

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГЕНСУЛІН Р
(GENSULIN R)

Склад:

діюча речовина: рекомбінантний інсулін людини 100 ОД;

1 мл розчину містить рекомбінантного інсуліну людини 100 ОД;

допоміжні речовини: м-крезол, гліцерин, кислота хлористоводнева (розведена), натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин.

Фармакотерапевтична група.

Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій короткої дії. Інсуліни людини.

Код АТХ А10А В01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Генсулін Р – лікарський засіб рекомбінантного інсуліну людини, отриманого методом генної інженерії з використанням генетично модифікованого, але не патогенного штаму *E.coli*. Інсулін є гормоном, що продукується клітинами підшлункової залози. Інсулін бере участь в обміні вуглеводів, білків та жирів, сприяючи, зокрема, зниженню концентрації глюкози в крові. Інсулін виявляє кілька анаболічних і антикатаболічних властивостей залежно від типу тканини. У м'язовій тканині інсулін посилює синтез глікогену, жирних кислот, гліцерину та білків. Це збільшує поглинання амінокислот і одночасно знижує інтенсивність глікогенолізу, глюконеогенезу, кетогенезу, ліполізу, катаболізму білка та споживання амінокислот. Нестача інсуліну в організмі є причиною цукрового діабету. Інсулін, що вводиться шляхом ін'єкції, діє так само, як і гормон, що продукується організмом.

Фармакокінетика.

Генсулін Р починає діяти протягом 30 хвилин після введення; максимум дії спостерігається від 1 до 3 годин, а тривалість дії становить до 8 годин і залежить від величини дози. У здорових людей до 5 % інсуліну зв'язано з білками крові. Констатовано наявність інсуліну у цереброспінальній рідині у концентраціях, що становлять приблизно 25 % від концентрацій,

виявлених у сироватці крові.

Інсулін метаболізується у печінці та нирках. Незначні його кількості метаболізуються у м'язах та жировій тканині. У хворих на цукровий діабет метаболізм проходить, як і у здорових осіб. Інсулін виводиться нирками. Слідові кількості виділяються з жовчю. Тривалість напіввиведення людського інсуліну становить майже 4 хвилин. Захворювання нирок і печінки можуть затримувати виділення інсуліну. В осіб літнього віку виділення інсуліну відбувається повільніше і час цукрознижувальної дії лікарського засобу подовжується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування хворих на цукровий діабет, що потребує застосування інсуліну.

Протипоказання.

Гіпоглікемія. Підвищена індивідуальна чутливість до лікарського засобу Генсулін Р та будь-яких його компонентів, за винятком випадків застосування як десенсибілізуючої терапії.

Особливі заходи безпеки.

Не застосовувати лікарський засіб Генсулін Р:

- якщо картридж або шприц-ручка падали або зазнавали зовнішнього тиску, оскільки при цьому виникає ризик їх пошкодження і витікання інсуліну;
- якщо він зберігався неправильно або був заморожений;
- якщо рідина, що міститься в ньому, не є прозорою і безбарвною.

Вживання алкоголю може призвести до небезпечного зниження рівня цукру у крові.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій

Слід інформувати лікаря про будь-яке супутнє лікування, здійснюване разом із застосуванням людського інсуліну.

Генсулін Р не слід змішувати з інсулінами тваринного походження, а також з біосинтетичними інсулінами інших виробників. Багато лікарських засобів (зокрема деякі гіпотензивні та серцеві засоби, лікарські препарати, що знижують рівень ліпідів у сироватці крові, препарати, що застосовуються при захворюваннях підшлункової залози, деякі антидепресанти, протиепілептичні засоби, саліцилати, антибактеріальні препарати, пероральні контрацептиви) можуть впливати на дію інсуліну та ефективність інсулінотерапії.

Лікарські засоби та речовини, що підвищують дію інсуліну: β-адренолітики, хлорохін, інгібітори конвертази ангіотензину, інгібітори MAO (антидепресанти), метилдопа, клонідин, пентамідин, саліцилати, анаболічні стероїди, циклофосфамід, сульфонаміди, тетрацикліни, антибіотики хінолонового ряду та етиловий спирт.

Лікарські засоби, що знижують дію інсуліну: дилтіазем, добутамін, естрогени (також пероральні контрацептиви), фенотіазини, фенітоїн, гормони підшлункової залози, гепарини, кальцитонін, кортикостероїди, антивірусні лікарські засоби, що застосовуються при лікуванні ВІЛ-інфекції, ніацин, тіазидні діуретики.

