

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

РинФаст Микс 30, 100 ЕД/мл, суспензия для подкожного введения

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ**2.1. Общее описание**

Инсулин аспарт - аналог человеческого инсулина короткого действия, получен с использованием клеток *Escherichia coli* по технологии рекомбинантной ДНК. Препарат содержит 30% растворимого инсулина аспарт и 70% кристаллов инсулина аспарт протамина.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: инсулин аспарт.

В 1 мл содержится 100 ЕД инсулина аспарт (эквивалентно 3,5 мг).

РинФаст Микс 30, 100 ЕД/мл, суспензия для подкожного введения, в картридже

Каждый картридж содержит 300 ЕД инсулина аспарт в 3 мл суспензии – 30 % растворимого инсулина аспарт и 70 % кристаллов инсулина аспарт протамина.

РинФаст Микс 30, 100 ЕД/мл, суспензия для подкожного введения в шприц-ручке

Каждая предварительно заполненная мультидозовая одноразовая шприц-ручка для многократных инъекций Ринастра II / Ринастра III / Geropharm Pen содержит 300 ЕД инсулина аспарт в 3 мл суспензии – 30 % растворимого инсулина аспарт и 70 % кристаллов инсулина аспарт протамина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Суспензия для подкожного введения.

Суспензия белого цвета, которая при стоянии расслаивается, образуя белый осадок и прозрачную бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость. Осадок легко ресуспендируется при осторожном встряхивании.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат РинФаст Микс 30 показан к применению у взрослых и детей с сахарным диабетом в возрасте 6 лет и старше.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза препарата РинФаст Микс 30 определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае, в соответствии с потребностями пациента. Для достижения оптимального уровня гликемии рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови и коррекцию дозы препарата.

Препарат РинФаст Микс 30 следует вводить непосредственно перед приемом пищи. Начинать прием пищи нужно в течение 10 минут после инъекции, чтобы избежать гипогликемии. При необходимости препарат РинФаст Микс 30 можно вводить сразу же после еды.

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа препарат РинФаст Микс 30 можно назначать как в виде монотерапии, так и в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами и/или агонистами рецепторов ГПП-1 (рГПП-1).

Начало терапии

Для пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которым впервые назначен инсулин, рекомендуемая начальная доза препарата РинФаст Микс 30 составляет 6 ЕД перед завтраком и 6 ЕД перед ужином. Также допускается введение 12 ЕД препарата РинФаст Микс 30 один раз в сутки вечером (перед ужином).

Перевод пациента с других препаратов инсулина

При переводе пациента с двухфазного человеческого инсулина на препарат РинФаст Микс 30 следует начинать с той же дозы и режима введения, затем корректировать дозу в соответствии с индивидуальными потребностями пациента. Как и всегда, при переводе пациента на новый тип инсулина необходим строгий медицинский контроль в период перевода пациента и в первые недели использования нового препарата.

Интенсификация терапии

Повысить эффективность терапии препарата РинФаст Микс 30 можно с помощью перехода с однократной суточной дозы на двукратную. Рекомендуется после достижения дозы 30 ЕД препарата переходить на применение препарата РинФаст Микс 30 два раза в сутки, разделив дозу на две равные части — утреннюю и вечернюю (перед завтраком и ужином). Переход на применение препарата РинФаст Микс 30 три раза в сутки возможен при помощи деления утренней дозы на две равные части и введения этих двух частей утром и в обед (трехкратная суточная доза).

Коррекция дозы

Для корректировки дозы препарата РинФаст Микс 30 используется наименьшее значение концентрации глюкозы в крови натощак, полученное в течение последних 3 дней.

Для оценки адекватности предыдущей дозы используют значение концентрации глюкозы в крови перед следующим приемом пищи.

Коррекцию дозы можно проводить 1 раз в неделю до достижения целевого значения HbA_{1c}. Не следует увеличивать дозу препарата, если в этот период наблюдалась гипогликемия.

Коррекция дозы может быть необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или наличии сопутствующего заболевания.

Для коррекции дозы препарата РинФаст Микс 30 ниже приведены рекомендации по ее титрованию (см. табл. ниже).

Концентрация глюкозы в крови перед приемом пищи		Корректировка дозы препарата РинФаст Микс 30
< 4,4 ммоль/л	< 80 мг/дл	-2 ЕД
4,4–6,1 ммоль/л	80–110 мг/дл	0 (не требуется)
6,2–7,8 ммоль/л	111–140 мг/дл	+2 ЕД
7,9–10 ммоль/л	141–180 мг/дл	+4 ЕД
>10 ммоль/л	>180 мг/дл	+6 ЕД

Применение препарата РинФаст Микс 30 в комбинации с агонистами рГПП-1 может приводить к снижению потребности в инсулине. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа с HbA_{1c} менее 8%, получающих препарат РинФаст Микс 30, при добавлении агониста рГПП-1 рекомендуется снижение дозы препарата РинФаст Микс 30 на 20% для уменьшения риска развития гипогликемии. У пациентов с HbA_{1c} выше 8% при применении препарата РинФаст Микс 30 в комбинации с агонистом рГПП-1 возможность снижения дозы препарата следует рассматривать индивидуально. Впоследствии дозу препарата также следует корректировать индивидуально.

