

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МІКСТАРД® 30 НМ

(MIXTARD® 30 НМ)

Склад:

діюча речовина: інсулін людський (рДНК);

1 мл суспензії для ін'єкцій містить 100 МО (3,5 мг) інсуліну людського біосинтетичного, 30 % розчинного інсуліну, 70 % кристалів ізофан-інсуліну, виробленого за технологією рДНК в *Saccharomyces cerevisiae*;

1 флакон містить 10 мл, що еквівалентно 1000 МО;

1 МО (міжнародна одиниця) становить 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: нейтральна каламутна білого кольору водна суспензія людського інсуліну.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги для ін'єкцій середньої та тривалої дії у комбінації з інсуліном короткої дії (людським). Код АТХ А10А D01.

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.

Мікстард® 30 НМ є інсуліном подвійної дії.

У середньому профіль дії після підшкірної ін'єкції такий:

початок дії – протягом 0,5 години;

максимальний ефект – настає через 2–8 годин після введення;

тривалість дії – до 24 годин.

Фармакокінетика.

Період напіввиведення інсуліну з крові становить кілька хвилин, тому профіль дії препарату інсуліну зумовлений 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. Профіль всмоктування визначається тим, що цей інсулін є сумішшю інсулінів, що характеризуються швидким та подовженим всмоктуванням. Пік концентрації у плазмі інсуліну короткої дії 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 інсуліндеградуєчими ферментами і, можливо, протеїндисульфідізомеразою. Вважається, що є ряд ділянок, на яких відбуваються розриви (гідроліз) молекули людського інсуліну. Жоден з метаболітів, що утворюються після гідролізу, не є активним.

Елімінація. Тривалість напіввиведення інсуліну визначається швидкістю його всмоктування з підшкірної клітковини. Тому тривалість 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.

У доклінічних дослідженнях з фармакологічної безпеки (токсичність повторного введення препарату, генотоксичність, канцерогенність, токсичний вплив на репродуктивну здатність та розвиток плода) також не було виявлено будь-якої небезпеки введення препарату Мікстард® 30 НМ людині.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування цукрового діабету.

Протипоказання.

Гіпоглікемія. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої допоміжної речовини (див. розділ «Склад»).

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, інгібітори моноаміноксидази, неселективні β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, 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.

Відстежування.

Назва та серія лікарського засобу, що застосовується, мають бути чітко зазначені для покращення відстежування біологічного лікарського засобу.

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) може призвести до **гіперглікемії** та діабетичного кетоацидозу. Зазвичай 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 підозри 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. Звичні симптоми-провісники можуть зникати 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 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 антидіабетичних 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 Мікстард® 30 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 Мікстард® 30 НМ з іншого типу інсуліну, можуть потребувати підвищення кількості денних ін'єкцій або зміни дозування порівняно з інсуліном, який вони зазвичай 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. Постійна зміна місця ін'єкції в одній ділянці може зменшити або запобігти появі цих реакцій. Реакції зазвичай проходять через кілька днів або тижнів. Рідко реакції у місці ін'єкції можуть потребувати

припинення лікування препаратом Мікстард® 30 НМ.

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

Комбінація Мікстард® 30 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.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку (≥65 років).

Препарат Мікстард® 30 НМ можна застосовувати пацієнтам літнього віку.

У пацієнтів літнього віку слід посилити моніторинг рівня 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.

Мікстард® 30 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 вжити 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 зважити доцільність керування автомобілем.

Спосіб застосування та дози.

Мікстард® 30 НМ є двофазним людським інсуліном. До його складу входять інсулін короткої дії та інсулін тривалої дії. Препарати двофазного інсуліну зазвичай вводять 1 або 2 рази на добу, коли необхідно одержати швидкий початковий ефект з подальшим більш тривалим ефектом.

Дозування.

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

Дозування інсуліну індивідуальне і визначається лікарем відповідно до потреб хворого.

