

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПРОТАФАН® НМ
(PROTAPHANE® НМ)

Склад:

діюча речовина: інсулін людський (рДНК);

1мл суспензії для ін'єкцій містить 100 МО (3,5 мг) інсуліну людського біосинтетичного (кристали ізофан-інсуліну), 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 розведена, протаміну сульфат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: суспензія білого кольору, в якій при відстоюванні утворюється білий осад і безбарвна або майже безбарвна рідина над осадом; осад легко ресуспендується при легкому струшуванні.

Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Інсулін та аналоги середньої тривалості дії.
Код АТХ А10А С01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Цукрознижувальний ефект інсуліну полягає в 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 пролонгованої дії.

У середньому профіль 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 профіль дії препарату інсуліну обумовлений виключно характеристиками його абсорбції. Цей процес залежить від ряду факторів (наприклад від дози інсуліну, способу і місця ін'єкції, товщини підшкірної клітковини, типу діабету), що зумовлює значну варіабельність ефекту препарату інсуліну як у одного, так і в різних хворих.

Абсорбція. Пік концентрації в 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 інсуліндеградуючими ферментами і, можливо, протеїндисульфідізомеразою. Виявлено ряд ділянок, на яких відбуваються розриви (гідроліз) молекули людського інсуліну. Жоден з 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 5-10 годин.

Доклінічні данні з безпеки

Доклінічними дослідженнями (токсичність повторного введення препарату, генотоксичність, канцерогенність, токсичний вплив на репродуктивну здатність) також не було виявлено будь-якої небезпеки введення препарату Протафан® НМ людині.

Клінічні характеристики.

Показання. Лікування цукрового діабету.

Противоказання. Гіпоглікемія. Підвищена чутливість до людського інсуліну або до 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 ангіотензинперетворюючого 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, 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 у повітрі, що видихається.

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

Гіпоглікемія може виникнути, якщо доза інсуліну занадто висока відносно до потреби в інсуліні. У разі гіпоглікемії або якщо гіпоглікемія підозрюється, препарат не вводиться.

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. 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, надниркових залоз, гіпофіза, щитовидної залози можуть спричинити потребу у зміні доз інсуліну. Коли пацієнта переводять на інший тип інсуліну, симптоми гіпоглікемії можуть змінитися або стати 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 Протафан® 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, такі протягом перших кількох тижнів або місяців його застосування.

При застосуванні будь-якої інсулінотерапії можливі реакції в 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. Рідко реакції в місці ін'єкції можуть потребувати припинення лікування препаратом Протафан® НМ.

До зміни часової зони пацієнт повинен одержати у лікаря пораду у зв'язку з можливістю прийому інсуліну та їжі у різний час.

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

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 пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря щодо розвитку симптомів застійної серцевої недостатності, збільшення маси тіла та виникнення набряків. У

разі будь-якого погіршення функції серця лікування тiazолідиндіонами слід припинити.

Особливі популяції

Пацієнти літнього віку (>65 років).

Препарат Протафан® НМ можна застосовувати пацієнтам літнього віку.

У пацієнтів літнього віку слід посилити моніторинг 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.

Діти

Препарат можна застосовувати дітям та підліткам.

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 рівня глюкози в крові та 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 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 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 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 вирішити питання про доцільність керування автомобілем взагалі.

Спосіб застосування та дози.

Протафан® НМ є препаратом інсуліну пролонгованої дії, тому його можна застосовувати окремо або у комбінації з інсуліном короткої 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.

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 дози 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

Протафан® НМ призначений тільки для підшкірних ін'єкцій. Суспензію інсуліну ніколи не вводять внутрішньовенно.

Протафан® НМ звичайно вводять під шкіру стегна. Можна також вводити 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.

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

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

Протафан® НМ у флаконах застосовують зі спеціальними інсуліновими шприцами, які мають відповідне градування. Протафан® НМ постачається з інструкцією в упаковці із докладною інформацією для застосування.