У пациентов с сахарным диабетом 1 типа индивидуальная потребность в инсулине обычно составляет от 0,5 до 1,0 ЕД/кг/сутки. Препарат РинФаст Микс 30 может полностью или частично соответствовать этой потребности.

Особые группы пациентов

Как всегда, при применении препаратов инсулина, у пациентов особых клинических групп следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально.

Пациенты пожилого возраста (≥ 65 лет)

Препарат РинФаст Микс 30 может использоваться у пожилых пациентов, однако опыт его применения в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами у пациентов старше 75 лет ограничен.

Пациенты с нарушением функции почек и печени

У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью потребность в инсулине может быть снижена.

Дети

Препарат РинФаст Микс 30 может применяться для лечения детей и подростков старше 10 лет в тех случаях, когда предпочтительно использование предварительно смешанного инсулина. Существуют ограниченные клинические данные для детей в возрасте 6-9 лет (см. раздел 5.1).

Способ применения

Препарат РинФаст Микс 30 предназначен только для подкожного введения. Нельзя вводить препарат РинФаст Микс 30 внутривенно, т.к. это может привести к тяжелой гипогликемии. Следует также избегать внутримышечного введения препарата. Нельзя использовать препарат РинФаст Микс 30 для продолжительных подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых насосах.

Препарат РинФаст Микс 30 следует вводить подкожно в область бедра или передней брюшной стенки. При желании препарат можно вводить в область плеча или ягодицы.

Следует постоянно менять места инъекций в пределах анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи (см. раздел 4.4.).

Как и при применении любых других препаратов инсулина, продолжительность действия препарата РинФаст Микс 30 зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры тела и уровня физической активности пациента.

По сравнению с двухфазным человеческим инсулином, препарат РинФаст Микс 30 начинает действовать более быстро, поэтому его следует вводить непосредственно перед приемом пищи. При необходимости можно вводить препарат РинФаст Микс 30 вскоре после приема пищи.

Перед введением следует проверить, чтобы в картридже осталось как минимум 12 единиц инсулина для обеспечения равномерного перемешивания. Если осталось менее 12 единиц - необходимо использовать новый картридж или шприц-ручку с предустановленным картриджем.

Первое использование нового картриджа с препаратом РинФаст Микс 30

- Для облегчения перемешивания следует дать препарату достичь комнатной температуры.
- Следует прокатать картридж между ладонями 10 раз - важно, чтобы при этом картридж находился горизонтальном положении.
- Затем необходимо поднять и опустить картридж 10 раз вверх - вниз, чтобы стеклянный шарик внутри картриджа перемещался от одного конца картриджа к другому.
- Эти манипуляции повторяются до тех пор, пока жидкость не станет равномерно белой и мутной. Нельзя использовать картридж, если после перемешивания инсулин не становится однородно белым и мутным. Необходимо сразу же сделать инъекцию.

Действия перед каждой следующей инъекцией

- Необходимо поднять и опустить устройство для введения инсулина с находящимся в нём картриджем не менее 10 раз вверх-вниз, пока жидкость не станет равномерно белой и мутной. Нельзя использовать картридж, если после перемешивания инсулин не становится однородно белым и мутным.
- Необходимо сразу же сделать инъекцию.

Картриджи могут использоваться со шприц-ручками для многократного использования. Вводить инсулин при помощи многократовой шприц-ручки допустимо только подкожно.

Картриджи с препаратом РинФаст Микс 30 следует использовать со следующими шприц-ручками:

- Пен-инъектор для введения инсулина ХумаПен Саввио («Эли Лилли энд Компани/ Eli Lilly and Company», США);
- Пен-инъектор для введения инсулина индивидуальный РинсаПен I с принадлежностями («Ипсомед АГ/ Ypsomed AG», Швейцария);
- Пен-инъектор для введения инсулина индивидуальный РинсаПен II с принадлежностями («Ипсомед АГ/ Ypsomed AG», Швейцария).

Эти картриджи не должны использоваться с другими многоразовыми шприц-ручками, точность дозирования подтверждена только при использовании с перечисленными выше шприц-ручками. Перед использованием выбранной шприц-ручки необходимо ознакомиться с Руководством производителя по использованию многоразовой шприц-ручки, которое прилагается к каждой шприц-ручке.

Не все перечисленные шприц-ручки могут быть доступны на территории Вашей страны.

РинФаст Микс 30, суспензия для подкожного введения, 100 ЕД/мл, в предварительно заполненной шприц-ручке Ринастра II / Ринастра III / Geropharm Pen

Перед использованием предварительно заполненной шприц-ручки Ринастра II / Ринастра III / Geropharm Pen необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией по использованию шприц-ручки, вложенной в упаковку. Вводить инсулин при помощи одноразовой шприц-ручки допустимо только подкожно.

