

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Апидра[®]

Регистрационный номер: ЛС-002064.

Торговое название препарата: Апидра[®].

Международное непатентованное название: инсулин глулизин.

Лекарственная форма

Раствор для подкожного введения.

Состав

1 мл раствора содержит:

активное вещество: инсулин глулизин – 100 ЕД (3,49 мг);

вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 3,15 мг, трометамол (трометамин) – 6,0 мг, натрия хлорид – 5,0 мг, полисорбат 20 – 0,01 мг, натрия гидроксид до pH 7,3, хлористоводородная кислота до pH 7,3, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство, инсулина короткого действия аналог.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Инсулин глулизин является рекомбинантным аналогом человеческого инсулина, который по силе действия равен обычному человеческому инсулину. После подкожного введения инсулин глулизин начинает

действовать быстрее и имеет меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин.

Наиболее важным действием инсулина и аналогов инсулина, включая инсулин глужизин, является регуляция обмена глюкозы. Инсулин снижает концентрацию глюкозы в крови, стимулируя поглощение глюкозы периферическими тканями, особенно скелетной мускулатурой и жировой тканью, а также ингибируя образование глюкозы в печени. Инсулин подавляет липолиз в адипоцитах, подавляет протеолиз и увеличивает синтез белка. Исследования, проведенные у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом, показали, что при подкожном введении инсулин глужизин начинает действовать быстрее и имеет меньшую продолжительность действия, чем растворимый человеческий инсулин. При подкожном введении понижающую концентрацию глюкозы в крови действие инсулина глужизина начинается через 10-20 мин. При внутривенном введении эффекты снижения концентрации глюкозы в крови инсулина глужизина и растворимого человеческого инсулина являются равными по силе. Одна единица инсулина глужизина имеет ту же самую глюкозопонижающую активность, что и одна единица растворимого человеческого инсулина.

В исследовании фазы I у пациентов с сахарным диабетом 1 типа оценивались глюкозопонижающие профили инсулина глужизина и растворимого человеческого инсулина, введившихся подкожно в дозе 0,15 ЕД/кг в разное время по отношению к стандартному 15-ти минутному приему пищи. Результаты исследования показали, что инсулин глужизин введенный за 2 мин до приема пищи обеспечивал такой же гликемический контроль после еды, что и растворимый человеческий инсулин, введенный за 30 мин до приема пищи. При введении за 2 мин до приема пищи инсулин глужизин обеспечивал лучший гликемический контроль после еды, чем растворимый человеческий инсулин, введенный за 2 мин до приема пищи.

Инсулин глужизин, введенный через 15 мин после начала приема пищи давал такой же гликемический контроль после приема пищи, что и растворимый человеческий инсулин, вводимый за 2 мин до приема пищи.

Исследование фазы I, проводившееся с инсулином глужизином, инсулином лизпро и растворимым человеческим инсулином у группы пациентов с ожирением, продемонстрировало, что у этих пациентов инсулин глужизин сохраняет свои характеристики быстрого действия. В этом исследовании время достижения 20% от полного AUC составляло 114 мин для инсулина глужизина, 121 мин для инсулина лизпро и 150 мин для растворимого человеческого инсулина, а $AUC_{(0-2 ч)}$, отражающее также раннюю глюкозопонижающую активность, соответственно, составляло 427 мг/кг для инсулина глужизина, 354 мг/кг для инсулина лизпро, и 197 мг/кг для растворимого человеческого инсулина.

Клинические исследования

Сахарный диабет 1 типа.

В 26-недельном клиническом исследовании фазы III, в котором проводилось сравнение инсулина глужизина с инсулином лизпро, вводившимися подкожно незадолго до еды (за 0-15 мин) пациентам с сахарным диабетом 1 типа, использующим в качестве базального инсулина инсулин гларгин, инсулин глужизин был сопоставим с инсулином лизпро в отношении гликемического контроля, который оценивался по изменению концентрации гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на момент конечной точки исследования в сравнении с исходом. Наблюдались сопоставимые значения концентрации глюкозы в крови, определяемые путем самоконтроля. При введении инсулина глужизина, в отличие от лечения инсулином лизпро, не потребовалось повышения дозы базального инсулина.

