МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тресиба® Пенфилл®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 002233- 160518
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер: ЛП-002233

Торговое наименование: Тресиба® Пенфилл®

Международное непатентованное наименование: инсулин деглудек.

Лекарственная форма: раствор для подкожного введения.

Состав:

В 1 мл препарата содержится:

действующее вещество: инсулин деглудек 100 ЕД (3,66 мг);

вспомогательные вещества: глицерол, фенол, метакрезол, цинк (в виде цинка ацетата), кислота хлористоводородная/натрия гидроксид (для коррекции pH), вода для инъекций.

pH раствора 7,6.

Один картридж содержит 3 мл раствора, эквивалентного 300 ЕД.

Одна единица инсулина деглудек содержит 0,0366 мг безводного бессолевого инсулина деглудек.

Активность аналогов инсулина, в том числе инсулина деглудек, выражается в единицах (ЕД). Одна единица инсулина деглудек соответствует одной международной единице (МЕ) человеческого инсулина, одной единице инсулина гларгин или инсулина детемир.

Описание: Прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа:

Гипогликемическое средство, аналог инсулина длительного действия.

Код АТХ A10AE06.

Фармакологические свойства

Препарат Тресиба® Пенфилл® - аналог человеческого инсулина сверхдлительного действия, производимый методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.

Механизм действия

Инсулин деглудек специфическим образом связывается с рецептором человеческого эндогенного инсулина и, взаимодействуя с ним, реализует свой фармакологический эффект аналогично эффекту человеческого инсулина.

Гипогликемическое действие инсулина деглудек обусловлено повышением утилизации глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток и одновременным снижением скорости продукции глюкозы печенью.

Фармакодинамика

Препарат Тресиба® является базальным аналогом человеческого инсулина сверхдлительного действия; после подкожной инъекции он формирует растворимые мультигексамеры в подкожном депо, откуда происходит непрерывное и пролонгированное всасывание инсулина деглудек в кровяное русло, обеспечивающее сверхдлительный, плоский профиль действия и стабильный гипогликемический эффект препарата (см. Рисунок 1). В течение 24-часового периода мониторинга гипогликемического действия препарата у пациентов, которым доза инсулина деглудек вводилась один раз в сутки, препарат Тресиба®, в отличие от инсулина гларгин, продемонстрировал равномерный объём распределения между действием в первый и второй 12-часовые периоды ($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$ / $AUC_{GIR,total,SS}$ = 0,5).

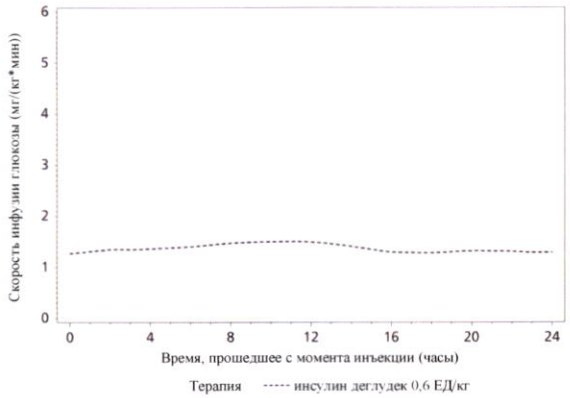


Рисунок 1. 24-часовой средний профиль скорости инфузии глюкозы – равновесная концентрация инсулина деглудек 100 ЕД/мл 0,6 ЕД/кг (исследование 1987).

Продолжительность действия препарата Тресиба® составляет более 42 часов в пределах терапевтического диапазона доз. Равновесная концентрация препарата в плазме крови достигается через 2-3 дня после введения препарата.

Инсулин деглудек в состоянии равновесной концентрации демонстрирует достоверно меньшую (в 4 раза) в сравнении с инсулином гларгин вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия, которая оценивается по значению коэффициента вариабельности (CV) для исследования гипогликемического действия препарата в течение одного интервала дозирования ($AUC_{GIR,\tau,SS}$) и в рамках временного периода от 2 до 24 часов ($AUC_{GIR2\text{-}24h,SS}$), см. Таблицу 1.

Таблица 1. Вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия препарата Тресиба® и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) в состоянии равновесной концентрации у пациентов с СД1.

