

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПРОТАФАН® НМ
(PROTAPHANE® НМ)

Склад:

діюча речовина: інсулін людський (рДНК);

1 мл суспензії для ін'єкцій містить 100 МО (3,5 мг) інсуліну людського біосинтетичного (кристали ізофан-інсуліну), виробленого за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*;

1 флакон містить 10 мл, що еквівалентно 1000 МО;

1 МО (Міжнародна Одиниця) дорівнює 0,035 мг безводного людського інсуліну;

допоміжні речовини: цинку хлорид; гліцерин; метакрезол; фенол; натрію гідрофосфат, дигідрат; натрію гідроксид; кислота хлористоводнева розведена; протаміну сульфат; вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: суспензія білого кольору, в якій при відстоюванні утворюється білий осад і безбарвна або майже безбарвна рідина над осадом; осад легко ресуспендується при легкому струшуванні.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Інсулін та аналоги для ін'єкцій, інсулін середньої тривалості дії (людський). Код АТХ А10А С01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цукрознижувальний ефект інсуліну полягає в сприянні поглинанню глюкози тканинами після зв'язування інсуліну з рецепторами м'язових і жирових клітин, а також в одночасному пригніченні виділення глюкози з печінки.

Протафан® НМ є інсуліном пролонгованої дії.

У середньому профіль дії після підшкірної ін'єкції такий:

початок дії – протягом 1,5 години;

максимальна дія триває від 4 до 12 години після введення;

тривалість дії – приблизно 24 години.

Фармакокінетика.

Період напіввиведення інсуліну з крові становить кілька хвилин, тому профіль дії препарату інсуліну обумовлений винятково характеристиками його абсорбції.

Цей процес залежить від ряду факторів (наприклад від дози інсуліну, способу і місця ін'єкції, товщини підшкірної жирової клітковини, типу цукрового діабету), що зумовлює значну варіабельність ефекту препарату інсуліну як у одного, так і в різних хворих.

Абсорбція. Пік концентрації інсуліну в плазмі настає протягом 2-18 годин після підшкірної ін'єкції.

Розподіл. Значного зв'язування інсуліну з білками плазми крові, за винятком циркулюючих антитіл до нього (при їхній наявності), виявлено не було.

Метаболізм. Людський інсулін розщеплюється інсуліновими протеазами чи інсуліндеградуючими ферментами і, можливо, протеїндисульфідізомеразою. Вважається, що є ряд ділянок, на яких відбуваються розриви (гідроліз) молекули людського інсуліну. Жоден з метаболітів, що утворюється після гідролізу, не є активним.

Елімінація. Тривалість кінцевого періоду напіввиведення інсуліну визначається швидкістю його всмоктування з підшкірної клітковини. Тому тривалість кінцевого періоду напіввиведення ($t_{1/2}$) вказує на швидкість всмоктування, а не елімінації (як такої) інсуліну з плазми крові ($t_{1/2}$ інсуліну з кровотоку становить усього кілька хвилин). За даними проведених досліджень, $t_{1/2}$ становить 5-10 годин.

Доклінічні дані з безпеки

Доклінічні дослідження з фармакологічної безпеки (токсичність повторного введення препарату, генотоксичність, канцерогенність, токсичний вплив на репродуктивну здатність та розвиток плода) також не виявили будь-якої небезпеки введення препарату Протафан[®] НМ людині.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування цукрового діабету.

Протипоказання.

Гіпоглікемія. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якого допоміжної речовини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як відомо, ряд лікарських засобів впливає на обмін глюкози.

Лікарські засоби, які можуть знижувати потребу в інсуліні

Пероральні цукрознижувальні засоби (ПЦЗ), інгібітори моноаміноксидази (МАО), неселективні β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), саліцилати, анаболічні стероїди та сульфаніламід.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати потребу в інсуліні

Пероральні контрацептиви, тіазиди, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, симпатоміметики, гормон росту і даназол.

β -адреноблокатори можуть маскувати симптоми гіпоглікемії та сповільнювати відновлення після гіпоглікемії.

Октреотид/ланреотид може як знижувати, так і підвищувати потребу в інсуліні.

Алкоголь може посилювати або послаблювати цукрознижувальний ефект інсуліну.

Особливості застосування.