12-недельное клиническое исследование III фазы, проведенное у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, получавших в качестве базальной терапии инсулин гларгин, показало, что эффективность введения инсулина глужизина

непосредственно после еды была сопоставима с таковой при введении инсулина глупизина непосредственно перед приемом пищи (за 0-15 мин) или растворимого человеческого инсулина (за 30-45 мин до еды).

В популяции пациентов, выполнивших протокол исследования, в группе пациентов, получавших перед едой инсулин глупизин, наблюдалось достоверно большее снижение HbA_{1c} по сравнению с группой пациентов, получавших растворимый человеческий инсулин.

Сахарный диабет 2 типа

26-недельное клиническое исследование фазы III с последовавшим за ним 26-недельным продолжением в виде исследования безопасности было проведено для сравнения инсулина глупизина (за 0-15 мин до приема пищи) с растворимым человеческим инсулином (за 30-45 мин до приема пищи), которые вводились подкожно у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, кроме этого использующих в качестве базального инсулина инсулин-изофан. Средний индекс массы тела пациентов составлял 34,55 кг/м². Инсулин глупизин показал себя сопоставимым с растворимым человеческим инсулином в отношении изменений концентраций HbA_{1c} через 6 мес лечения по сравнению с исходным значением (-0,46% для инсулина глупизина и -0,30% для растворимого человеческого инсулина, $p=0,0029$) и через 12 мес лечения по сравнению с исходным значением (-0,23% для инсулина глупизина и -0,13% для растворимого человеческого инсулина, различие не достоверно). В этом исследовании большинство пациентов (79%) смешивали свой инсулин короткого действия с инсулином-изофаном непосредственно перед инъекцией. 58 пациентов на момент рандомизации использовали пероральные гипогликемические препараты и получили инструкции по продолжению их приема в той же самой (неизменной) дозе.

При проведении непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью помпового устройства (при сахарном диабете 1 типа) у 59 пациентов, получавших лечение препаратом Апидра® или инсулином аспарт в обеих

группах лечения наблюдалась низкая частота окклюзии катетера (0,08 окклюзий в месяц при применении препарата Апидра® и 0,15 окклюзий в месяц при применении инсулина аспарт), а также подобная частота реакций в месте введения (10,3% при применении препарата Апидра® и 13,3% при применении инсулина аспарт).

У детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа, которым в качестве базального инсулина один раз в день вечером вводили инсулин гларгин или два раза в день утром и вечером инсулин-изофан, при сравнении эффективности и безопасности лечения инсулином глулизином и инсулином лизпро при их подкожном введении за 15 мин до приема пищи было показано, что гликемический контроль, частота развития гипогликемии, потребовавшей вмешательства третьих лиц, а также частота тяжелых гипогликемических эпизодов были сопоставимыми в обеих группах лечения. При этом через 26 недель лечения у пациентов, получавших лечение инсулином глулизином для достижения гликемического контроля, сопоставимого с инсулином лизпро, потребовалось достоверно меньшее увеличение суточных доз базального инсулина, быстро действующего инсулина и суммарной дозы инсулина.

Расовое происхождение и пол

В контролируемых клинических исследованиях у взрослых не было показано различий в безопасности и эффективности инсулина глулизина при анализе подгрупп, выделенных по расовой принадлежности полу.

Фармакокинетика

В инсулине глулизине замещение аминокислоты аспарагин человеческого инсулина в позиции В3 на лизин и лизина в позиции В29 на глутаминовую кислоту способствует более быстрой абсорбции.

Абсорбция и биодоступность

Фармакокинетические кривые «концентрация-время» у здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа

продемонстрировали, что абсорбция инсулина глупизина по сравнению с растворимым человеческим инсулином была приблизительно в 2 раза быстрее, а достигаемая максимальная плазменная концентрация (C_{max}) была приблизительно в 2 раза больше.