	Инсулин деглудек (N26) (CV%)	Инсулин гларгин (100 ЕД/мл) (N27) (CV%)
Вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия в течение одного интервала дозирования ($AUC_{GIR,\tau,SS}$)	20	82
Вариабельность ежедневных профилей гипогликемического действия в течение временного интервала от 2 до 24 часов ($AUC_{GIR2-24h,SS}$)	22	92

CV: коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности в %

SS: Концентрация препарата в равновесном состоянии

$AUC_{GIR,2-24h}$: метаболический эффект в последние 22 часа интервала дозирования (то есть, отсутствует влияние на него введённого внутривенно инсулина в течение вводного периода клэмп-исследования).

Доказана линейная взаимосвязь между повышением дозы препарата Тресиба® и его общим гипогликемическим действием.

Не выявлено клинически достоверной разницы в фармакодинамике препарата Тресиба® между пациентами пожилого возраста и взрослыми пациентами молодого возраста.

Клиническая эффективность и безопасность

Результаты проведённых клинических исследований продемонстрировали одинаковое снижение показателя HbA_{1c} от исходного значения в конце исследования на фоне терапии инсулином Тресиба® и инсулином гларгин 100 ЕД/мл. У пациентов с сахарным диабетом 1 типа (СД1) на фоне терапии инсулином Тресиба® отмечалась значительно меньшая частота развития тяжёлых гипогликемий и тяжёлых или подтверждённых симптоматических гипогликемий (гипогликемий в целом и ночных гипогликемий) по сравнению с инсулином гларгин 100 ЕД/мл, как в период поддержания дозы, так и на протяжении всего периода лечения. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) на фоне терапии инсулином Тресиба® отмечалось значительное снижение частоты развития тяжёлых или подтверждённых симптоматических гипогликемий (гипогликемий в целом и ночных гипогликемий) по сравнению с инсулином гларгин (100 ЕД/мл), как в период поддержания дозы, так и на протяжении всего периода лечения, а также снижение частоты возникновения эпизодов тяжёлой гипогликемии на протяжении всего периода лечения.

В клинических исследованиях доказано отсутствие превосходства препаратов сравнения (инсулин детемир и инсулин гларгин) над препаратом Тресиба® в отношении снижения показателя HbA_{1c} от исходного значения в конце исследования. Исключением явился препарат ситаглиптин, в ходе сопоставления с которым препарат Тресиба® продемонстрировал своё статистически значимое превосходство в отношении снижения показателя HbA_{1c}.

Результаты мета-анализа результатов семи исследований продемонстрировали преимущества терапии инсулином Тресиба® в отношении более низкой частоты развития у пациентов эпизодов подтверждённой гипогликемии по сравнению с терапией инсулином гларгин (100 ЕД/мл) (Таблица 2) и эпизодов подтверждённой ночной гипогликемии. Снижение частоты эпизодов гипогликемии на фоне терапии инсулином Тресиба® было достигнуто при более низком среднем показателе глюкозы плазмы крови натощак по сравнению с инсулином гларгин (100 ЕД/мл).

Таблица 2. Результаты мета-анализа данных по эпизодам гипогликемии.

	Эпизоды подтверждённой гипогликемии[a]	
Расчётное соотношение риска (инсулин деглудек/инсулин гларгин (100 ЕД/мл))	Всего	Ночные
СД1 + СД2 (общие данные)	0,91*	0,74*
Период поддержания дозы [b]	0,84*	0,68*
Пациенты пожилого возраста ≥ 65 лет	0,82	0,65*
СД1	1,10	0,83
Период поддержания дозы [b]	1,02	0,75*
СД2	0,83*	0,68*
Период поддержания дозы [b]	0,75*	0,62*
Только базальная терапия у пациентов, ранее не получавших инсулин	0,83*	0,64*

*Статистически достоверно

[a] Подтверждённая симптоматическая гипогликемия определена как эпизод, подтверждённый результатом измерения глюкозы в плазме менее 3,1 ммоль/л и сопровождающийся характерными симптомами. Ночная подтверждённая гипогликемия – это гипогликемия, возникшая в период времени суток между нулём часов и шестью часами утра.

[b] Эпизоды гипогликемии после 16-ой недели терапии.

Не выявлено клинически значимого образования антител к инсулину после лечения препаратом Тресиба® в течение продолжительного периода времени.

