].

c -Изменение из исходного уровня до месяца 6 (оценка наблюдаемых случаев).

d - Изменение из исходного уровня до последнего значения, полученного в течение основного 6-месячного периода лечения.

Таблица 3

Сводные данные о частоте эпизодов гипогликемии в клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

Популяция пациентов с сахарным диабетом	Сахарный диабет 1 типа		Сахарный диабет 2 типа		Сахарный диабет 2 типа	
	Пациенты, которые ранее получали базальный инсулин		Пациенты, которые ранее получали базальный инсулин		Пациенты, которые ранее не получали инсулин или получали базальный инсулин	
Лечение в комбинации с	аналогом прандиального инсулина		аналогом прандиального инсулина ± метформин		неинсулиновыми гипогликемическими препаратами	
	Тожео СолоСтар	Глар	Тожео СолоСтар	Глар	Тожео СолоСтар	Глар
Частота (%) эпизодов тяжелой гипогликемии (n / общая N)						
Весь период исследований d	6,6 (18/274)	9,5 (26/275)	5,0 (20/404)	5,7 (23/402)	1,0 (8/838)	1,2 (10/844)

BP* 0,69 [0,39;1,23]		BP 0,87 [0,48;1,55]		BP 0,82 [0,33;2,00]		
Частота (%) эпизодов подтвержденной <sup>b</sup> гипогликемии (n / общая N)						
Весь период исследования	93,1 (255/274)	93,5 (257/275)	81,9 (331/404)	87,8 (353/402)	57,6 (483/838)	64,5 (544/844)
	BP 1,00 [0,95;1,04]		BP 0,93 [0,88; 0,99]		BP 0,89 [0,83; 0,96]	
Частота (%) эпизодов подтвержденной ночной гипогликемии (n / общая N)						
С недели 9 до конца исследования	59,3 (162/273)	56,0 (153/273)	36,1 (146/404)	46,0 (184/400)	18,4 (154/835)	22,5 (188/835)
	BP 1,06 [0,92;1,23]		BP 0,79 [0,67;0,93]		BP 0,82 [0,68;0,99]	

ИГлар - инсулин гларгин 100 единиц / мл.

a- Тяжелая гипогликемия - эпизод, нуждается в помощи другого лица для активного введения углеводов, глюкагона или других реанимационных мероприятий.

b - Подтвержденная гипогликемия - любой эпизод тяжелой гипогликемии и / или гипогликемии, подтвержденной определением уровня глюкозы в плазме крови  $\leq$  3,9 ммоль / л.

c - Ночная гипогликемия - эпизод, возникает в промежутке с 00:00 до 5:59 часов.

d6 - месячный период лечения.

\* BP - расчетное отношение рисков; [95% доверительный интервал].

*Гибкость времени введения препарата.* Было проведено два рандомизированных открытые клинические испытания продолжительностью 3 месяца с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа (n = 194), получавших препарат вечером 1 раз в сутки или в одно и то же время днем (фиксированное время введения) или в пределах 3 часов до или после обычного времени

применения (гибкий введении). Применение препарата с использованием гибкого времени введения не влияло на контроль гликемии и на частоту развития гипогликемии.

*Антитела.* Результаты исследований, в которых сравнивали препараты Тожео СолоСтар и инсулин гларгин 100 ед. / мл, не указывают на какие различия между этими препаратами по частоте образования антител к инсулину учитывая эффективность, безопасность или дозу базального инсулина.

*Масса тела.* У пациентов, получавших препарат Тожео СолоСтар, среднее изменение массы тела на конец 6-месячного периода лечения составляла менее 1 кг.

Результаты исследования влияния лечения на прогрессирование диабетической ретинопатии. Влияние инсулина гларгина 100 ед. / мл (вводился один раз в сутки) на течение диабетической ретинопатии оценивался во время открытого 5-летнего исследования с участием 1024 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в котором в качестве препарата контроля использовался НПХ-инсулин (вводился два раза в сутки) и в рамках которого с помощью фотографирования глазного дна оценивалось прогрессирование ретинопатии на 3 и больше пункты по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, исследования раннего лечения диабетической ретинопатии). По результатам сравнения инсулина гларгина 100 Ед. / Мл с НПХ-инсулином не было выявлено статистически значимых различий между этими препаратами по влиянию на прогрессирование диабетической ретинопатии.

Исследование показателей долгосрочной эффективности и безопасности. Исследование ORIGIN (Outcome Reduction with Initial Glargine INtervention, «Снижение риска неблагоприятных клинических исходов при первичном назначении гларгина») было многоцентровым рандомизированное исследование с факториальным дизайном 2 × 2, проводившегося с участием 12 537 пациентов с высоким сердечно-сосудистым (СС) риском, у которых наблюдалась нарушенная гликемия натощак (ПГН) или нарушенная толерантность к глюкозе (ПТГ) (12% участников) или сахарный диабет 2 типа, по поводу которого они получали ≤ 1 пероральных противодиабетических препарат (88% участников). Участники исследования были рандомизированы (1: 1) для получения или инсулина гларгина 100 ед. / мл (n = 6264), доза которого титровалась до достижения уровня ГПН ≤ 95 мг / дл (5,3 ммоль), или стандартной терапии (n = 6273).

Первым показателем в составе комбинированной первичной конечной точки было время до первого наступления СС смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) или нефатального инсульта, а вторым показателем в составе

комбинированной первичной конечной точки было время до первого наступления любого из этих событий первого показателя комбинированной первичной конечной точки или проведения процедуры реваскуляризации (коронарных, сонных или периферических сосудов), или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. К вторичным конечным точкам принадлежали смертность от всех причин и комбинированная конечная точка микроваскулярных событий.

Инсулин гларгин 100 ед. / мл не менял относительный риск СС заболеваний и смерти с ЕС причин по сравнению со стандартной терапией. Не было отмечено различия между инсулином гларгин и стандартной терапией по обоим показателям в составе комбинированной первичной конечной точки; по одной составляющей конечной точки, включая эти неблагоприятные клинические последствия; по смертности по всем причинам или по комбинированной конечной точкой микроваскулярных событий.

Средняя доза инсулина гларгина 100 ед. / мл в конце исследования составляла 0,42 ед. / кг. В начале исследования медиана уровней HbA1c у участников составляла 6,4%, а в ходе исследуемого лечения медиана уровней HbA1c варьировала от 5,9 до 6,4% в группе применения инсулина гларгина 100 ед. / мл и от 6,2 до 6,6% в группе применения стандартной терапии в течение всего периода наблюдения.

