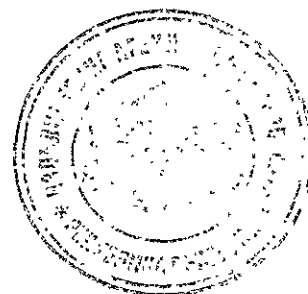


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 9993/15.11.04	
062/12.10.04	<i>[Signature]</i>

Insulatard® 40 IU/ml

Инсулатард 40 IU/ml

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. Търговско име на лекарствения продукт

Insulatard® 40 IU/ml

Инжекционна суспензия във флакон

2. Количествен и качествен състав

Insulin human, rDNA (произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*).

1 ml съдържа 40 IU insulin human.

1 флакон съдържа 10 ml, еквивалентни на 400 IU.

Една IU (международна единица) отговаря на 0.035 mg анхидриран човешки инсулин.

Инсулатард е суспензия на изофан (NPH) инсулин.

За помощни вещества, вж. секция 6.1 Списък на помощните вещества.

3. Лекарствена форма

Инжекционна суспензия във флакон

Инсулатард е мътна, бяла, водна суспензия

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на захарен диабет (Diabetes mellitus).

4.2. Дозировка и начин на употреба

Инсулатард е бавнодействащ инсулин.

Дозировка

Дозировката е индивидуална и се определя от лекаря в съответствие с нуждите на пациента.

Средната дневна нужда от инсулин за поддържаща терапия при пациенти с диабет тип 1 варира от 0.5 до 1.0 IU/kg. При деца в предпубертета обикновено варира между



0.7 и 1.0 IU/kg. По време на частична ремисия инсулиновите нужди могат да бъдат доста по-ниски, докато при инсулинова резистентност, напр. по време на пубертета или при затлъстяване, дневните инсулинови нужди могат да са значително по-високи.

Началните дози при диабет тип 2 често са по-ниски, т.е. от 0.3 до 0.6 IU/kg /ден.

Лекуващият лекар решава дали са необходими една или няколко инжекции дневно. Инсулатард може да се прилага самостоятелно или в комбинация с бързодействащ инсулин. При интензифицирана инсулинова терапия суспенсията може да се използва като основен инсулин (вечерна и/или сутрешна инжекция), с прилагане на бързодействащ инсулин при хранене.

Оптимизираният гликемичен контрол при пациентите със захарен диабет отлага във времето появата и забавя развитието на късните усложнения на диабета. Ето защо се препоръчва следене на кръвната захар.

Титриране на дозата

Съпътстващо заболяване, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено повишават инсулиновите нужди на пациента.

Бъбречни или чернодробни нарушения могат да намалят нуждите от инсулин.

Корекция на дозата може да се наложи, ако пациентът промени физическата си активност или обичайната си диета. Промяна на дозата може да се наложи и в случай, че пациентът премине от един инсулинов лекарствен продукт на друг (вж. секция 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Приложение

За подкожно приложение.

Инсулатард обичайно се прилага подкожно в бедрото. За удобство, могат да се използват още коремната стена, глутеалната област или областта на делтоидния мускул.



Подкожната инжекция в бедрото осигурява по-бавна и по-малко варираща абсорбция, в сравнение с използването на други инжекционни места.

Инжектирането в повдигната кожна гънка намалява вероятността от непреднамерено мускулно приложение.

Задръжете иглата под кожата поне за 6 секунди, за да сте сигурни, че цялата доза е инжектирана.

Препоръчва се ротационна смяна на инжекционните места в рамките на дадена анатомична област, за да се предотврати развитието на липодистрофия.

Инсулиновите суспензии никога не бива да се прилагат венозно.

Инсулатард е придружен от листовка за пациента с подробни инструкции за употреба.

Флаконите са предназначени за употреба с инсулинови спринцовки със съответна скала в единици. Когато се смесват два вида инсулин, първо се изтегля количеството бързодействащ инсулин, последвано от количеството бавнодействащ инсулин.

4.3. Противопоказания

Хипогликемия.