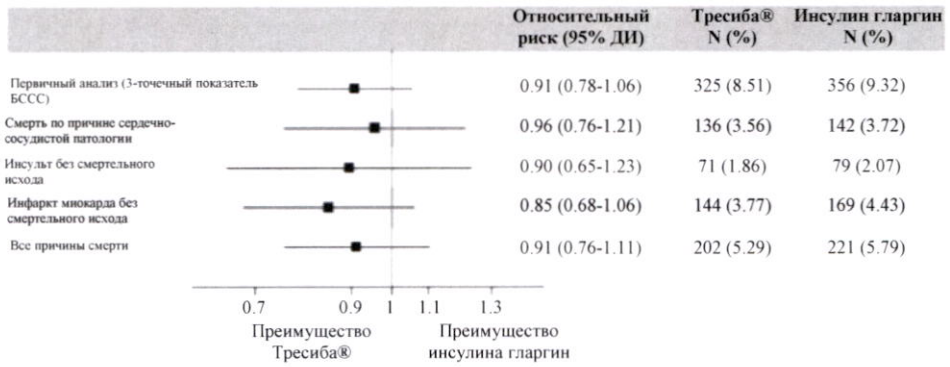
В клиническом исследовании у пациентов с СД2, получавших лечение инсулином Тресиба® в комбинации с метформином, добавление лираглутида привело к статистически значимо большему снижению показателя HbA_{1c} и массы тела. Частота

эпизодов гипогликемии была статистически значимо ниже при добавлении лираглутида в сравнении с добавлением однократной дозы инсулина аспарт.

Оценка влияния на сердечно-сосудистую систему

Для сравнения сердечно-сосудистой безопасности при применении препарата Тресиба® и инсулина гларгин (100 ЕД/мл) было проведено исследование DEVOTE с участием 7 637 пациентов с СД2 и высоким риском развития сердечно-сосудистых событий.

Была подтверждена сердечно-сосудистая безопасность применения препарата Тресиба® в сравнении с инсулином гларгин (Рисунок 2).



N: Количество пациентов с первым явлением, подтверждённым ЕАС в ходе исследования.

%: Доля пациентов с первым явлением, подтверждённым ЕАС, по отношению к количеству рандомизированных пациентов.

ЕАС: Экспертная комиссия по оценке нежелательных явлений.

ДИ: 95% доверительный интервал.

Рисунок 2. Форест-диаграмма, отражающая анализ составного 3-точечного показателя БССС и отдельных сердечно-сосудистых конечных точек в исследовании DEVOTE.

При применении инсулина гларгин и препарата Тресиба® было достигнуто схожее улучшение показателей HbA_{1c}, и большее снижение показателя глюкозы плазмы натощак при применении препарата Тресиба® (Таблица 3).

Препарат Тресиба® продемонстрировал преимущество по сравнению с инсулином гларгин по показателю более низкой частоты развития эпизодов тяжёлой гипогликемии и более низкой доли пациентов, у которых развивалась тяжёлая гипогликемия. Частота эпизодов тяжёлой ночной гипогликемии была существенно ниже при применении препарата Тресиба® по сравнению с инсулином гларгин (Таблица 3).

Таблица 3. Результаты исследования DEVOTE.

	Тресиба®[1]	**Инсулин гларгин (100 ЕД/мл)[1]**
N	3 818	3 819
Среднее значение HbA_{1c} (%)		
Исходное значение HbA_{1c}	8,44	8,41
2 года терапии	7,50	7,47
	Разница: 0,008 [-0,05; 0,07]	
Глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л)		
Исходное значение	9,33	9,47
2 года терапии	7,12	7,54
	Разница: -0,40 [-0,57;- 0,23]	
Частота гипогликемии (на 100 пациенто-лет наблюдения)		
Тяжёлая гипогликемия	3,70	6,25
	Относительный риск: 0,60 [0,48; 0,76]	
Тяжёлая ночная гипогликемия[2]	0,65	1,40
	Относительный риск: 0,47 [0,31; 0,73]	
Соотношение пациентов с развитием эпизодов гипогликемии (% пациентов)		
Тяжёлая гипогликемия	4,9	6,6
	Отношение шансов: 0,73 [0,60; 0,89]	

[1] В дополнение к стандарту лечения диабета и сердечно-сосудистого заболевания.

[2] Ночная тяжёлая гипогликемия – это гипогликемия, возникшая в период времени суток между нулём часов и шестью часами утра.

