

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НовоРапид ФлексПен, 100 ЕД/мл, раствор для подкожного и внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1. Общее описание

Инсулин аспарт производится методом биотехнологии рекомбинантной ДНК с использованием штамма *Saccharomyces cerevisiae*.

2.2. Качественный и количественный состав

Действующее вещество: инсулин аспарт.

Каждый мл раствора содержит 100 ЕД инсулина аспарт (эквивалентно 3,5 мг инсулина аспарт).

Каждая шприц-ручка содержит 3 мл раствора, эквивалентно 300 ЕД инсулина аспарт.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для подкожного и внутривенного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат НовоРапид ФлексПен показан для лечения сахарного диабета у взрослых и детей в возрасте от 1 года до 18 лет.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Доза препарата НовоРapid ФлексПен определяется врачом индивидуально в соответствии с потребностями пациента. Обычно препарат применяют в сочетании с препаратами инсулина средней продолжительности или длительного действия, которые вводят как минимум 1 раз в сутки.

Кроме того, препарат НовоРapid ФлексПен может применяться для продолжительных подкожных инсулиновых инфузий (ППИИ) в инсулиновых насосах или вводиться внутривенно медицинским персоналом. Для достижения оптимального контроля гликемии рекомендуется регулярно измерять концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина.

Обычно индивидуальная суточная потребность в инсулине у взрослых и детей составляет от 0,5 до 1 ЕД/кг массы тела.

Инъекционная терапия: при базально-болюсном режиме терапии потребность в инсулине может обеспечиваться препаратом НовоРapid ФлексПен на 50–70 %, а оставшаяся потребность (30–50 %) в инсулине обеспечивается инсулином средней продолжительности или длительного действия.

Продолжительные подкожные инсулиновые инфузии (ППИИ): Препарат НовоРapid ФлексПен может применяться для ППИИ в инсулиновых насосах только в виде монотерапии. В этом случае препарат НовоРapid ФлексПен будет обеспечивать потребность как в болюсном (50–70 %), так и в базальном инсулине (30–50 %).

Повышение физической активности пациента, изменение привычного питания или сопутствующие заболевания могут привести к необходимости коррекции дозы.

Препарат НовоРapid ФлексПен имеет более быстрое начало и меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин.

Благодаря меньшей продолжительности действия по сравнению с человеческим инсулином, риск развития ночных гипогликемий у пациентов, получающих препарат НовоРapid ФлексПен, ниже.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста и пациенты с почечной или печеночной недостаточностью

Как и при применении других препаратов инсулина, у пожилых пациентов и пациентов с почечной или печеночной недостаточностью следует более тщательно контролировать концентрацию глюкозы в крови и корректировать дозу инсулина аспарт индивидуально.

Дети

Применять препарат НовоРapid ФлексПен вместо растворимого человеческого инсулина у детей в возрасте от 1 года до 18 лет предпочтительнее в том случае, когда необходимо быстрое начало действия препарата, например, когда ребенку трудно соблюдать необходимый интервал времени между инъекцией и приемом пищи (см. раздел 5.1. и 5.2.).

Безопасность и эффективность препарата НовоРapid ФлексПен у детей младше 1 года не изучалась. Данные отсутствуют.

Перевод с других препаратов инсулина

При переводе пациента с других препаратов инсулина на препарат НовоРapid ФлексПен может потребоваться коррекция дозы препарата НовоРapid ФлексПен и базального инсулина.

Способ применения

Препарат НовоРapid ФлексПен представляет собой быстродействующий аналог инсулина.

Препарат НовоРapid ФлексПен вводится подкожно в область передней брюшной стенки, бедро, плечо, дельтовидную или ягодичную область. Следует постоянно менять места инъекций в пределах одной и той же анатомической области, чтобы уменьшить риск развития липодистрофии и амилоидоза кожи (см. разделы 4.4. и 4.8.). Как и при применении всех препаратов инсулина, подкожное введение в переднюю брюшную стенку обеспечивает более быстрое всасывание по сравнению с введением в другие области.

Продолжительность действия зависит от дозы, места введения, интенсивности кровотока, температуры и уровня физической активности. Тем не менее, более быстрое начало действия по сравнению с растворимым человеческим инсулином сохраняется независимо от локализации места инъекции.

Благодаря более быстрому началу действия, препарат НовоРапид ФлексПен следует вводить, как правило, непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить вскоре после приема пищи.

