

І Н С Т Р У К Ц І Я
для медичного застосування препарату
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, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Інсулін та його аналоги.

Код АТС А10А В01.

Клінічні характеристики.

Показання. Цукровий діабет.

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

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

Актрапід® НМ призначений для лікування цукрового діабету в різних вікових групах дітей та дорослих. Дозування інсуліну індивідуальне і визначається лікарем відповідно до потреб хворого. У середньому добова потреба в інсуліні при лікуванні діабету становить від 0,3 до 1,0 МО/кг маси тіла. У період часткової ремісії, а також у хворих із залишковою ендogenous продукцією інсуліну потреба в інсуліні може знижуватися, тоді як при станах резистентності до інсуліну (наприклад, у період пубертації або при ожирінні) добова потреба в інсуліні може істотно зростати.

Оптимізація контролю метаболізму у хворих на діабет відстрочує початок і сповільнює розвиток пізніх ускладнень діабету. Тому рекомендується проведення моніторингу рівня глюкози в крові.

Ін'єкцію слід робити за 30 хв до прийому їжі, що містить вуглеводи.

Актрапід® НМ призначений для підшкірних ін'єкцій.

Актрапід® НМ зазвичай вводять підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна, сідниць або дельтовидного 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.

Для запобігання ліподистрофії (ліпоатрофії та ліпогіпертрофії) місця ін'єкцій слід 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.

Інфузійні системи з препаратом Актрапід® НМ 100 МО/мл 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 в поліпропіленових інфузійних ємностях, є

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

Інструкції для пацієнта

Актрапід[®] НМ у флаконах застосовують зі спеціальними інсуліновими шприцями, які мають відповідне градування. Препарат призначений лише для індивідуального використання.

Перед застосуванням препарату Актрапід[®] НМ слід впевнитися, що це саме той тип інсуліну, який призначено. Необхідно продезінфікувати поверхню гумової пробки флакона.

Не слід застосовувати препарат Актрапід[®] НМ

- ▶ В інсулінових насосах
- ▶ Якщо запобіжна пластмасова кришечка нещільно прилягає до флакона або відсутня, флакон слід повернути до аптеки.
- ▶ Якщо препарат інсуліну зберігався неправильно або був заморожений
- ▶ Якщо розчин інсуліну не виглядає прозорим і безбарвним.

Коли пацієнт застосовує лише Актрапід[®] НМ

Набрати у шприц об'єм повітря, який дорівнює дозі інсуліну, що вводиться.

2. Ввести повітря у флакон.
3. Перевернути флакон зі шприцом дном догори.
4. Набрати у шприц необхідну дозу інсуліну.
5. Витягнути голку з флакона.
6. Витіснити повітря зі шприца.
7. Перевірити, чи правильно набрано дозу.
8. Одразу зробити ін'єкцію.

Коли пацієнт має змішувати Актрапід[®] НМ з інсуліном тривалої дії

1. Безпосередньо перед використанням поклатати між долонями флакон з інсуліном тривалої дії, поки рідина не стане білою і рівномірно каламутною.
2. Набрати в шприц об'єм повітря, який дорівнює дозі інсуліну тривалої дії. Ввести повітря у флакон з інсуліном тривалої дії і витягнути голку з флакона.
3. Набрати в шприц об'єм повітря, який дорівнює дозі Актрапиду[®] НМ. Ввести повітря у флакон з Актрапідом[®] НМ. Перевернути флакон зі шприцом дном догори.
4. Набрати в шприц необхідну дозу Актрапиду[®] НМ. Витягнути голку з флакона. Витіснити повітря зі шприца. Перевірити, чи правильно набрано дозу.
5. Ввести голку у флакон з інсуліном тривалої дії.
6. Перевернути флакон зі шприцом дном догори.
7. Набрати у шприц необхідну дозу інсуліну тривалої дії.
8. Витягнути голку з флакона.
9. Витіснити повітря зі шприца і перевірити, чи правильно набрано дозу.
10. Одразу ввести суміш.

Завжди змішувати інсулін короткої та тривалої дії у тій же самій послідовності.

Як вводити інсулін

- Обхопити шкіру двома пальцями, ввести голку у складку шкіри і зробити підшкірну ін'єкцію інсуліну.
- Утримувати голку під шкірою не менше 6 секунд, щоб упевнитися, що введено весь інсулін.

Побічні реакції. Найчастішим побічним ефектом при інсулінотерапії є гіпоглікемія. Вона може виникнути, коли доза значно перевищує потреби хворого в інсуліні. Тяжка гіпоглікемія може призвести до втрати свідомості і/або судом з подальшими тимчасовими або постійними порушеннями функції головного мозку і навіть летальним кінцем.

За даними клінічних досліджень, а також даними щодо застосування препарату після випуску його на ринок, частота виникнення гіпоглікемії варіює в різних групах хворих і при різних режимах дозування, тому точне визначення частоти гіпоглікемії не наведено.

Нижче наведено частоту виникнення побічних реакцій, які, за даними клінічних досліджень, можуть бути пов'язані із застосуванням препарату Актрапід® НМ.