Частота эпизодов тяжелой гипогликемии (представлена в виде количества участников исследования, в которых наблюдались такие эпизоды, на 100 пациенто-лет лечения) составляла 1,05 в группе применения инсулина гларгина 100 ед. / мл и 0,30 в группе применения стандартной терапии, а частота эпизодов подтвержденной нетяжелой гипогликемии составляла 7,71 в группе применения инсулина гларгина 100 ед. / мл и 2,44 в группе применения стандартной терапии. В течение этого 6-летнего исследования у 42% пациентов в группе применения инсулина гларгина 100 ед. / мл вообще не наблюдалось эпизодов гипогликемии.

На последнем визите, выполненном на фоне исследуемого лечения, наблюдалось повышение массы тела от исходного уровня в группе применения инсулина гларгина 100 ед. / мл в среднем на 1,4 кг и ее снижение в среднем на 0,8 кг в группе применения стандартной терапии.

## Дети

Эффективность и безопасность препарата Тожео СолоСтар изучались в рамках открытого, рандомизированного (1: 1), контролируемого клинического исследования с участием детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа в

течение 26 недель (n = 463). В группе применения препарата Тожео СолоСтар было 73 детей <12 лет и 160 детей ≥ 12 лет. Препарат Тожео СолоСтар, который принимали один раз в сутки, продемонстрировал аналогичное снижение уровня HbA1c и ГПН с начала исследования до 26 недели по сравнению с инсулином гларгин 100 ед. / мл.

Анализ зависимости доза-эффект показал, что после начальной фазы титрования скорректированы относительно массы тела дозы у детей выше, чем у взрослых пациентов в равновесном состоянии.

В общем частота возникновения гипогликемии у пациентов с любой категории походила в обеих группах лечения: 97,9% пациентов группы препарата Тожео СолоСтар и 98,2% пациентов группы инсулина гларгина 100 ед. / мл сообщили по меньшей мере об одном случае гипогликемии. Аналогичным образом ночная гипогликемия сравнивалась в группах лечения Тожео СолоСтар и инсулином гларгин 100 ед. / мл. Процент пациентов, сообщали о тяжелой гипогликемии, был ниже в группе применения препарата Тожео СолоСтар по сравнению с таковым в группе инсулина гларгина 100 ед. / мл 6% и 8,8% соответственно. Процент пациентов с эпизодами гипергликемии с кетозом был ниже в группе применения препарата Тожео СолоСтар по сравнению с таковым в группе инсулина гларгина 100 ед. / мл: 6,4% и 11,8% соответственно. При применении препарата Тожео СолоСтар никаких проблем безопасности, связанных с побочными явлениями и стандартными параметрами безопасности, обнаружено не было. Антитела образовывались редко, и это явление не имело клинического воздействия. Данные по эффективности и безопасности применения препарата детям, больным сахарным диабетом 2 типа, были экстраполированы по данным применения препарата подросткам и взрослым пациентам с сахарным диабетом 1 типа и взрослым пациентам с сахарным диабетом 2 типа. Результаты исследования обосновывают применение препарата Тожео СолоСтар детям, больным сахарным диабетом 2 типа.

## **Фармакокинетика**

*Абсорбция и распределение.* Сравнение концентрации инсулина в сыворотке крови у здоровых добровольцев и у больных сахарным диабетом указало на более медленную и длительную абсорбцию, что привело к получению более плоского профиля «концентрация / время» после введения инъекции препарата Тожео СолоСтар сравнению с инсулином гларгин 100 Ед. / мл. Фармакокинетические профили препарата Тожео СолоСтар соответствовали его фармакодинамическим активности.

Равновесная концентрация в интервале терапевтического действия достигается через 3-4 дня ежедневного введения препарата Тожео СолоСтар.

После введения инъекции препарата Тожео СолоСтар индивидуальная вариабельность, которая определялась как коэффициент вариации для экспозиции инсулина за 24 часа, была низкой в равновесном состоянии (17,4%).

*Метаболизм.* После введения препарата инсулина гларгина у человека он быстро метаболизируется в карбоксильной конце бета-цепи с образованием двух активных метаболитов - М1 (21А-Гли-инсулин) и М2 (21А-Гли-дез-30В-Тре-инсулин). В плазме крови главной циркулирующей соединением является метаболит М1. Экспозиция М1 растет пропорционально введенной дозе инсулина гларгина. Фармакокинетические и фармакодинамические данные свидетельствуют о том, что эффект подкожной инъекции инсулина гларгина связан преимущественно с экспозицией М1. Инсулин гларгин и метаболит М2 у подавляющего большинства участников исследований не оказывались, а когда их содержание можно было определить, то их концентрации не зависели от введенной дозы и состав препарата инсулина гларгина.

*Вывод.* После введения препаратов инсулина гларгина и инсулина человека их период полувыведения были сопоставимыми. После введения инъекции препарата Тожео СолоСтар время полувыведения определяется скоростью абсорбции с подкожной клетчатки. Период полувыведения препарата Тожео СолоСтар после введения препарата составляет 18-19 часов и не зависит от дозы препарата.

### Дети

Было проведено популяционный фармакокинетический анализ препарата Тожео СолоСтар на основе показателей концентрации его основного метаболита М1 с использованием данных, полученных от 75 детей (в возрасте от 6 до <18 лет), больных сахарным диабетом 1 типа. Влияние массы тела пациента на клиренс Тожео СолоСтар является нелинейным. Как следствие, влияние (ППК - площадь под кривой концентрации в препарата) у детей несколько ниже по сравнению с таковым у взрослых при получении той же дозы, скорректированной по массе тела.

### **Показания**

Лечение сахарного диабета у взрослых, подростков и детей от 6 лет.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу, входящему в состав препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Существует ряд веществ, которые влияют на метаболизм глюкозы, а следовательно, их применение может потребовать коррекции дозы инсулина гларгина.

К веществам, которые могут усиливать глюкозоснижающее действие инсулина и увеличивать предрасположенность к гипогликемии, относятся противодиабетические лекарственные средства, ингибиторы АПФ (АПФ), дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты и сульфаниламидные противомикробные средства.

