

ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
Протафан® НМ Пенфилл®
(Protaphane® НМ Penfill®)

Регистрационный номер

Торговое название: Протафан® НМ Пенфилл®

МНН: Инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный)

Лекарственная форма: суспензия для подкожного введения

Состав

В 1 мл препарата содержится:

активное вещество: инсулин-изофан (человеческий генно-инженерный) 100 МЕ (3,5 мг); 1 МЕ соответствует 0,035 мг безводного человеческого инсулина.

вспомогательные вещества: цинка хлорид, глицерин (глицерол), метакрезол, фенол, натрия гидрофосфата дигидрат, протамина сульфат, натрия гидроксид и/или кислота хлористоводородная (для корректировки pH), вода для инъекций.

Описание

Суспензия белого цвета, которая при стоянии расслаивается, образуя белый осадок и бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость. При перемешивании осадок должен ресуспендироваться.

Фармакотерапевтическая группа

Гипогликемическое средство, инсулин средней продолжительности действия.

Код АТХ – A10AC01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Протафан® НМ - инсулин человека средней продолжительности действия, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*. Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т. ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтетаза и др.). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением усвоения тканями, стимуляцией



липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью и др.

Продолжительность действия препаратов инсулина в основном обусловлена скоростью всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например, от дозы, способа, места введения и типа диабета). Поэтому профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям, как у различных людей, так и у одного и того же человека. Действие его начинается в течение 1½ часов после введения, а максимальный эффект проявляется в течение 4-12 часов, при этом общая продолжительность действия составляет около 24 часов.

Фармакокинетика

Всасывание

Полнота всасывания и начало эффекта инсулина зависит от способа введения (подкожно, внутримышечно), места введения (живот, бедро, ягодицы), дозы (объема вводимого инсулина), концентрации инсулина в препарате и др. Максимальная концентрация ($C_{\max}$) инсулина в плазме достигается в течение 2-18 часов после подкожного введения.

Распределение

Выраженного связывания с белками плазмы не отмечается, иногда выявляются только циркулирующие антитела к инсулину.

Метаболизм

Человеческий инсулин расщепляется под действием инсулиновой протезы или инсулин-расщепляющих ферментов, а также, возможно, под действием протеин-дисульфид-изомеразы. Предполагается, что в молекуле человеческого инсулина имеется несколько участков расщепления (гидролиза); однако ни один из метаболитов, образовавшихся вследствие расщепления, не является активным.

Выведение

Период полувыведения ($T_{1/2}$) определяется по скорости всасывания из подкожных тканей. Таким образом, $T_{1/2}$ скорее является мерой всасывания, а не собственно мерой выведения инсулина из плазмы ($T_{1/2}$ инсулина из кровотока равен всего нескольким минутам). Исследования показали, что $T_{1/2}$ составляет около 5-10 часов.

Доклинические данные по безопасности

В ходе доклинических исследований, включавших исследования токсичности при повторном введении дозы, исследования генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсического воздействия на репродуктивную сферу, специфического риска для человека выявлено не было.

Показания к применению

Сахарный диабет.

Противопоказания

Гипогликемия.

Гиперчувствительность к человеческому инсулину или к какому-либо компоненту, входящему в состав данного препарата.



Беременность и лактация

Ограничений по применению инсулина во время беременности не существует, поскольку инсулин не проникает через плацентарный барьер. Более того, если не проводить лечения сахарного диабета во время беременности, то создается опасность для плода. Поэтому терапию диабета необходимо продолжать и во время беременности.

Как гипогликемия, так и гипергликемия, которые могут развиваться в случаях недостаточно точно подобранной терапии, повышают риск возникновения пороков развития плода и внутриутробной гибели плода. Беременные женщины с диабетом в течение всей беременности должны находиться под наблюдением, у них необходимо осуществлять усиленный контроль уровня глюкозы в крови; такие же рекомендации относятся и к женщинам, которые планируют беременность.

Потребность в инсулине обычно снижается в первом триместре беременности и постепенно увеличивается во втором и третьем триместрах.

После родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который отмечался до беременности.

Также не существует ограничений для использования препарата Протафан НМ в период лактации. Проведение инсулинотерапии кормящим матерям не представляет опасности для ребенка. Однако матери может потребоваться коррекция режима дозирования препарата Протафан НМ и/или диеты.

Способ применения и дозы

Препарат предназначен для подкожного введения.

