МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ВОЗУЛИМ-30/70

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000324- 240316
СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Возулим-30/70

Международное непатентованное наименование: инсулин-изофан двухфазный (человеческий генно-инженерный)

Лекарственная форма: суспензия для подкожного введения

Состав
В 1 мл препарата содержится:
Действующее вещество:
инсулин человеческий (генно-инженерный) - 100 МЕ (4,00 мг);
Вспомогательные вещества:
протамина сульфат – 0,28 мг, цинка оксид – 0,032 мг, метакрезол – 1,60 мг, фенол – 0,65 мг, глицерол – 16,32 мг, натрия гидроксид – 0,40 мг, натрия фосфат двузамещенный безводный – 2,08 мг, хлористоводородная кислота – 0,00072 мл, вода для инъекций – до 1 мл.

Описание
Белая суспензия, которая при стоянии расслаивается на прозрачную бесцветную или почти бесцветную надосадочную жидкость и осадок белого цвета. Осадок легко ресуспендируется при слабом встряхивании.

Фармакотерапевтическая группа:
Гипогликемическое средство – комбинация инсулинов короткой и средней продолжительности действия.
Код АТХ: A10AD01.

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Возулим-30/70 - препарат человеческого рекомбинантного инсулина средней продолжительности действия, произведенный методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма-продуцента Hansenula polymorpha. В состав препарата входит инсулин растворимый (30%) и инсулин-изофан (70%). Взаимодействует со специфическим рецептором внешней цитоплазматической мембраны клеток и образует инсулин-рецепторный комплекс, стимулирующий внутриклеточные процессы, в т. ч. синтез ряда ключевых ферментов (гексокиназа, пируваткиназа, гликогенсинтаза и др.). Снижение содержания глюкозы в крови обусловлено повышением ее внутриклеточного транспорта, усилением поглощения и усвоения тканями, стимуляцией липогенеза, гликогеногенеза, снижением скорости продукции глюкозы печенью и др. Продолжительность действия препаратов инсулина в основном обусловлена скоростью

всасывания, которая зависит от нескольких факторов (например, от дозы, способа и места введения, толщины подкожно-жирового слоя, типа сахарного диабета), в связи с чем профиль действия инсулина подвержен значительным колебаниям, как у различных людей, так и у одного и того же человека. Начало действия после подкожного введения – через 30 мин, максимальный эффект – через 2 - 8 ч, продолжительность действия – до 24 ч.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация (Cmax) инсулина в плазме достигается в течение 1,5-2,5 ч после подкожного введения.

Распределение

Выраженного связывания с белками плазмы не отмечается, за исключением циркулирующих антител к инсулину (в случае их наличия). Не проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Метаболизм

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

Выведение

Выводится почками (30-80%). Период полувыведения (T1/2) определяется по скорости всасывания из подкожных тканей. Таким образом, T1/2 скорее является мерой всасывания, а не собственно мерой выведения инсулина из плазмы (T1/2 инсулина из кровотока равен всего нескольким минутам). Исследования показали, что T1/2 составляет около 5-10 ч.

Показания к применению

Сахарный диабет, требующий проведения инсулинотерапии.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к инсулину или другим компонентам препарата.
- Гипогликемия.

С осторожностью

У пациентов с почечной недостаточностью, печеночной недостаточностью, выраженным стенозом коронарных и мозговых сосудов, пролиферативной ретинопатией, интеркуррентными заболеваниями; у пациентов пожилого возраста.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Беременность

Ограничений по применению инсулина во время беременности не существует, поскольку инсулин не проникает через плацентарный барьер.

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

Потребность в инсулине обычно снижается в I триместре беременности и постепенно увеличивается во II и III триместрах.

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

Период грудного вскармливания

Не существует ограничений для применения препарата Возулим-30/70 в период грудного вскармливания. Проведение инсулинотерапии женщинам в период грудного вскармливания не представляет опасности для ребенка. Однако может потребоваться коррекция дозы препарата и/или диеты.

Способ применения и дозы

Препарат Возулим-30/70 предназначен для подкожного введения. Доза и время введения препарата определяются врачом индивидуально в каждом конкретном случае, на основании концентрации глюкозы в крови. В среднем суточная доза препарата колеблется от 0,3 до 1 МЕ/кг массы тела (зависит от индивидуальных особенностей пациента и концентрации глюкозы крови). Суточная потребность в инсулине может быть выше у пациентов с инсулинорезистентностью (например, в период полового созревания, а также у пациентов с ожирением), и ниже – у пациентов с остаточной эндогенной продукцией инсулина.

Температура вводимого инсулина должна соответствовать комнатной.

Препарат обычно вводится подкожно в область бедра. Инъекции можно делать также в область передней брюшной стенки, ягодиц или в плечо в проекции дельтовидной мышцы. При введении в область бедра достигается более медленное всасывание, чем при введении в другие области.