К веществам, которые могут ослаблять глюкозоснижающее действие инсулина, относятся кортикостероиды, даназол, diazoxid, мочегонные средства, глюкагон, изониазид, эстрогены и прогестагены, производные фенотиазина, соматропин, препараты-симпатомиметики (эпинефрин (адреналин), сальбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, атипичные антипсихотические лекарственные средства (например клозапин и оланзапин) и ингибиторы протеаз.

Бета-блокаторы, клонидин, соли лития или алкоголь могут как усиливать, так и ослаблять глюкозоснижающее действие инсулина. Пентамидин может вызвать гипогликемию, после которой иногда наступает гипергликемия.

Кроме того, под влиянием симпатолитических средств, таких как бета-блокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, признаки адренергической контррегуляции могут ослабевать или совсем исчезать.

## **Особенности применения**

Препарат Тожео СолоСтар не является препаратом выбора для лечения диабетического кетоацидоза. Вместо него в таких случаях рекомендуется введение простого инсулина.

Если в результате лечения не удастся достичь достаточного контроля уровня глюкозы или наблюдается тенденция к возникновению эпизодов гипо- или гипергликемии, прежде чем изменять дозировку препарата, следует проверить, соблюдается ли больной назначенной схемой лечения, рекомендованных мест

введения препарата, надлежащей техники инъекционного введения, а также оценить другие важные факторы.

Пациентов нужно предупредить о необходимости постоянно менять место инъекции, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи. Существует потенциальный риск задержки абсорбции инсулина и ухудшение гликемического контроля после инъекций инсулина в местах этих реакций. Сообщается, что изменение места инъекции на непораженных участках кожи приводит к гипогликемии. Рекомендуется проводить мониторинг уровня глюкозы в крови после изменения места введения и учесть корректировки дозы противодиабетических препаратов.

*Гипогликемия.* Время, через которое развивается гипогликемия, зависит от профиля действия инсулинов, которые применяются, и поэтому может изменяться при изменении схемы лечения. Соблюдать особую осторожность и усиленно контролировать уровень глюкозы в крови целесообразно пациентам, у которых эпизоды гипогликемии могут быть особенно опасными с клинической точки зрения, таким как пациенты с выраженным стенозом коронарных артерий или кровеносных сосудов, снабжающих кровью головной мозг (риск сердечных или мозговых осложнений гипогликемии), а также пациентам с пролиферативной ретинопатией, особенно тем, кому не проводилась фотокоагуляция (риск возникновения транзиторной постгипогликемической слепоты).

Пациенты должны знать, что при определенных обстоятельствах первые симптомы гипогликемии могут быть менее заметными. Симптомы, указывающие на развитие гипогликемии могут изменяться, становиться менее выраженными или вообще отсутствовать у пациентов, принадлежащих к определенным группам риска. Среди них больные:

- у которых наблюдается значительное улучшение гликемического контроля;
- в которых гипогликемия развивается постепенно;
- летнего возраста;
- перешедшие с инсулина животного происхождения на человеческий инсулин;
- с вегетативной нейропатией;
- страдающих сахарным диабетом в течение длительного периода времени;
- с психическими расстройствами;
- одновременно получают терапию некоторыми другими лекарственными средствами (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

В таких ситуациях может возникать тяжелая гипогликемия (возможно, с потерей сознания) еще до того, как пациент поймет, что у него снизился уровень глюкозы в крови. Замедленная действие инсулина гларгина при подкожном введении может привести к задержке нормализации гликемического состояния. Если у больного наблюдается нормальный или сниженный уровень гликозилированного гемоглобина, необходимо принять во внимание возможность возникновения у него периодических недиагностированных (особенно ночных) эпизодов гипогликемии.

Для уменьшения риска возникновения гипогликемии очень важны соблюдение пациентом дозы препарата, режима питания, правильного введения инсулина, а также осведомленность больного относительно симптомов гипогликемии. Существует ряд факторов, которые повышают склонность к гипогликемии и требуют тщательного наблюдения за состоянием больного, а иногда и коррекции дозы препарата. К ним относятся:

- изменение места введения инсулина;
- повышение чувствительности к инсулину (например, при устранении стрессовых факторов);
- необычное, чрезмерное или длительная физическая нагрузка;
- сопутствующее заболевание, сопровождающееся рвотой, поносом;
- нерациональное питание;
- пропуск приема пищи;
- употребление алкоголя;
- некоторые нарушения эндокринной системы (например гипотиреоз, недостаточность аденогипофиза или коры надпочечников) в стадии декомпенсации;
- одновременное применение других лекарственных средств (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Перевод с инсулина гларгина 100 ед. / мл препарат Тожео СолоСтар и наоборот. Поскольку инсулин гларгин 100 ед. / мл и препарат Тожео СолоСтар НЕ биоэквивалентны и не взаимозаменяемы, переход с одного препарата на другой может обусловить необходимость в изменении дозы и должно производиться под тщательным контролем (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Перевод пациента с других инсулинов на препарат Тожео СолоСтар и наоборот. Перевод пациента на другой тип или марку инсулина из препарата Тожео СолоСтар и наоборот должна происходить под тщательным контролем. Изменения активности, марки (производителя), типа (простой инсулин, НПХ, ленте, длительного действия и т.д.), происхождения (животный, человеческий,

аналог человеческого инсулина) и / или способа производства могут привести к необходимости изменения дозы инсулина (см . раздел «Способ применения и дозы»).

*Сопутствующие заболевания.* Наличие сопутствующего заболевания требует усиления контроля за метаболическими показателями. Во многих случаях показано проведение анализа мочи на присутствие кетоновых тел и часто возникает необходимость в коррекции дозы инсулина. Потребность в инсулине нередко может возрасти. Пациентам с сахарным диабетом 1 типа, необходимо продолжать регулярно потреблять хотя бы небольшое количество углеводов, даже если они способны принимать лишь незначительное количество пищи или совсем не могут принимать пищу, или в них, например, возникает рвота. Они никогда не должны прекращать применение инсулина полностью.

*Образование антител к инсулину.* Введение препаратов инсулина может вызвать образование антител к нему. В редких случаях из-за наличия антител к инсулину может возникать потребность в коррекции дозы для устранения тенденции к гипо- или гипергликемии.