Перед подорожуванням зі зміною часових поясів хворим слід отримати консультацію лікаря, оскільки при цьому змінюється графік ін'єкцій інсуліну і прийому їжі.

Гіперглікемія

Неадекватне дозування або припинення лікування (особливо при цукровому діабеті 1-го типу) можуть призвести до **гіперглікемії** та діабетичного кетоацидозу. Звичайно перші симптоми гіперглікемії розвиваються поступово, протягом кількох годин або діб. Вони включають відчуття спраги, часте сечовипускання, нудоту, блювання, сонливість, почервоніння і сухість шкіри, сухість у роті, втрату апетиту, а також запах ацетону у повітрі, що видихається.

При цукровому діабеті 1-го типу гіперглікемія, що не лікується, призводить до діабетичного кетоацидозу, який потенційно є летально небезпечним.

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія може виникнути, якщо доза інсуліну занадто висока по відношенню до потреби в інсуліні. У разі гіпоглікемії або підозрі на гіпоглікемію препарат не вводити.

Пропуск прийому їжі або непередбачене підвищене фізичне навантаження можуть призвести до появи гіпоглікемії.

Хворі, у яких істотно поліпшився контроль рівня глюкози в крові завдяки інтенсивній інсулінотерапії, можуть відзначити зміни звичних симптомів-провісників гіпоглікемії, про що їх слід завчасно попередити. Звичайні симптоми-провісники можуть зникнути у пацієнтів з довготривалим цукровим діабетом. Супутні захворювання, особливо інфекції та гарячкові

стани, як правило збільшують потребу в інсуліні. Супутні захворювання нирок, печінки або ураження надниркових залоз, гіпофіза чи щитоподібної залози можуть призвести до необхідності зміни дози інсуліну.

Коли пацієнта переводять на інший тип інсуліну, симптоми гіпоглікемії можуть змінитися або стати менш вираженими порівняно з тими, які відчував пацієнт на попередньому інсуліні.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Пацієнти мають пройти інструктаж щодо необхідності постійної зміни місця ін'єкції для зменшення ризику розвитку ліподистрофії та амфілоїдозу шкіри. У разі здійснення ін'єкцій у місця з зазначеними реакціями існує потенційний ризик відстроченого всмоктування інсуліну та погіршення глікемічного контролю. Повідомлялося про випадки гіпоглікемії після раптової зміни такого місця ін'єкції на інше, не уражене. Рекомендовано проводити моніторинг рівня глюкози крові після зміни місця ін'єкції з ураженого на не уражене та корекцію дози протидіабетичних лікарських засобів.

Уникнення випадкових помилок при введенні.

Пацієнти повинні пройти інструктаж та завжди перевіряти етикетку на упаковці інсуліну перед кожною ін'єкцією, щоб випадково не переплутати Протафан® НМ з іншими препаратами інсуліну.

Переведення з інших інсулінів

Переведення хворого на інший тип або вид інсуліну відбувається під суворим медичним контролем. Зміна концентрації, виду (виробника), типу, походження інсуліну (людський або аналог людського інсуліну) та/або методу виробництва (рДНК технології чи інсулін тваринного походження) може зумовити необхідність корекції дози інсуліну. Пацієнти, яких переводять на Протафан® НМ з іншого типу інсуліну, можуть потребувати підвищення кількості денних ін'єкцій або зміни дозування порівняно з інсуліном, який вони звичайно застосовували. Необхідність підбору дози може виникнути як при першому введенні нового препарату, так і протягом перших кількох тижнів або місяців його застосування.

Реакції в місцях ін'єкцій

При застосуванні будь-якої інсулінотерапії можуть виникнути реакції у місці ін'єкції, зокрема біль, почервоніння, свербіж, кропив'янка, набряк, синці та запалення. Зміна місця ін'єкції в одній ділянці може зменшити або запобігти появі цих реакцій. Реакції звичайно проходять через кілька днів або тижнів. Рідко реакції в місці ін'єкції можуть потребувати припинення лікування препаратом Протафан® НМ.

Суспензії інсуліну не слід застосовувати в інсулінових насосах для тривалого підшкірного введення інсуліну.