Дети и подростки

В клиническом исследовании у детей и подростков с СД1 при применении препарата Тресиба® один раз в сутки было показано сходное снижение показателя HbA_{1c} на 52-й неделе и более выраженное снижение показателя глюкозы плазмы крови натощак относительно исходных значений в сравнении с применением препарата сравнения (инсулин детемир один или два раза в сутки). Этот результат был достигнут при применении препарата Тресиба® в суточной дозе на 30% меньше таковой инсулина детемир. Частота (явления на один пациенто-год экспозиции) эпизодов тяжёлой гипогликемии (определение Международного общества по изучению сахарного диабета (СД) у детей и подростков (ISPAD); 0,51 в сравнении с 0,33), подтверждённой гипогликемии (57,71 в сравнении с 54,05) и ночной подтверждённой гипогликемии (6,03 в сравнении с 7,60) была сопоставимой при применении препарата Тресиба® и инсулина детемир. В обеих группах лечения у детей в возрасте от 6 до 11 лет частота эпизодов подтверждённой гипогликемии была выше, чем в других возрастных группах. Наблюдалась более высокая частота эпизодов тяжёлой гипогликемии у детей в возрасте от 6 до 11 лет в группе препарата Тресиба®. Частота эпизодов гипергликемии с кетозом

была существенно ниже при применении препарата Тресиба® в сравнении с лечением инсулином детемир, 0,68 и 1,09, соответственно. Частота возникновения, тип и степень тяжести нежелательных реакций в популяции пациентов детского возраста не отличаются от таковых в общей популяции пациентов с СД. Выработка антител встречалась редко и не имела клинического значения. Данные по эффективности и безопасности у подростков с СД2 были экстраполированы на основании данных, полученных у подростков и взрослых пациентов с СД1 и взрослых пациентов с СД2. Полученные результаты позволяют рекомендовать препарат Тресиба® для лечения подростков с СД2.

Фармакокинетика

Абсорбция

Сверхдлительное действие инсулина деглудек обусловлено специально созданной структурой его молекулы. После подкожной инъекции происходит образование растворимых стабильных мультигексамеров, которые создают депо инсулина в подкожно-жировой ткани. Мультигексамеры постепенно диссоциируют, высвобождая мономеры инсулина деглудек, в результате чего происходит медленное и пролонгированное поступление препарата в кровь.

Равновесная концентрация препарата Тресиба® в плазме крови достигается через 2-3 дня после ежедневного введения препарата.

Действие инсулина деглудек в течение 24-часов при его ежедневном введении один раз в сутки равномерно распределяется между первым и вторым 12-часовыми интервалами ($AUC_{GIR,0\text{-}12h,SS}$ / $AUC_{GIR,\tau,SS}$ = 0,5).

Распределение

Связывание инсулина деглудек с белками плазмы крови (альбумином) составляет > 99%.

Метаболизм

Распад инсулина деглудек сходен с таковым человеческого инсулина; все образующиеся метаболиты являются неактивными.

Выведение

Период полувыведения после подкожной инъекции препарата Тресиба® определяется скоростью его всасывания из подкожной ткани. Период полувыведения препарата Тресиба® составляет приблизительно 25 часов и не зависит от дозы.

Линейность

При подкожном введении суммарные концентрации в плазме крови были пропорциональны введённой дозе в диапазоне терапевтических доз.

Особые группы пациентов

Пол

Не обнаружено различий в фармакокинетических свойствах препарата Тресиба® в зависимости от пола пациентов.

Пациенты пожилого возраста, пациенты разных этнических групп, пациенты с нарушением функции почек и печени

Не обнаружено различий в фармакокинетике инсулина деглудек между пациентами пожилого возраста и взрослыми пациентами молодого возраста, между пациентами разных этнических групп, между пациентами с нарушениями функции почек, печени и здоровыми добровольцами.

Дети и подростки

Фармакокинетические свойства инсулина деглудек у детей (от 1 до 11 лет) и подростков (от 12 до 18 лет) в равновесном состоянии были сопоставимы с таковыми, наблюдаемыми у взрослых пациентов с СД1. Однако после однократного применения общая экспозиция у детей и подростков была выше, чем у взрослых пациентов с СД1.

Показания к применению

Сахарный диабет у взрослых, подростков и детей старше 1 года.

Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или любому из вспомогательных веществ препарата.

Период беременности и грудного вскармливания (клинический опыт применения препарата у женщин во время беременности и грудного вскармливания отсутствует).

Детский возраст до 1 года (ввиду отсутствия данных по эффективности и безопасности инсулина деглудек в данной возрастной группе).

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

Применение препарата Тресиба® Пенфилл® в период беременности противопоказано, так как клинический опыт его применения во время беременности отсутствует.

Исследования репродуктивной функции у животных не выявили различий между инсулином деглудек и человеческим инсулином по показателям эмбриотоксичности и тератогенности.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Тресиба® Пенфилл® в период грудного вскармливания противопоказано, так как клинический опыт его применения у кормящих женщин

отсутствует. Исследования на животных показали, что у крыс инсулин деглудек проникает в грудное молоко, концентрация препарата в грудном молоке ниже, чем в плазме крови.

Неизвестно, проникает ли инсулин деглудек в грудное молоко женщин. Не ожидается появление метаболических эффектов у новорождённых детей и детей, находящихся на грудном вскармливании.

Способ применения и дозы

Дозы

Препарат Тресиба® Пенфилл® представляет собой аналог инсулина длительного действия. Препарат вводится подкожно 1 раз в день в любое время суток, но предпочтительнее вводить препарат в одно и то же время каждый день.

У пациентов с СД2 препарат Тресиба® Пенфилл® может применяться как в виде монотерапии, так и в комбинации с пероральными гипогликемическими препаратами (ПГГП), агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и с болюсным инсулином (см. *Клиническая эффективность и безопасность*).

Пациентам с СД1 препарат Тресиба® Пенфилл® назначают в сочетании с инсулином короткого/ультракороткого действия, для покрытия потребности в прандиальном инсулине.

Доза препарата Тресиба® Пенфилл® должна определяться индивидуально в соответствии с потребностями пациента. Для оптимизации контроля гликемии рекомендуется проводить коррекцию дозы препарата на основании показателей глюкозы плазмы крови натощак.

Как и при применении любых препаратов инсулина, коррекция дозы препарата Тресиба® Пенфилл® может быть также необходима при усилении физической активности пациента, изменении его обычной диеты или при сопутствующем заболевании.

Гибкий режим дозирования

В случаях, когда введение препарата в одно и то же время не представляется возможным, Тресиба® Пенфилл® позволяет изменять время его введения (см. *Клиническая эффективность и безопасность*). При этом интервал между инъекциями должен быть не менее 8 часов. Клинический опыт гибкого режима дозирования препарата Тресиба® Пенфилл® у детей и подростков отсутствует.

Тем пациентам, которые забывают вовремя ввести дозу инсулина, рекомендуется ввести дозу, как только они это обнаружили, а затем вернуться к своему привычному времени ежедневного однократного введения препарата.

Начальная доза препарата Тресиба® Пенфилл®

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

Рекомендуемая начальная ежедневная доза препарата Тресиба® Пенфилл® составляет 10 ЕД, с последующим подбором индивидуальной дозы препарата.

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа

Препарат Тресиба® Пенфилл® назначают один раз в сутки в сочетании с прандиальным инсулином, который вводят вместе с приёмом пищи, с последующим подбором индивидуальной дозы препарата.

Перевод с других препаратов инсулина

Рекомендуется тщательный контроль концентрации глюкозы крови во время перевода и в первые недели терапии препаратом Тресиба® Пенфилл®. Возможно, потребуется коррекция сопутствующей гипогликемической терапии (дозы и времени введения препаратов инсулина короткого и ультракороткого действия или других одновременно применяемых гипогликемических препаратов).

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа

При переводе на препарат Тресиба® Пенфилл® пациентов с СД2, находящихся на базальном или базис-болюсном режиме инсулинотерапии, или на режиме терапии готовыми смесями инсулина/самостоятельно смешанными инсулинами, дозу препарата Тресиба® Пенфилл® следует рассчитывать на основании дозы базального инсулина, которую пациент получал до его перевода на новый тип инсулина, по принципу «единица на единицу», а затем корректировать в соответствии с индивидуальными потребностями пациента.