Свръхчувствителност към човешки инсулин или към някое от помощните вещества (вж. секция 6.1 Списък на помощните вещества).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Неправилното дозиране или преустановяване на терапията, особено при диабет тип 1, могат да доведат до хипергликемия и диабетна кетоацидоза.

Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно, за период от няколко часа или дни. Включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, замаяност, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит и ацетонов дъх в устата (вж. секция 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

При пациенти с диабет тип 1, нелекуваната хипергликемия може да доведе до диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

Хипогликемия може да възникне ако инсулиновата доза превишава инсулиновите нужди на пациента. Хипогликемията обикновено се повлиява от незабавно приемане



на въглехидрати. За да бъдат в състояние да вземат незабавни мерки, пациентите винаги трябва да носят със себе си глюкоза.

Пропуск на хранене или непланирана, тежка физическа активност могат да доведат до поява на хипогликемия.

Пациенти, при които има съществено подобрение на кръвно-захарния контрол, напр. в резултат на интензифицирано инсулиново лечение, може да почувстват промяна в своите нормални предупредителни симптоми на хипогликемия, за което съответно те трябва да бъдат уведомени (вж. секция 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Преминаването на пациенти на друг вид или друга марка инсулин трябва да става под строг медицински контрол. Промените в концентрацията, марката (различни производители), типа (бързодействащ, с двуфазно действие или дългодействащ инсулин и т.н.), вида (животински, човешки или инсулинов аналог) и/или метода на производство (рекомбинантна ДНК технология или инсулин от животински произход) може да наложи коригиране на дозата.

При преминаването на пациентите на Инсулатард може да са необходими корекции още при първата доза или през първите няколко седмици или месеци на лечението.

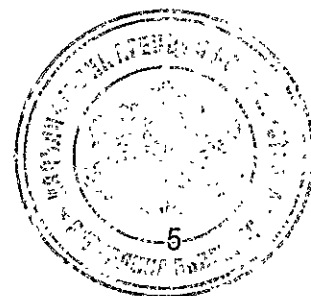
Малък брой пациенти съобщават, че след преминаване на човешки инсулин, ранните предупредителни симптоми на хипогликемия са по-слабо изразени или различни, в сравнение с тези, по време на лечение с животински инсулин.

Преди пътуване между различни часови зони, пациентът трябва да се консултира с лекар, тъй като може да се наложи приложение на инсулин и приемане на храна в различно време.

Инсулиновите суспенсии не трябва да се прилагат с инсулинови помпи.

Инсулатард съдържа метакрезол (metacresol), който може да доведе до появата на алергични реакции.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия



Известно е, че някои лекарствени продукти въздействат върху метаболизма на глюкозата. Затова лекарят трябва да е запознат с възможните взаимодействия и винаги трябва да пита пациентите си за лекарствените продукти, които приемат.

Долуизброените лекарствени продукти могат да намалят инсулиновите нужди:

Перорални хипогликемиращи средства (ОНА), инхибитори на моноаминооксидазата (MAOI), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати и алкохол.

Следните лекарствени продукти могат да увеличат инсулиновите нужди:

Тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, бета-симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да замъглят симптомите на хипогликемия и да забавят възстановяването от нея.

Октреотид/ланреотид могат както да понижат, така и да повишат инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усилва и удължи хипогликемиращото действие на инсулина.

4.6. Бременност и кърмене

Няма ограничения по отношение на инсулиновата терапия по време на бременност, тъй като инсулинът не преминава през плацентарната бариера.

Както хипогликемията, така и хипергликемията, които могат да възникнат при пациенти с незадоволителен контрол на диабетната терапия, увеличават риска от малформации и смърт *in utero*. Препоръчва се засилен контрол на диабета при планирането на бременност и по време на бременността.

Обикновено през първото тримесечие на бременността инсулиновите нужди намаляват, а през второто и третото се повишават.

След раждането инсулиновите нужди бързо се възвръщат до нивата преди забременяването.

Кърменето по време на инсулиново лечение на майката не е свързано с никакъв риск за детето. Може да се наложи коригиране на дозата на Инсулатард.



