

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПРОТАФАН® НМ ПЕНФІЛ® **(PROTAPHANE® НМ PENFILL®)**

Склад:

діюча речовина: інсулін людський (рДНК);

1 мл суспензії для ін'єкцій містить 100 МО інсуліну людського біосинтетичного (рекомбінантна ДНК одержана з *Saccharomyces cerevisiae*);

одна 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 надосадова рідина; осад легко ресуспендується при легкому струшуванні. При дослідженні під мікроскопом частки виглядають як кристали подовженої форми, довжина більшості кристалів 1–20 мкм.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Інсулін та аналоги середньої тривалості дії.

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 Пенфіл® є інсуліном тривалої дії.

У середньому профіль дії після підшкірної ін'єкції такий:

початок дії – протягом 1,5 години;

максимальний ефект – від 4 до 12 годин;

тривалість дії – приблизно 24 години.

Фармакокінетика.

Період напіввиведення інсуліну з крові становить кілька хвилин, тому профіль дії препарату інсуліну обумовлений виключно характеристиками його абсорбції. Цей процес залежить від ряду факторів (наприклад від дози інсуліну, способу і місця ін'єкції, товщини підшкірної клітковини, типу діабету), що зумовлює значну варіабельність ефекту препарату інсуліну як у одного, так і в різних хворих.

Абсорбція. Пік концентрації 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 інсуліндеградуєчими ферментами і, можливо, протеїндисульфідізомеразою. Виявлено ряд ділянок, на яких відбуваються розриви (гідроліз) молекули людського інсуліну. Жоден з метаболітів, що утворилися після гідролізу, не має біологічної активності.

Елімінація. Тривалість кінцевого періоду напіввиведення інсуліну визначається швидкістю його всмоктування з підшкірної клітковини. От чому 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 данні безпеки

Доклінічними дослідженнями (токсичність повторного введення препарату, генотоксичність, канцерогенність, токсичний вплив на репродуктивну функцію) також не було виявлено будь-якої небезпеки введення препарату Протафан[®] НМ Пенфіл[®] людині.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування цукрового діабету.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до людського інсуліну або до будь-якого інгредієнта препарату.
Гіпоглікемія.

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 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 і подовжувати тривалість гіпоглікемічного ефекту інсуліну.

Особливості застосування.

Неадекватне дозування або припинення лікування (особливо при діабеті I типу) можуть призвести до **гіперглікемії**. 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 діабеті I типу гіперглікемія, що не лікується, призводить до діабетичного кетоацидозу, який потенційно є смертельно небезпечним.

Гіпоглікемія може виникнути при дуже високій дозі інсуліну відносно потреби в інсуліні.

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 діабетом.

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 може зумовити необхідність корекції дози інсуліну. Пацієнти, яких переводять на Протафан[®] НМ Пенфіл[®] 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.

При застосуванні будь-якої інсулінотерапії можуть виникнути реакції в місці ін'єкції, що можуть включати біль, почервоніння, свербіж, кропив'янку, набряк, синці та запалення. Постійна 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 Пенфіл®.

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

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

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.

Комбінація тіазолідиндіонів та препаратів інсуліну

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

Уникнення випадкових помилок при введенні лікарського засобу

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

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Оскільки інсулін не проходить через плацентарний бар'єр, немає обмежень у лікуванні діабету інсуліном у період вагітності.

Протягом усього періоду вагітності, а також при підозрі на вагітність рекомендується посилити контроль за лікуванням вагітних жінок, хворих на діабет, оскільки при неадекватному контролі діабету як гіпоглікемія, так і гіперглікемія підвищують ризик виникнення вад розвитку та смерті плода.

Потреба в інсуліні звичайно знижується у першому триместрі вагітності та поступово зростає у другому та третьому триместрах. Після пологів потреба в інсуліні зазвичай швидко повертається до початкового рівня.

Обмежень щодо лікування діабету препаратом Протафан® НМ Пенфіл® у період годування груддю також немає, оскільки лікування матері не створює будь-якого ризику для дитини. Однак може виникнути необхідність у корекції дози і дієти для матері.

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

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

Хворим слід рекомендувати вживати заходів щодо 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. При таких обставинах варто зважити доцільність керування автомобілем взагалі.

Спосіб застосування та дози.

Протафан® НМ Пенфіл® є препаратом інсуліну тривалої дії, тому його можна застосовувати окремо або у комбінації з інсуліном короткої дії.

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, у 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 щитовидної залози вимагають змін у дозі 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 Пенфіл® призначений тільки для підшкірних ін'єкцій. Суспензію інсуліну ніколи не вводять внутрішньовенно.

Протафан® НМ Пенфіл® звичайно вводять ін'єкцією 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.

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

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

Після ін'єкції голка повинна залишатися під шкірою не менше 6 секунд. До виведення голки зі шкіри слід натиснути до упору на поршень шприц-ручки. Це забезпечить правильне дозування інсуліну та обмежить можливість попадання крові в голку або картридж з інсуліном.

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

Протафан[®] НМ Пенфіл[®] розроблений для використання зі шприц-ручками Ново Нордіск та з голками НовоФайн[®] або НовоТвіст[®].

Не застосовувати препарат Протафан[®] НМ Пенфіл[®] якщо картридж або пристрій, що містить картридж, падали, пошкоджені або зім'яті.