Следует предусмотреть уменьшение дозы на 20% от предшествующей дозы базального инсулина с последующей коррекцией в соответствии с индивидуальными потребностями пациента в следующих случаях:

- перевод с базального инсулина, который вводился 2 раза в день, на препарат Тресиба® Пенфилл®;
- перевод с инсулина гларгин (300 ЕД/мл) на препарат Тресиба® Пенфилл®.

Пациенты с сахарным диабетом 1 типа

При переводе на препарат Тресиба® Пенфилл® пациентов с СД1 следует предусмотреть уменьшение дозы на 20% от предшествующей дозы базального инсулина или базального компонента продолжительных подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ). Затем корректируют дозу в соответствии с индивидуальными потребностями пациента на основании показателей гликемии.

Применение препарата Тресиба® Пенфилл® в комбинации с агонистами рецепторов ГПП-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

При добавлении препарата Тресиба® Пенфилл® к лечению агонистами рецепторов ГПП-1 рекомендуемая начальная суточная доза равна 10 ЕД с последующей индивидуальной коррекцией дозы.

При добавлении агонистов рецепторов ГПП-1 к лечению препаратом Тресиба® Пенфилл® рекомендуется снизить дозу препарата Тресиба® Пенфилл® на 20% для минимизации риска развития гипогликемии. Впоследствии дозу следует скорректировать.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Препарат Тресиба® Пенфилл® может применяться у пожилых пациентов. Следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы крови и корректировать дозу инсулина индивидуально (см. *Фармакокинетика*).

Пациенты с недостаточностью функции почек и печени

Препарат Тресиба® Пенфилл® может применяться у пациентов с недостаточностью функции почек и печени. Следует тщательно контролировать концентрацию глюкозы крови и корректировать дозу инсулина индивидуально (см. *Фармакокинетика*).

Дети и подростки

Препарат Тресиба® Пенфилл® может применяться для лечения подростков и детей старше 1 года (см. *Клиническая эффективность и безопасность*). При переходе с базального инсулина на препарат Тресиба® Пенфилл® следует в каждом отдельном случае рассмотреть необходимость снижения дозы базального и болюсного инсулина для минимизации риска развития гипогликемии (см. *Побочное действие*).

Способ применения

Препарат Тресиба® Пенфилл® предназначен только для подкожного введения.

Препарат Тресиба® Пенфилл® нельзя вводить внутривенно, так как это может привести к развитию тяжёлой гипогликемии.

Препарат Тресиба® Пенфилл® нельзя вводить внутримышечно, так как в этом случае всасывание препарата изменяется.

Препарат Тресиба® Пенфилл® нельзя использовать в инсулиновых насосах.

Препарат Тресиба® Пенфилл® вводится подкожно в область бедра, плеча или передней брюшной стенки. Следует постоянно менять места инъекций в пределах одной и той же анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии.

Картридж Пенфилл® разработан для использования с системами для введения инсулина компании Ново Нордиск и инъекционными иглами НовоФайн® или НовоТвист®.

Побочное действие

Наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось во время лечения инсулином деглудек, является гипогликемия (см. *Описание отдельных побочных реакций*). Все представленные ниже нежелательные реакции, основанные на данных, полученных в ходе клинических исследований, распределены по группам в соответствии с MedDRA и системами органов. Частота развития нежелательных реакций определена как: очень часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100 до < 1/10); нечасто (≥ 1/1 000 до < 1/100); редко (≥ 1/10 000 до < 1/1 000), очень редко (< 1/10 000) и неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

Система органов	**Частота**
Нарушения со стороны иммунной системы	*Редко* – Реакции гиперчувствительности, крапивница
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	*Очень часто* – Гипогликемия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нечасто* – Липодистрофия
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Часто* – Реакции в месте введения
	Нечасто – Периферические отёки

В ходе постмаркетингового применения препарата дополнительных нежелательных реакций выявлено не было.

Описание отдельных нежелательных реакций

Нарушения со стороны иммунной системы

При применении препаратов инсулина возможно развитие аллергических реакций. Аллергические реакции немедленного типа на сам препарат инсулина или вспомогательные компоненты, входящие в его состав, могут потенциально угрожать жизни пациента.

При применении препарата Тресиба® Пенфилл® реакции гиперчувствительности (в том числе отёк языка или губ, диарея, тошнота, чувство усталости и кожный зуд) и крапивница были отмечены редко.

