

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЕПАЙДРА
(APIDRA)

Склад:

діюча речовина: інсулін глюлізин;

1 мл розчину містить: інсуліну глюлізину (продукту рекомбінантної ДНК-технології із застосуванням *Escherichia coli*) - 100 одиниць, що еквівалентно 3,49 мг;

1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 300 Од. інсуліну глюлізину;

допоміжні речовини: м-крезол, натрію хлорид, трометамін, полісорбат 20, кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Фармакотерапевтична група. Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги швидкої дії. Код АТС А10А В06.

Клінічні характеристики.***Показання.***

Цукровий діабет, коли необхідне застосування інсуліну дорослим, підліткам і дітям віком від 6 років і старше.

Протипоказання.

Гіперчутливість до інсуліну глюлізину або будь-якого компонента препарату. Гіпоглікемія.

Спосіб застосування та дози.

Сила дії цього препарату виражається в одиницях, які застосовуються виключно для Епайдри і відрізняються від МО чи одиниць, у яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну.

Епайдру застосовують безпосередньо до (0-15 хвилин) або одразу після їди.

Епайдру застосовують у режимі інсулінотерапії, що включає інсулін середньої або довготривалої дії, або аналог базального інсуліну, та можна використовувати одночасно з пероральними гіпоглікемічними засобами.

Дозу Епайдри підбирають та регулюють індивідуально.

Застосування

Епайдру застосовують шляхом підшкірної ін'єкції або безперервної підшкірної інфузії.

Епайдру застосовують підшкірно у зоні черевної стінки, стегна або дельтовидного м'яза, або шляхом безперервної інфузії під шкіру передньої стінки живота. Місця для ін'єкцій або інфузій у зоні ін'єкції (передня стінка черевної порожнини, стегно або дельтовидний м'яз) слід по черзі змінювати. Ступінь абсорбції і, ймовірно, початок та термін дії можуть залежати від певного місця ін'єкції, техніки її виконання та інших змінних показників. Підшкірна ін'єкція у черевну стінку забезпечує трохи швидшу абсорбцію, ніж при використанні інших місць для ін'єкцій.

Необхідно слідкувати за тим, щоб не пошкоджувати кровоносні судини. Після ін'єкції не слід масажувати місця ін'єкції. Пацієнтів слід навчати дотримуватись правильної процедури виконання ін'єкцій.

Змішування з іншими інсулінами

Оскільки відповідних досліджень щодо сумісності проведено не було, інсулін глюлізин не слід

змішувати з іншими лікарськими засобами, крім людського інсуліну НПХ (нейтрального протаміну Хагедорна).

Особливості використання препарату специфічними групами пацієнтів

З порушеннями функції нирок

Фармакокінетичні властивості інсуліну глюлізину в цілому зберігаються у пацієнтів з порушенням функції нирок. Однак у разі порушення функції нирок потреба в інсуліні може знижуватися.

З порушеннями функції печінки

Фармакокінетичні властивості інсуліну глюлізину не вивчалися у пацієнтів зі зниженою функцією печінки. У пацієнтів з порушенням функції печінки потреба в інсуліні може бути меншою через зниження глюконеогенезу та здатності інсуліну метаболізуватися.

Пацієнти літнього віку

Погіршення функції печінки може призвести до зниження потреби в інсуліні.

Діти та підлітки

Не існує адекватної клінічної інформації щодо застосування препарату Епайдра дітям віком до 6 років.

Пацієнтів слід навчати дотримуватись правильної процедури виконання ін'єкцій.

Епайдра , розчин для ін'єкцій у картриджах, призначений для використання з інсуліновими шприц-ручками ОптіПен Про, відповідно до рекомендацій, що містяться в інструкції виробника приладу.

Перед використанням картридж треба ретельно оглянути. Він придатний до застосування, якщо розчин у ньому прозорий, безбарвний, не містить видимих твердих часток і зовнішній вигляд його подібний до води.

Картридж слід тримати протягом 1-2 годин при кімнатній температурі перед встановленням його у шприц-ручку багаторазового використання. Пухирці повітря слід видалити з картриджа перед виконанням ін'єкції (див. інструкцію для використання шприц-ручки). Порожні картриджі не дозволяється заповнювати повторно.

