

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АКТРАПІД® НМ

(ACTRAPID® НМ)

Склад:

діюча речовина: інсулін людський (рДНК);

1 мл розчину для ін'єкцій містить 100 МО (3,5 мг) інсуліну людського біосинтетичного (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, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева розведена, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: нейтральний прозорий безбарвний водний розчин.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги короткої дії.

Код АТХ А10А В01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Результати клінічного дослідження в одному відділенні інтенсивної терапії при лікуванні гіперглікемії (рівень глюкози крові вище 10 ммоль/л) у 204 пацієнтів, хворих

на цукровий діабет, та 1344 пацієнтів без цукрового діабету, які перенесли велике оперативне втручання, показали, що нормоглікемія (рівень глюкози 4,4–6,1 ммоль/л), індукована внутрішньовенним введенням лікарського засобу Актрапід® НМ, знизила летальність на 42 % (8 % порівняно з 4,6 %).

Актрапід® НМ – це препарат інсуліну короткої дії.

Початок дії спостерігається впродовж 30 хвилин, максимальний ефект досягається впродовж 1,5–3,5 години та тривалість дії становить приблизно 7–8 годин.

Фармакокінетика.

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

Абсорбція. Пік концентрації інсуліну в плазмі настає протягом 1,5–2,5 години 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 інсулін-деградуючими ферментами і, можливо, протеїндисульфідізомеразою. Вважається, що є ряд ділянок, у яких відбуваються гідроліз молекули людського інсуліну. Жоден з метаболітів, що утворюються 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 2–5 годин.

Діти та підлітки. Фармакокінетичний профіль препарату Актрапід® НМ досліджували у невеликої кількості ($n=18$) дітей (6–12 років) і підлітків (13–17 років), хворих на цукровий діабет. Обмежені дані свідчать, що фармакокінетичний профіль інсуліну у дітей, підлітків і дорослих практично однаковий. Проте рівень C_{max} (максимальної концентрації) був різним у дітей різного віку, що вказує на важливість індивідуального підбору доз препарату.

Доклінічні дані з безпеки.

Доклінічні дослідження з фармакологічної безпеки (токсичність повторного введення препарату, генотоксичність, канцерогенність, токсичний вплив на репродуктивну здатність та розвиток плоду) не виявили будь-якої небезпеки введення препарату Актрапід® НМ.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування цукрового діабету.

Протипоказання.

Гіпоглікемія. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої 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 ангіотензинперетворювального 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, впродовж 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 в 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, в яких істотно поліпшився контроль рівня глюкози в крові завдяки інтенсивній інсулінотерапії, можуть відзначити зміни звичних симптомів-провісників гіпоглікемії, про що їх слід завчасно попередити.

Звичні 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 в порівнянні, що відчував пацієнт на попередньому інсуліні.

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 Актрапід® 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 впродовж 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. Постійна зміна місця ін'єкції в одній ділянці може зменшити або запобігти появі цих реакцій. Реакції звичайно проходять через кілька днів або тижнів. У рідких випадках реакції у місці ін'єкції можуть потребувати припинення лікування препаратом Актрапід® НМ.

Актрапід® НМ не слід застосовувати в інсулінових насосах для тривалого підшкірного введення інсуліну у зв'язку з ризиком утворення осаду в їх трубках.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини

Пацієнти мають пройти інструктаж щодо необхідності постійної зміни місця ін'єкції для зменшення ризику розвитку ліподистрофії та амілоїдозу 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 глюкози крові після зміни місця ін'єкції з ураженого на не уражене та корекцію дози протидіабетичних лікарських засобів.

Комбінація Актрапід® 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 ознак та симптомів застійної серцевої недостатності, збільшення маси тіла та виникнення набряків. У разі будь-якого погіршення функції серця лікування піоглітазонами слід припинити.

Актрапід® НМ містить метакрезол, який може зумовити алергічні реакції.

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 Актрапід® НМ з іншими препаратами інсуліну.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку (≥65 років).

Препарат Актрапід® 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 Актрапід® НМ можна застосовувати дітям та підліткам.

Актрапід® НМ містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг), тому лікарський засіб можна вважати, як такий, 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 плоду. 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 в 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, що особливо важливо для хворих, в яких ослаблені чи відсутні симптоми-провісники гіпоглікемії або епізоди гіпоглікемії виникають часто. При таких обставинах слід зважити доцільність керування автомобілем.