Доза препарата подбирается индивидуально, с учетом потребностей пациента. Обычно потребность в инсулине составляет от 0,3 до 1 МЕ/кг/сутки. Суточная потребность в инсулине может быть выше у пациентов с инсулинорезистентностью (например, в период полового созревания, а также у пациентов с ожирением), и ниже — у пациентов с остаточной эндогенной продукцией инсулина.

Кроме того, врач определяет, сколько инъекций в день должен получать пациент — одну или несколько. Протафан НМ может вводиться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с инсулином быстрого или короткого действия. При необходимости проведения интенсивной инсулинотерапии данная суспензия может использоваться в качестве базального инсулина (инъекция проводится вечером и/или утром), в комбинации с инсулином быстрого или короткого действия, инъекции которого должны быть приурочены к приемам пищи.

Если у пациентов с сахарным диабетом достигается оптимальный контроль гликемии, то осложнения диабета у них, как правило, проявляются позднее. В связи с этим, следует стремиться к оптимизации метаболического контроля, в частности, проводя тщательный мониторинг уровня глюкозы в крови.

Протафан НМ обычно вводят подкожно, в область бедра. Если это удобно, то инъекции можно делать также в переднюю брюшную стенку, в ягодичную область или в область дельтовидной мышцы плеча. При введении препарата в область бедра

отмечается более медленное всасывание, чем при введении в область передней брюшной стенки. Если инъекция производится в оттянутую кожную складку, то тогда сводится к минимуму риск случайного внутримышечного введения препарата.

Необходимо менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы предотвратить развитие липодистрофий.

Суспензии инсулинов, ни при каких обстоятельствах, нельзя вводить внутривенно.

Коррекция дозы

При поражении почек или печени потребность в инсулине снижается.

Побочное действие

Побочные реакции, отмечавшиеся у пациентов на фоне терапии препаратом Протафан НМ, преимущественно были дозо-зависимыми и были обусловлены фармакологическим действием инсулина. Как и при применении других препаратов инсулина, наиболее частым побочным эффектом является *гипогликемия*. Она развивается в случаях, когда доза инсулина значительно превышает потребность в нем. В ходе клинических испытаний, а также в ходе применения препарата после его выпуска на потребительский рынок было установлено, что частота гипогликемии различна у разных популяций пациентов и при использовании различных режимов дозирования, поэтому указать точные значения частоты не представляется возможным.

При тяжелой гипогликемии могут отмечаться потеря сознания и/или судороги, может произойти временное или постоянное нарушение функции головного мозга и даже смерть. Клинические испытания показали, что частота гипогликемии в целом не различалась у пациентов, получавших человеческий инсулин, и у пациентов, получавших инсулин аспарт.

Ниже приводятся значения частоты побочных реакций, выявленных в ходе клинических испытаний, которые, по общему мнению, были расценены как связанные с применением препарата Протафан НМ. Частота определялась следующим образом: нечасто ($>1/1000$, $<1/100$); очень редко ($<1/10000$), изолированные спонтанные случаи.

Нарушения со стороны иммунной системы

Нечасто – крапивница, сыпь.

Очень редко – анафилактические реакции.

Симптомы генерализованной гиперчувствительности могут включать генерализованную кожную сыпь, зуд, потливость, нарушения со стороны органов желудочно-кишечного тракта, ангионевротический отек, одышку, сердцебиение, снижение артериального давления, обморок / потерю сознания.

Реакции генерализованной гиперчувствительности могут создавать угрозу для жизни.



Нарушения со стороны нервной системы

Очень редко – периферическая нейропатия.

Если улучшение контроля уровня глюкозы в крови было достигнуто очень быстро, может развиваться состояние, называемое «острая болезненная нейропатия», которое обычно обратимо.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень редко – нарушения рефракции.

Аномалии рефракции обычно отмечаются на начальном этапе инсулинотерапии. Как правило, эти симптомы носят обратимый характер.

Нечасто – диабетическая ретинопатия.

Если в течение длительного времени обеспечивается адекватный контроль гликемии, то риск прогрессирования диабетической ретинопатии снижается. Однако интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля гликемии может приводить к временному усилению выраженности диабетической ретинопатии.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто – липодистрофия.

Липодистрофия может развиваться в месте проведения инъекций в том случае, когда не осуществляют постоянную смену места инъекции в пределах одной области тела.

Нарушения со стороны организма в целом, а также реакции в месте введения препарата

Нечасто – реакции в месте проведения инъекции.

