

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ПРОТАФАН® НМ
(PROTAPHANE® НМ)

Склад:

діюча речовина: інсулін людський (рДНК);

1 мл суспензії 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, фенол, натрію гідрофосфат дигідрат, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, протаміну сульфат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група.

Протидіабетичні засоби. Інсулін та його аналоги.

Код АТС А10А С01.

Клінічні характеристики.

Показання. Цукровий діабет.

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

Спосіб застосування і дози. Протафан® НМ застосовується 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 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. Лікар визначає кількість ін'єкцій на добу (одна чи кілька), що необхідні хворому. Протафан® НМ можна вводити окремо або змішувати з інсуліном короткої дії. При інтенсивній інсулінотерапії суспензії використовують як базальний інсулін, який вводять ввечері та/або вранці, а інсулін короткої дії вводять перед прийомом їжі.

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

Протафан® НМ призначений для підшкірних ін'єкцій.

Протафан® НМ зазвичай вводять під шкіру стегна. Можна також вводити підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, сідниць або дельтовидного м'яза плеча.

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.

Для запобігання ліподистрофії (ліпоатрофії та ліпогіпертрофії) місця ін'єкцій слід змінювати навіть у межах однієї ділянки тіла.

Суспензії інсуліну ні в якому разі не можна вводити внутрішньовенно.

Інструкції для пацієнта

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Протафан® НМ у флаконах застосовують зі спеціальними інсуліновими шприцями, які мають відповідне градування. Препарат призначений лише для індивідуального використання. Перед застосуванням препарату Протафан® НМ слід упевнитися, що це саме той тип інсуліну, який призначено. Необхідно продезінфікувати поверхню гумової пробки флакона.

Не слід застосовувати препарат Протафан® 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 після перемішування суспензії на вигляд не однорідно біла і каламутна.

Коли пацієнт застосовує лише Протафан® НМ

1. Безпосередньо перед використанням поклатати між долонями флакон з інсуліном, доки рідина не стане білою та рівномірно каламутною. Перемішування відбувається краще, коли інсулін нагрівається до кімнатної температури.
2. Набрати у шприц об'єм повітря, який дорівнює дозі інсуліну, що вводиться.
3. Ввести повітря у флакон.
4. Перевернути флакон зі шприцом догори дном.
5. Набрати у шприц необхідну дозу інсуліну.
6. Витягнути голку з флакона.
7. Витіснити повітря зі шприца.
8. Перевірити, чи правильно набрано дозу.
9. Одразу зробити ін'єкцію.

Коли пацієнт має змішувати Протафан® НМ з інсуліном короткої дії

1. Безпосередньо перед використанням поклатати між долонями флакон з Протафаном® НМ, доки рідина не стане білою та рівномірно каламутною. Перемішування відбувається краще, коли інсулін нагрівається до кімнатної температури.
2. Набрати у шприц об'єм повітря, який дорівнює дозі Протафану® НМ. Ввести повітря у флакон з Протафаном® НМ і витягти голку з флакона.
3. Набрати у шприц об'єм повітря, який дорівнює дозі інсуліну короткої дії. Ввести повітря у флакон з інсуліном короткої дії. Перевернути флакон зі шприцом догори дном.
4. Набрати у шприц необхідну дозу інсуліну короткої дії. Витягнути голку з флакона. Витіснити повітря зі шприца. Перевірити, чи правильно набрано дозу.
5. Ввести голку у флакон з Протафаном® НМ. Перевернути флакон зі шприцом дном догори.
6. Набрати у шприц необхідну дозу Протафану® НМ. Витягнути голку з флакона. Витіснити повітря зі шприца і перевірити, чи правильно набрано дозу.
7. 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. За даними клінічних досліджень, а також за 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. Тяжка гіпоглікемія може призвести до втрати свідомості і/або судом, з подальшими тимчасовими або постійними порушеннями функції головного мозку і навіть до летального кінця.

