

Handwritten signature or mark.

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Инсулатард® Пенфил® 100 интернационални единици /ml суспензија за инјектирање во патрон.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 патрон содржи 3 ml еквивалентни на 300 интернационални единици 1 ml суспензија содржи 100 интернационални единици изофан (НПХ) хуман инсулин*(еквивалентно на 3.5 mg). 1 патрон содржи 3 ml еквивалентни на 300 интернационални единици.

*Хуманиот инсулин е произведен во култура на *Saccharomyces cerevisiae* со рекомбинантна ДНК технологија.

Помошни супстанции со познат ефект:

Инсулатард® содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза и затоа Инсулатард® се смета за производ 'без натриум'.

За целата листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Суспензија за инјектирање во патрон.

Суспензијата е заматена, бела и водеста.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Инсулатард® е индициран за третман на пациенти со дијабетес мелитус.

4.2. Позологија и начин на примена

Позологија

Потентноста на хуманите инсулини е изразена во интернационални единици (iu).

Дозирањето на Инсулатард® е индивидуално и определено согласно потребите на пациентот. Лекарот одредува дали се потребни една или неколку инјекции дневно. Инсулатард® може да се дава сам или во комбинација со инсулин со брзо дејство. При интензивна инсулинска терапија суспензијата може да се користи како базален инсулин (навечер и/или утринско инјектирање) со брзо дејствувачки инсулин даден при оброци. Се препорачува мониторинг на гликемијата за да се постигне оптимална гликемиска контрола.

Индивидуалната потреба од инсулин вообичаено е меѓу 0,3 и 1,0 IU/kg/ден. Прилагодувањето на дозата може да биде неопходно кај пациенти кои ја менуваат физичката активност или нивната вообичаена исхрана или во тек на придружни заболувања.

Посебна популација



Постари лица (≥ 65 години)

Инсулатард® може да се користи кај постари пациенти.

Кај постари пациенти, мерењето на гликемијата треба да биде зачестено и дозата на хуман инсулин треба да се одреди индивидуално.

Бубрежно и хепатално нарушување

Бубрежните или црнодробните нарушувања можат да ја намалат потребата од инсулин кај пациентите.

Кај пациенти со бубрежни или црнодробни нарушувања, мерењето на гликемијата треба да биде зачестено и дозата на хуман инсулин треба да се одреди индивидуално.

Педијатриска популација

Инсулатард® може да се користи кај деца и адолесценти.

Префрлување од други инсулински медицински производи

При префрлување од други среднодејствуваачки или долгодејствувачки инсулински медицински производи, може да биде неопходно прилагодување на дозата и времето на администрација на Инсулатард®.

Се препорачува мерење на гликемијата за време на префрлувањето и во следните неколку недели потоа (видете го делот 4.4).

Начин на администрација

Инсулатард® е хуман инсулин со постепен почеток на дејство и долго времетраење на истото.

Инсулатард® се применува супкутано со инјекција во натколеницата, абдоминалниот сид, глутеалната или делтоидната регија. Инсулинските суспензии никогаш не смее да се администрираат интравенски.

Инјектирањето во поткренатиот кожен набор го минимизира ризикот од несакано интрамускулно инјектирање.

Иглата треба да се држи поткожно најмалку 6 секунди за да се осигура дека целата доза е инјектирана. Местата на инјектирање секогаш треба да се ротираат во рамките на истиот анатомски регион со цел да се намали ризикот од липодистрофија. Супкутаното инјектирање во натколеницата обезбедува поспора апсорпција со помала варијабилност во однос на другите инјекциски места. Како и со сите други инсулински медицински производи, времетраењето на дејството варира во зависност од дозата, местото на инјектирање, крвотокот, температурата и интензитетот на физичката активност.

Инсулинските суспензии не треба да се користат во инсулински инфузиони пумпи.

Администрација со инсулински систем за испорака

Инсулатард® Пенфил® е направен за употреба со Ново Нордиск инсулински системи за испорака и со НовоФаин® или НовоТвист™ игли.