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В резултат на хипогликемия, способността на пациента за концентрация и реакция може да се влоши. Това представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат чести хипогликемии или намален или липсващ усет за предупредителните белези. При такива случаи трябва внимателно да се прецени необходимостта от шофиране.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Промяната в нивото на кръвната захар е най-често настъпващата нежелана лекарствена реакция при лечението с инсулин. От клинични изследвания е известно, че тежка хипогликемия, дефинирана като нужда от помощ по време на лечението, възниква при приблизително 20% от добре контролираните пациенти. Въз основа на пост-маркетинговия опит, нежелани лекарствени реакции, включително хипогликемия, са докладвани рядко ($>1/10,000 < 1/1,000$). Данните по-долу са въз основа на пост-маркетинговия опит и трябва да се интерпретират като се има предвид, че не всички случаи на нежелани лекарствени реакции се докладват.

Метаболитни и хранителни смущения:

Редки

($>1/10,000 < 1/1000$)

Промени в нивото на

кръвната захар

Хипогликемия:

Признаците на хипогликемия обикновено възникват внезапно. Те могат да включат студена пот, хладна бледа кожа, отпадналост, нервност или тремор, чувство на безпокойство, необичайна уморяемост или слабост, обърканост, трудно концентриране, сънливост, извънредно силен глад, зрителни нарушения, главоболие, гадене и сърцебиене.



хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини временно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт.

Хипергликемия:

Първите симптоми на хипергликемия обикновено настъпват постепенно, за период от часове или дни. Те включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит, както и ацетонов дъх.

При диабет тип 1, нелекуваната хипергликемия може да доведе до диабетна кетоацидоза, която е с потенциално летален изход.

За предпазни мерки, вж. секция 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Очни нарушения

Много редки (<1/10000)

При започването на инсулинова терапия могат да възникнат рефракционни аномалии. Обикновено тези симптоми са с преходен характер.

Общи нарушения и такива свързани с мястото на приложение

Много редки (<1/10000)

Локални реакции на свръхчувствителност (зачервяване, оток и сърбеж на мястото на инжектиране) могат да възникнат по време на инсулиновото лечение. Тези реакции обикновено са преходни и по правило изчезват в хода на лечението.

Много редки (<1/10000)

Липодистрофия може да възникне на мястото на инжектиране в следствие на нередоване на мястото на инжектиране в дадена област.

Много редки (<1/10000)

Симптомите на генерализирана свръхчувствителност могат да включват генерализиран кожен обрив, сърбеж, потене, гастроинтестинални нарушения,



ангионевротичен едем, трудности при дишане,
сърцебиене и понижено кръвно налягане.

Генерализираните реакции на свръхчувствителност са
потенциално животозастрашаващи.

Много редки (<1/10000)

При започване на инсулиновата терапия може да
възникне едем. Тези симптоми обикновено са с
преходен характер.

4.9. Предозиране

Въпреки, че при инсулина е трудно да се определи специфична свръхдоза,
хипогликемията може да премине (прогресира) през следните фази:

- Лека хипогликемия се преодолява с перорален прием на глюкоза или храни,
съдържащи захар. Ето защо диабетикът винаги трябва да носи със себе си
захар на бучки, сладки, бисквити или плодов сок.
- Тежка хипогликемия, при която пациентът е в безсъзнание, може да се
лекува, като се направи подкожна или мускулна инжекция с глюкагон (0.5 - 1
mg) от обучено лице, или венозно да се приложи глюкоза от медицински
специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо също и
ако до 10-15 мин. пациентът не реагира на инжекцията с глюкагон.

След като пациентът се върне в съзнание, трябва да му се дадат въглехидрати
през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

След инжектиране на глюкагон, пациентът трябва да се наблюдава в болница,
за да се открие причината за тежката хипогликемия и да се предотвратят
последващи епизоди.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антидиабетен продукт. АТС код: A10A D01

Понижаващото кръвната захар действие на инсулина се проявява, когато молекулите
му подпомагат усвояването на глюкозата посредством свързване с инсулиновите



рецептори на мускулните и мастните клетки и едновременно с това се подтиква освобождаването на глюкоза от черния дроб.