За частотою виникнення ці реакції було підрозділено на ті, що виникають іноді (1/1000, <1/100). Окремі спонтанні випадки були віднесені до тих, що зустрічаються дуже рідко (<1/10000).

Порушення обміну речовин

Гіпоглікемія

Симптоми гіпоглікемії звичайно виникають раптово. Вони можуть включати холодний піт, блідість шкіри, нервозність або тремор, відчуття неспокою, дратівливість, незвичну втому або слабкість, втрату орієнтації, порушення концентрації уваги, сонливість, підвищене відчуття голоду, тимчасові порушення зору, головний біль, нудоту, прискорене серцебиття. Тяжка гіпоглікемія може призвести до втрати свідомості, тимчасових або постійних порушень функції мозку і навіть до летального кінця.

Гіперглікемія

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 з рота.

При діабеті 1 типу гіперглікемія, що не лікується, призводить до діабетичного кетоацидозу, який потенційно є смертельно небезпечним станом.

Порушення нервової системи

Іноді - периферична нейропатія.

Швидкі зміни рівня глюкози у крові можуть бути пов'язані з гострою больовою нейропатією, яка зазвичай має тимчасовий характер.

Порушення зору

Іноді - порушення рефракції.

Порушення рефракції можуть виникнути на початку лікування інсуліном. Ці симптоми мають тимчасовий характер. Дуже рідко - діабетична ретинопатія.

Тривалий добре налагоджений контроль глікемії зменшує ризик прогресування діабетичної ретинопатії. Проте інтенсифікація інсулінотерапії з метою швидкого поліпшення контролю глікемії може зумовити тимчасове загострення діабетичної ретинопатії.

Реакції шкіри та підшкірної клітковини

Іноді - ліподистрофія.

Ліподистрофія (ліпоатрофія та ліпогіпертрофія) може розвинути в місцях ін'єкцій, якщо хворий не змінює місця ін'єкцій в одній ділянці.

Генералізовані порушення і реакції в місцях ін'єкцій

Іноді - місцева гіперчутливість.

При введенні інсуліну в місцях ін'єкцій можуть виникнути шкірні реакції (почервоніння, набряк, свербіж, біль і гематоми), які зазвичай проходять при продовженні лікування.

Іноді - набряк.

Набряк може виникнути на початку інсулінотерапії. Цей симптом зазвичай швидко проходить.

Порушення імунної системи

Дуже рідко - анафілактичні реакції.

Іноді - кропив'янка, свербіж, висип.

Ці симптоми можуть бути проявами гіперчутливості. Іншими симптомами генералізованої гіперчутливості є шкірні висипання, свербіж, пітливість, розлади травного тракту, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання, прискорене серцебиття, зниження артеріального тиску та втрата свідомості. Такі реакції є потенційно небезпечними для життя.

Передозування. Хоча для інсуліну специфічне поняття передозування не сформульоване, після його введення може розвинути гіпоглікемія.

- Легку гіпоглікемію можна лікувати прийомом внутрішньо глюкози або солодких продуктів. Тому хворим на діабет рекомендують постійно мати при собі кілька шматочків цукру, цукерки, печиво або солодкий фруктовий сік.
- У разі тяжкої гіпоглікемії, коли хворий знаходиться у непритомному стані, особи, які пройшли відповідний інструктаж, мають ввести йому глюкагон підшкірно або внутрішньом'язово (від 0,5 до 1,0 мг). Медичний працівник може ввести хворому глюкозу внутрішньовенно. Глюкозу також треба ввести внутрішньовенно у випадку, якщо хворий не реагує на введення глюкагону протягом 10-15 хв.

Після того, як хворий опритомніє, йому слід прийняти внутрішньо вуглеводи для запобігання рецидиву. Після ін'єкції глюкагону хворого слід обстежити у лікарні, аби знайти причину тяжкої гіпоглікемії та попередити подібні стани.

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 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.

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. **Особливості застосування.** Неадекватне дозування або припинення лікування (особливо при діабеті 1 типу) можуть призвести до *гіперглікемії* та діабетичного кетоацидозу. Зазвичай перші симптоми гіперглікемії розвиваються поступово, протягом 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 з рота. При діабеті I типу гіперглікемія, що не лікується, призводить до діабетичного кетоацидозу, який потенційно є смертельно небезпечним.

Гіпоглікемія може виникати, якщо доза інсуліну перевищує потребу в ньому. Взагалі гіпоглікемію можна лікувати негайним прийомом внутрішньо вуглеводів. Хворі повинні мати можливість зробити це негайно, тому їм рекомендують постійно мати при собі глюкозу.

Пропускання прийому їжі або непередбачене підвищене фізичне навантаження можуть призвести до 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 зникати в осіб, які хворіють на діабет протягом тривалого часу.

