

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 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 діабет, та 1344 пацієнтів без діабету, які перенесли велике оперативне втручання, показали, що нормоглікемія (рівень глюкози 4,4-6,1 ммоль/л), індукована внутрішньовенним введенням 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 виключно характеристиками його абсорбції. Цей процес залежить від ряду факторів (наприклад, дози інсуліну, способу і місця ін'єкції, товщини підшкірної клітковини, типу діабету), що зумовлює значну варіабельність ефекту препарату інсуліну як в одного, так і в різних хворих.

Абсорбція. Пік концентрації 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 антибіод до нього (при їхній наявності), виявлено не було.

Метаболізм. Людський інсулін розщеплюється інсуліновими протеазами чи інсулін-деградуючими ферментами і, можливо, протеїндисульфідізомеразою. Виявлено ряд ділянок, у яких відбуваються гідроліз молекули людського інсуліну. Жоден із 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 2-5 годин.

Діти та підлітки. Фармакокінетичний профіль препарату Актрапід® НМ досліджували у невеликій кількості (n=18) дітей (6-12 років) і підлітків (13-17 років), хворих на 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 (токсичність повторного введення препарату, генотоксичність, канцерогенність, токсичний вплив на репродуктивну здатність) не виявили будь-якої небезпеки введення препарату Актрапід® НМ.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування цукрового діабету.

Протипоказання.

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

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 α -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), саліцилати, анаболічні стероїди та сульфаніламід.

Лікарські засоби, які можуть підвищувати потребу в інсуліні.

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

α -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 зменшувати гіпоглікемічний ефект інсуліну.

Особливості застосування.

Неадекватне дозування або припинення лікування (особливо при діабеті I типу) можуть призвести до **гіперглікемії** та діабетичного кетоацидозу. Звичайно перші симптоми гіперглікемії розвиваються поступово, впродовж кількох годин або днів. 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 діабеті I типу гіперглікемія, що не лікується, призводить до діабетичного кетоацидозу, який потенційно є летально небезпечним.

Гіпоглікемія може виникнути, якщо доза інсуліну занадто висока по відношенню до потреби в інсуліні. У разі гіпоглікемії або якщо гіпоглікемія підозрюється, 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. Звичайні симптоми-провісники можуть зникнути у пацієнтів з довготривалим діабетом.

Супутні захворювання, особливо інфекції та гарячкові стани, збільшують потребу в інсуліні. Супутні захворювання нирок, печінки, наднирників, гіпофіза, щитовидної залози можуть спричинити потребу у зміні доз інсуліну. Коли пацієнта переводять на інший тип інсуліну, симптоми гіпоглікемії можуть змінитися або стають менш вираженими.

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 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.

При застосуванні будь-якої інсулінотерапії можуть виникнути реакції у 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. У рідких випадках реакції у місці ін'єкції можуть потребувати припинення лікування препаратом Актрапід® НМ.

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

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

Комбінація тіазолідиндіонів та продуктів 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 пацієнтам слід перебувати під наглядом лікаря щодо розвитку ознак та симптомів застійної серцевої недостатності, збільшення маси тіла та виникнення набряків. У випадку будь-якого погіршення функції серця лікування тіазолідиндіонами слід припинити.

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

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку (>65 років).

Препарат Актрапід® НМ можна застосовувати пацієнтам літнього віку.

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

Діти

Препарат Актрапід® НМ можна застосовувати у дітей та підлітків.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Оскільки інсулін не проникає через плацентарний бар'єр, немає обмежень лікування діабету інсуліном у період вагітності. Рекомендується посилити контроль рівня глікози в крові та контроль за лікуванням вагітних жінок, хворих на діабет, протягом усього періоду вагітності, а також при підозрі на вагітність, оскільки при неадекватному контролі діабету як гіпоглікемія, так і гіперглікемія підвищують ризик вади розвитку та смерті плода.

Потреба в інсуліні зазвичай знижується у I триместрі вагітності та істотно зростає у II та III триместрах.

Після пологів потреба в інсуліні швидко повертається до початкового рівня.

Обмежень щодо лікування 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. Це може стати фактором ризику в ситуаціях, коли ця здатність набуває особливого значення (наприклад, при керуванні автомобілем або механізмами).

Хворим слід рекомендувати вживати заходів з профілактики гіпоглікемії перед тим, як сідати за кермо. Це 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 узагалі.

Спосіб застосування та дози.

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

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

Актрапід® НМ звичайно вводиться підшкірно в ділянках передньої черевної стінки, а також стегон, сідниць або дельтоподібного м'яза плеча.