Дополнительно инструкцию по применению и обращению см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

— Гиперчувствительность к инсулину аспарт или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Не рекомендуется применять у детей до 6 лет, т.к. клинические исследования инсулина аспарт двухфазного 30 у них не проводились.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Длительные поездки

Перед длительной поездкой, связанной со сменой часовых поясов, пациент должен проконсультироваться со своим лечащим врачом, поскольку смена часового пояса означает, что пациент должен принимать пищу и вводить инсулин в другое время.

Гипергликемия

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа, может привести к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно в течение нескольких часов или дней. Симптомами гипергликемии являются чувство жажды, учащенное мочеиспускание, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, а также запах ацетона в выдыхаемом воздухе. Без соответствующего лечения гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа может приводить к

диабетическому кетоацидозу — состоянию, которое является потенциально летальным.

Гипогликемия

Пропуск приема пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка могут привести к гипогликемии. Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина. В случае развития гипогликемии или подозрения на гипогликемию нельзя делать инъекцию инсулина аспарт двухфазного 30. После стабилизации концентрации глюкозы в крови пациента следует рассмотреть возможность коррекции дозы препарата.

Сравнение инсулина аспарт двухфазного 30 с двухфазным человеческим инсулином

По сравнению с двухфазным человеческим инсулином, инсулин аспарт двухфазный 30 оказывает более выраженное гипогликемическое действие в течение 6 ч после введения. В связи с этим в отдельных случаях может потребоваться коррекция дозы инсулина и/или характера питания.

Интенсифицированная инсулиноterapia

После компенсации углеводного обмена, например, при интенсифицированной инсулинотерапии, у пациентов могут измениться типичные для них симптомы-предвестники гипогликемии, о чем пациенты должны быть проинформированы. Обычные симптомы-предвестники могут исчезать при длительном течении сахарного диабета.

Строгий контроль концентрации глюкозы

Более строгий контроль гликемии у пациентов может увеличивать риск развития гипогликемии, поэтому увеличение дозы инсулина аспарт двухфазного 30 необходимо осуществлять под тщательным врачебным наблюдением.

Связь применения препарата с приемом пищи

Поскольку инсулин аспарт двухфазный 30 следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, необходимо учитывать быстрое начало гипогликемического действия препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих лекарственные средства, замедляющие всасывание пищи.

Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно повышают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени, нарушении функции надпочечников, гипопиза или щитовидной железы.

Перевод пациента с других препаратов инсулина

При переводе пациента на другие типы инсулина ранние симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться или становиться менее выраженными по сравнению с наблюдавшимися при применении предыдущего типа инсулина.

Перевод пациента на другой тип инсулина или препарат инсулина другого производителя необходимо осуществлять под строгим медицинским контролем. При изменении концентрации, производителя, типа и вида (человеческий инсулин, аналог человеческого

инсулина) препаратов инсулина и/или способа производства может потребоваться изменение дозы. Пациентам, переходящим с других препаратов инсулина на лечение инсулином аспарт двухфазный 30, может потребоваться увеличение частоты инъекций или изменение дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. При необходимости коррекции дозы, она может быть произведена уже при первом введении препарата или в течение первых недель или месяцев лечения (см. раздел 4.2).

Реакции в месте введения

Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомой, отеком и зудом. Регулярная смена места инъекции в одной и той же анатомической области уменьшает риск развития этих реакций. Реакции обычно разрешаются в течение периода от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях реакции в месте введения требуют прекращения лечения инсулином аспарт двухфазный 30.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости постоянно менять места инъекций в пределах одной анатомической области, чтобы снизить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи. Существует потенциальный риск замедления абсорбции инсулина и ухудшения гликемического контроля, если инъекция инсулина проводится в область липодистрофии или амилоидоза. Были получены сообщения о развитии гипогликемии при внезапном изменении места инъекции с пораженной области на инъекцию в нормальную ткань. После изменения места инъекции рекомендуется контроль концентрации глюкозы крови, и при необходимости проведение коррекции дозы гипогликемических препаратов.

Совместное применение с препаратами группы тиазолидиндиона

Сообщалось о случаях развития хронической сердечной недостаточности при лечении пациентов тиазолидиндионами в комбинации с препаратами инсулина, особенно при наличии у таких пациентов факторов риска развития хронической сердечной недостаточности. Следует учитывать данный факт при назначении пациентам комбинированной терапии тиазолидиндионами и препаратами инсулина. При назначении такой комбинированной терапии необходимо проводить медицинские обследования пациентов на предмет выявления у них признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности, увеличения массы тела и наличия периферических отеков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности, лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Предотвращение ошибок при применении препаратов инсулина

Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного введения другого препарата инсулина вместо препарата инсулина аспарт двухфазного 30.

Антитела к инсулину

При применении инсулина возможно образование антител. В редких случаях при образовании антител может потребоваться коррекция дозы инсулина для предотвращения случаев гипергликемии или гипогликемии.

Контроль применения препарата

Для улучшения контроля применения биологического лекарственного препарата следует четко фиксировать название и номер серии примененного препарата.