Індивідуальна потреба в інсуліні зазвичай становить від 0,3 до 1,0 МО/кг/добу. Добова потреба в інсуліні може зростати у хворих з резистентністю до інсуліну (наприклад, у пубертатному періоді або при ожирінні) і знижуватися у хворих із залишковим ендогенним продукуванням 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, зазвичай 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 підвищенні пацієнтами фізичної активності або зміні звичного раціону харчування чи супутньому захворюванні. Підбір дози також може бути необхідним при переведенні хворих на інші препарати інсуліну.

Введення.

Мікстард® 30 НМ призначений тільки для підшкірних ін'єкцій. Суспензію інсуліну ніколи не можна вводити внутрішньовенно.

Мікстард® 30 НМ зазвичай слід вводити шляхом ін'єкції під шкіру стегна, ділянки передньої черевної стінки, ділянки сідниць або дельтовидного м'яза плеча. З метою зниження ризику розвитку ліподистрофії та амілоїдозу шкіри місця ін'єкцій слід завжди змінювати в межах однієї ділянки.

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.

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

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

Мікстард® 30 НМ у флаконах слід вводити спеціальними інсуліновими шприцями, які мають відповідне градуювання.

Пацієнтам рекомендовано утилізувати голку та шприц після кожної ін'єкції.

Застереження щодо поводження з препаратом та утилізація.

При першому використанні, після того, як Мікстард® 30 НМ був вилучений з холодильника, рекомендовано нагріти флакон до кімнатної температури перед перемішуванням суспензії.

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 з місцевими вимогами.

Голки та шприц з препаратом Мікстард® 30 НМ призначені тільки для індивідуального використання.

-

Діти.

Препарат Мікстард® 30 НМ можна застосовувати дітям та підліткам.

Передозування.

Хоча для інсуліну специфічне поняття передозування не сформульоване, однак після його введення може розвинутися 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, 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 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 зазвичай транзиторні. Швидке поліпшення контролю рівня глюкози в крові може спричинити зазвичай 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.

Нечасто – кропив'янка, висипання.

Дуже рідко – анафілактичні реакції*.

Порушення з боку метаболізму та харчування.

Дуже часто – гіпоглікемія*.

Порушення з боку нервової системи.

Нечасто – периферичні нейропатії (болісні нейропатії).

Порушення з боку органів зору.

Дуже рідко – порушення рефракції.

Нечасто – діабетична ретинопатія.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Нечасто – ліподистрофія*.

Частота невідома – амілоїдоз шкіри*†

Генералізовані порушення та реакції у місцях ін'єкцій.

Нечасто – реакції у місці ін'єкції .

Нечасто – набряк.

* Див. інформацію нижче.

† Інформацію про 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, 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, похолодніння 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.

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 знизити прояв або запобігти розвитку цієї реакції.

Діти

За даними постмаркетингових спостережень та клінічних досліджень побічні реакції у дітей за частотою, типами та тяжкістю не відрізняються від тих, що спостерігаються у загальній популяції.

Інші особливі групи пацієнтів

За даними постмаркетингових спостережень та клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів літнього віку та осіб із порушенням функції нирок або печінки за частотою, типами та тяжкістю не відрізняються від тих, що спостерігаються у загальній популяції.

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. 30 місяців.

Умови зберігання.

Невикористані флакони Мікстарду® 30 НМ слід зберігати в холодильнику при температурі 2–8 °С (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, кодовану за кольором пластмасову кришечку. Якщо захисна пластмасова кришечка нещільно прилягає до флакона або відсутня, флакон слід повернути до аптеки.

Флакони Мікстарду® 30 НМ, якими користуються, не слід зберігати в холодильнику. Їх можна зберігати при кімнатній температурі (не вище 25 °С) протягом 6 тижнів після першого відкриття або протягом 5 тижнів при температурі не вище 30 °С.

Препарати інсуліну, які було заморожено, застосовувати не можна.

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

Не слід застосовувати Мікстард® 30 НМ, якщо після перемішування вмісту флакона рідина не стає білою та рівномірно каламутною.

Несумісність.

Суспензії інсуліну не можна змішувати з інфузійними розчинами.

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.