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

При подкожном введении инсулина необходимо проявлять осторожность, чтобы при инъекции не попасть в кровеносный сосуд. После инъекции не следует массировать место введения препарата.

Пациентам с сахарным диабетом 2 типа может проводиться как монотерапия препаратом Возулим-30/70 (краткость введения 2 раза в сутки), так и комбинированная терапия с пероральными гипогликемическими средствами.

Картридж использовать только со шприц-ручкой.

Пациенты должны быть обучены правильному применению устройства для введения инсулина.

Коррекция дозы

Сопутствующие заболевания, особенно инфекционные и сопровождающиеся лихорадкой, обычно увеличивают потребность организма в инсулине. Коррекция дозы препарата может также потребоваться при наличии у пациента сопутствующих заболеваний почек, печени; нарушении функции надпочечников, гипофиза или щитовидной железы. Необходимость в коррекции дозы также может возникнуть при изменении физической нагрузки или обычного режима питания пациента. Коррекция дозы может потребоваться при переводе пациента с одного вида инсулина на другой.

Побочное действие

Наиболее часто встречающейся нежелательной реакцией при применении инсулина является гипогликемия. Частота возникновения гипогликемии изменяется в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии (см. «Описание отдельных нежелательных реакций»).

На начальной стадии инсулинотерапии могут возникать нарушение рефракции, периферические отеки и реакции в месте введения препарата (включающие боль, покраснение, крапивницу, воспаление, гематому, 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.

Перечень нежелательных реакций представлен в таблице.

Все представленные ниже нежелательные реакции распределены по группам согласно частоте развития 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).

Нарушения со стороны иммунной системы	*Нечасто* - крапивница, кожная сыпь
	Очень редко - анафилактические реакции*
	Неизвестно – образование антител к инсулину
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	*Очень часто* - гипогликемия*
Нарушения со стороны нервной системы	*Очень редко* - периферическая нейропатия («острая болевая нейропатия»)
Нарушения со стороны органа зрения	*Очень редко* - нарушение рефракции
	Нечасто - диабетическая ретинопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	*Нечасто* - липодистрофия*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	*Нечасто* - реакции в месте введения
	Нечасто - периферические отёки

*См. «Описание отдельных нежелательных реакций»

Описание отдельных нежелательных реакций

Анафилактические реакции

Отмечены очень редкие реакции генерализованной гиперчувствительности, в том числе генерализованная кожная сыпь, зуд, повышенное потоотделение, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затруднение дыхания, учащенное сердцебиение, снижение артериального давления, а также обморок/потеря сознания, которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Гипогликемия является наиболее частой нежелательной реакцией. Она может развиться, 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 или даже к летальному исходу. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать повышенное потоотделение, 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.

Липодистрофия
Сообщалось о нечастых случаях развития липодистрофии. Липодистрофия может развиваться в месте введения препарата.

Передозировка
При передозировке возможно развитие гипогликемии.
Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина, не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если вводятся слишком высокие дозы инсулина по отношению к потребности пациента.
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 (сахар, сладости, печенье или сладкий фруктовый сок).
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 40 % раствор декстрозы (глюкозы) (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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на потребность в инсулине.
Гипогликемическое действие инсулина усиливают неселективные бета-адреноблокаторы, хинидин, хинин, хлорохинин, ингибиторы моноаминооксидазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы карбоангидразы, бромокриптин, сульфаниламиды, анаболические стероиды, тетрациклины, клофибрат, кетоконазол, мебендазол, пиридоксин, теофиллин, циклофосфамид, фенфлурамин, препараты лития, салицилаты.
Гипогликемическое действие инсулина ослабляют глюкагон, соматропин, эстрогены, пероральные контрацептивы, глюкокортикостероиды, йодсодержащие тиреоидные гормоны, тиазидные диуретики, гепарин, трициклические антидепрессанты, симпатомиметики, даназол, клонидин, сульфинпиразон, эпинефрин, блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов, блокаторы «медленных» кальциевых каналов, диазоксид, морфин, фенитоин, никотин.
Бета-адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии и замедлять восстановление после гипогликемии.
Октреотид/ланреотид может как повышать, так и снижать потребность организма в инсулине.
Этанол (алкоголь) может усиливать или уменьшать гипогликемический эффект инсулина.
Несовместимость
Фармацевтически несовместим с растворами других лекарственных средств. Суспензию инсулина нельзя добавлять к растворам для инфузий.