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на одну дозу, то есть, фактически, препарат «не содержит натрий».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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

Гипогликемическое действие инсулина усиливают пероральные гипогликемические препараты, агонисты рГПП-1, ингибиторы моноаминоксидазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы карбоангидразы, неселективные бета-адреноблокаторы, бромокриптин, сульфонамиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.

Гипогликемическое действие инсулина ослабляют пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, соматотропин, даназол, клонидин, блокаторы кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

Октреотид/ланреотид могут как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.

Алкоголь может усиливать или уменьшать гипогликемический эффект инсулина.

Поскольку исследования совместимости не проводились, препарат не должен смешиваться с другими препаратами.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Клинический опыт применения инсулина аспарт при беременности весьма ограничен.

Исследования на животных не выявили различий между эмбриотоксичностью или тератогенностью инсулина аспарт и человеческого инсулина. В период возможного наступления и в течение всего срока беременности необходимо вести тщательное наблюдение за состоянием пациенток с сахарным диабетом и контролировать уровень глюкозы в плазме крови. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

Лактация

В период кормления грудью инсулин аспарт двухфазный 30 может применяться без ограничений. Введение инсулина кормящей матери не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата инсулин аспарт двухфазный 30.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

При гипогликемии способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться. Это может представлять опасность в тех ситуациях, когда эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с механизмами).

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников гипогликемии или с частыми эпизодами гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством или выполнения подобных работ.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих инсулин аспарт двухфазный 30, обусловлены в основном фармакологическим действием инсулина. Наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией при применении инсулина является гипогликемия. Частота возникновения гипогликемии на фоне применения инсулина аспарт двухфазного 30 изменяется в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии.

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушения рефракции, отеки и реакции в местах введения препарата (включающие боль, покраснение, крапивницу, воспаление, гематомы, припухлость и зуд в месте инъекции). Эти симптомы обычно носят временный характер. Быстрое улучшение контроля гликемии может приводить к состоянию острой болевой нейропатии, которая обычно является обратимой. Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением контроля углеводного обмена может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечень нежелательных реакций, представленный в таблице и основанный на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределен по группам согласно частоте развития в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития нежелательных реакций определена как: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто — крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже
	Очень редко — анафилактические реакции*
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто — гипогликемия*
Нарушения со стороны нервной системы	Редко — периферическая нейропатия (острая болевая нейропатия)
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто — нарушения рефракции
	Нечасто — диабетическая ретинопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто — липодистрофия*
	Неизвестно — амилоидоз кожи ¹
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто — отеки
	Нечасто — реакция в месте введения

* См. «Описание отдельных нежелательных реакций»

¹ Нежелательные реакции из пострегистрационных источников.

Описание отдельных нежелательных реакций

Анафилактические реакции

Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности (в т.ч. генерализованная кожная сыпь, зуд, повышенное потоотделение, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение артериального давления), которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Гипогликемия является наиболее частой нежелательной реакцией. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать холодный пот, бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушение зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение. Клинические исследования показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и контроля гликемии. В ходе клинических исследований не выявлено разницы в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии у пациентов, получающих терапию инсулином аспарт, и пациентов, использующих препараты человеческого инсулина.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоатрофия) и амилоидоз кожи могут возникать в месте инъекции и замедлять местное всасывание инсулина. Соблюдение правил смены места инъекции в пределах одной анатомической области поможет уменьшить или предотвратить данные реакции (см. раздел 4.4).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор).

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1,

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: (+375 17) 231 85 14

Факс: (+375 17) 252 53 58

Эл. почта: rceth@rceth.by

<http://www.rceth.by>

Республика Казахстан

010000, г. г. Астана, район Байконур, ул. А.Иманова, 13 (БЦ «Нурсаулет 2»)

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Единый call-center +7 (7172) 235 135

Эл. почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Кыргызская Республика

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве Здравоохранения Кыргызской республики

Тел. горячей линии: 0800 800 26 26

Эл. почта: dlomt@pharm.kg

<http://www.pharm.kg>

4.9. Передозировка

Симптомы

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина, не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы

инсулина по отношению к потребности пациента.

Лечение

Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты питания. Поэтому пациентам с сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты питания.

В случае тяжелой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, следует ввести от 0,5 мг до 1 мг глюкагона внутримышечно или подкожно (может вводить обученный человек), либо внутривенно раствор глюкозы (декстрозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо внутривенно ввести декстрозу в случае, если через 10-15 мин после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять богатую углеводами пищу для профилактики рецидива гипогликемии.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства для лечения сахарного диабета; инсулины и их аналоги; инсулины средней продолжительности действия или длительного действия и их аналоги в комбинации с инсулинами короткого действия для инъекционного введения.

Код АТХ: A10AD05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Инсулин аспарт двухфазный 30 представляет собой двухфазную суспензию, состоящую из смеси аналогов инсулина: растворимого инсулина аспарт (30% аналога инсулина короткого действия) и кристаллов инсулина аспарт протамина (70% аналога инсулина средней продолжительности действия).