В исследовании, проведенном у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, после подкожного введения инсулина глупизина в дозе 0,15 ЕД/кг, T_{max} (время наступления максимальной плазменной концентрации) составляло 55 минут, а C_{max} составляла $82 \pm 1,3$ мкЕД/мл по сравнению с T_{max} , составляющим 82 минуты, и C_{max} , составляющей $46 \pm 1,3$ мкЕД/мл, для растворимого человеческого инсулина. Среднее время пребывания в системном кровотоке у инсулина глупизина было короче (98 минут), чем у растворимого человеческого инсулина (161 минута).

В исследовании у пациентов с сахарным диабетом 2 типа после подкожного введения инсулина глупизина в дозе 0,2 ЕД/кг C_{max} составляла 91 мкЕД/мл с межквартильной шириной от 78 до 104 мкЕД/мл.

При подкожном введении инсулина глупизина в область передней брюшной стенки, бедра или плеча (в область дельтовидной мышцы) абсорбция была более быстрой при введении в область передней брюшной стенки по сравнению с введением препарата в область бедра. Скорость абсорбции из области дельтовидной мышцы была промежуточной. Абсолютная биодоступность инсулина глупизина после подкожного введения составляла приблизительно 70% (73% из области передней брюшной стенки, 71 из области дельтовидной мышцы и 68% из области бедра) и имела низкую вариабельность у разных пациентов.

Распределение и выведение

Распределение и выведение инсулина глупизина и растворимого человеческого инсулина после внутривенного введения являются подобными, с объемами распределения, составляющими 13 литров и 21 литр, и периодами полувыведения, составляющими 13 и 17 минут, соответственно.

После подкожного введения инсулин глулизин выводится быстрее, чем растворимый человеческий инсулин, имея кажущийся период полувыведения, составляющий 42 минуты, по сравнению с кажущимся периодом полувыведения растворимого человеческого инсулина, составляющим 86 минут. При перекрестном анализе исследований инсулина глулизина, как у здоровых лиц, так и у лиц с сахарным диабетом 1 и 2 типа, кажущийся период полувыведения находился в диапазоне от 37 до 75 минут.

Специальные группы пациентов

- Пациенты с почечной недостаточностью

В клиническом исследовании, проведенном у лиц без сахарного диабета с широким диапазоном функционального состояния почек (клиренс креатинина (КК) > 80 мл/мин, 30-50 мл/мин, < 30 мл/мин), в целом быстрота наступления эффекта инсулина глулизина сохранялась. Однако потребность в инсулине при наличии почечной недостаточности может быть снижена.

- Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушениями функции печени фармакокинетические показатели не изучались.

- Лица пожилого возраста

Имеются очень ограниченные данные по фармакокинетике инсулина глулизина у пациентов с сахарным диабетом пожилого возраста.

- Дети и подростки

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства инсулина глулизина были исследованы у детей (7-11 лет) и подростков (12-16 лет) с сахарным диабетом 1 типа. В обеих возрастных группах инсулин глулизин быстро абсорбируется с T_{max} и C_{max} подобными таковым у взрослых (здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 1 типа). Как и у взрослых при введении непосредственно перед тестом с приемом пищи инсулин глулизин обеспечивает лучший контроль глюкозы крови после еды, чем растворимый человеческий инсулин. Повышение концентрации глюкозы в

крови после еды ($AUC_{0-6 \text{ часов}}$ – площадь под кривой «концентрация глюкозы в крови – время» от 0 до 6-ти часов) составляло 641 мг/(ч*дл) для инсулина глужизина и 801 мг/(ч*дл) для растворимого человеческого инсулина.

Показания

Сахарный диабет, требующий лечения инсулином, у взрослых, подростков и детей старше 6-ти лет.

Противопоказания к применению

Гиперчувствительность к инсулину глужизину или к какому-либо из компонентов препарата.

Гипогликемия.

С осторожностью

При беременности.