*Комбинация препарата Тожео СолоСтар с пиоглитазоном.* При применении пиоглитазона в комбинации с инсулином сообщалось о случаях сердечной недостаточности, особенно у пациентов с факторами риска развития сердечной недостаточности. Это следует учитывать при рассмотрении возможности проведения лечения комбинацией пиоглитазона и препарата Тожео СолоСтар. При применении этой комбинации пациенты должны находиться под наблюдением относительно возникновения симптомов сердечной недостаточности, а также увеличение массы тела и отека. При любом ухудшении кардиологических симптомов применения пиоглитазона необходимо прекратить.

*Ошибочное введение другого препарата.* Сообщалось о ложных введении иного препарата, когда другие инсулины, особенно инсулины быстрого действия, было случайно введено вместо инсулина длительного действия. Перед каждой инъекцией проверять этикетку препарата инсулина, чтобы избежать ошибочного ввода вместо препарата Тожео СолоСтар других инсулинов или наоборот (см. Раздел «Особые предостережения при использовании препарата»).

Во избежание ошибок в дозировке и потенциального передозировки пациентов следует проинструктировать, что нельзя использовать шприц для отбора препарата Тожео СолоСтар (инсулин гларгин 300 ед. / мл) с предварительно наполненной шприц-ручки (см. Раздел «Передозировка» и подраздел «Особые предостережения при использовании препарата »ниже).

Перед каждой инъекцией необходимо подключить новую стерильную иглу. Пациенты также должны быть проинструктированы не использовать иглы повторно. Повторное использование иглы увеличивает риск ее блокировки, что может приводить к введению недостаточной или чрезмерной дозы препарата. В случае блокировки иглы пациенты должны следовать инструкциям, которые описаны в пункте 3 инструкции по использованию препарата в листке-вкладке (см. Раздел «Особые предостережения при использовании препарата»).

Пациенты должны визуально проверять количество выбранных единиц на счетчике дозы шприц-ручки. Слепые больные или пациенты с плохим зрением должны быть проинструктированы о необходимости помощи другого человека с хорошим зрением, обученной использовать это устройство для дозирования инсулина.

См. раздел «Способ введения» в разделе «Способ применения и дозы».

Вспомогательные вещества. Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу, то есть он практически не содержит натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Способность пациента к концентрации внимания и скорость его реакции могут нарушаться вследствие возникновения гипогликемии или гипергликемии или, например, вследствие зрительных расстройств. Это может быть опасным в тех ситуациях, когда эти качества особенно важны (например, во время управления транспортными средствами или работы с другими механизмами).

Пациентам необходимо посоветовать принимать необходимые меры предосторожности во избежание гипогликемии во время управления транспортным средством. Это особенно важно для тех пациентов, у которых первые признаки развития гипогликемии слабо выраженными или вообще отсутствуют, а также для тех больных, у которых часто возникает гипогликемия. Следует тщательно взвесить, стоит ли садиться за руль или работать с другими механизмами в таком состоянии.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

*Беременность.* Не существует клинического опыта применения препарата Тожео СолоСтар беременным женщинам. Не существует клинических данных, полученных в ходе контролируемых клинических исследований, по применению инсулина гларгина в период беременности. Большой объем данных по применению этого препарата беременным женщинам (более 1000 случаев

беременности при применении лекарственного средства, содержащего инсулина гларгина 100 ед. / мл) указывает на то, что инсулин гларгин не проявляет специфических нежелательных воздействий на течение беременности, а также не вызывает ни пороков развития у плода / новорожденного, ни токсического воздействия на него. Исследования на лабораторных животных не выявили признаков репродуктивной токсичности. Препарат Тожео СолоСтар можно назначать во время беременности, если в этом лечении есть необходимость.

Для предотвращения нежелательных последствий, связанных с возникновением гипергликемии, пациенткам, больным сахарным диабетом, возникший до беременности, или с гестационным диабетом на протяжении всего периода беременности очень важно поддерживать надлежащий метаболический контроль. Потребность в инсулине может уменьшаться в течение первого триместра беременности и, как правило, растет в течение II и III триместров. Сразу после родов потребность в инсулине резко снижается (увеличивается риск возникновения гипогликемии). Поэтому очень важное значение имеет тщательный контроль уровня глюкозы в крови.

*Кормления грудью.* До сих пор неизвестно, выводится ли инсулин гларгин в грудное молоко. Возникновение любых метаболических эффектов, вызванных проникновением инсулина гларгина в организм новорожденного / младенца с грудным молоком при кормлении, не ожидается, поскольку инсулин гларгин является пептидом, который в желудочно-кишечном тракте человека расщепляется на аминокислоты. Женщины во время грудного кормления могут потребовать коррекции дозы и диеты.

*Фертильность.* Исследования на лабораторных животных не выявили непосредственного вредного влияния на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

*Дозировки.* Препарат Тожео СолоСтар является базальным препаратом инсулина для введения один раз в сутки в любое время суток, но желательно каждый день в одно и то же время.

Схему введения препарата (дозу и время введения) следует подбирать в соответствии с индивидуальной реакцией больного на лечение.

При сахарном диабете 1 типа препарат Тожео СолоСтар следует применять в комбинации с инсулином короткого действия / быстрого действия для обеспечения потребности в инсулине после приемов пищи.

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа, препарат Тожео СолоСтар можно применять одновременно с пероральными гипогликемическими лекарственными средствами.

Сила действия этого лекарственного средства выражается в единицах. Эти единицы применяются исключительно для препарата Тожео СолоСтар и отличаются от МО или единиц, в которых выражается сила действия других аналогов инсулина (см. Раздел «Фармакодинамика»).

*Гибкость времени введения.* При необходимости пациенты могут вводить препарат Тожео СолоСтар в интервале до 3 часов до или после их обычного времени введения препарата (см. Раздел «Фармакодинамика»). Пациентам, которые забывают вводить дозу препарата, рекомендуется чаще проверять у себя уровень сахара в крови и после этого вернуться к своей обычной схеме введения препарата один раз в сутки. Пациентов следует предостеречь от введения двойной дозы для компенсации пропущенной дозы.

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа. Препарат Тожео СолоСтар требует индивидуального подбора дозировки и должно применяться 1 раз в сутки вместе с инсулином короткого действия.

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа. Рекомендуемая суточная доза составляет 0,2 единицы / кг с последующим индивидуальным ее корректировкой.