Комбінація Протафан® НМ з піоглітазоном

При застосуванні піоглітазонів у комбінації з інсуліном повідомлялося про випадки розвитку застійної серцевої недостатності, особливо у хворих з відповідними факторами ризику. Це варто враховувати при призначенні лікування комбінацією піоглітазонів з інсуліном. При комбінованому застосуванні цих препаратів пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря щодо розвитку симптомів застійної серцевої недостатності, збільшення маси тіла та виникнення набряків. У разі будь-якого погіршення функції серця лікування піоглітазонами слід припинити.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку (≥65 років).

Препарат Протафан® НМ можна застосовувати пацієнтам літнього віку.

У пацієнтів літнього віку слід посилити моніторинг глюкози та індивідуально відкоригувати дозу інсуліну.

Ниркова та печінкова недостатність

Ниркова та печінкова недостатність може знизити потребу в інсуліні. У пацієнтів з нирковою та печінковою недостатністю слід посилити моніторинг глюкози та індивідуально відкоригувати дозу інсуліну.

Діти

Препарат можна застосовувати дітям та підліткам.

Протафан® НМ містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг), тому лікарський засіб можна вважати таким, що не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки інсулін не проникає через плацентарний бар'єр, немає обмежень лікування цукрового діабету інсуліном протягом вагітності.

Як гіпоглікемія, так і гіперглікемія, що можуть виникати при неадекватному лікуванні цукрового діабету, підвищують ризик розвитку уроджених вад або смерті плода. Тому протягом усього періоду вагітності, а також при підозрі на вагітність рекомендується посилити контроль рівня глюкози в крові та спостереження за лікуванням вагітних жінок, хворих на цукровий діабет.

Потреба в інсуліні зазвичай знижується у першому триместрі вагітності та істотно зростає у другому та третьому триместрах.

Після пологів потреба в інсуліні швидко повертається до початкового рівня.

Обмежень щодо лікування цукрового діабету інсуліном у період годування груддю також немає, оскільки лікування матері не створює будь-якого ризику для дитини. Однак може виникнути необхідність корекції дози та/або дієти для матері.

Фертильність

Дослідження репродуктивної токсичності на тваринах із застосуванням людського інсуліну не виявили будь-якого негативного впливу на фертильність.

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

Реакція хворого та його здатність концентрувати увагу можуть бути порушені при гіпоглікемії, що може стати фактором ризику у ситуаціях, коли ця здатність набуває особливого значення (наприклад при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами).

Хворим слід рекомендувати вживати заходів з профілактики гіпоглікемії перед тим, як сідати за кермо. Це особливо важливо для хворих, у яких ослаблені чи відсутні симптоми-провісники гіпоглікемії або епізоди гіпоглікемії виникають часто. За таких обставин слід вирішити питання про доцільність керування автомобілем.

Спосіб застосування та дози.

Протафан® НМ є препаратом інсуліну пролонгованої дії, тому його можна застосовувати окремо або у комбінації з інсуліном короткої дії. При посиленій інсулінотерапії суспензія може використовуватися як базальний інсулін (ін'єкції ввечері та/або вранці) з додаванням інсуліну короткої дії під час прийому їжі.

Сила дії людського інсуліну виражається в міжнародних одиницях (МО).

Дозування

Дозування інсуліну індивідуальне і визначається лікарем відповідно до потреб хворого.

Індивідуальна добова потреба в інсуліні звичайно становить від 0,3 до 1,0 МО/кг/добу. Добова потреба в інсуліні може зростати у хворих з резистентністю до інсуліну (наприклад, в пубертатний період або при ожирінні) і знижуватися у хворих із залишковою ендогенною продукцією інсуліну.

Корекція дози

Супутні захворювання, особливо інфекції та гарячкові стани, звичайно підвищують потребу хворого в інсуліні. Супутні захворювання нирок, печінки або ураження надниркових залоз, гіпофіза або щитоподібної залози вимагають змін дози інсуліну.

Корекція дози може також бути потрібна при зміні пацієнтами фізичної активності або свого звичайного раціону харчування. Підбір дози також може бути необхідним при переведенні хворих на інші препарати інсуліну.

Введення

Протафан® НМ призначений тільки для підшкірних ін'єкцій. Суспензію інсуліну ніколи не вводять внутрішньовенно.

Протафан® НМ звичайно вводять ін'єкційно під шкіру стегна. Можна також вводити в ділянку передньої черевної стінки, сідниць або дельтовидного м'яза плеча. Для зниження ризику ліподистрофії та амілоїдозу шкіри місця ін'єкцій слід завжди змінювати, навіть у межах однієї ділянки тіла.