Переведення хворого на інший тип або вид інсуліну відбувається під суворим медичним контролем. Зміна концентрації, виду (виробника), типу (швидкодійний інсулін, двофазовий інсулін, інсулін тривалої дії), походження інсуліну (тваринний, людський або аналог людського інсуліну) і/або методу виробництва (рекомбінантна ДНК порівняно з тваринним інсуліном) можуть зумовити необхідність корекції дози інсуліну. При переведенні хворого на ін'єкції Актрапід[®] НМ може виникнути потреба змінити звичну дозу інсуліну. Необхідність підбору дози може виникнути як при першому введенні нового препарату, так і протягом перших кількох тижнів або місяців його застосування.

При застосуванні препаратів інсуліну можливий розвиток реакцій у місці введення у вигляді болю, свербіж, кропив'янки, набряку та запалення. Постійна зміна місця ін'єкції може запобігати розвитку цих реакцій. Реакції зазвичай проходять через кілька днів або тижнів. У рідких випадках зміни в місцях ін'єкції можуть потребувати відміни препарату Актрапід[®].

Деякі хворі, в яких після переходу з тваринного на людський інсулін виникали гіпоглікемічні реакції, відзначали ослаблення або зміни симптомів-провісників гіпоглікемії.

Перед подорожуванням у різних часових поясах хворим слід проконсультуватися з лікарем, оскільки при цьому змінюється графік ін'єкцій інсуліну і прийому їжі.

Супутні захворювання, особливо інфекції та гарячкові стани, звичайно підвищують потребу хворого в інсуліні.

Ниркова або печінкова недостатність можуть призвести до зниження потреби в інсуліні.

Необхідність регулювання дози інсуліну може виникнути у тих випадках, коли хворі підвищують фізичну активність або змінюють звичну дієту.

Актрапід[®] НМ не слід використовувати в інсулінових насосах для безперервного підшкірного введення інсуліну.

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

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з 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 сісти 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Як відомо, ряд лікарських засобів впливає на обмін глюкози, що слід враховувати при визначенні дози інсуліну.

Лікарські засоби, які можуть знижувати потребу в інсуліні

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

Лікарські засоби, які можуть підвищувати потребу в інсуліні

Пероральні контрацептиви, тіазиди, глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони і β -симпато-міметики, гормон росту і даназол.

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

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

Алкоголь може посилювати і подовжувати тривалість гіпоглікемічного ефекту інсуліну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Актрапід® НМ є розчином короткодійного людського інсуліну. 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.

У середньому характер дії після підшкірної ін'єкції такий:

початок дії:	протягом 1/2 години;
максимальний ефект:	від 1,5 до 3,5 години;
тривалість дії:	приблизно 7-8 годин.

У клінічних дослідженнях з надання невідкладної медичної допомоги при гіперглікемії (рівень глюкози в крові перевищував 10 ммоль/л) із залученням 204 пацієнтів з діабетом і 1344 пацієнтів без діабету, які піддавалися хірургічному втручанню, було показано, що нормалізація рівня глюкози в крові (до 4,4-6,1 ммоль/л) внаслідок внутрішньовенного введення препарату Актрапід® НМ дала змогу знизити показники летальності на 42 % (з 8 % до 4,6 %).

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 антитіл до нього (при їхній наявності), виявлено не було.

Метаболізм. Людський інсулін розщеплюється інсуліновими протеазами чи інсулін-деградуючими ферментами і, можливо, протеїндисульфідомеразою. Виявлено ряд ділянок, у яких відбуваються гідроліз молекули людського інсуліну. Жоден із метаболітів, що утворилися після гідролізу, не має біологічної активності.

Елімінація. Тривалість напіввиведення інсуліну визначається швидкістю його всмоктування з підшкірної клітковини. От чому тривалість напіввиведення (t_S) вказує на швидкість всмоктування, а не елімінації інсуліну з плазми крові (t_S інсуліну з кровотоку становить всього кілька хвилин). За даними проведених досліджень, t_S становить 2-5 годин. Можна вважати, що фармакокінетика інсуліну у дітей, підлітків і дорослих практично однакова.

Діти та підлітки. За даними обмежених клінічних досліджень (n=18, діти (6-12 років) та підлітки (13-17 років), хворі на діабет) встановлено, що фармакокінетичний профіль у дітей та підлітків і дорослих подібний. Однак різниця у параметрі C_{max} між віковими групами свідчить про необхідність ретельного індивідуального підбору дози.

Фармацевтичні характеристики.

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

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. При змішуванні Актрапід® НМ з інфузійними розчинами

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 7 з 7. Видачник: Державний експертний центр МОЗ України
певна кількість інсуліну може бути абсорбована компонентами розчину. Тому під час проведення вливань рекомендується контролювати рівень глюкози в крові хворого.

Термін придатності. 30 місяців.

Умови зберігання. *Невикористані* флакони Актрапіду® НМ, слід зберігати у холодильнику при температурі 2 °С - 8 °С (не надто близько до морозильної камери). Не заморожувати. Зберігати у зовнішній упаковці, у захищеному від світла 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 Актрапіду® 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 Актрапіду® НМ.

Упаковка. Скляний флакон ємністю 10 мл, закритий гумовою пробкою та захисною пластмасовою кришечкою.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. А/Т Ново Нордіск (Данія).

Місцезнаходження. Novo Nordisk A/S, 2880 Bagsvaerd, Denmark/Данія.