Переход из препарата инсулина гларгина 100 ед. / мл препарат Тожео СолоСтар и наоборот. Инсулин гларгин 100 ед. / мл и препарат Тожео СолоСтар НЕ биоэквивалентны и не взаимозаменяемы. Переход с инсулина гларгина 100 ед. / мл препарат Тожео СолоСтар возможен с сохранением точной дозы в единицах, однако для достижения целевого диапазона уровней глюкозы в плазме крови может потребоваться применение более высокой (примерно на 10-18%) дозы Тожео СолоСтар. При переводе пациента с препарата Тожео СолоСтар на инсулин гларгин 100 ед. / мл необходимо снизить дозу (приблизительно на 20%) для уменьшения риска гипогликемии. При переходе и в течение первых недель после перехода рекомендуется тщательно контролировать метаболические показатели.

Переход с других базальных инсулинов на препарат Тожео СолоСтар. При переходе от схемы лечения инсулинами средней продолжительности действия или длительного действия на схему лечения Тожео СолоСтар может возникнуть необходимость в изменении дозы базального инсулина, а также в коррекции сопутствующей противодиабетической терапии (доз и времени введения дополнительно применяемых простых инсулинов или аналогов инсулина быстрого действия или доз неинсулиновых противодиабетических лекарственных

средств).

Замену базальных инсулинов, которые вводятся один раз в сутки, на препарат Тожео СолоСтар 1 раз в сутки можно выполнять путем замены на то же количество единиц предыдущей дозы базального инсулина.

В случае замены базальных инсулинов, которые вводятся дважды в сутки, на препарат Тожео СолоСтар 1 раз в сутки рекомендуемая доза Тожео СолоСтар составляет 80% от полной суточной дозы предыдущего препарата базального инсулина, прием которого прекращается.

У пациентов, получающих высокие дозы инсулина вследствие наличия антител к человеческому инсулину, при переходе на препарат Тожео СолоСтар возможное улучшение ответа на введение инсулина.

При переходе на другой препарат и в течение первых недель после этого рекомендуется тщательно контролировать метаболические показатели больного.

Улучшение метаболического контроля и связанное с этим увеличение чувствительности к инсулину могут потребовать дополнительной коррекции схемы дозирования. Коррекция дозы также может потребоваться, например, при изменении массы тела больного или изменении его образа жизни, изменении времени суток, когда осуществляется ввод инсулина, или при возникновении других факторов, способствующих повышению склонности к развитию гипо- или гипергликемии (см. Раздел «особенности применения»).

Переход с препарата Тожео СолоСтар на другие базальные инсулины. При переходе на другой препарат и в течение первых недель после него рекомендуется проводить медицинское наблюдение за больным с тщательным контролем его метаболических показателей. По информации обратитесь к инструкции по медицинскому применению того лекарственного средства, на который больной переходит.

*Особые категории пациентов.* Тожео СолоСтар можно применять пациентам пожилого возраста, пациентам с дисфункцией почек и пациентам с дисфункцией печени, а также детям и подросткам в возрасте от 6 лет.

*Пациенты пожилого возраста (от 65 лет).* У людей пожилого возраста прогрессирующее ухудшение функции почек может стать причиной постоянного уменьшения потребности в инсулине (см. Разделы «Побочные реакции» и «Фармакодинамика»).

*Почечная и печеночная недостаточность.* У пациентов с почечной недостаточностью потребность в инсулине может быть уменьшена из-за

ослабления метаболизма инсулина (см. Раздел «Побочные реакции»). У пациентов с печеночной недостаточностью потребность в инсулине может уменьшаться из-за снижения способности к глюконеогенеза и замедление метаболизма инсулина.

*Способ введения.* Препарат Тожео СолоСтар следует вводить только подкожно. Препарат Тожео СолоСтар вводится подкожно путем инъекций в стенку живота, бедро, плечо, участок дельтовидной мышцы. Места инъекции всегда следует менять в пределах одного участка, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи (см. Разделы «Особенности применения» и «Побочные реакции»).

*Запрещается введение препарата Тожео СолоСтар.* Удлиненная продолжительность действия препарата является зависимой от его введения в подкожную ткань. Введение обычной подкожной дозы препарата может привести к тяжелой гипогликемии.

Препарат Тожео СолоСтар нельзя применять с помощью инфузионных инсулиновых помп.

В окне дозировки показано количество единиц препарата Тожео СолоСтар, которая вводится. Предварительно наполнена шприц-ручка Тожео СолоСтар специально разработана для препарата Тожео СолоСтар, поэтому перечислять дозу для каждого шприц-ручки не требуется.

Прежде чем использовать предварительно наполненную шприц-ручку Тожео СолоСтар, необходимо ознакомиться с инструкциями по использованию (см. Раздел «Особые предостережения при использовании препарата»).

С помощью предварительно наполненной шприц-ручки Тожео СолоСтар за одну инъекцию можно вводить дозу от 1 до 80 единиц с шагом подбора дозы в 1 единицу. В окошке дозы отображается количество единиц препарата, которая вводится.

Препарат Тожео СолоСтар нельзя отбирать из картриджа предварительно наполненной шприц-ручки в шприц, поскольку это может привести к тяжелой передозировки препарата (см. Раздел «Передозировка» и подраздел «Особые предостережения при использовании препарата» ниже).

Перед каждой инъекцией необходимо подключить новую стерильную иглу. Повторное использование игл увеличивает риск блокировки иглы, что может приводить к введению недостаточной или чрезмерной дозы препарата (см. Раздел «Особые предостережения при использовании препарата»).

Для предотвращения возможной передачи заболеваний инсулиновые шприц-ручки в коем случае не должны использоваться более чем одним лицом, даже если при этом заменяется игла (см. Раздел «Особые предостережения при использовании препарата»).

Перед использованием предварительно наполненной шприц-ручки Тожео СолоСтар необходимо тщательно прочитать инструкцию по ее использованию (смотрите ниже).

Особые предостережения при использовании препарата. Перед первым использованием шприц-ручки ее следует выдержать при комнатной температуре не менее 1 часа.

Перед применением препарата необходимо внимательно прочитать инструкцию по использованию предварительно наполненной шприц-ручки Тожео СолоСтар и тщательно соблюдать изложенных там рекомендаций (смотрите ниже).