Потреба в інсуліні може зростати у разі застосування лікарських препаратів з гіперглікемічною активністю, таких як глюкокортикоїди, гормони щитовидної залози та гормон росту, даназол, β_2 -симпатоміметики (наприклад ритодрин, сальбутамол, тербуталін), тіазиди.

Потреба в інсуліні може зменшуватися у разі застосування лікарських засобів з гіпоглікемічною активністю, таких як пероральні гіпоглікемічні препарати, саліцилати (наприклад ацетилсаліцилова кислота), деякі антидепресанти (інгібітори моноаміноксидази), деякі інгібітори ангіотензинперетворювальних ферментів (каптоприл, еналаприл), неселективні β -блокатори або алкоголь. Аналоги соматостатину (октреотид, ланреотид) можуть як підсилювати, так і знижувати потребу в інсуліні.

У разі комбінованого застосування Генсулін Р з піоглітазоном можливі прояви серцевої недостатності, особливо у пацієнтів з факторами ризику розвитку серцевої недостатності. За умови застосування даної комбінації слід спостерігати за станом пацієнта щодо виникнення симптомів серцевої недостатності, збільшення маси тіла та появи набряків. Лікування піоглітазоном необхідно припинити при погіршенні серцевих симптомів.

Особливості застосування.

Рішення відносно зміни режиму дозування, змішування лікарських засобів інсуліну, а також переходу з одних на інші лікарські засоби інсуліну може приймати лише лікар. Таке рішення приймається під безпосереднім лікарським наглядом та може вплинути на зміну дози лікарського засобу, що застосовується. При виникненні потреби у регулюванні доз таке регулювання можна виконувати з першої дози або пізніше протягом кількох тижнів чи місяців. Під час застосування інсуліну слід проводити моніторинг концентрації глюкози в сироватці крові і сечі, концентрації гліколізованого гемоглобіну (HbA1c) та фруктозаміну. Пацієнтів слід навчити самостійно перевіряти концентрацію глюкози в крові і сечі за допомогою простих тестів (напр., тест-смужок). У різних осіб симптоми зниження концентрації цукру в крові (гіпоглікемії) можуть з'являтися у різний час і можуть мати різну інтенсивність. Тому пацієнтів слід навчити розпізнавати характерні для них симптоми гіпоглікемії. Для пацієнтів, яким змінюють вид застосовуваного інсуліну, тобто їх переводять з інсуліну тваринного походження на людський інсулін, можливо, виникне необхідність зменшити дозу інсуліну (через можливість появи гіпоглікемії). У деяких пацієнтів ранні симптоми гіпоглікемії після переходу на рекомбінантний людський інсулін можуть бути дещо слабшими, ніж при застосуванні інсулінів тваринного походження. Ранні ознаки гіпоглікемії можуть бути також слабші у пацієнтів, у яких концентрація глюкози збалансувалася при тривалому цукровому діабеті, діабетичній нейропатії або у разі одночасного застосування β -адренолітичних лікарських препаратів. Як гіпоглікемія, так і гіперглікемія, якщо їх не лікувати, можуть стати причиною втрати свідомості, коми або летального наслідку.

Потреба в інсуліні може змінюватися внаслідок високої температури, тяжкої інфекції (може значно підвищитися потреба в інсуліні), емоційних хвилювань, хвороб та порушень функцій шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються нудотою і блюванням, діареєю, запорами, порушеннями всмоктування. Наявність таких станів завжди вимагає втручання лікаря. У таких випадках слід часто контролювати концентрацію глюкози в крові і сечі. При нирковій недостатності екскреція інсуліну зменшується, а тривалість його дії збільшується.

Пацієнти, у яких цукровий діабет пов'язаний із захворюваннями підшлункової залози або співіснує з хворобою Аддісона чи недостатністю функції гіпофіза, дуже чутливі до інсуліну і, як правило, їм варто призначати дуже малі дози лікарського засобу.

При порушеннях функції гіпофіза, підшлункової залози, надниркових залоз, щитовидної залози або при печінковій чи нирковій недостатності може змінюватися потреба організму в інсуліні.

При лікуванні людським інсуліном можуть продукуватися антитіла, хоча і в менших концентраціях, ніж у разі застосування очищеного інсуліну тваринного походження.