Инсулатард е бавнодействащ инсулин.

Началото му на действие е в рамките на 1½ час , достига максимален ефект 4-12 часа, а продължителността на действие е приблизително 24 часа.

5.2. Фармакокинетични свойства

В кръвната циркулация инсулинът има време на полу-елиминиране само няколко минути. Следователно профилът на действие на инсулиновия лекарствен продукт се определя единствено от абсорбционните му характеристики.

Този процес се повлиява от някои фактори (напр.доза на инсулина, начин и място на инжектиране, дебелина на слоя подкожна мастна тъкан, тип диабет). Затова се наблюдават значителни различия във фармакокинетиката както между отделните пациенти, така и при един и същи пациент.

Абсорбция

Максималната плазмена концентрация на инсулина се достига в рамките на 2-18 часа след подкожно приложение.

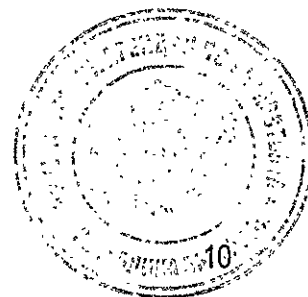
Разпределение

Не се наблюдава значително свързване с плазмени протеини, с изключение на циркулиращи инсулинови антитела (ако са налични).

Метаболизъм

Установено е, че човешкият инсулин се разгражда от инсулинова протеаза или инсулин-разграждащи ензими и, вероятно, протеин дисулфид изомераза. Предполагаеми са няколко места на разцепване (хидролиза) в молекулата на човешкия инсулин; нито един от образуваните след разцепването метаболити не е активен.

Елиминиране



Крайното време на полу-елиминирание ($t_{1/2}$) се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан, поради което то е по-скоро мярка за абсорбцията, отколкото за елиминирането *per se* на инсулина от плазмата ($t_{1/2}$ на инсулина в кръвообръщението е няколко минути). Изследванията са установили, че $t_{1/2}$ е приблизително 5-10 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специфичен риск при хората въз основа на изследвания за фармакологична безопасност, токсичност след многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Zinc chloride
Glycerol
Metacresol
Phenol
Disodium phosphate dihydrate
Sodium hydroxide or/and hydrochloric acid (за нагласяне на pH)
Protamine sulphate
Water for injections

6.2. Физико-химични несъвместимости

Инсулиновите суспенсии не трябва да се добавят към инфузионни разтвори.

Лекарствени продукти, добавени към инсулиновата суспенсия, могат да предизвикат разпадане на инсулина, напр. ако лекарственият продукт съдържа тиоли или сулфити.

6.3. Срок на годност

30 месеца.

След първо отваряне: 4 седмици.

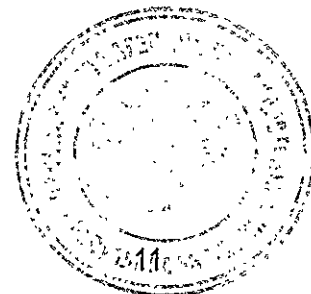
6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхраняват от 2°C до 8°C (в хладилник), далече от камерата за замразяване.

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При употреба: не съхранявайте в хладилник. Да се съхранява под 25° C.



Да се пази от силна топлина и светлина.

6.5. Данни за опаковката

Стъклен флакон (тип 1) затворен с бромобутил/полиизопренова гумена запушалка и предпазна капачка.

Големина на опаковката: 1 и 5 флакона по 10 ml.

Не всички опаковки могат да бъдат налични на пазара.

6.6. Препоръки при употреба

Инсулинови продукти, които са били замразявани, не трябва да се използват.

Инсулинови суспенсии не трябва да се използват, ако не са равномерно бели и мътни след ресуспендиране.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsvaerd

Дания

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

9600031

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

04.04.1996 г.

Дата на подновяване на разрешаването за употреба на лекарствения продукт

17.01.2002 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

31.03.2004 г.