Інструкції щодо застосування препарату Протафан® НМ для хворого

Не застосовувати препарат Протафан® НМ:

в інфузійних насосах;

якщо у Вас алергія (гіперчутливість) до людського інсуліну або будь-якого іншого інгредієнта препарату;

якщо Ви підозрюєте, що у Вас розвивається гіпоглікемія (низький рівень цукру у 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 суспензія інсуліну не стає рівномірно білою та каламутною після перемішування.

Перед застосуванням препарату Протафан® НМ:

перевірте етикетку, щоб переконатися в тому, що тип інсуліну відповідає призначеному;

видаліть запобіжну пластмасову кришечку.

Як застосовувати цей препарат інсуліну

Протафан® НМ вводять шляхом ін'єкції під шкіру (підшкірно). Ніколи не вводять інсулін безпосередньо у вену або м'яз. Завжди змінюють 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 сідниці, передні частини стегон або плечей.

Як вводити Протафан® НМ, якщо його вводять окремо або при змішуванні з інсуліном короткої дії

Переконайтеся, що Ви використовуєте інсуліновий шприц, який має відповідне градування.

Наберіть у шприц об'єм повітря, який дорівнює дозі інсуліну, що вам необхідна та введіть його у флакон.

Дотримуйтесь інструкцій, що були надані лікарем або медсестрою, стосовно техніки введення препарату.

Безпосередньо перед використанням покатайте між долонями флакон з препаратом Протафан® НМ, доки рідина не стане білою та рівномірно каламутною. Перемішування відбувається краще, коли інсулін нагрівається до кімнатної температури.

Зробіть підшкірну ін'єкцію інсуліну. Використовуйте техніку ін'єкції, яку порекомендував лікар або медсестра.

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

Передозування.

Хоча для інсуліну специфічне поняття передозування не сформульоване, однак після його введення може розвинути 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 діабет рекомендують постійно мати при собі декілька продуктів, що містять вуглеводи.

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 у разі, 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 можливі 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.

Різде 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 $< 1/10$), 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).

Порушення імунної системи

Кропив'янка, свербіж – іноді.

Анафілактичні реакції* – дуже рідко.

Порушення метаболізму та харчування

Гіпоглікемія* – дуже часто.

Порушення нервової системи

Периферичні нейропатії (болісні нейропатії) – іноді.

Порушення зору

Порушення рефракції – іноді.

Діабетична ретинопатія – дуже рідко.

Реакції шкіри та підшкірної клітковини

Ліподистрофія* – іноді.

Генералізовані порушення та реакції в місцях ін'єкцій

Реакції в місці ін'єкції – іноді.

Набряк – іноді.

*Див. інформацію, що наводиться нижче.

Опис окремих побічних реакцій

Анафілактичні реакції

Симптоми генералізованої гіперчутливості (включаючи генералізовані шкірні висипання, свербіж, пітливість, порушення травлення, ангіоневротичний набряк, утруднене дихання, прискорене серцебиття, падіння артеріального тиску та запаморочення/втрату свідомості) спостерігаються 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 смерті. Симптоми гіпоглікемії зазвичай виникають раптово. Вони можуть включати холодний піт, блідість і похолодіння шкіри, знервованість або тремор, тривожність, незвичайна стомлюваність 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. 2,5 року (30 місяців).

Умови зберігання. *Невикористані* флакони Протафану® НМ слід зберігати у холодильнику при температурі 2 - 8°C (не надто близько до морозильної камери). Не заморожувати.

Зберігати в оригінальній упаковці, у захищеному від світла та недоступному для дітей місці. Не піддавати дії тепла і прямих сонячних променів.

Кожен флакон має захисний, кодований за кольором пластмасовий ковпачок. Якщо захисний пластмасовий ковпачок нещільно прилягає до флакона або відсутній, флакон слід повернути до аптеки.

Флакони Протафану® НМ, *якими користуються*, не слід зберігати у холодильнику. Їх можна зберігати при 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.

Несумісність. Суспензії інсуліну не можна змішувати з інфузійними розчинами.

Упаковка. По 10 мл у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. А/Т Ново Нордіск (Данія).

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ново Алле, ДК-2880, Багсваерд, Данія.