Действующим веществом инсулина аспарт двухфазного 30 является инсулин аспарт, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Escherichia coli*.

Инсулин аспарт является эквивалентным растворимому человеческому инсулину на основании показателей молярности.

Снижение концентрации глюкозы в крови происходит за счет повышения ее внутриклеточного транспорта после связывания инсулина аспарт с инсулиновыми рецепторами мышечных и жировых тканей и одновременного торможения продукции глюкозы печенью.

После подкожного введения инсулина аспарт двухфазного 30 эффект развивается в течение 10-20 минут. Максимальный эффект наблюдается в пределах от 1 до 4 часов после инъекции. Продолжительность действия препарата достигает 24 часов.

В трехмесячном сравнительном клиническом исследовании с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, которые получали инсулин аспарт двухфазный 30 и двухфазный человеческий инсулин 30 два раза в сутки перед завтраком и ужином было показано, что инсулин аспарт двухфазный 30 сильнее снижает постпрандиальную концентрацию глюкозы крови (после завтрака и ужина).

Мета-анализ данных, полученных в ходе девяти клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа, показал, что инсулин аспарт двухфазный 30 при введении перед завтраком и ужином обеспечивает лучший контроль постпрандиальной концентрации глюкозы крови (среднее увеличение прандиальных концентраций глюкозы после завтрака, обеда и ужина), по сравнению с человеческим двухфазным инсулином 30. Хотя концентрация глюкозы натощак у пациентов, применяющих инсулин аспарт двухфазный 30, была выше, в целом инсулин аспарт двухфазный 30 оказывает такое же воздействие на концентрацию гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), как и двухфазный человеческий инсулин 30.

В клиническом исследовании с участием 341 пациента с сахарным диабетом 2 типа пациенты были рандомизированы в следующие группы лечения: только инсулином аспарт двухфазный 30; инсулином аспарт двухфазный 30 в комбинации с метформином; метформином в комбинации с производным сульфонилмочевины. Концентрация HbA_{1c} после 16 недель лечения не отличалась у пациентов, получавших инсулин аспарт двухфазный 30 в комбинации с метформином, и у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины. В данном исследовании у 57% пациентов базальная концентрация HbA_{1c} была выше 9%; у этих пациентов терапия инсулином аспарт двухфазный 30 в комбинации с метформином привела к более значительному снижению концентрации HbA_{1c} , чем у пациентов, получавших метформин в комбинации с производным сульфонилмочевины.

В другом исследовании пациенты с сахарным диабетом 2 типа, у которых отсутствовал удовлетворительный контроль гликемии и которые принимали пероральные гипогликемические препараты, были рандомизированы в нижеследующие группы: получавшие инсулин аспарт двухфазный 30 два раза в сутки (117 пациентов) и получавшие инсулин гларгин один раз в сутки (116 пациентов). По прошествии 28 недель применения препаратов среднее уменьшение концентрации HbA_{1c} в группе инсулина аспарт двухфазный 30 составило 2,8% (начальное среднее значение равнялось 9,7%). У 66% и 42% пациентов, применявших инсулин аспарт двухфазный 30 в конце исследования значения HbA_{1c} были ниже 7% и 6,5% соответственно. Среднее значение глюкозы плазмы натощак снизилось примерно на 7 ммоль/л (с 14,0 ммоль/л в начале исследования до 7,1 ммоль/л).

Результаты мета-анализа данных, полученных при проведении клинических исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 2 типа, продемонстрировали снижение общего числа эпизодов ночной гипогликемии и тяжелой гипогликемии при применении инсулина аспарт двухфазный 30 по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30. При этом общий риск возникновения дневной гипогликемии у пациентов, получавших инсулин аспарт двухфазный 30, был выше.

Дети и подростки

Было проведено 16-недельное клиническое исследование, в котором сравнивалась концентрация глюкозы в крови после еды на фоне введения инсулина аспарт двухфазного 30 (до еды), человеческого инсулина/двухфазного человеческого инсулина 30 (до еды) и изофан-инсулина (вводимого перед сном). В исследовании участвовали 167 пациентов в возрасте от 10 до 18 лет. Средние значения HbA_{1c} в обеих группах оставались близкими к начальным значениям на протяжении всего исследования. Также при применении инсулина аспарт двухфазного 30 или двухфазного человеческого инсулина 30 не наблюдалось различий в частоте возникновения гипогликемии.

Также было проведено двойное слепое перекрестное исследование в популяции пациентов

в возрасте от 6 до 12 лет (всего 54 пациента, по 12 недель на каждый вид лечения). Частота возникновения гипогликемии и повышение концентрации глюкозы после приема пищи в группе пациентов, применявших инсулин аспарт двухфазный 30, были достоверно ниже по сравнению со значениями в группе пациентов, применявших двухфазный человеческий инсулин 30. Значения HbA_{1c} в конце исследования в группе применения двухфазного человеческого инсулина 30 были значительно ниже, чем в группе пациентов, применявших инсулин аспарт двухфазный 30.