Перед использованием проверяют картридж шприц-ручки. Его можно использовать только тогда, когда в нем содержится прозрачный бесцветный раствор, который по консистенции напоминает воду, без видимых твердых частиц. Поскольку препарат Тожео СолоСтар собой раствор, то он не нуждается ресуспендирования перед использованием.

Во избежание ошибочного ввода других препаратов инсулинов перед каждой инъекцией всегда необходимо проверять этикетку на упаковке инсулина. На этикетке Тожео СолоСтар выделено силу действия - «300», указанная на этикетке медово-золотистым цветом.

Пользование шприц-ручкой. Лекарственное средство Тожео СолоСтар содержит 300 ед. / мл инсулина гларгина в предварительно заполненной шприц-ручке одноразового использования на 1,5 мл.

Иглы необходимо выбрасывать сразу же после использования. Перед каждой инъекцией необходимо подключить новую стерильную иглу. При повторном использовании игла может заблокироваться и Вы можете не получить нужной дозы (введение недостаточной дозы) или получить слишком большую дозу (передозировка). Использование новой стерильной иглы для каждой инъекции также сводит к минимуму риск контаминации и инфекции. В случае блокировки иглы пациентам необходимо следовать инструкциям, описанных в пункте 3 инструкции по использованию (см. Ниже).

Нельзя использовать обычный инсулиновый шприц для отбора препарата инсулина из шприц-ручки. Вы можете получить слишком большую дозу инсулина. Шкала большинства шприцев градуированная для использования

только неконцентрированных препаратов инсулина (100 ед. / мл).

Важная информация по использованию шприц-ручки Тожео СолоСтар.

- шприц-ручка предназначена лично Вам, и не следует передавать его другим лицам;
- нельзя использовать шприц-ручку в случае ее повреждения или при наличии сомнений в правильности ее функционирования;
- всегда следует проводить тест на безопасность;
- всегда необходимо иметь запасную шприц-ручку и запас

Что нужно знать для проведения инъекции:

- перед использованием шприц-ручки следует спросить своего врача или медсестру, как делается инъекция;
- если у Вас есть какие-либо сложности с использованием шприц-ручки, например, из-за проблем со зрением, обратитесь за помощью;
- перед использованием шприц-ручки следует перечитать эту инструкцию. В случае несоблюдения этих установок Вы можете получить слишком высокую или низкую дозу инсулина.

Принадлежности, которые потребуются при введении этого препарата:

- новая стерильная игла (смотрите ШАГ 2);
- смоченный спиртом тампон;
- устойчив к прокалывания контейнер для использованных игл и шприц-ручек.

\* Поршень не будет видно, пока Вы не введете несколько доз.

**ШАГ 1.** Проверьте свою шприц-ручку.

Менее чем за 1 час до проведения инъекции выньте новую шприц-ручку с холодильника. Укол холодным раствором инсулина более болезненный.

A. Проверьте название препарата и дату окончания срока годности на этикетке шприц-ручки.

- Убедитесь, что Вы приняли соответствующий препарат инсулина. Это особенно важно, если у Вас есть другие шприц-ручки.
- Никогда не используйте шприц-ручку после окончания ее срока годности.

B. Снимите колпачок шприц-ручки.

С. Убедитесь, что инсулин является прозрачным.

Не используйте шприц-ручку, если раствор инсулина мутный виду, окрашенный или содержит частицы.

**ШАГ 2.** Подключите новую иглу.

- Для выполнения каждой инъекции всегда используйте новую стерильную иглу. Это поможет предотвратить блокирование иглы, загрязнению и занесению инфекции.
- Используйте только такие иглы, которые совместимы для использования с препаратом Тожео СолоСтар (например иглы производства компаний «БД» [BD], «Ипсомед» [Ypsomed], «Артсан» [Artsana] или «Оуэн Мамфорд» [Owen Mumford]) .

А. Возьмите новую иглу и отклейте защитную пленку.

В. Держите иглу прямо и закрутите ее на шприц-ручку к закреплению. НЕ закручивайте иглу слишком туго.

С. Снимите внешний колпачок с иглы. Сохраните его - он понадобится позже.

Д. Снимите внутренний колпачок иглы и выбросьте его.

### **Пользование иглами**

Обращайтесь с иглами осторожно, чтобы предотвратить уколам иглой и перекрестном инфицированию.

**ШАГ 3.** Выполните тест на безопасность.

Всегда выполняйте тест на безопасность перед каждой инъекцией для того, чтобы:

- проверить, что Ваша шприц-ручка и игла работают правильно;
- убедиться в том, что Вы получите нужную Вам дозу инсулина.

А. Выберите дозу 3 единицы, вращая переключатель для выбора дозы, пока указатель дозы указывал на черту между 2 и 4.

В. Нажмите кнопку для выполнения инъекции до упора.

Если с кончика иглы будет выходить инсулин, Ваша шприц-ручка работает правильно.

Если инсулин не получается:

- Вам может потребоваться повторить этот шаг до 3 раз, прежде чем Вы сможете увидеть инсулин;
- если инсулин не будет выходить и после третьего раза, игла может быть заблокирована. Если такое произойдет:
  - измените иглу (см. ШАГ 6 и ШАГ 2);
  - после этого выполните тест на безопасность повторно (ШАГ 3);
- если и после этого инсулин не будет выходить из кончика иглы, не используйте Вашу шприц-ручку. Используйте новую шприц-ручку;
- никогда не используйте шприц для отбора инсулина с Вашей шприц-ручки.

### **Если Вы увидите пузырьки воздуха**

Вы можете увидеть пузырьки воздуха в инсулине. Это нормальное явление, они не повредят Вам.

### **ШАГ 4. Выберите дозу.**

Никогда не выбирайте дозу и не нажимайте кнопку для выполнения инъекции без присоединенной иглы. Это может повредить Вашу шприц-ручку.

А. Убедитесь, что игла присоединена к шприц-ручки и указатель дозы указывает на «0».

В. Поверните переключатель для выбора дозы, пока указатель дозы указывал на нужную Вам дозу.

- Если повернуть ручку дальше, чем Вам нужно, Вы можете вернуть его обратно.
- Если в Вашей шприц-ручке осталось недостаточно единиц для Вашей дозы, переключатель для выбора дозы остановится после набора того количества единиц, оставшихся в шприц-ручке.
- Если Вы не можете набрать полную дозу, предназначенную Вам, разделите дозу на две инъекции или используйте новую шприц-ручку.