Беременность и период грудного вскармливания

Беременность

Отсутствуют контролируемые клинические исследования по применению препарата Апидра® у беременных женщин. Ограниченное количество данных, полученных по применению инсулина глужизина у беременных женщин (сообщалось о менее чем 300 исходах беременностей), не указывает на его неблагоприятное воздействие на течение беременности, внутриутробное развитие плода или на новорожденного ребенка. Репродуктивные исследования на животных не выявили каких-либо различий между инсулином глужизином и человеческим инсулином в отношении течения беременности, эмбрионального/фетального развития, родов и постнатального развития.

Применение препарата Апидра® СолоСтар® у беременных должно проводиться с осторожностью. Обязателен тщательный мониторинг концентрации глюкозы в крови и поддержание гликемического контроля.

Пациенткам с имевшимся до беременности или гестационным сахарным диабетом необходимо в течение всей беременности поддерживать гликемический контроль. Во время первого триместра беременности потребность в инсулине может уменьшаться, а во время второго и третьего триместров она, как правило, может увеличиваться. Сразу же после родов потребность в инсулине быстро снижается.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, экскретируется или нет инсулин глулизин в грудное молоко.

У женщин в период грудного вскармливания может потребоваться коррекция режима дозирования инсулина и диеты.

Способ применения и дозы

Препарат Апидра® следует вводить незадолго (за 0-15 мин) до или вскоре после приема пищи.

Препарат Апидра® должен использоваться в схемах лечения, включающих в себя инсулин средней продолжительности действия, или длительно действующий инсулин, или аналог инсулина длительного действия. Кроме этого препарат Апидра® может использоваться в сочетании с пероральными гипогликемическими препаратами.

Режим дозирования препарата Апидра® подбирается индивидуально.

Введение препарата

Препарат Апидра® предназначен для проведения подкожных инъекций или непрерывной подкожной инфузии инсулина с помощью помпового устройства, пригодного для введения инсулина.

Подкожные инъекции препарата Апидра® следует производить в область передней брюшной стенки, плеча или бедра, а введение препарата путем непрерывной подкожной инфузии производится в область передней брюшной стенки. Места инъекций в пределах вышеупомянутых областей и места проведения непрерывных подкожных инфузий должны чередоваться при каждом новом введении препарата. На скорость абсорбции и,

соответственно, на начало и продолжительность действия могут влиять: место введения, физическая нагрузка и другие изменяющиеся условия. Подкожное введение в область передней брюшной стенки обеспечивает несколько более быструю абсорбцию, чем введение в другие вышеуказанные участки тела (см. раздел Фармакокинетика»).

Следует соблюдать меры предосторожности для исключения попадания препарата непосредственно в кровеносные сосуды. После введения препарата нельзя производить массаж области введения. Пациенты должны быть обучены правильной технике проведения инъекций.

Смешивание с инсулинами при проведении подкожных инъекций

Препарат Апидра® может смешиваться с человеческим инсулином-изофаном. При смешивании препарата Апидра® с человеческим инсулином-изофаном препарат Апидра® должен набираться в шприц первым. Подкожная инъекция должна производиться сразу же после смешивания.

Смешанные вышеуказанные инсулины нельзя вводить внутривенно.

Применение препарата Апидра® с помповым устройством для проведения непрерывной подкожной инфузии инсулина

Препарат Апидра® может также вводиться с помощью помпового устройства для проведения непрерывной подкожной инфузии инсулина.

При этом набор для проведения инфузии и резервуар, которые используются с препаратом Апидра®, должны заменяться с соблюдением правил асептики, как минимум, каждые 48 ч. Эти рекомендации могут отличаться от общих инструкций в руководствах по использованию помповых устройств. Важно, чтобы пациенты следовали вышеуказанным специальным инструкциям по применению препарата Апидра®. Несоблюдение этих специальных инструкций по применению препарата Апидра® может привести к развитию серьезных нежелательных явлений.

При использовании препарата Апидра® с помповым устройством для проведения непрерывной подкожной инфузии инсулина препарат Апидра® нельзя смешивать с другими инсулинами или растворителями.