Продолжительные подкожные инсулиновые инфузии (ППИИ):

Препарат НовоРапид ФлексПен может применяться для ППИИ в инсулиновых насосах, разработанных для инфузий инсулина. ППИИ следует производить в переднюю брюшную стенку. Места инфузий следует периодически менять.

При использовании инсулинового насоса для подкожных инфузий препарат НовоРапид ФлексПен не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Пациенты, применяющие препарат НовоРапид ФлексПен для ППИИ в инсулиновых насосах, должны иметь альтернативные методы введения инсулина, доступные в случае поломки инсулинового насоса.

Внутривенное введение:

При необходимости препарат НовоРапид ФлексПен может вводиться внутривенно, но только квалифицированным медицинским персоналом.

Для внутривенного введения используются инфузионные системы с препаратом НовоРапид ФлексПен 100 ЕД/мл с концентрацией от 0,05 ЕД/мл до 1 ЕД/мл инсулина аспарт в 0,9 % растворе хлорида натрия; 5 % растворе декстрозы или 10 % растворе декстрозы, содержащем 40 ммоль/л хлорида калия, с использованием полипропиленовых контейнеров для инфузий. Данные растворы стабильны при комнатной температуре в течение 24 часов.

Несмотря на стабильность в течение некоторого времени, определенное количество инсулина изначально абсорбируется материалом инфузионной системы. Во время инфузий инсулина необходимо постоянно контролировать концентрацию глюкозы крови.

Смешивание двух типов инсулина:

Препарат НовоРапид ФлексПен можно смешивать только с инсулином-изофан в шприце для подкожного введения. Если препарат НовоРапид ФлексПен смешивают с инсулином-изофан, то в первую очередь в шприц следует набрать препарат НовоРапид ФлексПен. Смесь следует использовать сразу после смешивания. Смеси инсулина

нельзя вводить внутривенно или применять для подкожных инфузий в инсулиновых насосах.

Инструкция для пациентов по применению препарата НовоРапид ФлексПен см. раздел 6.6.

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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

Гипергликемия

Недостаточная доза препарата или прекращение лечения, особенно при сахарном диабете 1 типа, может приводить к развитию гипергликемии или диабетического кетоацидоза. Как правило, первые симптомы гипергликемии появляются постепенно, в течение нескольких часов или дней. К этим симптомам относятся жажда, учащенное мочеиспускание, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потеря аппетита, а также запах ацетона в выдыхаемом воздухе. При сахарном диабете 1 типа без соответствующего лечения гипергликемия приводит к развитию диабетического кетоацидоза и может привести к смерти.

Гипогликемия

При пропуске приема пищи или незапланированной интенсивной физической нагрузке у пациента может развиваться гипогликемия. У детей следует тщательно подбирать дозу инсулина (особенно при базально-болюсном режиме) с учетом потребления пищи, физической активности и концентрации глюкозы в крови для минимизации риска развития гипогликемии.

Гипогликемия может развиваться, если введена слишком высокая по отношению к потребности пациента доза инсулина. В случае подозрения на гипогликемию инъекцию препарата НовоРапид ФлексПен проводить запрещено. После стабилизации

концентрации глюкозы в крови следует рассмотреть коррекцию дозы препарата (см. разделы 4.8. и 4.9.).

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

Следствием фармакодинамических особенностей аналогов инсулина короткого действия является то, что развитие гипогликемии при их применении может начинаться раньше, чем при применении растворимого человеческого инсулина.

Поскольку препарат НовоРapid ФлексПен следует применять в непосредственной связи с приемом пищи, следует учитывать высокую скорость наступления эффекта препарата при лечении пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или принимающих лекарственные средства, замедляющие всасывание пищи.

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.

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

Перевод пациента с других препаратов инсулина

Перевод пациента на новый тип или препарат инсулина другого производителя должен происходить под строгим врачебным контролем. При изменении концентрации, производителя, типа, вида (человеческий, аналог человеческого инсулина) и/или метода его производства может потребоваться коррекция дозы. Пациенты, переходящие на лечение препаратом НовоРapid ФлексПен с другого типа инсулина, могут нуждаться в изменении дозы по сравнению с дозами ранее применявшихся препаратов инсулина. Коррекция дозы может быть осуществлена при введении первой дозы или в течение первых нескольких недель или месяцев лечения.

Реакции в месте введения

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

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

Совместное применение с препаратами тиазолидиндиона.

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

Предотвращение ошибок при применении препаратов инсулина

Следует проинструктировать пациента о необходимости перед каждой инъекцией проверять маркировку на этикетке во избежание случайного перепутывания препарата НовоРapid ФлексПен с другим инсулином.