Перед застосуванням препарату Протафан[®] НМ Пенфіл[®] завжди слід перевіряти картридж, включаючи гумовий поршень (пробку). Не слід використовувати картридж, якщо є будь-які зовнішні пошкодження або якщо видима ділянка гумового поршня перевищує ширину білої смужки. Пошкоджений картридж слід повернути постачальнику.

Після кожної ін'єкції голку слід від'єднати та викинути. Протафан[®] НМ Пенфіл[®] слід зберігати без голки. Інакше рідина може витекти, що може привести до неправильного дозування.

При одночасному лікуванні препаратом Протафан[®] НМ Пенфіл[®] та іншим видом інсуліну у картриджі Пенфіл[®] для кожного з картриджів слід використовувати окрему шприц-ручку, одну для кожного типу інсуліну.

Слід завжди мати з собою запасну шприц-ручку і картридж як запобіжний захід у разі їх втрати або пошкодження.

Перемішування інсуліну

Перемішування відбувається краще, коли рідина в картриджі має кімнатну температуру. Перед тим як помістити картридж Пенфіл[®] в шприц-ручку, обережно перевертайте картридж догори та вниз від положення **A** до положення **B** (див. рисунок) не менше 20 разів так, щоб скляна кулька в ньому переміщалася від одного кінця картриджа до іншого. Перед кожною наступною ін'єкцією слід повторювати ці дії не менш як 10 разів, доки рідина не стане рівномірно білою та мутною. Одразу ж перейдіть до здійснення наступних стадій ін'єкції.



Впевніться в тому, що в картриджі залишилося як мінімум 12 одиниць інсуліну, що дасть можливість перемішати вміст. Якщо в картриджі залишилося менше 12 одиниць, використовуйте новий картридж.

Застереження щодо поводження з препаратом та утилізація.

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

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

Не використовувати після заморожування.

Слід рекомендувати пацієнту утилізувати голку після кожної ін'єкції.

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

Голки та картридж з препаратом Протафан[®] НМ Пенфіл[®] призначені тільки для індивідуального використання.

Заборонено повторно заповнювати картридж.

Діти.

Препарати біосинтетичного людського інсуліну є ефективними і безпечними лікарськими засобами при лікуванні цукрового діабету у дітей та підлітків різних вікових груп. 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 застосовувалися занадто високі порівняно з потребами пацієнта дози.

- Легку гіпоглікемію можна лікувати прийомом внутрішньо глюкози або солодких продуктів. Тому хворим на діабет рекомендують постійно мати при собі декілька продуктів, що містять вуглеводи.
- У випадку тяжкої гіпоглікемії, коли хворий знаходиться у непритомному стані, особи, які пройшли відповідний інструктаж, повинні негайно 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. Вона може виникнути, коли доза значно перевищує потреби хворого в інсуліні. За даними клінічних досліджень, а також за 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.

На початку інсулінотерапії можуть спостерігатися 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. Тривалий добре налагоджений контроль глікемії зменшує ризик прогресування діабетичної ретинопатії. Проте інтенсифікація інсулінотерапії для швидкого поліпшення контролю глікемії може спричинити тимчасове загострення 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 $< 1/10$), іноді ($\geq 1/1000$ 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 імунної системи

Кропив'янка, свербіж – іноді.

Анафілактичні реакції – дуже рідко.

Порушення метаболізму та харчування

Гіпоглікемія – дуже часто.

Порушення нервової системи

Периферичні нейропатії (болісні нейропатії) – іноді.

Порушення зору

Діабетична ретинопатія – іноді.

Порушення рефракції – дуже рідко.

Реакції шкіри та підшкірної клітковини

Ліподистрофія* – іноді.

Амілоїдоз шкіри*† – частота невідома.

Генералізовані порушення та реакції в місцях ін'єкцій

Реакції в місцях ін'єкції – іноді.

Набряк – іноді.

* 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, порушення травлення, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання, прискорене серцебиття, падіння артеріального тиску та запаморочення/втрату свідомості) зустрічаються 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 і похолодіння шкіри, стомлюваність, знервованість або тремор, тривожність, незвичайне стомлювання або слабкість, сплутаність свідомості, утруднення концентрації уваги, сонливість, надмірний голод, зміни зору, головний біль, нудоту та прискорене серцебиття.

Реакції 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 в межах певної ділянки може знизити прояв або запобігти розвитку цієї реакції.

Термін придатності.

2,5 року.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику при температурі 2 °С – 8 °С. Не заморожувати.

Зберігати картриджі у вторинній упаковці для захисту від впливу світла.

Після першого відкриття: використати протягом 6 тижнів. Не зберігати в холодильнику.
Зберігати при температурі не вище 30 °С.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Суспензії інсуліну не можна змішувати з інфузійними розчинами.

Упаковка.

Скляний картридж (тип 1) ємністю 3 мл, що має гумовий поршень (бромбутилова гума) та закритий гумовим диском (бромбутилова/поліізопренова гума). Картридж містить скляну кульку для змішування. По 5 картриджів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

А/Т Ново Нордіск, Данія.

Novo Nordisk A/S, Denmark.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ново Алле, 2880, Багсваерд, Данія.

Novo Alle, 2880 Bagsvaerd, Denmark.