### ***Как считывать данные в окне отображения дозы***

Четные числа показываются на уровне указателя дозы.

*Установлено дозу 30 единиц*

Нечетные числа показываются в виде черточек между парными числами.

*Установлено дозу 29 единиц*

### **Количество единиц инсулина в Вашей шприц-ручке**

- Ваша шприц-ручка содержит всего 450 единиц инсулина. Вы можете выбрать дозы от 1 до 80 единиц с шагом в 1 единицу. Каждая шприц-ручка содержит более одной дозы.
- Вы можете примерно оценить, сколько единиц инсулина осталось в шприц-ручке, посмотрев, где находится поршень относительно инсулиновой шкалы.

### **ШАГ 5.** Введите необходимую Вам дозу.

Если Вы почувствуете, что Вам трудно нажимать на кнопку для выполнения инъекции прикладывайте силу для ее нажатия, поскольку это может сломать Вашу шприц-ручку. Для помощи ознакомьтесь с разделом ниже.

#### *A. Выберите место инъекции.*

Места введения инъекций стенка живота, участок дельтовидной мышцы или бедро.

#### *B. Введите иглу себе в кожу так, как Вам показывал Ваш врач или медицинская сестра.*

При этом пока не прикасайтесь кнопки для выполнения инъекции.

#### *C. Положите большой палец руки на кнопку для выполнения инъекции. После этого нажмите ее до упора и удерживайте в таком положении.*

Не нажимайте на кнопку под углом, так как Ваш большой палец может заблокировать вращения переключателя для выбора дозы.

#### *D. Удерживайте кнопку для выполнения инъекции в нажатом положении, и после того, как Вы увидите в окне отображения дозы «0», медленно сосчитайте до 5.*

Это необходимо для того, чтобы убедиться в получении полной дозы препарата.

#### *E. После удержания кнопки и медленного счета до 5 кнопку для выполнения инъекции. После этого извлеките иглу из кожи.*

Если Вы почувствуете, что Вам трудно нажимать на кнопку для выполнения инъекции

- Измените иглу (см. ШАГ 6 и ШАГ 2) и выполните тест на безопасность (см. ШАГ 3).
- Если Вам все еще трудно нажимать на кнопку, возьмите новую ручку.
- Никогда не используйте шприц для отбора инсулина с Вашей шприц-ручки.

#### **ШАГ 6.** Снимите иглу.

- Обращайтесь с иглами осторожно, чтобы предотвратить уколы иглой и перекрестном инфицировании.
- Никогда не надевайте снова внутренний колпачок иглы.

А. Наденьте внешний колпачок снова на иглу и открутите с его помощью иглу со шприц-ручки.

- С целью снижения риска случайных уколов иглой никогда не надевайте внутренний колпачок иглы.
- Если инъекцию Вам выполняет другое лицо или если Вы выполняете инъекцию другому лицу, то лицо, выполняющее инъекцию, должна извлекать и утилизировать иглу с особой осторожностью.
- Следуйте рекомендованным мерам безопасности при извлечении и утилизации игл (обратитесь к Вашему врачу или медицинской сестры) для снижения риска случайных уколов иглой и передачи инфекционных заболеваний.

В. Выбросьте использованную иглу в устойчив к проколам контейнер или в соответствии с рекомендациями Вашего врача или местного уполномоченного органа.

С. Наденьте колпачок шприц-ручки назад на шприц-ручку.

Не ложите шприц-ручку обратно в холодильник.

#### **Инструкции по хранению**

Перед первым использованием шприц-ручки хранить в холодильнике при температуре 2-8 ° C в защищенном от света месте. Не замораживать!

Срок годности шприц-ручки после первого использования или шприц-ручки, которую берут с собой как запасную: шприц-ручки следует хранить не более 42 дней при температуре не выше 30 ° C в защищенном от света месте.

Шприц-ручку, которая находится в использовании, не следует хранить в холодильнике. После каждой инъекции в шприц-ручку следует снова надеть колпачок для защиты от света.

Нельзя хранить шприц-ручку с присоединенной к ней иглой.

*Эксплуатация шприц-ручки.* Со шприц-ручкой следует обращаться осторожно: нельзя бросать шприц-ручку или ударять им по твердым поверхностям. Если Вам кажется, что шприц-ручку повреждено, не пытайтесь ее починить, возьмите новую.

*Защищают шприц-ручку от пыли и грязи:* внешнюю поверхность шприц-ручки можно очищать, протирая ее влажной тканью. Погружать в жидкость, Не промывайте и не смазывайте шприц-ручку, поскольку это может ее повредить.

*Утилизация шприц-ручки.* Перед утилизацией шприц-ручки снимите с нее иглу. Выбрасывайте шприц-ручку так, как рекомендовано местными регуляторными органами.

## **Дети**

Препарат Тожео СолоСтар можно применять подросткам и детям старше 6 лет на тех же принципах, что и взрослым пациентам (см. Разделы «Фармакокинетика» и «Фармакодинамика»). При переходе из базального инсулина на препарат тоже СолоСтар уменьшения дозы базального и болюсного инсулина необходимо рассчитывать индивидуально, чтобы минимизировать риск возникновения гипогликемии (см. Раздел «Особенности применения»).

## **Передозировка**

*Симптомы.* Передозировка инсулина может привести к тяжелой, а иногда длительной гипогликемии, которая может быть опасной для жизни больного.

*Лечение.* Легкие случаи гипогликемии обычно могут быть скорректированы пероральным применением углеводов. Могут потребоваться также коррекция дозы лекарственного препарата, внесение изменений в режим питания или физической активности.

Более тяжелые эпизоды гипогликемии, сопровождающиеся комой, судорогами или неврологическими нарушениями, требуют внутримышечного / подкожного введения глюкагона или введения концентрированного раствора глюкозы. Поскольку гипогликемия может повториться даже после явного улучшения клинического состояния больного, необходимыми мерами является длительный прием углеводов и наблюдение за состоянием пациента.

## **Побочные реакции**

Приведенные ниже побочные реакции были зарегистрированы в ходе клинических исследований, которые проводились с применением препарата Тожео СолоСтар (см. Раздел «Фармакодинамика»), и в рамках опыта клинического применения инсулина гларгина 100 Ед. / Мл. Гипогликемия, как правило, является наиболее частой побочной реакцией, наблюдается при инсулинотерапии. Она возникает тогда, когда доза введенного инсулина превышает потребность в нем.