Пациенты, которым препарат Апидра® вводится путем непрерывной подкожной инфузии, должны иметь альтернативные системы для введения инсулина и должны быть обучены введению инсулина путем подкожной инъекции (на случай поломки используемого помпового устройства).

При использовании препарата Апидра® с помповыми устройствами для проведения непрерывной подкожной инфузии инсулина нарушение работы помпового устройства, неисправность набора для проведения инфузии или ошибки в обращении с ними могут быстро привести к развитию гипергликемии, кетоза и диабетического кетоацидоза. В случае развития гипергликемии или кетоза или диабетического кетоацидоза требуется быстрое выявление и устранение причин их развития.

Особые группы пациентов

Нарушение функции почек

Потребность в инсулине при почечной недостаточности может снижаться.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени потребность в инсулине может снижаться из-за сниженной способности к глюконеогенезу и замедлению метаболизма инсулина.

Пациенты пожилого возраста

Имеющиеся данные по фармакокинетике у пациентов пожилого возраста с сахарным диабетом недостаточны.

Нарушение функции почек в пожилом возрасте может привести к снижению потребности в инсулине.

Дети и подростки

Препарат Апидра® можно применять у детей старше 6 лет и подростков. Клиническая информация по применению препарата у детей младше 6 лет ограничена.

Шприц-ручки, которые должны использоваться с картриджами Апидра®
Картриджи Апидра® могут использоваться со шприц-ручками ОптиПен®, КликСтар® и «ОлСтар» (AllStar).

Эти картриджи нельзя использовать с другими шприц-ручками для многократного использования, так как точность дозирования препарата была установлена только для перечисленных выше шприц-ручек.

Картриджная система ОптиКлик® используется со шприц-ручкой ОптиКлик®.

В случае нарушения правильной работы шприц-ручек ОптиПен®, КликСтар®, ОптиКлик® или «ОлСтар» (AllStar) пациент может извлечь раствор из картриджа или картриджной системы в шприц (подходящий для инсулина в концентрации 100 ЕД/мл) и ввести себе нужную дозу препарата.

Для получения дополнительной информации по обращению с препаратом (смотри раздел «Инструкции по использованию и обращению»).

Следует точно выполнять инструкции производителей шприц-ручек ОптиСет®, ОптиПен®, КликСтар®, ОптиКлик® и «ОлСтар» (AllStar) по правильному обращению с ними, представленными в соответствующих инструкциях по использованию.

Побочное действие

Наблюдавшиеся нежелательные реакции, были реакциями, известными для этого фармакологического класса, и, следовательно, общими для любых инсулинов.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Гипогликемия, наиболее частый нежелательный эффект инсулинотерапии, может возникать в случае применения слишком высоких доз инсулина, превышающих потребность в нем.

Симптомы развития гипогликемии обычно возникают внезапно. Однако, обычно психоневрологическим нарушениям на фоне нейрогликопении (чувство усталости, необычная утомляемость или слабость, снижение способности к концентрации внимания, сонливость, зрительные расстройства, головная боль, тошнота, спутанность сознания или его потеря, судорожный синдром) предшествуют симптомы адренергической контррегуляции (активации симпато-адреналовой системы в ответ на гипогликемию): чувство голода, раздражительность, нервное возбуждение или тремор, беспокойство, бледность кожных покровов, «холодный» пот, тахикардия, выраженное сердцебиение (чем быстрее развивается гипогликемия и чем она тяжелее, тем сильнее выражены симптомы адренергической контррегуляции).

Эпизоды тяжелой гипогликемии, особенно повторяющиеся, могут приводить к поражению нервной системы. Длительная и выраженная гипогликемия может угрожать жизни пациентов, так как при нарастании гипогликемии возможен даже смертельный исход.