Инсулатард® Пенфил® е придружен со внатрешно упатство кое содржи детални инструкции за употреба кои треба да се следат.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на која било од помошните супстанции, видете во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на особена претпазливост при употреба

Пред патување во различни временски зони, пациентот треба да биде советуван да се консултира со лекар, тоа може да значи дека пациентот можеби ќе треба да ги зема инсулинот и оброците во различно време.

Хипергликемија

Несоодветното дозирање или прекин на третманот, особено кај пациенти со дијабетес тип 1, може да доведе до хипергликемија и дијабетична кетоацидоза.

Вообичаено, првите знаци на хипергликемија се развиваат постепено, во период од неколку часови или денови. Тие вклучуваат чувство на жед, зголемено мокрење, гадење, повраќање, сомнолентност, црвена сува кожа, сува уста, губење на апетитот како и здив со мирис на ацетон.

Кај дијабетес тип 1, нетретираните хипергликемиски настани доведуваат до дијабетична кетоацидоза, која што е потенцијално летална.

Хипогликемија

Пропуштањето на оброк или непланирана напорна физичка активност може да доведе до хипогликемија.

Хипогликемијата може да се појави доколку инсулинската доза е превисока во однос на инсулинските потреби. Во случај на хипогликемија или ако се сомневате на хипогликемија, Инсулатард® не треба да се инјектира. Откако ќе се стабилизира гликемијата кај пациентот потребно е прилагодување на дозата (видете го делот 4.8 и 4.9).

Пациентите чијашто контрола на гликемијата е значително подобрена, на пр. преку интензивирана инсулинска терапија, може да почувствуваат промена во нивните вообичаени предупредувачки симптоми на хипогликемија и треба да бидат соодветно советувани. Вообичаените знаци на предупредување можат да исчезнат при долготраен дијабетес.

Придружните болести, посебно инфекции и фебрилни состојби, обично ги зголемуваат инсулинските потреби на пациентот. Придружни болести на бубрезите, црниот дроб, или состојби кои ги афектираат надбубрежната жлезда, хипофизата или тироидната жлезда може да бараат промени на инсулинската доза.

Кога пациентите се префрлуваат од еден на друг тип или марка на инсулин, раните предупредувачки знаци на хипогликемија може да се променат или да станат помалку очигледни од оние забележани со претходно користениот инсулин.



Префрлување од други инсулински медицински производи

Префрлувањето на пациентот од еден на друг тип или марка инсулин, треба да се изведе под строг лекарски надзор. Промената на јачината, марката (производителот), типот, видовите (животински, хуман инсулин или хуман инсулински аналог) и/или методот на производство (рекомбинантна ДНК наспроти инсулин од животинско потекло) може да доведе до промена на дозата. Пациентите кои се префрлуваат од друг тип инсулин на Инсулатард® може да имаат потреба од зголемување на бројот на инјекции или промена на дозата која ја користеле со претходниот инсулински препарат. Ако е потребно прилагодување, тоа може да се случи со првата доза или во текот на првите неколку недели или месеци.

Реакции на местото на инјектирање

Како и со секоја инсулинска терапија, може да се појават реакции на местата на инјектирање кои вклучуваат болка, црвенило, осип, воспаление, модринки, оток и чешање. Континуирана ротација на местата на инјектирање во дадена регија може да помогне во намалување на ризикот за развој на овие реакции. Реакциите обично исчезнуваат за неколку дена или неколку недели. Во ретки случаи, местата на инјектирање може да бидат причина за прекин на терапијата со Инсулатард®.

Комбинација на Инсулатард® со пиоглитазон

Случаи на срцева слабост беа пријавени кога пиоглитазон беше користен во комбинација со инсулин, особено кај пациентите со ризик фактори за развој на кардијална срцева слабост. Ова треба да се има предвид доколку се разгледува третман со комбинација од пиоглитазон и Инсулатард®. Доколку се користи оваа комбинација, пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на срцева слабост, пораст на тежината и едем. Пиоглитазонот треба да се прекине доколку се појави влошување на кардијалните симптоми.