Пошкоджену шприц-ручку ОптіПен Про використовувати не можна!

За потреби Ви можете ввести інсулін із картриджа за допомогою відповідного інсулінового шприца (призначеного для введення інсулінів з концентрацією 100 Од. в 1 мл).

З метою запобігання інфікуванню шприц-ручка для багаторазового використання використовується лише одним пацієнтом.

Змішування з іншими інсулінами

При змішуванні з НПХ (Нейтральним Протаміном Хагедорна) інсуліном людини спочатку слід набрати у шприц Епайдру . Ін'єкцію треба робити одразу ж після змішування.

Побічні реакції.

Найпоширенішою побічною дією інсулінотерапії є гіпоглікемія, що виникає як наслідок застосування надто великої дози інсуліну, ніж це потрібно.

Відповідні побічні реакції, продемонстровані під час проведення клінічних досліджень, наводяться нижче за системною класифікацією органів і в порядку зменшення частоти проявів (розповсюджені: > 1/10; звичайні: > 1/100, < 1/10; незвичайні: > 1/1 000, < 1/100; рідкі: > 1/10 000, < 1/1 000; виняткові: < 1/10 000; невідомі (не можна оцінити за наявними даними).

У межах кожної групи за частотою виникнення побічні ефекти наведено в порядку зменшення тяжкості.

Порушення метаболізму

Розповсюджені: гіпоглікемія.

Симптоми гіпоглікемії, як правило, виникають раптово. Вони включають холодний піт, холодну бліду шкіру, втомлюваність, нервозність або тремор, відчуття неспокою, незвичну втомлюваність або слабкість, збентеження, порушення концентрації уваги, сонливість, сильне відчуття голоду, порушення

зору, головний біль, нудоту та сильне серцебиття. Гіпоглікемія може досягти значного ступеня і призвести до втрати свідомості та/або судом і спричинити тимчасове або постійне порушення функції мозку або навіть стати причиною летального кінця.

Вплив на шкіру та підшкірні тканини

Звичайні: реакції у місці ін'єкції та місцеві реакції гіперчутливості.

Місцеві реакції гіперчутливості (почервоніння, набряк і свербіж у місці ін'єкції) можуть мати місце під час лікування із застосуванням інсуліну. Такі реакції, як правило, є минулими та зазвичай зникають у разі продовження лікування.

Рідко: може виникнути ліподистрофія.

Ліподистрофія може виникати у місці ін'єкції як наслідок недотримання порядку зміни місця ін'єкції.

Загальні порушення

Незвичайні: системні реакції гіперчутливості.

До системних реакцій гіперчутливості належать кропив'янка, стиснення у грудях, задишка, алергічний дерматит і свербіж. Тяжкі випадки включають сильну алергічну реакцію разом з анафілактичною реакцією, що може загрожувати життю.

Передозування.

Гіпоглікемія може виникати як наслідок надмірної дії інсуліну по відношенню до об'єму прийнятої їжі та витрат енергії.

Специфічні дані щодо передозування інсуліну глюлізину відсутні. Проте гіпоглікемія може розвинути поступово.

Помірні гіпоглікемічні епізоди можуть лікуватися шляхом перорального застосування глюкози або цукру. Таким чином, хворому на діабет рекомендується постійно мати при собі кілька шматочків цукру, цукерок, печива або фруктового соку з цукром. *Цукрозамінники не можна використовувати для лікування гіпоглікемічних станів.*

Тяжкі гіпоглікемічні епізоди, при яких пацієнт втрачає свідомість, можна усувати введенням глюкагону (0,5–1 мг) внутрішньом'язово або підшкірно, що може зробити відповідним чином проінструктована особа, або внутрішньовенним введенням глюкози, що має виконати медичний працівник. Глюкоза вводиться внутрішньовенно також у випадку, якщо стан пацієнта не покращується протягом 10 або 15 хвилин після введення глюкагону.

Коли хворий опритомніє, рекомендується застосувати вуглеводи перорально з метою запобігання рецидиву гіпоглікемії.