Пациенты пожилого возраста

Фармакодинамика инсулина аспарт двухфазного 30 у пациентов пожилого и старческого возраста не исследовалась. Однако в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном на 19 пациентах с сахарным диабетом 2 типа в возрасте 65-83 лет (средний возраст - 70 лет), сравнивали фармакодинамику и фармакокинетику инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина. Относительные различия значений показателей фармакодинамики (максимальной скорости инфузии глюкозы - GIR_{max} и площади под кривые скорости ее инфузии в течение 120 минут после введения препаратов инсулина – AUC_{GIR, 0-120 min}) между инсулином аспарт и человеческим инсулином у пациентов пожилого возраста были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых пациентов с сахарным диабетом.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

В инсулине аспарт замещение аминокислоты пролин в позиции В28 на аспарагиновую кислоту уменьшает тенденцию молекул к образованию гексамеров в растворимой фракции инсулина аспарт двухфазного 30, которая наблюдается в растворимом человеческом инсулине. В связи с этим инсулин аспарт (30%) абсорбируется из подкожной жировой клетчатки быстрее, чем растворимый инсулин, содержащийся в двухфазном человеческом инсулине. Остальные 70% приходятся на долю кристаллической формы протамин-инсулина аспарт, скорость всасывания которого такая же, как у человеческого инсулина-изофан.

Максимальная концентрация инсулина в сыворотке крови после введения инсулина аспарт двухфазного 30 на 50% выше, чем у двухфазного человеческого инсулина 30, а время ее достижения вдвое короче по сравнению с двухфазным человеческим инсулином 30.

Распределение

У здоровых добровольцев после подкожного введения инсулина аспарт двухфазного 30 из расчета 0,20 ЕД/кг массы тела C_{max} инсулина аспарт в сыворотке крови достигалась через 60 мин и составляла 140±32 пмоль/л. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа C_{max} достигалась через 95 мин после введения и оставалась выше исходной не менее 14 ч.

Элиминация

Длительность периода полувыведения (T_{1/2}) препарата, которая отражает скорость всасывания связанной с протамином фракции, составляла 8–9 ч. Уровень инсулина в сыворотке крови возвращался к исходному через 15–18 ч после подкожного введения препарата.

Лица пожилого возраста

Изучение фармакокинетики инсулина аспарт двухфазного 30 у пациентов пожилого и старческого возраста не проводилось. Однако относительные различия значений показателей фармакокинетики между инсулином аспарт и человеческим растворимым инсулином у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (65–83 лет, средний возраст — 70 лет) были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и более молодых пациентов с сахарным диабетом. У пожилых пациентов наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что приводило к замедлению T_{max} (82 мин, межквартильный размах — 60–120 мин), тогда как средняя C_{max} была схожа с наблюдаемой у более молодых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и немного меньше, чем у пациентов сахарным диабетом 1 типа.

Почечная и печеночная недостаточность

Изучение фармакокинетики инсулина аспарт двухфазного 30 у пациентов с нарушением функции почек и печени не проводилось. Тем не менее при увеличении дозы препарата у пациентов с различной степенью нарушения функции почек и печени не отмечено изменение в фармакокинетике растворимого инсулина аспарт.

Дети

Фармакокинетические свойства инсулина аспарт двухфазного 30 у детей и подростков не изучались. Однако фармакокинетические и фармакодинамические свойства растворимого инсулина аспарт изучались у детей (от 6 до 12 лет) и подростков (от 13 до 17 лет) с сахарным диабетом 1 типа. У пациентов обеих возрастных групп инсулин аспарт характеризовался быстрой абсорбцией и значениями T_{max} , схожими с таковыми у взрослых. Однако значения C_{max} в двух возрастных группах были различными, что указывает на важность индивидуального подбора доз инсулина аспарт.

5.3. Данные доклинической безопасности

В тестах *in vitro*, включавших в себя связывание с инсулином и рецепторами ИРФ-1 и влияние на рост клеток, было показано, что свойства инсулина аспарт аналогичны свойствам человеческого инсулина. Кроме того, было обнаружено, что инсулин аспарт связывается с инсулиновыми рецепторами аналогично человеческому инсулину. При изучении острой (один месяц) и хронической (12 месяцев) токсичности не было получено данных о наличии у инсулина аспарт клинически значимых токсических свойств.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицерол

Фенол

Метакрезол

Протамина сульфат

Цинка хлорид

Натрия хлорид

Натрия гидрофосфата дигидрат

Натрия гидроксида 10% раствор и/или хлороводородной кислоты 10 % раствор

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости, данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

РинФаст Микс 30, 100 ЕД/мл, суспензия для подкожного введения, в картридже

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

Хранить картриджи в картонной пачке для защиты от света.

Вскрытые картриджи с препаратом не хранить в холодильнике. Хранить при температуре не выше 30 °С. Использовать в течение 4 недель.

РинФаст Микс 30, 100 ЕД/мл, суспензия для подкожного введения, в предварительно заполненной шприц-ручке Ринастра II / Ринастра III / Geropharm Pen

Хранить при температуре от 2 °С до 8 °С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

Для защиты от света хранить шприц-ручку с надетым защитным колпачком.