4.5 Интеракции со други медицински препарати и други форми на интеракција

За извесен број на лекови се знае дека имаат дејство врз метаболизмот на гликозата.

Следните супстанции можат да ја намалат потребата од инсулин кај пациентот: Орални антидијабетици, инхибитори на моноамино оксидаза (МАО – инхибитори), бета - блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните супстанции можат да ја зголемат потребата од инсулин кај пациентот: Орални контрацептиви, тиазиди, глукокортикоиди, тиреоидни хормони и симпатомиметици, хормон за раст и даназол.

Бета - блокаторите може да ги маскираат симптомите на хипогликемија.

Октреотид/ланреотид може да ја зголемат или намалат потребата од инсулин.

Алкохолот може да го интензивира или намали хипогликемиското дејство на инсулинот.



4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постои ограничување во однос на третманот на дијабетес со инсулин за време на бременост, затоа што инсулинот не ја поминува плацентата.

И двете, хипогликемија и хипергликемија кои можат да се појават при несоодветно контролирана терапија за дијабетес, го зголемуваат ризикот од малформации и смрт *in utero*. Во текот на бременоста и при планирањето на бременоста се препорачува зачестена гликемиска контрола и следење на бремените жени со дијабетес.

Потребите од инсулин обично се намалуваат во првиот триместар, а потоа се зголемуваат во текот на вториот и третиот триместар.

После породувањето, потребите од инсулин нормално се враќаат брзо на нивото пред бременоста.

Лактација

Не постои ограничување на третманот со Инсулатард® за време на доење. Инсулинскиот третман на мајката што дои не претставува никаков ризик за бебето. Сепак, дозата на Инсулатард® можеби ќе треба да се прилагоди.

Плодност

Анималните репродуктивни студии со хуман инсулин не покажаа несакани ефекти врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и користење машини

Способноста на пациентот да се концентрира и реагира може да биде нарушена како резултат на хипогликемија. Ова може да претставува ризик во ситуации каде овие способности се од особено значење (на пример, возење автомобил или управување со машина).

На пациентите треба да им се советува да превземат мерки на претпазливост за да избегнат хипогликемија за време на возење. Ова е особено важно за оние кои што имаат намалена или отсутна свесност за предупредувачките знаци на хипогликемија или имаат чести епизоди на хипогликемија. Во овие околности треба да се разгледа дали да се препорача возење.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчесто несакано дејство кое се пријавува за време на третманот е хипогликемија. Честота на појавување на хипогликемијата варира во зависност од популацијата на пациенти, дозниот режим, и нивото на гликемиска контрола. Ве молиме видете во делот Опис на наведените несакани реакции, подолу.

При започнување со инсулинскиот третман може да се забележат рефракторни аномалии, едем и реакции на местото на инјектирање (болка, црвенило, осип, воспаление, модринки, оток и чешање). Овие реакции вообичаено се со транзиторна природа. Брзото подобрување на гликемиската контрола може да биде поврзано со акутна болна невропатија, која обично е реверзибилна.



Интензивираната инсулинска терапија со нагло подобрување на гликемиската контрола може да биде поврзана со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, додека долготрајното подобрување на гликемиската контрола го намалува ризикот од прогресија на дијабетичната ретинопатија.

Табеларен приказ на несаканите реакции

Несаканите реакции наведени подолу се базирани на податоците од клиничките испитувања и се класифицирани според MedDRA честота и Систем - Орган Класа. Честотите се дефинирани како: Многу вообичаени ($\geq 1/10$); вообичаени ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); невообичаени ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); многу ретки ($< 1/10,000$), не познати (не може да бидат пресметани од расположливите податоци).