Гипогликемия

Гипогликемия может развиться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности пациента в инсулине. Тяжёлая 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 включают «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, ощущение сердцебиения.

Липодистрофия

Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоатрофия) может развиваться в месте инъекции. Соблюдение правил смены места инъекции в пределах одной анатомической области помогает сократить риск развития данной нежелательной реакции.

Реакции в месте введения

У пациентов, получавших препарат Тресиба® Пенфилл®, отмечались реакции в месте введения препарата (гематома, боль, местное кровоизлияние, эритема, узелки соединительной ткани, припухлость, изменение окраски кожи, зуд, раздражение и уплотнение в месте инъекции). Большинство реакций в месте введения незначительны и носят временный характер и обычно исчезают при продолжении лечения.

Дети и подростки

Препарат Тресиба® Пенфилл® применяли у детей и подростков в возрасте до 18 лет для исследования фармакокинетических свойств (см. *Фармакокинетика*).

В долгосрочном исследовании у детей в возрасте от 1 до 18 лет были продемонстрированы безопасность и эффективность. Частота возникновения, тип и степень тяжести нежелательных реакций в популяции пациентов детского возраста не отличаются от таковых в общей популяции пациентов с СД (см. *Клиническая эффективность и безопасность*).

Особые группы пациентов

В ходе клинических исследований никаких различий по частоте, типу или тяжести нежелательных реакций между пациентами пожилого возраста и пациентами с нарушением функции почек или печени и общей популяцией пациентов не выявлено.

Передозировка

Определённой дозы, необходимой для передозировки инсулина не установлено, однако гипогликемия может развиться постепенно, если была введена слишком высокая по сравнению с потребностью пациента доза препарата:

- Лёгкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты. Поэтому пациентам с СД рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.
- В случае тяжёлой гипогликемии, когда пациент находится без сознания, ему следует ввести глюкагон (от 0,5 до 1 мг) внутримышечно или подкожно (может вводить

обученный человек), либо внутривенно раствор декстрозы (глюкозы) (может вводить только медицинский работник). Также необходимо внутривенно вводить декстрозу в случае, если через 10-15 минут после введения глюкагона пациент не приходит в сознание. После восстановления сознания пациенту рекомендуется принять пищу, богатую углеводами, для профилактики рецидива гипогликемии.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на метаболизм глюкозы.

Потребность в инсулине могут уменьшать: ПГГП, агонисты рецепторов ГПП-1, ингибиторы моноаминооксидазы (МАО), неселективные бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), салицилаты, анаболические стероиды и сульфонамиды.

Потребность в инсулине могут увеличивать: пероральные гормональные контрацептивные средства, тиазидные диуретики, глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, симпатомиметики, соматропин и даназол.

Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии.

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

Этанол (алкоголь) может как усиливать, так и уменьшать гипогликемический эффект инсулина.

Несовместимость

Некоторые лекарственные вещества при добавлении к препарату Тресиба® Пенфилл® могут вызвать его разрушение.

Препарат Тресиба® Пенфилл® нельзя добавлять в инфузионные растворы.

Нельзя смешивать препарат Тресиба® Пенфилл® с другими лекарственными препаратами.

Особые указания

Гипогликемия

Пропуск приёма пищи или незапланированная интенсивная физическая нагрузка могут привести к развитию гипогликемии.

Гипогликемия может развиться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина (см. *Побочное действие*, *Взаимодействие с другими лекарственными средствами* и *Передозировка*).

У детей следует соблюдать осторожность при подборе доз инсулина (особенно при базально-болюсном режиме) с учётом потребления пищи и физической активности для минимизации риска развития гипогликемии.

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

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 или нарушений функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы.

Как и при применении других препаратов базального инсулина, восстановление после гипогликемии при применении препарата Тресиба® Пенфилл® может задерживаться.

Гипергликемия

Для лечения тяжёлой гипергликемии рекомендуется вводить быстродействующий инсулин.

Недостаточная доза препарата и/или прекращение лечения у пациентов, которым необходим инсулин, может приводить к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза. Кроме того, сопутствующие заболевания, особенно инфекционные, могут способствовать развитию гипергликемических состояний и, соответственно, повышают потребность организма в инсулине.

Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащённое мочеиспускание, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При СД1 без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.

Перевод с других препаратов инсулина

Перевод пациента на другой тип или препарат инсулина другого вида или другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При переводе может потребоваться коррекция дозы.