Після ін'єкції глюкагону пацієнта слід обстежити у лікарні для виявлення причини виникнення тяжкої гіпоглікемії та запобігання виникненню подібних нападів.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Адекватні дані стосовно застосування інсуліну глюлізину для лікування вагітних відсутні.

Необхідно з обережністю призначати препарат вагітним. Треба ретельно контролювати рівень глюкози. Важливо, щоб вагітні жінки, які хворіли на діабет до вагітності або захворіли на нього під час вагітності, ретельно контролювали рівень глюкози протягом усього періоду вагітності. Потреба в інсуліні може знижуватись протягом першого триместру та підвищуватись протягом другого та третього триместрів. Одразу після пологів потреба в інсуліні стрімко знижується.

Репродуктивні дослідження на тваринах не продемонстрували будь-яких відмінностей між інсуліном глюлізином та інсуліном людини при вагітності, розвитку ембріона/зародка, пологах та у період новонародженості.

Годування груддю

Не встановлено, чи виділяється інсулін глюлізин з молоком людини, але в цілому інсулін не потрапляє в грудне молоко та не абсорбується після перорального застосування.

Жінки, які годують груддю, можуть потребувати регулювання величини дози інсуліну та дотримання

певної дієти.

Діти. Даних щодо клінічного застосування препарату Епайдра® дітям віком до 6 років недостатньо.

Особливі заходи безпеки.

Перехід пацієнта на застосування нового типу або препарату інсуліну має відбуватися під ретельним наглядом лікаря. Зміни щодо сили дії, типу препарату (виробника), виду препарату (звичайний, НПХ, ленте), виду (тваринного походження) та/або методу виробництва можуть потребувати зміни дози. Також може виникнути необхідність у регулюванні схеми супутнього лікування пероральними антидіабетичними препаратами.

Застосування невідповідних доз або припинення лікування, особливо у хворих на інсулінозалежний діабет, може призвести до розвитку гіперглікемії та діабетичного кетоацидозу – станів, що є потенційно летальними.

Гіпоглікемія

Гіпоглікемія виникає залежно від профілю дії інсулінів, що застосовуються, та може змінюватися при переході на новий режим лікування.

Умови, які можуть зробити ранні попереджувальні симптоми гіпоглікемії нетиповими або менш вираженими, включають довгий термін захворювання на діабет, інтенсивну інсулінотерапію, діабетичну невропатію, застосування лікарських препаратів, таких як бета-блокатори, або перехід з інсуліну тваринного походження на інсулін людини. Потреба у регулюванні дози також може виникнути, якщо пацієнти підвищують режим фізичної активності або змінюють свою звичайну харчову дієту. Фізичні навантаження одразу після їди підвищують ризик розвитку гіпоглікемії.

Гіпоглікемія після ін'єкції швидкодіючих аналогів інсуліну, як правило, виникає раніше, ніж при застосуванні розчинного інсуліну людини. Гіпоглікемія або гіпоглікемічні реакції, якщо не надати пацієнту відповідну допомогу, можуть призвести до втрати свідомості, коми або летального кінця.

Потреба в інсуліні може змінюватися при наявності іншої хвороби або емоційних порушень.

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

Здатність пацієнта концентруватися та його реакція можуть порушуватись унаслідок розвитку гіпоглікемії або гіперглікемії або, наприклад, у результаті порушення зору. Це може становити ризик у ситуаціях, коли наявність таких симптомів є особливо важливою (наприклад, під час керування автомобілем або механізмами).

Пацієнтам слід радити бути обережними та запобігати розвитку гіпоглікемії під час керування транспортом. Це особливо важливо для тих, хто недостатньо поінформований або зовсім не поінформований щодо симптомів-провісників гіпоглікемії, і для тих хворих, у кого часто виникають напади гіпоглікемії.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження щодо типів фармакокінетичних взаємодій не проводилися. Базуючись на емпіричних знаннях стосовно інших подібних лікарських засобів, прояв клінічно релевантних фармакокінетичних взаємодій не є ймовірним.

На метаболізм глюкози впливає цілий ряд речовин і лікарських препаратів. Отже, це може потребувати регулювання дози інсуліну глюлізину та особливо ретельного нагляду за хворим.