Введення у відтягнуту складку шкіри значно знижує ризик попадання у м'яз.

При підшкірних ін'єкціях у ділянку стегна всмоктування інсуліну відбувається повільніше, ніж при введенні в інші ділянки тіла.

Тривалість дії залежить від дози, місця введення, температури препарату та рівня фізичної активності пацієнта.

Після ін'єкції голка повинна залишатися під шкірою не менше 6 секунд. Це забезпечить введення повної дози.

Для зниження ризику ліподистрофії місце ін'єкцій слід завжди змінювати, навіть у межах однієї ділянки тіла.

Протафан® НМ у флаконах слід вводити спеціальними інсуліновими шприцями, які мають відповідне градуювання.

Не застосовувати препарат Протафан® НМ якщо запобіжна пластмасова кришечка нещільно прилягає до флакона або відсутня. (кожен флакон має захисну пластмасову кришечку для індикації відкриття; якщо при отриманні флакона кришечка нещільно прилягає до флакона або відсутня, флакон слід повернути до аптеки);

Безпосередньо перед використанням покатайте між долонями флакон з препаратом Протафан® НМ, доки рідина не стане білою та рівномірно каламутною. Перемішування відбувається краще, коли інсулін нагрівається до кімнатної температури.

Перед застосуванням препарату Протафан® НМ видаліть запобіжну пластмасову кришечку.

Наберіть у шприц об'єм повітря, який дорівнює дозі інсуліну, що вам необхідна та введіть його у флакон.

Застереження щодо поводження з препаратом та утилізація.

При першому використанні, після того, як Протафан® НМ був вилучений з холодильника, рекомендовано нагріти флакон до кімнатної температури перед перемішуванням.

Не використовувати лікарський засіб, якщо Ви помітили, що суспензія не виглядає рівномірно білою та каламутною після перемішування.

Не використовувати після заморожування.

Слід рекомендувати пацієнту утилізувати голку та шприц після кожної ін'єкції.

Кожен невикористаний лікарський засіб або відходи мають бути утилізовані згідно місцевих вимог.

Голки та шприц з препаратом Протафан® НМ призначений тільки для індивідуального використання.

Діти. Препарати біосинтетичного людського інсуліну є ефективними і безпечними лікарськими засобами при лікуванні цукрового діабету у різних вікових групах дітей та підлітків. Добова потреба в інсуліні у дітей та підлітків залежить від стадії хвороби, маси тіла, віку, дієти, фізичних навантажень, ступеня інсулінорезистентності та динаміки рівня глікемії.

Передозування.

Хоча для інсуліну специфічне поняття передозування не сформульоване, однак після його введення може розвинути гіпоглікемія у вигляді послідовних стадій, якщо застосовували занадто високі порівняно з потребами пацієнта дози.

- Легку гіпоглікемію можна лікувати прийомом внутрішньо глюкози або солодких продуктів. Тому хворим на цукровий діабет рекомендується постійно мати при собі декілька продуктів, що містять цукор.
- У разі тяжкої гіпоглікемії, коли хворий знаходиться у непритомному стані, особи, які пройшли відповідний інструктаж, повинні ввести йому глюкагон підшкірно або внутрішньом'язово (від 0,5 до 1,0 мг). Медичний працівник може ввести хворому глюкозу внутрішньовенно. Глюкозу також потрібно вводити внутрішньовенно у випадку, якщо хворий не реагує на введення глюкагону протягом 10-15 хвилин.

Після того як хворий опритомніє, йому слід вжити продукти, що містять вуглеводи, для запобігання рецидиву.

Побічні реакції.

Найчастішим побічним ефектом терапії є гіпоглікемія. За даними клінічних досліджень, а також даними щодо застосування препарату після випуску його на ринок, частота виникнення гіпоглікемії варіює в різних групах хворих, при різних режимах дозування та рівнях контролю глікемії (див. інформацію нижче).

На початку інсулінотерапії можливі порушення рефракції, набряк та реакції у місці ін'єкції (біль, почервоніння, кропив'янка, запалення, синці, припухлість та свербіж у місці ін'єкції). Ці реакції звичайно транзиторні. Швидке поліпшення контролю рівня глюкози в крові може спричинити звичайно оборотний стан гострої больової нейропатії.