Антитела к инсулину

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

Контроль применения препарата

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

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на дозу, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Имеется ряд лекарственных средств, которые влияют на метаболизм глюкозы.

Потребность в инсулине могут уменьшать:

Пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы моноаминоксидазы (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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Препарат НовоРапид ФлексПен (инсулин аспарт) можно применять при беременности. Данные двух рандомизированных контролируемых клинических исследований (322+27 обследованных беременных) не выявили никакого неблагоприятного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или здоровье плода/новорожденного по сравнению с растворимым человеческим инсулином (см. раздел 5.1.).

Рекомендуются тщательный контроль концентрации глюкозы в крови и мониторинг беременных женщин с сахарным диабетом (сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа или гестационный диабет), в течение всей беременности и в период возможного наступления беременности. Потребность в инсулине, как правило, снижается в I триместре и постепенно повышается во II и III триместрах беременности. Вскоре после родов потребность в инсулине быстро возвращается к уровню, который был до беременности.

Лактация

Препарат НовоРапид ФлексПен может применяться в период грудного вскармливания, т.к. введение инсулина женщине в период грудного вскармливания не представляет угрозы для ребенка. Однако может возникнуть необходимость в коррекции дозы препарата НовоРапид ФлексПен.

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

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

Пациентам необходимо рекомендовать предпринимать меры для предупреждения развития гипогликемии при управлении транспортными средствами или работе с механизмами. Это особенно важно для пациентов с отсутствием или снижением выраженности симптомов-предвестников гипогликемии или с частыми эпизодами

гипогликемии. В этих случаях следует рассмотреть целесообразность управления транспортным средством или выполнения подобных работ.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат НовоРapid ФлексПен, обусловлены, в основном, фармакологическим эффектом инсулина.

Наиболее частой нежелательной реакцией, о которой сообщалось во время лечения, является гипогликемия. Частота возникновения гипогликемии изменяется в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования препарата и контроля гликемии (см. «Описание отдельных побочных реакций» раздела 4.8.).

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

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто – Крапивница, кожная сыпь, высыпания на коже
---------------------------------------	--

	Очень редко – Анафилактические реакции*
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто – Гипогликемия*
Нарушения со стороны нервной системы	Редко – Периферическая нейропатия («острая болевая нейропатия»)
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто – Нарушения рефракции
	Нечасто – Диабетическая ретинопатия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто – Липодистрофия*
	Неизвестно – Амилоидоз кожи*†
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто – Реакции в местах введения
	Нечасто – Отеки

*См. «Описание отдельных побочных реакций» раздела 4.8.

† Нежелательные реакции из пострегистрационных источников.

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, затруднения дыхания, учащенное сердцебиение, снижение артериального давления), которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Гипогликемия является наиболее частой нежелательной реакцией. Она может развиваться, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. Тяжелая гипогликемия может приводить к потере сознания и/или судорогам, временному или необратимому нарушению функции головного мозга вплоть до летального исхода. Симптомы гипогликемии, как правило, развиваются внезапно. Они могут включать «холодный пот», бледность кожных покровов, повышенную утомляемость, нервозность

или тремор, чувство тревоги, необычную усталость или слабость, нарушение ориентации, снижение концентрации внимания, сонливость, выраженное чувство голода, нарушения зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение.

Клинические исследования показали, что частота развития гипогликемии варьирует в зависимости от популяции пациентов, режима дозирования и контроля гликемии. В ходе клинических исследований не выявлено разницы в общей частоте наступления эпизодов гипогликемии между пациентами, получающими терапию инсулином аспарт, и пациентами, применяющими препараты человеческого инсулина.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Липодистрофия (включая липогипертрофию, липоатрофию) и амилоидоз кожи могут возникать в месте инъекции и замедлять местное всасывание инсулина. Соблюдение правила смены места инъекции в пределах одной анатомической области может помочь уменьшить риск развития или предотвратить данные реакции (см. раздел 4.4.).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

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

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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

Тел.: +7 800 550 99 03

e-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 (7172) 23-51-35

e-mail: farm@dari.kz

<https://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., д. 2а

Тел.: +375-17-299-55-14

Тел. отдела фармаконадзора: + 375-17-242-00-29

<https://www.rceth.by>

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Отдел фармаконадзора, тел.: +374 10 230896, +374 10 231682, +374 60 830073

Прямая линия, тел.: +(374 10) 20-05-05, +(374 96) 22-05-05

e-mail: vigilance@pharm.am

<https://pharm.am>

4.9. Передозировка

Симптомы

Определенной дозы, необходимой для передозировки инсулина, не установлено, однако гипогликемия может развиваться постепенно, если была введена слишком высокая по

сравнению с потребностью пациента доза препарата. Симптомы гипогликемии приведены в разделе 4.8.