На фоне терапии инсулином могут возникать реакции в месте проведения инъекции (покраснение кожи, припухлость, зуд, болезненность, образование гематомы в месте проведения инъекции). Однако в большинстве случаев эти реакции носят преходящий характер и в процессе продолжения терапии исчезают.

Нечасто – отечность.

Отечность обычно отмечается на начальном этапе инсулинотерапии. Как правило, этот симптом носит преходящий характер.

Передозировка

Специфической дозы, при введении которой можно было бы говорить о передозировке инсулина, не установлено, однако в случаях, когда пациентам вводятся слишком высокие дозы, превосходящие их потребности, возможно развитие состояния *гипогликемии* различной степени тяжести:

- Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь сахар или богатые углеводами продукты питания. Поэтому, больным сахарным диабетом



рекомендуется постоянно носить с собой сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок.

- В тяжелых случаях, при потере пациентом сознания, внутривенно вводят 40 % раствор декстрозы (глюкозы); внутримышечно, подкожно – глюкагон (0,5–1 мг). После восстановления сознания пациенту рекомендуют принять пищу, богатую углеводами, для предотвращения повторного развития гипогликемии.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине.

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, препараты, содержащие этанол. Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клопидин, блокаторы кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Под влиянием резерпина и салицилатов возможно как ослабление, так и усиление действия препарата.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии и затруднять устранение гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как уменьшать, так и увеличивать потребность в инсулине.

Алкоголь может усиливать и удлинять гипогликемическое действие инсулина.

Несовместимость

В целом инсулин может использоваться только с теми соединениями, с которыми он, как известно, совместим.

Суспензии инсулина нельзя добавлять к растворам для инфузий.

Особые указания

При неправильно подобранной дозе или при отмене терапии может развиваться *гипергликемия*, особенно у пациентов с диабетом 1 типа. Первые симптомы гипергликемии обычно проявляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К таким симптомам относятся тошнота, рвота, выраженная сонливость, покрасневшая, сухая кожа, сухость во рту, увеличенное выделение мочи, жажда, потеря аппетита, а также запах ацетона изо рта.

Если не проводить лечение гипергликемии при сахарном диабете 1 типа может приводить к развитию опасного для жизни диабетического кетоацидоза. В случаях значительного улучшения гликемического контроля, например, за счет интенсифицированной инсулинотерапии, могут также изменяться привычные

симптомы-предвестники гипогликемии, о чем пациенты должны быть предупреждены.

При сопутствующих заболеваниях, особенно при инфекциях и лихорадочных состояниях, потребность пациентов в инсулине обычно возрастает.

Если пациента переводят с одного вида инсулина на другой, то ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться или становиться менее выраженными, чем те, которые отмечались при введении предшествующего инсулина.

Перевод пациентов на другой тип инсулина или на инсулин другой компании-изготовителя должен осуществляться только под медицинским контролем. При изменении биологической активности, смене компании-изготовителя, типа, вида (животный, человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода изготовления может потребоваться изменение режима дозирования.

Если необходима корректировка дозы, это можно сделать уже при введении первой дозы или в первые недели или месяцы терапии.

Пропуск приема пищи или незапланированная тяжелая физическая нагрузка могут вызывать гипогликемию.

Если пациенту предстоит путешествие с пересечением часовых поясов, то ему следует проконсультироваться с врачом, поскольку ему придется изменить время введения инсулина и приема пищи.

Протафан НМ нельзя применять в инсулиновых насосах для продолжительного подкожного введения инсулина.

В состав препарата Протафан НМ входит метакрезол, который может вызывать аллергические реакции.

Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами

Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться во время гипогликемии и гипергликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении автомобилем или работе с машинами и механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии и гипергликемии при вождении автомобиля и работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников развивающейся гипогликемии или страдающих частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления автомобилем.

Форма выпуска

Суспензия для подкожного введения 100 МЕ/мл.

По 3 мл препарата в картриджи из стекла 1 гидролитического класса, укупоренные каучуковыми дисками с одной стороны и каучуковыми поршнями с другой.

По 5 картриджей в блистерной упаковке с инструкцией по применению в картонную пачку.



Срок годности

30 месяцев. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

хранить в холодильнике при температуре от 2°C до 8°C (не слишком близко к морозильной камере). Не замораживать. Хранить картридж в картонной пачке для защиты от света.

Для вскрытых картриджей: хранить при температуре не выше 30°C в течение 6 недель. Не рекомендуется хранить в холодильнике.