При підшкірних ін'єкціях у ділянку передньої черевної стінки всмоктування інсуліну відбувається швидше, 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. Це забезпечить введення повної дози.

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

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 застосовувати зі спеціальними інсуліновими шприцями, які мають відповідне градування. Актрапід® НМ постачається з інструкцією в упаковці із докладною інформацією для застосування.

Застосування для внутрішньовенного 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 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.

Інструкції щодо застосування препарату Актрапід® НМ для хворого.

Не застосовувати препарат Актрапід® НМ:

В інфузійних насосах.

Якщо у пацієнта алергія (гіперчутливість) до людського інсуліну або будь-якого іншого інгредієнта препарату Актрапід® НМ;

Якщо пацієнт підозрює, що у нього розвивається гіпоглікемія (низький рівень цукру в крові).

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.

Якщо препарат зберігався неналежним чином або був заморожений.

Якщо інсулін не є прозорим і безбарвним.

Перед застосуванням препарату Актрапід® НМ:

Перевірити етикетку, щоб переконатися в тому, що тип інсуліну відповідає призначеному.

Видалити запобіжну пластмасову кришечку.

Як застосовувати цей препарат інсуліну.

Актрапід® НМ вводити шляхом ін'єкції під шкіру (підшкірно). Завжди змінювати місце ін'єкції навіть у межах однієї ділянки тіла для зниження ризику розвитку ущільнень або віспин на шкірі. Найкращими місцями для самостійного проведення ін'єкції є передня частина живота, сідниці, передні частини стегон або плечей. Інсулін діятиме швидше, якщо його вводити у ділянку талії.

При необхідності Актрапід® НМ можна вводити внутрішньовенно, ці ін'єкції може виконувати лише лікар.

Як вводити Актрапід® НМ, якщо його вводити окремо або при змішуванні з інсуліном тривалої дії.

Переконайтеся, що пацієнт використовує інсуліновий шприц, який має відповідне градування.

Набрати в шприц об'єм повітря, який дорівнює дозі інсуліну, що необхідна пацієнту.

Дотримуватися інструкцій, що були надані лікарем або медсестрою.

Зробити підшкірну ін'єкцію інсуліну. Використовувати техніку ін'єкції, яку порекомендував лікар або медсестра.

Утримувати голку під шкірою не менше 6 секунд, щоб упевнитися, що введено повну дозу.

Діти.

Препарати біосинтетичного людського інсуліну є ефективними і безпечними лікарськими засобами при лікуванні цукрового діабету різних вікових груп дітей та підлітків.

Добова потреба в інсуліні у дітей та підлітків залежить від стадії хвороби, маси тіла, віку, дієти, фізичних навантажень, ступеню інсулінорезистентності та динаміки рівня глікемії.

Передозування.

Хоча для інсуліну специфічне поняття передозування не сформульоване, однак після його введення може розвинутися 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 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 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 випадку, 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 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 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, у той час 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 $< 1/10$), 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).

З боку імунної системи.

Кропив'янка, свербіж – іноді.

Анафілактичні реакції* – дуже рідко.

З боку метаболізму та харчування.

Гіпоглікемія* – дуже часто.

З боку нервової системи.

Периферичні нейропатії (болісні нейропатії) – іноді.

З боку органів зору.

Порушення рефракції – іноді.

Діабетична ретинопатія – дуже рідко.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Ліподистрофія* – іноді.

Генералізовані порушення та реакції у місцях ін'єкцій.

Реакції у місці ін'єкції – іноді.

Набряк – іноді.

*- Див. інформацію нижче.

Опис окремих побічних реакцій.

Анафілактичні реакції.

Симптоми генералізованої гіперчутливості (включаючи генералізовані шкірні висипання, свербіж, пітливість, порушення травлення, 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 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.

Ліподистрофія.

Про ліподистрофію повідомлялося іноді. Ліподистрофія (в тому числі ліпогіпертрофія, ліпоатрофія) може розвиватися у місцях ін'єкції препарату. Постійна зміна місця ін'єкції у межах певної ділянки може зменшити ризик розвитку цієї реакції.

Термін придатності. 30 місяців.

Умови зберігання.

Невикористані флакони Актрапиду® НМ слід зберігати у холодильнику при температурі 2 °С – 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, закодовану за кольором пластмасову кришечку. Якщо запобіжна пластмасова кришечка нещільно прилягає до флакона або відсутня, флакон слід повернути до аптеки.

Флакони Актрапиду® 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 Актрапиду® 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 у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

А/ТНово Нордіск (Данія).

Місцезнаходженнявиробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ново Алле, ДК-2880, Багсваерд, Данія.