Лечение

- Легкую гипогликемию пациент может устранить сам, приняв внутрь глюкозу или сахаросодержащие продукты. Поэтому пациентам с сахарным диабетом рекомендуется постоянно носить с собой сахаросодержащие продукты.
- В случае тяжелой 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 глюкозы (может вводить только медицинский работник). Также необходимо внутривенно вводить глюкозу 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: препараты для лечения сахарного диабета; инсулины и их аналоги; инсулины короткого действия и их аналоги для инъекционного введения.

Код АТХ: A10AB05.

Механизм действия

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

Инсулин аспарт начинает действовать быстрее и одновременно сильнее снижает содержание глюкозы крови в первые 4 часа после приема пищи, чем растворимый человеческий инсулин. Продолжительность действия инсулина аспарт после подкожного введения короче, чем растворимого человеческого инсулина.

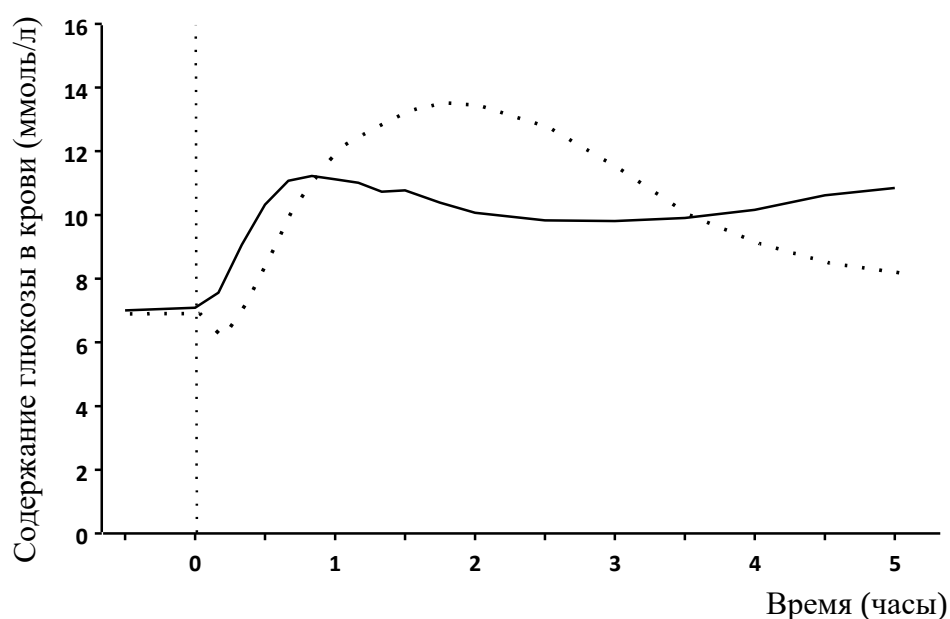


Рисунок 1. Концентрации глюкозы в крови после однократной дозы инсулина аспарт, введенного непосредственно перед приемом пищи (сплошная кривая), или растворимого человеческого инсулина, введенного за 30 минут до приема пищи (штрихованная кривая) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

После подкожного введения действие инсулина аспарт начинается в течение 10–20 минут после введения. Максимальный эффект наблюдается через 1–3 часа после инъекции. Продолжительность действия препарата составляет 3–5 часов.

Фармакодинамические эффекты

Инсулин аспарт является эквипотенциальным растворимому человеческому инсулину в молярном выражении.

Особые группы пациентов

Дети

Применение инсулина аспарт у детей показало схожие результаты длительного гликемического контроля при сравнении с растворимым человеческим инсулином.

Клиническое исследование с использованием растворимого человеческого инсулина до приема пищи и инсулина аспарт после приема пищи было проведено у маленьких детей (20 пациентов в возрасте от 2 до 6 лет, в течение 12 недель, из них 4 пациента были младше 4 лет); а также ФК/ФД исследование с использованием однократной дозы было

проведено у детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет). Фармакодинамический профиль инсулина аспарт у детей был схожим с таковым у взрослых пациентов.