До речовин, що можуть призвести до зниження рівня глюкози у крові та збільшити ризик виникнення гіпоглікемії, належать пероральні антидіабетичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, дизопірамід, фібрати, флуоксетин, інгібітори моноаміноксидази, пентоксифілін, пропоксифен, саліцилати та сульфаніламід.

Речовини, що можуть призвести до зміни рівня глюкози у крові: кортикостероїди, даназол, діазоксид, діуретики, глюкагон, ізоніазид, соматропін, симпатоміметичні агенти (наприклад, епінефрин

[адреналін], сальбутамол, тербуталін), тиреоїдні гормони, естрогени, прогестини (наприклад, у складі пероральних контрацептивів), інгібітори протеїнази та антипсихотичні лікарські засоби (наприклад, похідні фенотіазину, оланзапін і клозапін).

Бета-блокатори, клонідин, солі літію або спирт можуть призвести як до підвищення, так і до зниження властивості інсуліну зменшувати рівень глюкози у крові. Пентамідин може спричинювати розвиток гіпоглікемії, що іноді супроводжується гіперглікемією.

Крім того, під впливом лікарських засобів, таких як клонідин, гуанетидин, резерпін, і бета-блокаторів ознаки адренергічного зворотного регулювання можуть бути знижені або навіть відсутні.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Інсулін глюлізин є рекомбінантним аналогом інсуліну людини, що за своєю силою дії подібний до інсуліну людини. Інсулін глюлізин діє швидше та протягом меншого, ніж звичайний інсулін людини, часу.

Основна дія інсулінів та їх аналогів, включаючи інсулін глюлізин, спрямована на регулювання метаболізму глюкози. Інсуліни знижують рівень вмісту глюкози у крові шляхом стимуляції периферійної утилізації глюкози, особливо у скелетних м'язах і жировій тканині, та пригнічення синтезу глюкози у печінці. Інсулін запобігає ліполізу в адипоцитах, протеолізу та посилює синтез протеїну.

Дослідження на здорових добровольцях і хворих на цукровий діабет продемонстрували, що при підшкірному введенні інсулін глюлізин діє швидше та протягом меншого періоду, ніж звичайний інсулін людини. Якщо інсулін глюлізин застосовується у вигляді ін'єкції підшкірно, зниження рівня глюкози у крові починається протягом 10-20 хвилин. При застосуванні підшкірно інсуліну глюлізину та звичайного інсуліну людини у дозі 0,15 Од/кг у різний час відносно 15-хвилинного стандартного прийому їжі було встановлено, що при введенні інсуліну глюлізину за 2 хвилини до їди спостерігається пообідній глікемічний контроль, подібний до звичайного інсуліну людини, що застосовувався за 30 хвилин до їди. При порівнянні застосування інсуліну глюлізину та звичайного інсуліну людини за

2 хвилини до їди інсулін глюлізин забезпечував кращий пообідній контроль, ніж звичайний інсулін людини. Застосування інсуліну глюлізину через 15 хвилин після початку прийому їжі забезпечує глікемічний контроль, подібний до звичайного інсуліну людини, введеному за

2 хвилини до початку прийому їжі.

Ожиріння

Інсулін глюлізин зберігає свої швидкодіючі властивості у пацієнтів з ожирінням. Час до досягнення 20 % від загальної AUC та AUC (0-2 години), що є показниками ранньої дії інсулінів відносно зниження рівня глюкози дорівнював відповідно 114 хвилинам і 427 мг/кг стосовно інсуліну глюлізину та 121 хвилині та 354 мг/кг для інсуліну ліспро, 150 хвилинам і 197 мг/кг для звичайного інсуліну людини.

Раса та стать

У контрольованих клінічних дослідженнях у дорослих людей інсулін глюлізин не продемонстрував різниці у безпеці та ефективності в підгрупах, що відрізнялися за расою та статтю.

Фармакокінетика.

Більш швидка абсорбція інсуліну глюлізину забезпечується заміною амінокислоти аспарагіну у позиції В3 інсуліну людини лізином і лізином у позиції В29 глютаміновою кислотою.