Особые указания
Нельзя применять препарат Возулим-30/70, если после взбалтывания суспензия не становится белой или равномерно мутной.
На фоне терапии инсулином необходим постоянный контроль концентрации глюкозы в крови.
В случае недостаточного гликемического контроля или появления тенденции к эпизодам гипо- или гипергликемии, перед принятием решения о коррекции дозы инсулина следует проверить выполнение предписанного режима введения инсулина; удостовериться в том,

что инсулин вводится в рекомендованную область; проверить правильность проведения техники инъекции и все другие факторы, которые могут повлиять на действие инсулина.
Так как одновременный прием ряда препаратов может ослабить или усилить гипогликемическое действие препарата Возулим-30/70 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), при его применении нельзя принимать другие препараты без специального разрешения врача.
Гипогликемия
Гипогликемия может развиться, если введена слишком высокая доза инсулина по отношению к потребности пациента.
Риск развития гипогликемии высок в начале лечения инсулином, при переходе на другой препарат инсулина, у пациентов с низкой поддерживающей концентрацией глюкозы в крови.
Причинами гипогликемии, помимо передозировки инсулина, могут быть: переход на другой препарат инсулина; пропуск приема пищи; рвота; диарея; увеличение физической активности; заболевания, снижающие потребность в инсулине (нарушения функции печени и почек, гипофункция коры надпочечников, гипофиза или щитовидной железы); смена места инъекции; потребление алкоголя; а также взаимодействие с другими лекарственными средствами.
Как и для всех препаратов инсулина, следует соблюдать особую осторожность, а также рекомендуется проводить тщательный контроль концентрации глюкозы в крови в случаях, когда эпизоды гипогликемии могут иметь особое клиническое значение - у пациентов с выраженным стенозом коронарных артерий или сосудов головного мозга (риск развития кардиальных или церебральных осложнений гипогликемии), а также у пациентов с пролиферативной ретинопатией, особенно если им не проводилась фотокоагуляция (риск преходящей потери зрения (амавроза) вследствие гипогликемии).
Необходимо сразу же информировать врача о развитии гипогликемии, для того чтобы он принял решение о необходимости коррекции дозы инсулина.
При определенных обстоятельствах симптомы-предвестники гипогликемии могут изменяться, становиться менее выраженными или отсутствовать. Такие ситуации встречаются у пациентов со значительным улучшением гликемического контроля; пациентов с постепенным развитием гипогликемии; пациентов пожилого возраста; пациентов с психическими расстройствами; при наличии нейропатии; при длительном течении сахарного диабета; при сопутствующей терапии другими лекарственными препаратами (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Такие ситуации могут приводить к развитию тяжелой гипогликемии (с возможной потерей сознания) до того, как пациент осознает, что у него развивается гипогликемия.
Соблюдение пациентами схемы дозирования и режима питания, правильное введение инсулина и знание симптомов-предвестников гипогликемии способствуют существенному снижению риска развития гипогликемии.
Гипергликемия
Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа, несоблюдение диеты, повышенная потребность в инсулине в результате инфекционных или других заболеваний, снижение физической активности могут приводить к повышению концентрации глюкозы в крови (гипергликемии). 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 появление запаха ацетона в выдыхаемом воздухе. Без соответствующего лечения гипергликемия у пациентов с сахарным диабетом 1 типа может приводить к развитию опасного для жизни диабетического кетоацидоза. При появлении первых признаков кетоацидоза необходимо срочное врачебное вмешательство.
При смене врача (например, при госпитализации по поводу несчастного случая,

заболевании во время отпуска) пациент должен сообщить врачу о том, что у него сахарный диабет.
У пациентов с почечной недостаточностью может быть снижена потребность в инсулине в результате изменения его метаболизма.
У пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени также может быть снижена потребность в инсулине в результате изменения его метаболизма и уменьшения глюконеогенеза.
Дозу инсулина необходимо также корригировать при нарушении функции щитовидной железы, гипофункции коры надпочечников и гипофиза; у пациентов пожилого возраста.
Коррекция дозы инсулина может также потребоваться при увеличении интенсивности физической активности или изменении привычной диеты.
Сопутствующие заболевания, особенно инфекции и состояния, сопровождающиеся лихорадкой, увеличивают потребность в инсулине.
Перевод пациентов на другой тип инсулина или на инсулин другой компании-изготовителя должен осуществляться только под медицинским контролем. При изменении концентрации, производителя, типа, вида (человеческий инсулин, аналог человеческого инсулина) и/или метода изготовления может потребоваться изменение дозы инсулина. Пациентам, переходящим на лечение препаратом Возулим-30/70 может потребоваться изменение дозы или увеличение частоты инъекций по сравнению с ранее применявшимися препаратами инсулина. Если при переводе пациентов на лечение препаратом Возулим-30/70 необходима коррекция дозы, это можно сделать уже при введении первой дозы или в первые недели или месяцы терапии.
Переход с одного вида инсулина на другой следует проводить под контролем концентрации глюкозы в крови.
Как и при лечении другими препаратами инсулина, могут развиваться реакции в месте введения, что проявляется болью, покраснением, крапивницей, воспалением, гематомой, отёчностью и зудом. Регулярная смена места инъекции в пределах одной и той же анатомической области поможет уменьшить симптомы или предотвратить развитие этих реакций. Реакции обычно исчезают в течение от нескольких дней до нескольких недель. В редких случаях может потребоваться отмена препарата Возулим-30/70 из-за реакций в месте введения.
Перед 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.
Препарат нельзя применять в инсулиновых насосах.
Одновременное применение препаратов инсулина и препаратов 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 применении 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.
Препарат снижает толерантность к алкоголю.
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 эти способности особенно необходимы (например, при управлении транспортными средствами или работе с машинами и 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 транспортными средствами и выполнения подобных работ.

