

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГЕНСУЛІН Н

(GENSULIN N)

Склад:

діюча речовина: рекомбінантний ізофан-інсулін людини 100 ОД;

1 мл суспензії містить рекомбінантного ізофан-інсуліну людини 100 ОД;

допоміжні речовини: м-крезол; фенол; гліцерин; протаміну сульфат; цинку оксид; натрію дигідрофосфат, дигідрат, кислота хлористоводнева (розведена); вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: біла суспензія, яка при відстоюванні розділяється на білий осад та безбарвну або майже безбарвну рідину.

Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Інсулін та аналоги для ін'єкцій середньої тривалості дії. Інсуліни людини.

Код АТХ А10А С01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Генсулін Н – лікарський засіб рекомбінантного ізофан-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 Н починає діяти протягом 30 хв після введення; максимум дії спостерігається від 2 до 8 годин, а тривалість дії становить до 24 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 у здорових осіб. Інсулін виводиться нирками. Слідові кількості виділяються з жовчю. Тривалість напіввиведення людського інсуліну становить майже 4 хвилини. Захворювання нирок і печінки можуть затримувати виділення інсуліну. В осіб літнього віку виділення інсуліну відбувається повільніше і час цукрознижувальної дії препарату подовжується.

Клінічні характеристики

Показання.

Лікування хворих на цукровий діабет, що потребує застосування інсуліну.

Протипоказання.

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

Особливі заходи безпеки

Не застосовувати лікарський засіб Генсулін Н:

- 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 однорідною непрозорою;
- флакон чи картридж не можна використовувати, якщо після перемішування суспензії залишається прозорою або якщо на дні утворився осад білої речовини;
- не можна застосовувати препарат, якщо після перемішування у флаконі чи картриджі плавають білі пластівці або білі частинки залишаються на стінках ємності, внаслідок чого препарат виглядає ніби замороженим.

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 Н 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: b-адренолітики, хлорохін, інгібітори конвертази ангіотензину, інгібітори МАО (антидепресанти), метилдопа, клонідин, пентамідин, саліцилати, анаболічні стероїди, циклофосфамід, сульфонаміди, тетрацикліни, антибіотики хінолонового ряду та етанол.

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 засобів з гіперглікемічною активністю, таких як глюкокортикоїди, гормони щитовидної залози та гормон росту, даназол, b₂-симпатоміметики (наприклад ритодрин, сальбутамол, тербуталін), тіазиди.

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

У разі комбінованого застосування Генсулін Н 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 препарату, 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 (HbA_{1c}) та фруктозаміну. Пацієнтів слід навчити самостійно перевіряти концентрацію глюкози в крові і сечі за допомогою простих тестів (наприклад, 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 засоба.

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 розвинути 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 (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Інсулін не проходить через плацентарний бар'єр.

Для пацієнток, у яких цукровий діабет розвинувся до настання вагітності або у період вагітності (гестаційний діабет), дуже важливо підтримувати належний контроль над вуглеводним обміном упродовж усієї вагітності. Потреба в інсуліні може зменшуватися під час I триместру вагітності та зростати під час II та 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 Н 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 Н можна застосовувати в інтенсивній інсуліновій терапії для забезпечення базової секреції інсуліну. Лікарський засіб також використовується при ініціюванні інсулінотерапії при діабеті 2 типу. Найпопулярнішою схемою є ін'єкція 1 раз на добу ввечері.

Генсулін Н 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 Н 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. Суспензія Генсуліну Н має бути однорідно непрозорою (однорідно каламутною або молочною на вигляд). 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 позначка дозування. При відсутності шприців і голки 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.

Необхідно обертати в долонях флакон з Генсуліном Н, доки суспензія не стане однорідною мутною чи молочною на вигляд.

Порядок виконання ін'єкції:

- видалить 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 у 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 менш 5 секунд;
- насичений спиртом ватний тампон тримати близько до голки і виїняти 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 суспензії Генсулін Н із розчином Генсулін Р.