Одновременное применение препаратов группы тиазолидиндиона и препаратов инсулина

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 препаратом Тресиба® Пенфилл®. 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 отёков. В случае ухудшения у пациентов симптоматики сердечной недостаточности, лечение тиазолидиндионами необходимо прекратить.

Нарушения со стороны органа зрения

Интенсификация инсулинотерапии с резким улучшением гликемического контроля может привести к временному ухудшению состояния диабетической ретинопатии, в то же время длительное улучшение контроля гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

Предотвращения случайного введения инсулина другого вида

Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке картриджа во избежание случайного введения другой дозы или другого инсулина. Перед каждой инъекцией пациентам следует проверять на счётчике дозы количество единиц набранной дозы. Таким образом, только пациенты, которые могут ясно различать цифры на счётчике дозы, могут вводить инсулин самостоятельно.

Необходимо проинформировать незрячих пациентов или людей с ослабленным зрением о том, что им всегда необходима помощь лиц, не имеющих проблем со зрением и обученных работе с инъектором.

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.

Данные доклинических исследований безопасности

Доклинические данные, основанные на исследованиях фармакологической безопасности, токсичности повторных доз, канцерогенного потенциала, токсического влияния на репродуктивную функцию, не выявили какой-либо опасности инсулина деглудек для человека.

Соотношение метаболической и митогенной активностей инсулина деглудек является аналогичным таковому человеческого инсулина.

Фертильность

В исследованиях на животных не обнаружено неблагоприятного влияния инсулина деглудек на фертильность.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Способность пациентов к концентрации внимания и скорость реакции могут нарушаться

во время гипогликемии, что может представлять опасность в тех ситуациях, когда эта способность особенно необходима (например, при управлении транспортными средствами или механизмами).

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

Форма выпуска

Раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл в картридже Пенфилл®.

По 3 мл в картриджи из стекла I гидролитического класса, укупоренные пробками с дисками из галобутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнями из галобутиловой резины с другой стороны. По 5 картриджей в блистер. По 1 блистеру вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

30 месяцев. Не применять по истечении срока, указанного на этикетке картриджа и упаковке.

Условия хранения

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.

Для используемого или переносимого в качестве запасного картриджа: не хранить в холодильнике. Хранить при температуре не выше 30°С в течение 8 недель.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Указания по применению препарата

Картридж Пенфилл® разработан для использования с инъекционными системами для введения инсулина компании Ново Нордиск (инъекторы для введения инсулина, не включённые в упаковку) и иглами НовоФайн® или НовоТвист® длиной до 8 мм. Необходимо следовать детальной инструкции по использованию инъектора.

Препарат Тресиба® Пенфилл® предназначен только для индивидуального использования.

Не допускается повторное заполнение картриджа.

Нельзя применять препарат, если раствор перестал быть прозрачным и бесцветным.

Нельзя применять препарат Тресиба® Пенфилл®, если он был заморожен.

Пациенту следует выбрасывать иглу после каждой инъекции.

Соблюдайте местные требования к утилизации использованных медицинских материалов.

Владелец регистрационного удостоверения:

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

www.novonordisk.com

Производитель:

Производство готовой лекарственной формы:

Ново Нордиск А/С, Бреннум Парк, DK-3400 Хиллерод, Дания

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

Первичная упаковка:

Ново Нордиск А/С, Бреннум Парк, DK-3400 Хиллерод, Дания

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

Вторичная/потребительская упаковка:

Ново Нордиск А/С, Бреннум Парк, DK-3400 Хиллерод, Дания

Ново Нордиск А/С, Халлас Алле, DK-4400 Калундборг, Дания

Ново Нордиск Продакшн САС, 45 авеню д'Орлеанс, 28000 Шартр, Франция

Производитель (Выпускающий контроль качества):

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

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Ново Нордиск»

121614, Москва, ул. Крылатская, д. 15, офис 41

Тел.: (495) 956-11-32, факс: (495) 956-50-13

www.novonordisk.ru

© 20XX

Ново Нордиск А/С

Тресиба®, Пенфилл®, НовоФайн® и НовоТвист® - зарегистрированные торговые марки, принадлежащие компании Ново Нордиск А/С, Дания.

Менеджер по регистрации
медицинской продукции
ООО «Ново Нордиск» Краснокутская И.С.