Форма выпуска
Суспензия для подкожного введения 100 МЕ/мл.
По 3 мл в картриджи нейтрального стекла (тип I). На картридж наклеивают этикетку. По 1 или 5 картриджей помещают в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги.
По 10 мл во флаконы бесцветного нейтрального стекла, укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками с пластмассовой предохранительной крышкой.
Каждый флакон или каждый блистер с картриджем №1 или №5 помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения
Хранить в защищенном от света месте, при температуре от +2 °С до +8 °С. Не замораживать. Беречь от детей.
Находящийся в употреблении препарат следует хранить при температуре 15-25 °С не более 6 недель.

Срок годности
2 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Отпуск из аптек
По рецепту.

Производитель
Вокхард Лимитед, Индия
Вокхард Тауэрс, Бандра Курла Комплекс, Бандра (Ист), Мумбай – 400051.

Адрес производственной площадки: Биотек Парк, Н-14/2, МИДС, Валудж, Аурангабад – 431136.

Упаковано: ООО «Добролек», 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, 13А.

Представительство в России:
119571, Москва, Ленинский проспект, д.148,
офис 123-124, тел./факс: 8(495)434-51-59
e-mail: info@wockhardt.ru

Инструкции, которые необходимо дать пациенту

Техника инъекции при применении инсулина во флаконах

Если пациент использует только один тип инсулина

1. Продезинфицируйте резиновую мембрану на флаконе.
2. Наберите в шприц воздух в объеме, соответствующем нужной дозе инсулина. Введите воздух во флакон с инсулином.
3. Переверните флакон со шприцем вверх дном и наберите нужную дозу инсулина в шприц. Выньте иглу из флакона и удалите воздух из шприца. Проверьте правильность набора дозы инсулина.
4. Сразу же делайте инъекцию.

Техника инъекции при применении инсулина в картриджах

Картридж с препаратом Возулим-30/70 предназначен только для использования в шприц-ручках. Необходимо внимательно придерживаться указаний в инструкции по применению шприц-ручки для введения инсулина.

Перед использованием следует убедиться, что на картридже с препаратом Возулим-30/70 нет никаких повреждений (например, трещин). Нельзя использовать картридж, если имеются какие-либо видимые повреждения. После того, как картридж вставлен в шприц-ручку, через окошко держателя картриджа должна быть видна цветная полоска.

Перед тем, как поместить картридж в шприц-ручку, следует перевернуть картридж вверх-вниз, чтобы стеклянный шарик передвигался из конца в конец картриджа. **Эту процедуру следует повторить не менее 10 раз, пока вся жидкость не станет белой и равномерно мутной. Сразу после этого необходимо сделать инъекцию.**

Если картридж уже находится внутри шприц-ручки, следует переворачивать ее с картриджем внутри вверх-вниз не менее 10 раз. Эту процедуру необходимо повторять перед каждой инъекцией.

После инъекции игла должна оставаться под кожей минимум 6 секунд. Следует держать кнопку в нажатом состоянии до полного изъятия иглы из-под кожи, таким образом обеспечивается правильное введение дозы и ограничивается возможность попадания крови или лимфы в иглу или в картридж с инсулином.

Картридж с препаратом Возулим-30/70 предназначается только для индивидуального использования и не подлежит повторному наполнению.

Процедура инъекции

- Двумя пальцами соберите складку кожи, введите иглу в основание складки под углом около 45 ° и введите под кожу инсулин.
- После инъекции игла должна оставаться под кожей как минимум 6 секунд, для того, чтобы убедиться, что инсулин введен полностью.
- Если после удаления иглы на месте укола выступает кровь, слегка прижмите место укола тампоном, смоченным дезинфицирующим раствором (например, спиртом).
- Необходимо менять места инъекций.

Руководитель отдела регистрации
Вокхард Лимитед

Представительство фирмы СВ. Г.Р.П. № 10955
"Вокхард Лимитед" (Индия) г. Москва
"Wockhardt Limited" Moscow office ДЛЯ ДОКУМЕНТОВ
МОСКВА

Бридж Шарма