У процесі тривалого лікування інсуліном може розвинутилася резистентність до інсуліну. У разі появи інсулінорезистентності слід застосовувати більші дози інсуліну.

Неправильне дозування або призупинення лікування (особливо це стосується хворих на інсулінозалежний діабет) може призвести до гіперглікемії та потенційно летального діабетичного кетоацидозу. Потреба у регулюванні доз може виникнути у разі зміни інтенсивності фізичних навантажень або звичного режиму харчування.

Особи що планують здійснювати тривалі подорожі зі зміною декількох часових поясів, повинні проконсультуватись зі своїм лікарем щодо корегування графіку прийняття інсуліну.

Пацієнтів необхідно попередити про необхідність постійно змінювати місце ін'єкції, щоб зменшити ризик розвитку ліподистрофії та амілоїдозу шкіри. Існує потенційний ризик затримки абсорбції інсуліну та погіршення глікемічного контролю після ін'єкцій інсуліну в місцях цих реакцій. Повідомляється, що зміна місця ін'єкції на неуражену ділянку шкіри призводить до гіпоглікемії. Рекомендується проводити моніторинг рівня глюкози в крові після зміни місця введення, і можна врахувати коригування дози антидіабетичних препаратів.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Інсулін не проходить через плацентарний бар'єр. Для пацієток, у яких цукровий діабет розвинувся до настання вагітності або у період вагітності (гестаційний діабет), дуже важливо підтримувати належний контроль за вуглеводним обміном упродовж усієї вагітності. Потреба в інсуліні може зменшуватися під час I триместру вагітності та зростати під час II і III триместрів. Одразу після пологів потреба в інсуліні різко знижується, що підвищує ризик виникнення гіпоглікемії. Тому ретельний контроль рівня цукру є дуже важливим. Будь-яких обмежень стосовно застосування препарату Генсулін Р у період годування груддю немає. Однак жінки у період годування груддю можуть потребувати корекції дози препарату та дієти, оскільки під час лактації необхідність в інсуліні падає нижче рівня що був до вагітності. Потреба в інсуліні повертається до початкового рівня через 6–9 місяців після пологів.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Здатність керувати транспортними засобами може бути ослаблена через гіпоглікемію, що призводить до порушень з боку периферичної нервової системи і супроводжується головним болем, занепокоєнням, диплопією, порушенням асоціативності та оцінки відстані. У початковий період лікування інсуліном, під час зміни препарату, у разі стресу або надмірного фізичного навантаження, коли наявні великі коливання концентрації глюкози в крові, можливе ослаблення здатності керувати автотранспортними засобами та обслуговувати пристрої, що знаходяться у русі. Рекомендується контролювати концентрацію глюкози в крові під час тривалої подорожі.

Спосіб застосування та дози.

У клінічній практиці відомо багато схем лікування людським інсуліном. Вибір серед них відповідної для конкретного хворого індивідуальної схеми має зробити лікар, з огляду на потребу в інсуліні. На підставі встановленої концентрації глюкози крові лікар визначає необхідне дозування і вид препарату інсуліну для конкретного пацієнта. При діабеті 2 типу середня початкова доза становить 0,2 ОД/кг маси тіла.

Генсулін Р призначений для підшкірних, а також внутрішньовенних ін'єкцій. Генсулін Р вводять підшкірно шляхом ін'єкцій у черевну стінку, стегно, плече, дельтовидну або сідничну область. Місця ін'єкції завжди слід змінювати в межах однієї області, щоб зменшити ризик розвитку ліподистрофії та амілоїдозу шкіри (див. розділи інструкції «Особливості застосування» та «Побічні реакції»). У виняткових випадках його можна вводити внутрішньом'язово. Генсулін Р вводити за 15–30 хвилин до їди. За 10–20 хвилин до запланованого введення слід дістати інсулін з холодильника, щоб він нагрівся до кімнатної температури.

Перед введенням слід уважно оглянути флакон або картридж з інсуліном. Розчин Генсуліну Р має бути безбарвним та прозорим, мати вигляд і консистенцію води. Не можна застосовувати препарат, якщо розчин каламутний, здається густим чи забарвленим. Особливу увагу слід звернути на те, щоб під час ін'єкції інсуліну не ввести голку у просвіт кровоносної судини.

Введення препарату за допомогою шприців.