Эффективность и безопасность инсулина аспарт, вводившегося в виде болюсного инсулина в комбинации с инсулином детемир или инсулином деглудек в качестве базального инсулина, изучались в двух рандомизированных контролируемых клинических исследованиях длительностью до 12 месяцев у подростков и детей в возрасте от 1 года и до 18 лет ($n=712$). В исследовании участвовало 167 детей в возрасте от 1 до 5 лет, 260 – в возрасте от 6 до 11 лет и 285 – в возрасте от 12 до 17 лет. Улучшение показателя HbA_{1c} и профили безопасности были сопоставимы во всех возрастных группах.

Взрослые

В клинических исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом 1 типа продемонстрирована более низкая постпрандиальная концентрация глюкозы крови при введении инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином (см. Рисунок 1).

По результатам двух длительных открытых исследований с участием пациентов с сахарным диабетом 1 типа (1070 и 884 пациента, соответственно) инсулин аспарт способствовал снижению уровня гликированного гемоглобина на 0,12 процентов [95 % ДИ 0,03; 0,22] и на 0,15 процентов [95 % ДИ 0,05; 0,26] по сравнению с растворимым человеческим инсулином; разница имеет ограниченную клиническую значимость.

В клинических исследованиях с участием пациентов с сахарным диабетом 1 типа продемонстрировано снижение риска ночной гипогликемии при применении инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином. Риск дневной гипогликемии достоверно не повышался.

Пациенты пожилого возраста

Было проведено рандомизированное двойное слепое перекрестное исследование фармакокинетики и фармакодинамики (ФК/ФД) инсулина аспарт и растворимого человеческого инсулина у пожилых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (19 пациентов в возрасте 65–83 лет, средний возраст 70 лет). Относительные отличия фармакодинамических свойств (GIR_{max} , $AUC_{GIR, 0-120 \text{ min}}$) между инсулином аспарт и

человеческим инсулином у пожилых пациентов были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых пациентов с сахарным диабетом.

Беременность

Клинические исследования сравнительной безопасности и эффективности инсулина аспарт и человеческого инсулина при лечении беременных женщин с сахарным диабетом 1 типа (322 обследованных беременных, из них 157 получали инсулин аспарт, 165 – растворимый человеческий инсулин) не выявили никакого негативного воздействия инсулина аспарт на течение беременности или на здоровье плода/новорожденного.

Дополнительные клинические исследования у 27 женщин с гестационным диабетом, получающих инсулин аспарт и человеческий инсулин (инсулин аспарт получали 14 женщин, растворимый человеческий инсулин – 13) свидетельствуют о сопоставимости профилей безопасности наряду со значительным улучшением контроля концентрации глюкозы после приема пищи при лечении инсулином аспарт.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция, распределение и элиминация

Замещение аминокислоты пролин в положении В28 на аспарагиновую кислоту в инсулине аспарт снижает тенденцию молекул к образованию гексамеров, которая наблюдается в растворе растворимого человеческого инсулина.

В связи с этим инсулин аспарт гораздо быстрее всасывается из подкожно-жировой клетчатки по сравнению с растворимым человеческим инсулином.

После подкожного введения инсулина аспарт время достижения максимальной концентрации ($t_{\max}$) в плазме крови в среднем в 2 раза меньше, чем после введения растворимого человеческого инсулина. Максимальная концентрация в плазме крови ($C_{\max}$) в среднем составляет 492 ± 256 пмоль/л и достигается через 40 (межквартильный размах: 30–40) минут после подкожного введения дозы 0,15 ЕД/кг массы тела пациентам с сахарным диабетом 1 типа. Концентрация инсулина возвращается к исходному уровню через 4–6 часов после введения дозы препарата. Скорость абсорбции несколько ниже у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, что приводит к более низкой $C_{\max}$ (352 ± 240 пмоль/л) и более позднему $t_{\max}$ (60 (межквартильный размах: 50–90) минут).

Внутрииндивидуальная вариабельность по $t_{\max}$ существенно ниже при применении инсулина аспарт по сравнению с растворимым человеческим инсулином, тогда как указанная вариабельность в $C_{\max}$ для инсулина аспарт больше.