Препарат следует защищать от воздействия тепла и солнечного света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

Ново Нордиск А/С
Ново-Алле, DK-2880 Багсваерд, Дания

Представительство

«Ново Нордиск А/С»
119330, Москва,
Ломоносовский проспект, 38, офис 11
Тел.: (495) 956-11-32, Факс: (495) 956-50-13

И.о. директора ИДЭС



С.В. Буданов

Представитель фирмы, к.ф.н.



Т.Ю. Лутцева

Инструкции по использованию Протафан® НМ Пенфилл®, которые необходимо дать пациенту.

Картриджи Пенфилл® разработаны и предназначены для использования только в системах для введения инсулина компании Ново Нордиск и иглами НовоФайн®.

В 1 картридже содержится 3 мл, что эквивалентно 300 МЕ

Если одновременно используются препарат Протафан НМ Пенфилл и другой инсулин в картридже Пенфилл, необходимо использовать две отдельные инъекционные системы для введения инсулина, по одной для каждого типа инсулина.

Протафан НМ Пенфилл предназначен только для индивидуального использования.

Картриджи Пенфилл не предназначены для повторного заполнения.

Перед применением препарата Протафан® НМ Пенфилл® необходимо:

- ✓ Проверьте упаковку, чтобы убедиться, что выбран правильный тип инсулина.
- ✓ Всегда проверяйте картридж, включая резиновый поршень. Если выявлены какие-либо повреждения, или же обнаружен зазор между каучуковым поршнем и белой лентой с маркировкой, то такой картридж использовать нельзя. За дальнейшими указаниями обращайтесь к инструкции по использованию системы для введения инсулина.
- ✓ Дезинфицируйте резиновую мембрану ватным тампоном.

Препарат Протафан® НМ Пенфилл® нельзя использовать в следующих случаях:

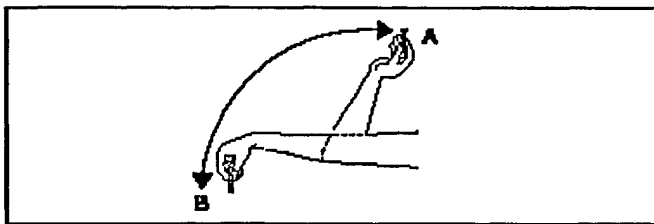
- ✓ Если картридж, или устройство для введения инсулина протекают, или если они имеют повреждения, или помяты, поскольку в этом случае существует опасность вытекания инсулина.
- ✓ Если инсулин хранился неправильно, или если он был заморожен.
- ✓ Если при перемешивании содержимого картриджа согласно инструкции по применению инсулин не становится однородно белым и мутным.

Техника инъекции

Инструкция для пациента о том, как вводить инсулин.

Перед установкой картриджа в систему для введения инсулина компании Ново Нордиск покачайте систему с находящимся в ней картриджем между положениями А и В 10 раз, как это показано на рисунке, чтобы стеклянный шарик внутри картриджа перемещался от одного конца картриджа к другому не менее 20 раз. Данные манипуляции следует повторять до тех пор, пока жидкость не станет равномерно белой и мутной. Сразу же сделать инъекцию.





Перед проведением каждой инъекции следует совершать не менее 10 подобных движений. Данные манипуляции следует повторять до тех пор, пока жидкость не станет равномерно белой и мутной. Сразу же сделать инъекцию.

Перед проведением манипуляций по перемешиванию необходимо удостовериться, что в картридже осталось не менее 12 единиц инсулина. Если же в картридже осталось менее 12 единиц, то следует использовать новый картридж.

Проинструктируйте пациента, как вводить инсулин

- ✓ Инсулин вводят под кожу. Для этого применяют метод, описанный в «Инструкции по применению систем для введения инсулина (шприц-ручек)».
- ✓ Игла должна оставаться под кожей не менее 6 секунд, что гарантирует введение дозы полностью.
- ✓ После каждой инъекции необходимо снимать иглу со шприц-ручки. В противном случае жидкость может вытекать из картриджа шприц-ручки, что приведет к изменению концентрации препарата.

Протафан[®], Пенфилл[®] и НовоФайн[®] - зарегистрированные торговые марки, принадлежащие компании Ново Нордиск А/С, Дания

И.о. директора ИДЗЭС



С.В. Буданов

Представитель фирмы, к.ф.н.



Т.Ю. Лутцева