Абсорбція та біодоступність

Фармакокінетичні профілі у здорових добровольців і хворих на цукровий діабет (I-го або II-го типу) продемонстрували, що рівень абсорбції інсуліну глюлізину був у два рази швидший з максимальною концентрацією, приблизно у два рази вищою у порівнянні зі звичайним інсуліном людини.

У хворих на цукровий діабет I-го типу після підшкірної ін'єкції у дозі 0,15 Од/кг показники T_{\max} для інсуліну глюлізину дорівнювали 55 хвилинам і C_{\max} був $82 \pm 1,3 \mu\text{Од/мл}$ порівняно з T_{\max} , що дорівнював 82 хвилинам і C_{\max} $46 \pm 1,3 \mu\text{Од/мл}$ для звичайного інсуліну людини. Середній час

наявності в організмі інсуліну глюлізину був коротшим (98 хвилин), ніж звичайного інсуліну людини (161 хвилина).

У хворих на цукровий діабет II-го типу після підшкірного застосування інсуліну глюлізину у дозі 0,2 Од/кг, $C_{\text{макс}}$ становить 91 $\mu\text{Од/мл}$ з інтервалом вірогідності від 78 до 104 $\mu\text{Од/мл}$.

При підшкірній ін'єкції інсуліну глюлізину у черевну стінку, стегно або дельтовидний м'яз абсорбція препарату є більш швидкою при застосуванні в зону стінки живота, ніж у стегно. Абсорбція у місці ін'єкції в зоні дельтовидного м'яза була середньою між вищезазначеними показниками. Абсолютна біодоступність (70 %) інсуліну глюлізину була подібною у вищезазначених місцях ін'єкцій та мала низьку внутрішньоособову варіативність (11 % CV).

Розподіл і виведення

Розподіл і виведення інсуліну глюлізину і звичайного людського інсуліну після внутрішньовенного введення є подібним, при цьому об'єми розподілу становлять 13 л і 22 л, а періоди напіввиведення – 13 і 18 хв відповідно.

Після підшкірного застосування інсулін глюлізин виводиться швидше, ніж звичайний інсулін людини з середньою тривалістю періодів напіввиведення 42 хвилини для інсуліну глюлізину порівняно з 86 хвилинами для звичайного інсуліну. При аналізі перехресного дослідження інсуліну глюлізину при участі здорових людей або хворих на цукровий діабет

I-го або II-го типу, середня тривалість періоду напіввиведення була від 37 до 75 хвилин (інтервал вірогідності).

Інсулін глюлізин погано зв'язується з білками плазми крові так само, як і людський інсулін.

Особливості вживання препарату специфічними групами пацієнтів

З порушеннями функції нирок

При порушенні функції нирок потреба в інсуліні може знижуватись, однак здатність інсуліну глюлізину швидко діяти зберігається.

З порушеннями функції печінки

Фармакокінетичні властивості інсуліну глюлізину не досліджувались у пацієнтів з порушенням функції печінки.

Особливі літнього віку

Стосовно пацієнтів літнього віку, хворих на цукровий діабет, існує дуже обмежена база даних щодо фармакокінетики препарату.

Діти та підлітки

Фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості інсуліну глюлізину у дітей (7-11 років) і підлітків (12-16 років), хворих на цукровий діабет I-го типу, такі: інсулін глюлізин швидко засвоюється у хворих обох вікових груп і має такі ж показники $T_{\text{макс}}$ та $C_{\text{макс}}$, як і у дорослих. Застосування інсуліну глюлізину безпосередньо перед їдою дітям та підліткам забезпечує кращий постпрандіальний глікемічний контроль у порівнянні зі звичайним інсуліном людини подібно до змін, що відбуваються і у дорослих хворих. Відхилення рівня глюкози (AUC) становить 641 мг/год/дл для інсуліну глюлізину та 801 мг/год/дл для звичайного інсуліну людини.

Доклінічні дані щодо безпеки застосування

Доклінічні дані не вказують на наявність токсичності (крім тієї, що пов'язана з гіпоглікемією), яка б відрізнялася від показників звичайного інсуліну людини або була клінічно значущою для людей.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний водний розчин.

Несумісність.

Взаємодія з іншими інсулінами.

Епайдру не слід змішувати з іншими препаратами, відмінними за складом від НПХ (Нейтрального