Нарушувања на имуниот систем	Невообичаено - Уртикарија, осип
	Многу ретко - Анафилактички реакции*
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу вообичаено - Хипогликемија*
Нарушувања на нервниот систем	Многу ретко - Периферна невропатија (болна невропатија)
Нарушување на очите	Многу ретко - Рефракциони нарушувања
	Невообичаено - Дијабетична ретинопатија
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Невообичаено - Липодистрофија*
Општи нарушувања и состојби на местата на примена	Невообичаено – Реакции на местата на инјектирање
	Невообичаено – Едем

* видете го делот Опис на наведените несакани реакции

Опис на наведените несакани реакции

Анафилактички реакции:

Појавата на генерализирани хиперсензитивни реакции (вклучувајќи генерализиран кожен осип, чешање, потење, гастроинтестинални тегоби, ангионевротичен едем, потешкотии во дишењето, палпитации и намалување на крвниот притисок) се многу ретки, но може да бидат потенцијално опасни по животот.

Хипогликемија:

Најчесто пријавуван несакан ефект е хипогликемија. Таа може да се појави доколку дозата на инсулин е премногу висока во однос на инсулинските потреби. Тешка хипогликемија може да доведе до губење на свеста и/или конвулзии и може да резултира со привремено или трајно нарушување на функцијата на мозокот дури и со смрт. Симптомите на хипогликемија најчесто се појавуваат одеднаш. Тие може да бидат студена пот, студена бледа кожа, замор, нервоза или тремор, раздразливост, невообичаен замор или слабост, збунетост, потешкотии во концентрација, жед, прекумерна глад, промени во видот, главоболка, гадење и палпитации.

Во клиничките студии, фреквентноста на хипогликемија варира во зависност од популацијата на пациенти, дозните режими и нивото на гликемиска контрола.



Липодистрофија

Липодистрофијата (вклучувајќи липохипертрофија, липоатрофија) може да се појави на местата на инјектирање. Континуирана ротација на местата на инјектирање во дадена регија може да помогне во намалување на ризикот за развој на овие реакции.

Педијатриска популација

Врз основа на пост-маркетиншки извори и клинички студии, честотата, видот и сериозноста на несаканите реакции забележани кај педијатриската популација не укажуваат на некакви разлики во однос на пошироките искуства кај општата популација.

Друга посебна популација

Врз основа на пост-маркетиншки извори и клинички студии, честотата, видот и сериозноста на несаканите реакции забележани кај постари пациенти и кај пациенти со бубрежни и црнодробни нарушувања не укажуваат на некакви разлики во однос на пошироките искуства кај општата популација.

Пријавување на очекувани несакани дејства

Пријавувањето на очекувани несакани дејства по добиено одобрение за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот меѓу користа/ризикот на самиот лек. Здравствените работници се замолени да го пријават кое било очекувано несакано дејство на лекот преку националниот систем за пријавување на несакани дејства.

4.9 Предозирање

Не може да се дефинира специфично предозирање со инсулин. Сепак, хипогликемијата може да се развие во последователни фази ако администрираната доза е превисока во однос на потребите на пациентот:

- Епизодите на лесна хипогликемија може да се третираат со орална примена на гликоза или производи кои содржат шеќер. Затоа се препорачува пациентот со дијабетес постојано да носи со себе производи кои содржат шеќер.
- Епизодите на тешка хипогликемија, кога пациентот ја губи свеста, може да се третираат со глукагон (0,5 до 1 mg) кој се применува интрамускулно или поткожно од страна на обучено лице, или со гликоза применета интравенски од страна на лекар. Гликозата мора да се даде интравенски ако пациентот не одговара на терапијата со глукагон во период од 10 до 15 минути. По освестувањето на пациентот, се препорачува орално да му се дадат јаглехидрати, како би се спречила повторна појава на хипогликемија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармако-терапевтска група: Лекови кои се користат за третман на дијабетес. Инсулини и аналози за инјектирање, со средно дејство, инсулин (хуман). АТС код A10AC01.

Механизам на дејство и фармакодинамички ефекти



Дејството на инсулинот да ја намалува гликемијата се случува кога неговите молекули го овозможуваат преземањето на гликозата преку сврзување со инсулинските рецептори на мускулните и адипозните клетки и истовремено го инхибираат ослободувањето на гликозата од црниот дроб.