Лица пожилого возраста

Относительные различия фармакокинетических свойств между инсулином аспарт и растворимым человеческим инсулином у пожилых пациентов (65–83 лет, средний возраст 70 лет) с сахарным диабетом 2 типа были схожи с таковыми у здоровых добровольцев и у более молодых пациентов с сахарным диабетом. У пожилых пациентов наблюдалось уменьшение скорости абсорбции, что приводило к замедлению $t_{\max}$ (82 (межквартильный размах: 60–120) минут), тогда как $C_{\max}$ была одинаковой с таковой, наблюдаемой у более молодых пациентов с сахарным диабетом 2 типа и немного меньше, чем у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

Печеночная недостаточность

Было проведено исследование фармакокинетики при введении однократной дозы инсулина аспарт 24 пациентам, функция печени которых находится в диапазоне от нормальной до тяжелой формы нарушения. У пациентов с нарушением функции печени скорость абсорбции инсулина аспарт была снижена и более вариабельной, результатом чего было замедление $t_{\max}$ с примерно 50 минут у лиц с нормальной функцией печени до примерно 85 минут у лиц со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени. Площадь под кривой «концентрация-время», максимальная концентрация в плазме и общий клиренс препарата (AUC , $C_{\max}$ и CL/F) были схожими у лиц со сниженной и нормальной функцией печени.

Почечная недостаточность

Было проведено исследование фармакокинетики инсулина аспарт у 18 пациентов, функция почек которых колебалась от нормальной до тяжелой формы нарушения. Не было обнаружено явного влияния величины клиренса креатинина на AUC , $C_{\max}$, CL/F и $t_{\max}$ инсулина аспарт. Для лиц с нарушениями функции почек средней и тяжелой формы был получен ограниченный объем данных. Лица с почечной недостаточностью, требующей проведения диализа, не были включены в исследование.

Дети

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства инсулина аспарт изучались у детей (6–12 лет) и подростков (13–17 лет) с сахарным диабетом 1 типа. Инсулин аспарт быстро абсорбировался в обеих возрастных группах, с $t_{\max}$, аналогичным таковому у взрослых. Однако имеются отличия $C_{\max}$ в двух возрастных группах, что подчеркивает важность индивидуального дозирования инсулина аспарт.

5.3. Данные доклинической безопасности

В ходе доклинических испытаний не было выявлено какой-либо опасности для людей, исходя из данных общепринятых исследований фармакологической безопасности, токсичности повторного применения, генотоксичности и репродуктивной токсичности.

В тестах *in vitro*, включая связывание с рецепторами инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1), а также влияние на рост клеток, свойства инсулина аспарт очень схожи с таковыми человеческого инсулина. Исследования также показали, что диссоциация связывания инсулина аспарт с рецептором инсулина эквивалентна таковой для человеческого инсулина.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Глицерол

Фенол

Метакрезол

Цинк (в виде цинка хлорида)

Натрия хлорид

Динатрия гидрофосфата дигидрат

Натрия гидроксид (для коррекции pH)

Кислота хлороводородная (для коррекции pH)

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Некоторые лекарственные средства при добавлении к препарату НовоРапид ФлексПен могут вызывать разрушение инсулина аспарт.

Препарат НовоРапид ФлексПен не следует смешивать с другими лекарственными средствами. Исключение составляют инсулин-изофан в шприце для подкожного введения и растворы для инфузий, описанные в разделе 4.2.

6.3. Срок годности (срок хранения)

Перед вскрытием: 30 месяцев.

Используемая или переносимая в качестве запасной шприц-ручка с препаратом: срок хранения препарата составляет не более 4 недель при температуре ниже 30 °С.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Перед вскрытием: хранить в холодильнике (2–8 °С), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

Используемая или переносимая в качестве запасной шприц-ручка с препаратом: хранить при температуре ниже 30 °С. Можно хранить при температуре от 2 °С до 8 °С (в холодильнике), но не рядом с морозильной камерой. Не замораживать.

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

НовоРапид ФлексПен следует предохранять от воздействия избыточного тепла и света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл препарата в картриджи из стекла I гидролитического класса, укупоренные колпачками с пробками из бромбутиловой резины/полиизопрена с одной стороны и поршнями из бромбутиловой резины с другой стороны. Картридж запаян в пластиковую мультидозовую одноразовую шприц-ручку для многократных инъекций ФлексПен.

По 5 пластиковых мультидозовых одноразовых шприц-ручек для многократных инъекций ФлексПен вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

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

Предварительно заполненная шприц-ручка НовоРапид ФлексПен предназначена для использования с одноразовыми иглами НовоФайн длиной до 8 мм.

НовоРапид ФлексПен позволяет вводить дозы от 1 до 60 ЕД с шагом в 1 ЕД.

Шприц-ручка ФлексПен имеет цветовой код, к ней прилагается подробная инструкция по применению.