Нижче наведено частоту виникнення побічних реакцій, які можуть бути пов'язані із застосуванням препарату Протафан® НМ.

За частотою виникнення ці реакції було розподілено 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 зазвичай 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

Дуже рідко - периферична нейропатія.

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

Порушення зору

Дуже рідко - порушення рефракції.

Порушення рефракції можуть виникнути на початку лікування інсуліном. Ці симптоми мають тимчасовий характер.

Іноді - діабетична ретинопатія.

Тривалий добре налагоджений контроль глікемії зменшує ризик прогресування діабетичної ретинопатії. Проте інтенсифікація інсулінотерапії з метою швидкого поліпшення контролю глікемії може викликати 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 і тій самій 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 висипання, свербіж, пітливість, розлади травного тракту, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання, прискорене серцебиття, зниження артеріального тиску та втрата свідомості. Генералізовані реакції гіперчутливості є потенційно небезпечними для життя.

Передозування. Хоч 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 запобігти подібним станам.

Застосування у період вагітності або годування груддю. Оскільки інсулін практично не проникає через плацентарний бар'єр, немає обмежень лікування діабету інсуліном у період вагітності. Рекомендується посилити контроль при лікуванні 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 вад 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 I типу) можуть 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 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 препарату Протафан® 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, свербіжів, 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 у місцях ін'єкції можуть потребувати відміни препарату Протафан® НМ.

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, зазвичай 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.

Суспензії інсуліну не можна використовувати в інсулінових насосах для безперервного підшкірного введення інсуліну.

Протафан® НМ містить метакрезол, який може спричинити 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 у ситуаціях, коли ці здатності набувають особливого значення (наприклад, при керуванні автомобілем або управлінні механізмами).

Хворим слід рекомендувати вживати заходів з профілактики гіпоглікемії перед тим, як сісти за кермо. Це особливо важливо для хворих, у яких ослаблені чи відсутні симптоми-провісники гіпоглікемії або епізоди гіпоглікемії виникають часто. За таких обставин слід вирішити питання про доцільність керування автомобілем взагалі.

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 -симпатоміметики, 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. Протафан[®] НМ є суспензією людського ізофан-інсуліну (НПХ). 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.

Протафан[®] НМ є інсуліном тривалої дії. У середньому характер 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 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 у 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 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 напіввиведення інсуліну визначається швидкістю його всмоктування з підшкірної клітковини. От чому тривалість напіввиведення (tS) вказує на швидкість всмоктування, а не елімінації інсуліну з плазми крові (tS інсуліну з кровотоку становить всього кілька хвилин). За даними проведених досліджень, tS становить 5-10 годин. Можна вважати, що фармакокінетика інсуліну в дітей, підлітків і дорослих практично однакова.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: нейтральна каламутна біла водна суспензія.

Несумісність. Як правило, інсулін можна додавати до речовин, з якими встановлена його сумісність. Суспензії інсуліну не можна змішувати з інфузійними розчинами. Лікарські препарати, додані до інсуліну, можуть спричинити його руйнування, наприклад, препарати, що містять тіоли або сульфіти.

Термін придатності. 30 місяців.

Умови зберігання. *Невикористані* флакони Протафану[®] НМ слід зберігати у холодильнику при температурі 2°C - 8°C (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, кодовану за кольором пластмасову кришечку. Якщо захисна пластмасова кришечка нещільно прилягає до флакона або відсутня, флакон слід повернути до аптеки.

Флакони Протафану[®] НМ, *якими користуються*, не слід зберігати у холодильнику. Їх можна зберігати при кімнатній температурі (до 25 °C) протягом 6 тижнів після першого відкриття або протягом 4 тижнів при температурі до 30 °C.

Препаратами інсуліну, які було заморожено, користуватися не можна.

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

Не слід застосовувати Протафан[®] НМ, якщо рідина не стає однорідно білою та рівномірно каламутною після перемішування вмісту флакона.

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.