Побочные реакции, связанные с применением препарата, наблюдались во время клинических исследований, приводятся ниже по категориям «Система-Орган-класс» в порядке уменьшения частоты возникновения (очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто ( $\geq 1 / 100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1 / 1000 - < 1/100$ ), редко ( $\geq 1 / 10\ 000 - < 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (не может быть оценена по доступным данным)).

В каждой из этих групп побочные реакции приведены в порядке уменьшения степени их серьезности.

*Со стороны иммунной системы.* Редко: аллергические реакции.

*Метаболические и алиментарные расстройства.* Очень часто: гипогликемия.

*Со стороны нервной системы.* Очень редко: дисгевзия.

*Со стороны органов зрения.* Редко: нарушение зрения, ретинопатия.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.* Часто: липогипертрофия. Нечасто: липоатрофия. Частота неизвестна: амилоидоз кожи.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани.* Очень редко: миалгия.

*Нарушение общего состояния и реакции в месте введения.* Часто реакции в месте инъекционного введения препарата. Редко отек.

*Метаболические и алиментарные расстройства.* Тяжелые эпизоды гипогликемии, особенно если они возникают неоднократно, могут стать причиной поражения нервной системы. Длительная или тяжелая гипогликемия может представлять угрозу для жизни больного.

У многих пациентов симптомам недостаточного поступления глюкозы к головному мозгу (нейрогликопения) предшествуют признаки адренергической контррегуляции. Как правило, чем больше и быстрее снижается уровень сахара в крови, тем более выраженной является адренергическая контррегуляция и интенсивнее проявляются симптомы, характерные для нее.

*Со стороны иммунной системы.* Реакции гиперчувствительности немедленного типа на инсулин возникают редко. Проявления таких реакций на инсулин (в том числе на инсулин гларгин) или вспомогательные вещества могут быть, например, связанные с генерализованными реакциями со стороны кожи, ангионевротический отек, бронхоспазм, артериальная гипотензия и шок, которые могут представлять угрозу для жизни больного. В клинических исследованиях с участием взрослых пациентов частота возникновения аллергических реакций была подобной у пациентов, получавших препарат Тожео СолоСтар (5,3%), и у пациентов, получавших инсулин гларгин 100 Ед. / Мл (4,5%).

*Со стороны органов зрения.* Значительное изменение уровня глюкозы в крови может привести к временное нарушение зрения вследствие временного изменения тургора и коэффициента преломления хрусталика. Риск прогрессирования диабетической ретинопатии уменьшается при достижении длительной нормализации уровня глюкозы в крови. Однако интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением гликемического контроля может сопровождаться временным ухудшением течения диабетической ретинопатии. У больных пролиферативной ретинопатией, особенно у тех, кому не проводилась фотокоагуляция, эпизоды тяжелой гипогликемии могут привести к временной слепоте.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки.* В месте инъекционного введения может возникать липодистрофия и амилоидоз кожи, в результате чего скорость всасывания инсулина в месте инъекции уменьшается. Постоянная смена места проведения инъекции в пределах отдельной инъекционной участка позволяет уменьшить эти явления или предупредить их появление (см. «Особенности применения»).

Нарушение общего состояния и реакции в месте введения. К реакций, возникающих в месте введения, принадлежат покраснение кожи, боль, зуд, крапивница, припухлость или воспаления. Большинство незначительных реакций на инсулин, которые возникают в месте введения препарата, обычно проходят в течение периода от нескольких дней до нескольких недель. В клинических исследованиях препарата Тожео СолоСтар с участием взрослых пациентов частота возникновения реакций в месте введения была подобна таковой при лечении препаратом инсулин гларгин 100 Ед. / Мл (соответственно 2,5% и 2,8%).

Изредка инсулин может приводить к появлению отеков, особенно в случаях, когда благодаря усилению интенсивности инсулинотерапии удается улучшить гликемический контроль, до этого не был адекватным.

## Дети и подростки

Безопасность и эффективность препарата тоже были продемонстрированы в исследовании с участием детей в возрасте от 6 до 18 лет. Частота, тип и тяжесть побочных реакций у детей является такими же, как и в общей популяции больных сахарным диабетом (см. Раздел «Фармакодинамика»). Данные по безопасности клинического применения у детей в возрасте до 6 лет недоступны.

*Другие особые популяции.* На основе результатов клинических исследований профиль безопасности препарата Тожео СолоСтар для пациентов пожилого возраста и для больных с почечной недостаточностью были подобны такого в общей популяции пациентов (см. Раздел «Фармакодинамика»).

*Сообщение о вероятных побочных реакций.* Сообщение о подозреваемых побочных реакции в период после регистрации этого препарата является важным мероприятием. Они дают возможность продолжать контроль за соотношением польза / риск при применении этого лекарственного средства. Медицинских работников просят сообщать о любых подозреваемые побочные реакции через государственную систему сообщений.

## **Срок годности**

30 месяцев.

Срок годности шприц-ручки после первого использования или шприц-ручки, которую берут с собой как запасную: шприц-ручки следует хранить не более 42 дней при температуре не выше 30 ° C в защищенном от света месте. Шприц-ручку, которая находится в использовании, не следует хранить в холодильнике. После каждой инъекции в шприц-ручку следует снова надеть колпачок для защиты от света.

## **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте.

Перед первым использованием шприц-ручки хранить в холодильнике при температуре 2-8 ° C в защищенном от света месте. Не замораживать!

Шприц-ручка после первого использования или шприц-ручка, которую берут с собой как запасную: см. раздел «Срок годности».

## *Несовместимость*

Препарат Тожео СолоСтар нельзя смешивать ни с каким другим препаратом инсулина или с другими лекарственными средствами или разводить ними. Смешивания с другими препаратами или разведения этого препарата изменяет его профиль действия во времени, а смешивание с другими препаратами приводит к образованию осадка.

### **Упаковка**

По 1,5 мл в картридже, встроенном в одноразовую шприц-ручку; по 3 шприц-ручек в картонной коробке. Иглы в упаковку не включены.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**

Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Индустрипарк Хьохст-Брюнингштрассе 50, Н500, Н590, Н600, Н750, Н785, Н790, Франкфурт-на-Майне, Гессен, 65926, Германия.

### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).