Різке поліпшення контролю глікемії внаслідок інтенсифікації інсулінотерапії може супроводжуватися тимчасовим загостренням діабетичної ретинопатії, тоді як тривалий добре

налагоджений контроль глікемії зменшує ризик прогресування діабетичної ретинопатії.

За даними клінічних досліджень, нижче наведено побічні реакції, класифіковані за частотою та класами систем органів згідно з MedDRA.

За частотою виникнення ці реакції було розподілено на такі, що виникають дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), з невідомою частотою (не можна визначити на основі наявних даних).

Порушення з боку імунної системи.

Кропив'янка, висипання – нечасто.

Анафілактичні реакції* – дуже рідко.

Порушення з боку метаболізму та харчування.

Гіпоглікемія* – дуже часто.

Порушення з боку нервової системи.

Периферичні нейропатії (болісні нейропатії) – нечасто.

Порушення з боку органів зору.

Порушення рефракції – дуже рідко.

Діабетична ретинопатія – нечасто.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Ліподистрофія* – нечасто.

Амілоїдоз шкіри*† – частота невідома.

Генералізовані порушення та реакції у місцях ін'єкцій.

Реакції у місці ін'єкції – нечасто.

Набряк – нечасто.

* див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

† побічні реакції з постмаркетингового досвіду дивіться в розділі «Опис окремих побічних реакцій».

Опис окремих побічних реакцій

Анафілактичні реакції

Симптоми генералізованої гіперчутливості (включаючи генералізовані шкірні висипання, свербіж, пітливість, шлунково-кишкові розлади, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання,

прискорене серцебиття, падіння артеріального тиску та запаморочення/втрату свідомості) спостерігаються дуже рідко, але можуть бути потенційно небезпечними для життя.

Гіпоглікемія

Найчастішим побічним ефектом є гіпоглікемія. Вона може виникнути, коли доза значно перевищує потреби хворого в інсуліні. Тяжка гіпоглікемія може призвести до втрати свідомості та/або виникнення судом з подальшими тимчасовими або постійними порушеннями функції головного мозку і навіть до смерті. Симптоми гіпоглікемії зазвичай виникають раптово. Вони можуть включати холодний піт, блідість, похолодіння шкіри, знервованість або тремор, тривожність, незвичайну стомлюваність або слабкість, сплутаність свідомості, утруднення концентрації уваги, сонливість, надмірний голод, зміни зору, головний біль, нудоту та прискорене серцебиття.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Ліподистрофія (в тому числі ліпогіпертрофія, ліпоатрофія) та амілоїдоз шкіри можуть розвиватися у місцях ін'єкції препарату та відстрочувати всмоктування інсуліну з місця ін'єкції. Постійна зміна місця ін'єкції у межах певної ділянки може зменшити прояв або запобігти розвитку цієї реакції.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Після реєстрації лікарського засобу важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Лікарям рекомендується повідомляти про підозрювані побічні реакції до місцевих органів фармаконагляду.

Термін придатності. 2,5 року (30 місяців).

Умови зберігання.

Невикористані флакони Протафану® НМ слід зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °C (не надто близько до морозильної камери). Не заморожувати.

Зберігати в оригінальній упаковці, у захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не піддавати дії тепла і прямих сонячних променів.

Кожен флакон має захисний, кодований за кольором пластмасовий ковпачок. Якщо захисний пластмасовий ковпачок нещільно прилягає до флакона або відсутній, флакон слід повернути до аптеки.

Флакони Протафану® НМ, якими користуються, не слід зберігати у холодильнику. Їх можна зберігати при температурі до 25 °C протягом 6 тижнів після першого відкриття або протягом 4 тижнів при температурі до 30 °C.

Препаратами інсуліну, які було заморожено, користуватися не можна.

Не слід застосовувати інсулін після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Не слід застосовувати Протафан® НМ, якщо рідина не стає однорідно білою та рівномірно каламутною після перемішування вмісту флакона.

Несумісність. Суспензії інсуліну не можна змішувати з інфузійними розчинами.

Упаковка. По 10 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

А/Т Ново Нордіск.

Ново Нордіск Продюксьон САС.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ново Алле, Багсваерд, 2880, Данія.

45, авеню д'Орлеан, 28000, Шартр, Франція.