Шприц-ручка Ринастра II / Ринастра III / Geropharm Pen, находящаяся в употреблении или переносимая в качестве запасной, не должна храниться в холодильнике. Хранить при температуре не выше 30 °С. Использовать в течение 4 недель.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

РинФаст Микс 30, 100 ЕД/мл, суспензия для подкожного введения, в картридже

По 3 мл в бесцветные стеклянные картриджи нейтрального стекла (1 гидролитический класс) с плунжерами резиновыми, обкатанные колпачками, комбинированными из алюминия с дисками резиновыми. В каждый картридж вложен шарик диаметром $(2,50 \pm 0,05)$ мм из стекла 1 гидролитического класса с полированной поверхностью.

На каждый картридж наклеивают этикетку из пленки прозрачной полипропиленовой. По 5 картриджей в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки полиэтилентерефталатной и фольги алюминиевой или в блистер-ложемент из пленки поливинилхлоридной или пленки полиэтилентерефталатной. По 1 контурной ячейковой упаковке или по 1 блистеру-ложементу с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

РинФаст Микс 30, 100 ЕД/мл, суспензия для подкожного введения, в шприц-ручке

По 3 мл в бесцветные стеклянные картриджи нейтрального стекла (1 гидролитический класс) с плунжерами резиновыми, обкатанные колпачками, комбинированными из

алюминия с дисками резиновыми. В каждый картридж вложен шарик диаметром $(2,50 \pm 0,05)$ мм из стекла 1 гидролитического класса с полированной поверхностью.

По одному картриджу предварительно устанавливают в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций Ринастра II / Ринастра III / Geropharm Pen. На корпус каждой шприц-ручки наклеивают этикетку из пленки полипропиленовой. По 5 предварительно заполненных мультидозовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций Ринастра II / Ринастра III / Geropharm Pen с листком-вкладышем и инструкцией по использованию шприц-ручки помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Препарат РинФаст Микс 30 и иглы предназначены только для индивидуального использования.

Не допускается повторное заполнение картриджа препарата РинФаст Микс 30.

Препарат РинФаст Микс 30 нельзя использовать, если он после перемешивания не становится однородно белым и мутным.

Следует подчеркнуть пациенту необходимость перемешивания суспензии препарата РинФаст Микс 30 непосредственно перед использованием. Нельзя использовать препарат РинФаст Микс 30, если он был заморожен.

Пациенты должны быть предупреждены о необходимости утилизировать иглу после каждой инъекции.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

Инструкция по применению и обращению

Препарат РинФаст Микс 30 в картридже

а) Приготовление дозы

Во избежание возможной передачи инфекционного заболевания каждый картридж должен использоваться только одним пациентом, даже в случае замены иглы на устройстве введения.

Картриджи препарата РинФаст Микс 30 следует применять только со следующими шприц-ручками:

- Пен-инъектор для введения инсулина ХумаПен Саввио («Эли Лилли энд Компани/ Eli Lilly and Company»,), США)
- Пен-инъектор для введения инсулина индивидуальный РинсаПен I с принадлежностями («Ипсомед АГ/ Ypsomed AG», Швейцария)
- Пен-инъектор для введения инсулина индивидуальный РинсаПен II с принадлежностями («Ипсомед АГ/ Ypsomed AG», Швейцария)

При проведении инъекций препарата РинФаст Микс 30 при помощи перечисленных устройств необходимо внимательно соблюдать указания инструкций по использованию шприц-ручек, представленных их производителями.

Эти картриджи не должны применяться с другими многократными шприц-ручками, так как точность дозирования подтверждена только при применении препарата с перечисленными выше шприц-ручками.

Перед применением препарата РинФаст Микс 30:

- Проверьте этикетку, чтобы убедиться в использовании необходимого типа инсулина.
- Всегда проверяйте картридж, включая резиновый поршень. Перед применением следует убедиться, что картридж препарата РинФаст Микс 30 не поврежден (например, что на нем нет трещин). Не используйте картридж препарата РинФаст Микс 30, если он имеет какие-либо повреждения или если ширина видимой части резинового поршня больше ширины белой кодовой полосы. Если картридж поврежден, его необходимо вернуть производителю. Для получения более подробной информации необходимо обратиться к Инструкции по использованию инъекционной системы для введения инсулина.
- Прозеинфицируйте резиновую мембрану ватным тампоном, смоченным медицинским антисептическим раствором.