Спосіб застосування та дози.

Актрапід® НМ є препаратом короткої дії, тому його часто застосовують у комбінації з інсуліном тривалої дії.

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 пубертатному періоді або при ожирінні) і знижуватися у хворих із залишковою ендогенною продукцією інсуліну.

Ін'єкцію слід робити за 30 хвилин до основного або додаткового прийому їжі, що містить вуглеводи.

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 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.

Актрапід® НМ призначений для підшкірних або внутрішньовенних ін'єкцій.

Актрапід® НМ звичайно вводять підшкірно за допомогою ін'єкцій в ділянках передньої черевної стінки, а також стегон, 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 передньої черевної стінки всмоктування інсуліну відбувається швидше, ніж при введенні в інші ділянки тіла.

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

Внутрішньом'язові ін'єкції можна виконувати під наглядом лікаря.

Актрапід® НМ можна також вводити внутрішньовенно. Ці ін'єкції має виконувати лише лікар.

Актрапід® НМ у флаконах слід вводити спеціальними інсуліновими шприцами, які мають відповідне градуювання. При застосуванні двох типів інсуліну необхідно змішувати їх послідовно.

Внутрішньовенне введення.

Інфузійні системи з препаратом Актрапід® НМ при концентрації інсуліну людського від 0,05 МО/мл до 1,0 МО/мл у інфузійному розчині, який містить 0,9 % натрію хлориду, 5 % або 10 % глюкози і 40 ммоль/літр калію хлориду і знаходиться у

поліпропіленових інфузійних ємностях, є стабільними впродовж 24 годин при кімнатній температурі. Навіть при забезпеченій стабільності впродовж тривалого часу певна кількість інсуліну може адсорбуватися на внутрішній поверхні інфузійної ємності. Під час інфузій необхідно проводити моніторинг рівня глюкози в крові.

Актрапід® НМ не призначений для застосування в інсулінових насосах для тривалого підшкірного введення.

Діти.

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

- Легку гіпоглікемію можна лікувати застосуванням внутрішньо глюкози або солодких продуктів. Тому хворим на цукровий діабет рекомендують 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 вводити хворому глюкозу внутрішньовенно. Глюкозу також потрібно вводити внутрішньовенно у разі, якщо хворий не реагує на введення глюкагону впродовж 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 у різних груп хворих, при різних режимах дозування та рівнях контролю глікемії (див. інформацію нижче).

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.

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. Амелоїдоз шкіри*† -частота невідома.

Генералізовані порушення та реакції у місцях ін'єкцій.

Реакції у місці ін'єкції – нечасто.

Набряк – нечасто.

*- Див. інформацію нижче.

†Див. інформацію за даними постмаркетингових спостережень.

-

Опис окремих побічних реакцій.

Анафілактичні реакції.

Симптоми генералізованої гіперчутливості (включаючи генералізовані шкірні висипання,

свербіж, пітливість, шлунково-кишкові розлади, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання, прискорене серцебиття, зниження 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 летального наслідку. Симптоми гіпоглікемії зазвичай виникають раптово. Вони можуть включати холодний піт, блідість 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 може 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.

Звітування про підозрювані побічні реакції

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

Термін придатності. 30 місяців.

Умови зберігання.

Невикористані флакони Актрапід® НМ слід зберігати у холодильнику при температурі 2 °C – 8 °C (не надто близько до морозильної камери). Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці та недоступному для дітей місці.

Не піддавати дії тепла або прямих сонячних променів.

Кожен флакон має захисну, задовану за кольором пластмасову кришечку. Якщо запобіжна пластмасова кришечка нещільно прилягає до флакона або відсутня, флакон слід повернути до аптеки.

Флакони Актрапід® НМ, якими користуються, не слід зберігати у холодильнику. Їх можна зберігати протягом 6 тижнів при температурі до 30 °С після першого відкриття.

Препаратами інсуліну, які було заморожено, користуватися не можна.

Ніколи не застосовувати інсулін після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці. Можна застосовувати лише прозорий і безбарвний розчин Актрапід® НМ.

Несумісність.

Як правило, інсулін можна додавати до лікарських засобів, з якими встановлена його сумісність. Лікарські препарати, додані до інсуліну, можуть викликати його руйнування, наприклад, препарати, що містять тіоли або сульфіти.

Упаковка.

По 10 мл у флаконі; по 1 флакону в 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.