Препарат НовоРапид ФлексПен предназначен только для индивидуального использования. Не допускается повторное заполнение картриджа шприц-ручки.

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

Нельзя применять препарат НовоРапид ФлексПен, если он был заморожен.

Пациенту следует рекомендовать выбрасывать иглу после каждой инъекции.

В экстренных случаях (госпитализация, неисправность устройства для введения инсулина) препарат НовоРапид ФлексПен для введения пациенту можно извлечь из картриджа шприц-ручки с помощью инсулинового шприца U100.

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

Инструкция для пациентов по применению препарата НовоРапид ФлексПен

Внимательно прочитайте эту инструкцию перед применением НовоРапид ФлексПен. Если Вы не будете соблюдать указания инструкции, Вы можете ввести недостаточную или слишком большую дозу инсулина, что может привести к слишком высокому или слишком низкому уровню сахара в крови.

ФлексПен – это предварительно заполненная инсулиновая шприц-ручка с дозатором. Вы можете выбирать дозы от 1 до 60 единиц с шагом в 1 единицу. Шприц-ручка ФлексПен разработана для использования с одноразовыми иглами НовоФайн длиной до 8 мм. В качестве меры предосторожности, всегда носите с собой запасную систему для введения инсулина на случай утери или повреждения Вашей шприц-ручки.



Уход за шприц-ручкой

Шприц-ручка ФлексПен требует осторожного обращения.

В случае падения или сильного механического воздействия возможно повреждение шприц-ручки и вытекание инсулина. Это может стать причиной неправильной дозировки, что может привести к слишком высокому или слишком низкому уровню сахара.

Поверхность шприц-ручки ФлексПен можно очищать ватным тампоном, смоченным в спирте. Не погружайте шприц-ручку в жидкость, не мойте и не смазывайте ее, так как это может повредить механизм.

Не допускается повторное заполнение шприц-ручки ФлексПен. Как только картридж в шприц-ручке стал пустым, сразу выбросьте шприц-ручку.

Подготовка НовоРapid ФлексПен

Проверьте название и цвет этикетки шприц-ручки, чтобы убедиться, что в ней содержится правильный тип инсулина. Это особенно важно в том случае, если Вы применяете инсулины разного типа. Если Вы ошибочно введете другой тип инсулина, уровень сахара в крови может стать слишком высоким или слишком низким.

Убедитесь, что раствор в картридже прозрачный и бесцветный.

A

Снимите колпачок со шприц-ручки.



В

Удалите защитную наклейку с новой одноразовой иглы. Плотнo навинтите иглу на шприц-ручку ФлексПен.



С

Снимите большой наружный колпачок с иглы, но не выбрасывайте его.



Д

Снимите и выбросьте внутренний колпачок иглы.

Никогда не пытайтесь надеть внутренний колпачок обратно на иглу. Вы можете уколаться.



⚠ Для каждой инъекции используйте новую иглу. Это уменьшает риск загрязнения, инфицирования, вытекания инсулина, закупорки игл и введения неправильной дозы препарата.

⚠ Будьте осторожны, не погните и не повредите иглу перед использованием.

Проверка поступления инсулина

Даже при правильном использовании шприц-ручки, перед каждой инъекцией в картридже может скапливаться небольшое количество воздуха.

Во избежание попадания пузырька воздуха и обеспечения введения правильной дозы препарата:

Е

Наберите 2 ЕД препарата поворотом селектора дозы.



F

Держа шприц-ручку ФлексПен иглой вверх, несколько раз слегка постучите по картриджу кончиком пальца, чтобы пузырьки воздуха переместились в верхнюю часть картриджа.

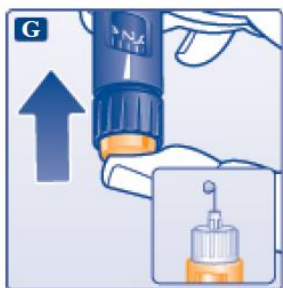


G

Удерживая шприц-ручку иглой вверх, нажмите пусковую кнопку до упора. Селектор дозы возвратится к «0».

На конце иглы должна появиться капля инсулина. Если этого не произошло, замените иглу и повторите процедуру, но не более 6 раз.

Если капля инсулина на конце иглы так и не появилась, это указывает на то, что шприц-ручка неисправна. Используйте новую шприц-ручку.