Перед установкой нового картриджа препарата РинФаст Микс 30 в шприц-ручку:

- Нагреть препарат до комнатной температуры — это позволит облегчить процесс ресуспендирования;
- Прокатать картридж между ладонями не менее 10 раз, удерживая его в горизонтальном положении (Рисунок 1);

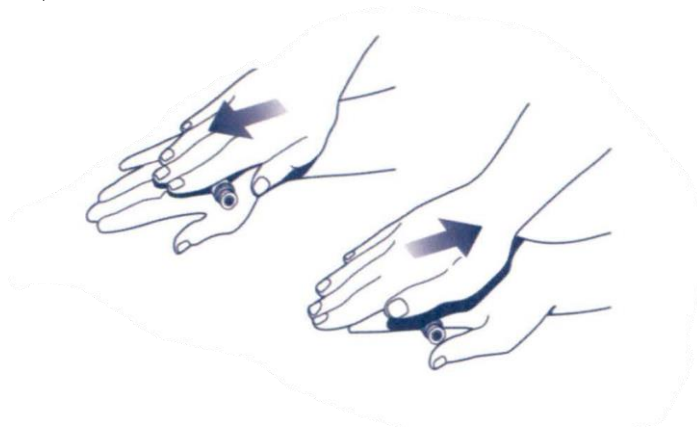


Рисунок 1

- Встряхнуть картридж не менее 10 раз между позициями а и б (Рисунок 2) до тех пор, пока содержимое картриджа не приобретет вид белой однородной мутной водянистой жидкости.

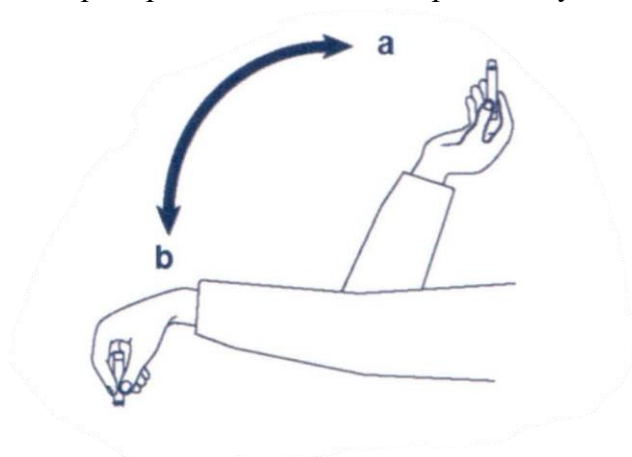


Рисунок 2

Перед проведением каждой следующей инъекции препарата РинФаст 30 Микс:

- Встряхнуть устройство для введения инсулина не менее 10 раз между позициями а и б (Рисунок 2) до тех пор, пока содержимое картриджа не приобретет вид белой однородной мутной водянистой жидкости.

Не допускается применять картридж с препаратом, если после ресуспендирования содержимое не приобрело вид однородной белой мутной жидкости.

б) Введение инсулина

- Введите иглу под кожу. Используйте технику инъекции, рекомендованную Вашим врачом или медицинской сестрой и описанную в Инструкции по использованию инъекционной системы.
- После инъекции оставьте иглу под кожей не менее 6 секунд. Это обеспечит введение полной дозы инсулина.
- Удаляйте иглу после каждой инъекции. В противном случае, при перепаде температуры возможно вытекание жидкости из картриджа препарата РинФаст Микс 30, что приведет к изменению концентрации инсулина.

Препарат РинФаст Микс 30 в предварительно заполненной шприц-ручке Ринастра II / Ринастра III / Geropharm Pen

Перед применением препарата РинФаст Микс 30 в предзаполненной шприц-ручке необходимо внимательно ознакомиться с инструкцией по использованию шприц-ручки, соблюдая требования и рекомендации по обращению с картриджем, присоединению иглы и технике инъекции инсулина, представленные в ней. Вводить инсулин при помощи одноразовой шприц-ручки допустимо только подкожно. Во избежание возможной передачи инфекционного заболевания каждая шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом, даже в случае замены иглы на устройстве введения.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ГЕРОФАРМ»

191119, г. Санкт-Петербург, ул. Звенигородская, д. 9

Телефон: (812) 703-79-75 (многоканальный)

Факс: (812) 703-79-76

Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ГЕРОФАРМ»

196608, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, Ячевский проезд, д.4, стр.1

Телефон: +7 (812) 493-55-01

Факс: +7 (812) 493-55-69

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный)

Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru; farmakonadzor@geropharm.com

Республика Казахстан

Представительство ООО «ГЕРОФАРМ» в Республике Казахстан (экспорт Казахстан)
050057, г. Алматы, ул. Тимирязева, 42, павильон 25 офис 4
Телефон: +7 (727) 334 15 70
Факс: +7 (727) 269 54 76
Адрес электронной почты: inform@geropharm.ru, farmakonadzor@geropharm.com

Республика Беларусь
Представительство ООО «ГЕРОФАРМ» в Республике Беларусь (экспорт Беларусь)
220013, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Мележа, д.1 офис 703
Телефон/факс (+375 17) 350-22-59
Электронная почта: inform@geropharm.ru, farmakonadzor@geropharm.com

Кыргызская Республика
(экспорт Кыргызская Республика)
720017, г. Бишкек, ул. Табышалиева, дом 11, офис 21
Тел/факс: +996 557 907 083
Электронная почта: farmakonadzor@geropharm.com, kg-pv@geropharm.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(004724)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22 февраля 2024

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата РинФаст Микс 30 доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>