

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

НовоРapid Пенфилл, 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).

Каждый картридж содержит 300 ЕД инсулина аспарт в 3 мл раствора.

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 НовоРapid Пенфилл 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 Пенфилл 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 Пенфилл 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 Пенфилл на 50–70 %, а оставшаяся потребность (30–50 %) в инсулине обеспечивается инсулином средней продолжительности или длительного действия.

Продолжительные подкожные инсулиновые инфузии (ППИИ): препарат НовоРapid Пенфилл может применяться для ППИИ в инсулиновых насосах только в виде монотерапии. В этом случае препарат НовоРapid Пенфилл 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 Пенфилл 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 Пенфилл, ниже.

Дети

Применять препарат НовоРapid Пенфилл 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 Пенфилл у детей младше 1 года не изучалась. Данные отсутствуют.

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.

Перевод с других препаратов инсулина

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

Способ применения

Препарат НовоРapid Пенфилл представляет собой быстродействующий аналог инсулина.

Препарат НовоРapid Пенфилл 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 других 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 Пенфилл следует вводить, как правило, непосредственно перед приемом пищи, при необходимости можно вводить вскоре после приема пищи.

Продолжительные подкожные инсулиновые инфузии (ППИИ)

Препарат НовоРапид Пенфилл 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 Пенфилл не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

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

Внутривенное введение

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

Для внутривенного введения используются инфузионные системы с препаратом НовоРапид Пенфилл 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 Пенфилл можно смешивать только с инсулином-изофан в шприце для подкожного введения. Если препарат НовоРапид Пенфилл смешивают с инсулином-изофан, то в первую очередь в шприц следует набрать препарат НовоРапид Пенфилл.

Смесь следует использовать сразу после смешивания. Смеси инсулина нельзя вводить внутривенно или применять для подкожных инфузий в инсулиновых насосах.

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 НовоРapid Пенфилл 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 Пенфилл 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, гипопиза 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 Пенфилл 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 Пенфилл.

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 Пенфилл и другого инсулина.

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 Пенфилл (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 Пенфилл 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 Пенфилл.

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 (НР), наблюдаемые у пациентов, применяющих препарат НовоРapid Пенфилл, обусловлены, в основном, фармакологическим эффектом инсулина.

Наиболее частой НР, 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 нежелательных 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 НР, 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 НР 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 $< 1/1000$), 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 нежелательных реакций» раздела 4.8.

[†] НР 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 часто встречающейся НР. 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>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники при Министерстве
Здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Тел.: +996 (312) 21-92-78

<https://pharm.kg>

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.

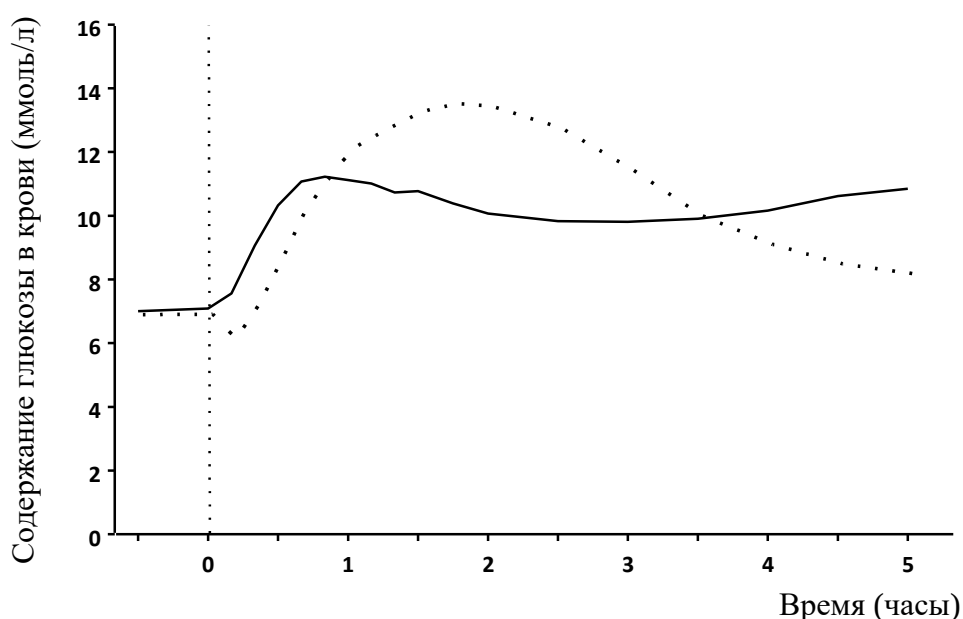


Рисунок 1. Концентрации глюкозы в крови после однократной дозы инсулина аспарт, введенного непосредственно перед приемом пищи (сплошная кривая), или растворимого человеческого инсулина, введенного за 30 минут до приема пищи (штрихованная кривая) у пациентов с сахарным диабетом 1 типа.

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.

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 в возрасте 6–12 лет, и 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 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 в возрасте 6–12 лет и 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 НовоРapid Пенфилл могут вызывать разрушение инсулина аспарт.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

Перед вскрытием: 30 месяцев.

Используемый или переносимый в качестве запасного картридж: срок хранения препарата составляет не более 4 недель при температуре ниже 30 °C.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

Используемый или переносимый в качестве запасного картридж: хранить при температуре ниже 30 °C. Не хранить в холодильнике. Не замораживать.

Для защиты от света хранить картриджи в картонной пачке.

НовоРapid Пенфилл следует предохранять от воздействия избыточного тепла и света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 3 мл 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.

По 5 картриджей в блистер. По 1 блистеру 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

Использование с инъекционными системами для введения инсулина

Картриджи НовоРапид Пенфилл разработаны для использования с инъекционными системами для введения инсулина компании Ново Нордиск и одноразовыми иглами НовоФайн.

К препарату НовоРапид Пенфилл прилагается подробная инструкция.

Препарат НовоРапид Пенфилл предназначен только для индивидуального использования.

Не допускается повторное заполнение картриджа.

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

Нельзя применять препарат НовоРапид Пенфилл, если он был заморожен.

Пациенту следует рекомендовать выбрасывать иглу после каждой инъекции.

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

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

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

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;

e-mail: eaeu-safety@novonordisk.com

Кыргызская Республика

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 Пенфилл доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://ees.eaeunion.org/>