- ⚠ Перед каждой инъекцией убедитесь в том, что на конце иглы появилась капля инсулина. Это гарантирует поступление инсулина. Если капля инсулина не

появилась, доза не будет введена, даже если селектор дозы будет двигаться. Это может указывать на то, что игла закупорена или повреждена.

- ⚠ Перед каждой инъекцией проверяйте поступление инсулина. Если Вы не будете проверять поступление инсулина, Вы можете ввести недостаточную дозу инсулина или не ввести его совсем, что может привести к слишком высокому уровню сахара в крови.

Установка дозы

Убедитесь, что селектор дозы установлен в положение «0».

Н

Поворотом селектора дозы наберите количество единиц, необходимое Вам для инъекции.

Доза может регулироваться вращением селектора дозы в любом направлении, до тех пор, пока правильная доза не будет установлена напротив указателя дозы. При вращении селектора дозы соблюдайте осторожность, чтобы случайно не нажать на пусковую кнопку во избежание выброса дозы инсулина.

Невозможно установить дозу, превышающую количество единиц, оставшихся в картридже.



- ⚠ Перед инъекцией всегда проверяйте, какое количество единиц инсулина Вы набрали по селектору дозы и указателю дозы.
- ⚠ Не считайте щелчки шприц-ручки. Если Вы установите и введете неправильную дозу, уровень сахара в крови может стать слишком высоким или слишком низким. Шкала остатка инсулина показывает приблизительное количество оставшегося в

шприц-ручке инсулина, поэтому ее нельзя использовать для отмеривания дозы инсулина.

Введение инсулина

Введите иглу под кожу. Используйте технику инъекции, рекомендованную врачом или медицинской сестрой.

I

Чтобы сделать инъекцию, нажмите пусковую кнопку до упора, пока напротив указателя дозы не появится «0». Будьте внимательны: при введении препарата следует нажимать только на пусковую кнопку.

При повороте селектора дозы инсулин не будет введен.

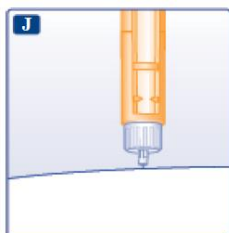


J

После инъекции оставляйте иглу под кожей не менее 6 секунд, удерживая пусковую кнопку полностью нажатой. Это обеспечит введение полной дозы инсулина.

Извлеките иглу из-под кожи и отпустите пусковую кнопку.

Убедитесь в том, что после инъекции селектор дозы вернулся к «0». Если селектор дозы остановился до того, как показал «0», полная доза инсулина не была введена, что может привести к слишком высокому уровню сахара в крови.



К

Направьте иглу в большой наружный колпачок иглы, не трогая колпачок. Когда игла войдет внутрь, полностью наденьте колпачок и отвинтите иглу.

Выбросьте иглу, соблюдая меры предосторожности, и наденьте колпачок на шприц-ручку.



- ⚠ Удаляйте иглу после каждой инъекции и храните НовоРапид ФлексПен с отсоединенной иглой. Это уменьшает риск загрязнения, инфицирования, вытекания инсулина, закупорки игл и введения неправильной дозы препарата.

Важная информация

- ⚠ Лица, осуществляющие уход за пациентом, должны обращаться с использованными иглами с особой осторожностью, чтобы уменьшить риск случайных уколов и перекрестного инфицирования.
- ⚠ Выбрасывайте использованную шприц-ручку ФлексПен с отсоединенной иглой.
- ⚠ Никогда не передавайте свою шприц-ручку и иглы к ней другим лицам. Это может привести к перекрестному инфицированию.
- ⚠ Никогда не передавайте свою шприц-ручку другим лицам. Ваш препарат может нанести вред их здоровью.
- ⚠ Всегда храните шприц-ручку и иглы в недоступном для всех, и в особенности для детей, месте.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Дания

Ново Нордиск А/С

Ново Алле, DK-2880 Багсваерд

Тел.: +45 4444 8888

Факс: +45 4443 9400

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация и Республика Беларусь

ООО «Ново Нордиск»

123112, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Пресненский, наб. Пресненская, д. 10

Тел.: (495) 956-11-32, 8 (800) 250 21 17;

факс: (495) 956-50-13.

e-mail: eaeu-safety@novonordisk.com

Республика Казахстан, Республика Армения

ТОО «Ново Нордиск Казахстан»,

050022, г. Алматы, Бостандыкский район, Проспект Абая, д. 42, Бизнес центр «BAYKONYR», 7 этаж

Тел: +7 (727) 330 77 88

e-mail: eaeu-safety@novonordisk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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