Рішення про змішування Генсуліну Н із вищевказаним розчином та суспензіями може приймати лише лікар.

Застосування Генсуліну Н у картриджах для шприц-ручок.

Картриджі Генсулін Н можна застосовувати зі шприц-ручками багаторазового використання типу «pen». 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 препарату).

Суспензію Генсулін Н потрібно перемішувати перед кожною ін'єкцією шляхом струшування вгору і вниз 10 разів або обертання в долонях, поки суспензія не стане однорідно мутною або молочною на вигляд.

Діти.

Немає достатнього досвіду застосування препарату 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, і 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.

Гіпоглікемія. Гіпоглікемія, як правило, є найчастішим побічним ефектом, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. Тяжкі напади гіпоглікемії, особливо якщо вони виникають неодноразово, можуть стати причиною ураження нервової системи. Тривала або тяжка гіпоглікемія може становити загрозу для життя хворого.

Ознаки помірної гіпоглікемії: надмірне потовиділення, запаморочення, тремтіння, відчуття голоду, занепокоєння, відчуття поколювання в 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.

У багатьох пацієнтів появи симптомів, що свідчать про недостатнє надходження глюкози до тканин головного мозку (нейроглікопенія), передують ознаки адренергічної контррегуляції. Як правило, чим більше та швидше знижується рівень цукру в крові, тим більш вираженою є контррегуляція та інтенсивніше проявляються симптоми, характерні для цього.

З боку органів зору. Значна зміна рівня цукру у крові може спричинити тимчасове порушення зору внаслідок тимчасової зміни тургору та порушення рефракції кришталика.

Ризик прогресування діабетичної ретинопатії зменшується при досягненні тривалого глікемічного контролю. Однак збільшення інтенсивності інсулінотерапії з раптовим зниженням вмісту цукру у крові може спричинити погіршення перебігу діабетичної ретинопатії. У хворих на проліферативну ретинопатію, особливо у тих, яким не проводилася лазерна фотокоагуляція, тяжкі гіпоглікемічні стани можуть призвести до виникнення транзиторної сліпоти.

Ліподистрофія (частота виникнення від 1/1000 до $\sim$ 1/100).

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»).

Реакції у місці введення препарату та алергічні реакції – частий небажаний ефект (1/100 до $\sim$ 1/10). Можуть спостерігатися побічні реакції у місці введення препарату та алергічні реакції, включаючи почервоніння шкіри, набряк, гематому, біль, свербіж, кропив'янку, припухлість або запалення. Більшість нетяжких реакцій на інсулін, які виникають у місці введення препарату, зазвичай минають впродовж періоду від кількох днів до кількох тижнів.

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.

Реакції гіперчутливості негайного типу виникають дуже рідко. Проявами таких реакцій на інсулін або допоміжні речовини можуть бути, наприклад, генералізовані реакції з боку шкіри, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, артеріальна гіпотензія і шок, які можуть становити загрозу для життя хворого.

Інші реакції. Введення препаратів інсуліну може призвести до формування антитіл до нього. У поодиноких випадках через наявність антитіл до інсуліну може виникати потреба у корекції дози для профілактики гіпо- або гіперглікемії.

Інсулін може призводити до затримки в організмі натрію та появи набряків, особливо у випадках, коли завдяки посиленню інтенсивності інсулінотерапії вдається покращити глікемічний контроль, який до цього не був адекватним. Також повідомлялось про випадки збільшення маси тіла, реакції на ін'єкції (зміна кольору шкіри в місці ін'єкції, кровотеча, ущільнення в місці ін'єкції, набряк в місці ін'єкції, ін'єкційні вузли, біль, висип кропив'янка та пустула в місці ін'єкції), свербіж окремих ділянок шкіри та генералізований свербіж, запаморочення.

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 вище 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 спричиняти 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).