Для введення інсуліну існують спеціальні шприци, на яких є позначки дозування. При відсутності шприців і голок одноразового використання можна застосовувати шприци та голки багаторазового використання, які слід стерилізувати перед кожною ін'єкцією. Рекомендується застосовувати шприци одного типу та виробника. Завжди необхідно перевіряти, чи проградуваний шприц, що використовується, відповідно до дозування застосовуваного препарату інсуліну.

Порядок виконання ін'єкції:

- видаліть пластикову кришечку, не знімаючи саму кришку флакона;
- протріть пробку флакона спиртовим розчином; не знімайте кришку з флакона!
- набрати у шприц повітря об'ємом, що дорівнює обраній дозі інсуліну;
- проколоти гумову пробку і ввести повітря у флакон;
- перевернути флакон зі шприцом догори дном;
- переконатися, що кінець голки знаходиться в інсуліні;
- набрати у шприц необхідний об'єм розчину інсуліну;
- видалити пухирці повітря зі шприца у флакон шляхом нагнітання інсуліну;
- повторно перевірити правильність набраної дози і витягнути голку з флакона;

- дезінфікувати шкіру у місці запланованої ін'єкції;
- однією рукою стабілізувати шкіру, тобто зібрати її у складку;
- взяти шприц в іншу руку та тримати його як олівець. Встромити голку в шкіру під прямим кутом (кут 90°). Переконатися, що голка повністю введена та добре розміщена в шарі жиру під шкірою, а не в глибших шарах шкіри (у худорлявих осіб голку слід розташовувати не перпендикулярно, а під меншим кутом);
- щоб ввести інсулін, слід проштовхнути поршень шприца до самого кінця, вводячи дозу протягом не менше 5 секунд;
- насичений спиртом ватний тампон тримати близько до голки і вийняти голку зі шкіри. Прикласти на кілька секунд просочений спиртом тампон до місця уколу. Не протирати шкіру у місці виконання ін'єкції!
- щоб уникнути пошкодження тканини, рекомендується при кожній ін'єкції змінювати місце уколу. Чергове місце ін'єкції має бути віддалене від попереднього принаймні на 1–2 см.

Змішування розчину Генсулін Р із суспензіями Генсулін Н, Генсулін М30.

Рішення про змішування Генсуліну Р із вищевказаними суспензіями може приймати лише лікар.

Застосування Генсуліну Р у картриджах для шприц-ручок.

Картриджі Генсулін Р можна застосовувати зі шприц-ручками багаторазового використання типу «реп». При заповненні шприц-ручки, кріпленні голки і процедурі ін'єкції препарату слід точно дотримуватися інструкції виробника шприц-ручки. У разі потреби можна набрати інсулін із картриджа у звичайний інсуліновий шприц і діяти так, як описано вище (залежно від концентрації інсуліну і виду лікарського засобу).

Діти.

Немає достатнього досвіду застосування лікарського засобу дітям.

Передозування.

При передозуванні інсуліну з'являються симптоми гіпоглікемії, зокрема відчуття голоду, апатія, запаморочення, тремтіння м'язів, порушення орієнтації, занепокоєння, прискорене серцебиття, підвищене потовиділення, блювання, головний біль, сплутаність свідомості. При помірній гіпоглікемії достатньо прийняти внутрішньо солодку рідину або їжу, багату на вуглеводи. Рекомендується відпочинок. Хворі повинні мати при собі цукор у шматочках, глюкозу або цукерки. Не рекомендується їсти шоколад, тому що жир, що міститься в ньому, затримує всмоктування глюкози.

Тяжка форма гіпоглікемії може призвести до судом та втрати свідомості, навіть до летального наслідку. Якщо хворий перебуває у стані коми, необхідно ввести внутрішньовенно глюкозу. Після передозування інсуліну до гіпоглікемії можуть приєднатися симптоми гіпокаліємії (зниження концентрації калію в крові) з подальшою міопатією. При значній гіпокаліємії, коли хворий уже не може приймати їжу через рот, слід ввести 1 мг глюкагону внутрішньом'язово і/або розчин глюкози внутрішньовенно. Після повернення свідомості слід прийняти їжу. Також може виникнути необхідність продовжувати давати хворому вуглеводи та проводити подальший

контроль рівня глюкози в крові, оскільки гіпоглікемія може з'явитися і після клінічного одужання.

Побічні реакції.