Инсулатард® е хуман инсулин со со постепен почеток на дејство и долго времетраење на истото.

Почетокот на дејството е за време од 1½ час, максималниот ефект го постигнува за 4-12 часа а вкупното дејство трае до 24 часа.

5.2 Фармакокинетски својства

Инсулинот во крвоток има полу-живот од неколку минути. Соодветно, временскиот профил на дејствување на инсулинските препарати е определен поединечно преку нивните апсорбциони својства.

На овој процес делуваат неколку фактори (како на пр. дозата на инсулин, начинот и местото на инјектирање, дебелина на супкутаниот слој, типот на дијабетес). Фармакокинетиката на инсулините медицински препарати е под влијание на значителните интра- и интер-индивидуални варирања.

Апсорпција

Максималната плазма концентрација на инсулинот се постигнува за време од 2 – 18 часа после супкутаната администрација.

Дистрибуција

Не е приметено длабоко врзување за плазма протеините, освен циркулирачки инсулински антитела (доколку се присутни).

Метаболизам

Хуманите инсулини се деградираат од страна на инсулин протеаза или инсулин-деградирачките ензими и веројатно од протеин дисулфид изомераза. Бројни места на молекулата на хуманиот инсулин беа предложени за раздвојување (хидролиза), но ниту еден од метаболитите формирани со хидролиза не е активен.

Елиминирање

Терминалниот полу-живот е определен со стапката на апсорпција од страна на супкутаното ткиво. Поради тоа, терминалниот полу-живот ($t_{1/2}$) е повеќе мерка за апсорпција отколку за елиминирање на инсулинот од плазмата (инсулин во крвотокот има $t_{1/2}$ од неколку минути). Испитувањата укажуваат дека $t_{1/2}$ е околу 5-10 часа.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Предклиничките податоци не откриваат особен ризик за луѓето, базирано на конвенционалните фармаколошки студии за безбедност, токсичност на повторувани дози, генотоксичност, канцероген потенцијал, токсична репродукција и развој.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Список на помошни супстанции



Цинк хлорид
Глицерол
Метакрезол
Фенол
Динатриум фосфат дихидрат
Натриум хидроксид (за рН подесување)
Хлороводородна киселина (за рН подесување)
Протамин сулфат
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Инсулинските медицински производи треба да се додадат на компоненти за кои се знае дека се компатибилни. Инсулинските суспензии не смее да се додаваат во инфузиски раствори.

6.3 Рок на траење

Пред употреба: 30 месеци

За време на употреба или кога се носи како резерва: Производот мора да се чува максимум 6 недели. Чувајте го на температура под 30°C.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Пред употреба: Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува.

За време на употреба или кога се носи како резерва: Да се чува под 30°C. Да не се чува во фрижидер. Да не се замрзнува.

Патронот да се чува во надворешното пакување со цел да се заштити од светлина.

6.5 Природа и состав на контејнерот

3 ml суспензија во патрон (стакло Тип 1), со затворац (бромобутил) и гумен затворац (бромобутил/полиизопрен). Патронот содржи стаклено топче кое го олеснува ресуспендирањето.

Пакување со 5 патрони x 3 ml.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување и други ракувања

Иглите и Инсулатард® Пенфил® не смеат да се делат со други лица. Патронот не смее да се полни повторно.

По вадењето на Инсулатард® Пенфил® од фрижидер се препорачува да се остави Инсулатард® Пенфил® да ја достигне собната температура пред да се ресуспендира инсулинот како што е објаснето за прва употреба.

Не го користете препаратот доколку забележите дека после ресуспендирање течноста не е вооедначено бела и заматена.

Доколку Инсулатард® бил замрзнат, не смее да се употребува.



Пациентот треба да биде советуван да ја отстрани иглата после секое инјектирање.

Секој неупотребуван производ или отпаден материјал треба да се исфрли во согласност со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈАТА

Ново Нордиск Фарма дооел
Бул. Октомвриска револуција бр. 18
1 000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ (ЕВИ) НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ Април 2016