При наявності симптомів тяжкої гіпоглікемії або гіперглікемії з розвитком кетоацидозу необхідне негайне втручання лікаря. До побічних реакцій, які найчастіше спостерігаються при інсулінотерапії, належать гіпоглікемія (зниження рівня глюкози в крові) та гіперглікемія (підвищення концентрації глюкози в крові), а також місцеві прояви алергічних реакцій.

Гіпоглікемія. Ознаки помірної гіпоглікемії: надмірне потовиділення, запаморочення, тремтіння, відчуття голоду, занепокоєння, відчуття поколювання у долонях, стопах, губах або язичі, порушення концентрації уваги, сонливість, розлади сну, сплутаність свідомості, мідріаз, нечіткість зору, порушення мовлення, депресія, роздратованість. Ознаки тяжкої гіпоглікемії: порушення орієнтації, втрата свідомості, судоми.

Гіперглікемія. У хворих на цукровий діабет I типу тривала гіперглікемія призводить до кетоацидозу та діабетичної коми, що є небезпечним для життя. Першими симптомами ацидозу, що з'являються поступово протягом кількох годин і навіть доби, є: сонливість, почервоніння обличчя, спрага, відсутність апетиту, запах ацетону у видихуваному повітрі, збільшена кількість глюкози та кетонів у сечі, тахіпное та прискорений пульс.

Іншими небажаними ефектами, що з'являються спорадично при застосуванні біосинтетичних інсулінів, є: *інсулінова ліподистрофія* (частота виникнення від 1/1000 до $\sim 1/100$) - атрофія або гіпертрофія жирової тканини у місці здійснення ін'єкції, алергія до інсуліну, інсулінорезистентність.

Розлади шкіри та підшкірної клітковини. Частота невідома: амілоїдоз шкіри; ліподистрофія та амілоїдоз шкіри можуть виникнути на місці ін'єкції та затримувати місцеве всмоктування інсуліну. Постійне обертання місця ін'єкції в межах даної області ін'єкції може допомогти зменшити або запобігти цим реакціям (див. розділ «Особливості застосування»).

Місцеві прояви алергічних реакцій – частий небажаний ефект (1/100 до $\sim 1/10$), який включає почервоніння шкіри, набряк або свербіж, зміни у місці ін'єкції.

Генералізована форма алергії зустрічається рідко ($\sim 1/10000$), але є потенційно небезпечною побічною реакцією на інсулін. Це тяжкі випадки, що включають висипання на всій поверхні тіла, задишку, хрипи, зниження артеріального тиску, збільшення частоти ударів серця, підвищення потовиділення.

Також повідомлялось про випадки набряку під час застосування інсулінотерапії, зокрема у разі попередньо зниженого обміну речовин, що покращувався проведенням інсулінотерапії. Також повідомлялось про випадки збільшення маси тіла, реакції на ін'єкції (зміна кольору шкіри у місці ін'єкції, кровотеча, ущільнення в місці ін'єкції, набряк у місці ін'єкції, ін'єкційні вузли, біль, висип, кропив'янка та пустула в місці ін'єкції), свербіж окремих ділянок шкіри та генералізований свербіж, запаморочення.

Щоб уникнути пошкодження тканини, рекомендується при кожній ін'єкції змінювати місце уколу.

Термін придатності.

3 роки.

Не слід застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Після відкриття індивідуальної упаковки зберігати протягом 28 днів при температурі не більше 25 °С. Зберігати при температурі 2-8 °С у захищеному від світла місці. Не заморозувати. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Як правило, інсулін можна додавати до речовин, з якими його реакція на сумісність відома. Лікарські препарати, додані до інсуліну, можуть спричинити його руйнування, наприклад препарати, що містять тіоли або сульфіти.

Упаковка.

По 10 мл у скляних флаконах, закритих алюмінієвою кришкою з двошаровим гумовим диском та пластиковою кришкою, № 1 в картонній пачці; по 3 мл у картриджах № 5 в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

БІОТОН С.А., Польща (BIOTON S.A., Poland).

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Юридична адреса: Польща, 02-516, Варшава, вул. Старочинська, 5 (Poland, 02-516, Warsaw, 5 Staroscinska str.).

Адреса виробництва: Мачежиш, вул. Познанська, 12, 05-850, м. Ожарув Мазовецькі, Польща (Macierzysz, 12, Poznanska Street, 05-850 Ozarow Mazowiecki, Poland).