Нарушения со стороны иммунной системы

Местные реакции гиперчувствительности на инсулин

Могут возникать местные реакции гиперчувствительности (гиперемия, отечность и зуд в месте инъекции инсулина). Эти реакции обычно исчезают через несколько дней или недель применения препарата. В некоторых случаях эти реакции могут быть не связаны с инсулином, а обусловлены раздражением кожи, вызванным антисептической обработкой ее перед инъекцией или неправильным проведением подкожной инъекции (при нарушении правильной техники проведения подкожной инъекции).

Системные реакции гиперчувствительности на инсулин

Такие реакции на инсулин (включая инсулин глулизин) могут, например, сопровождаться появлением сыпи по всему телу (в том числе сопровождающейся зудом), чувством стесненности в груди, удушьем,

снижением артериального давления, учащением пульса или обильным потоотделением. Тяжелые случаи генерализованной аллергии, включая анафилактические реакции, могут угрожать жизни пациента.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Липодистрофия

Как и при применении любых других инсулинов, в месте инъекций может развиваться липодистрофия, что может замедлить абсорбцию инсулина. Развитию липодистрофии может способствовать нарушение чередования мест введения инсулина, так как введение препарата в одно и то же место может способствовать развитию липодистрофии.

Постоянное чередование мест инъекции в пределах одной из областей введения (область бедра, плеча, передней поверхности брюшной стенки) может способствовать уменьшению и профилактике развития этой нежелательной реакции.

Прочие

Сообщалось о случайном введении других инсулинов по ошибке, в частности длительно действующих инсулинов, вместо инсулина глулизина.

Передозировка

При избытке дозы инсулина по отношению к потребности в нем, определяющейся потреблением пищи и энерготратами, может развиваться гипогликемия.

Отсутствуют специальные данные относительно передозировки инсулина глулизина. Однако, при его передозировке возможно развитие гипогликемии. Эпизоды легкой гипогликемии могут быть купированы с помощью приема глюкозы или продуктов, содержащих сахар. Поэтому рекомендуется, чтобы пациенты с сахарным диабетом постоянно имели при себе кусочки сахара, конфеты, печенье или сладкий фруктовый сок.

Эпизоды тяжелой гипогликемии с комой, судорогами и неврологическими расстройствами могут быть купированы внутримышечным или подкожным

введением 0,5-1 мг глюкагона или внутривенным введением концентрированного (20%) раствора декстрозы (глюкозы) медицинским работником.

После восстановления сознания рекомендуется давать пациенту углеводы внутрь для предотвращения повторения гипогликемии, которое возможно после кажущегося клинического улучшения.

После введения глюкагона, для установления причины этой тяжелой гипогликемии и предотвращения развития других подобных эпизодов пациент должен наблюдаться в стационаре.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Исследований по фармакокинетическим взаимодействиям не проводилось. На основании имеющихся эмпирических знаний в отношении других подобных лекарственных средств возникновение клинически значимых фармакокинетических взаимодействий маловероятно. Некоторые лекарственные средства могут влиять на метаболизм глюкозы, что может потребовать коррекции доз инсулина глужизина и особенно тщательного контроля за лечением.

К веществам, способным увеличивать гипогликемическое действие инсулина и увеличивать предрасположенность к гипогликемии, относятся: пероральные гипогликемические средства, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, дизопирамид, фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминооксидазы, пентоксифиллин, пропоксифен, салицилаты и сульфаниламидные противомикробные средства.

К веществам, способным уменьшать гипогликемическое действие инсулина, относятся: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматропин, симпатомиметики (например, эпинефрин [адреналин], сальбутамол, тербуталин), гормоны щитовидной железы, эстрогены, гестагены (например, в гормональных

контрацептивах), ингибиторы протеазы и атипичные нейролептики (например, оланзапин и клозапин).

Бета-адреноблокаторы, клонидин, соли лития или этанол могут или потенцировать или ослаблять гипогликемическое действие инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию с последующей гипергликемией. Кроме того, под влиянием лекарственных средств с симпатолитической активностью, таких как бета-адреноблокаторы, клонидин, гуанетидин и резерпин, симптомы рефлекторной адренергической активации в ответ на гипогликемию могут быть менее выраженными или отсутствовать.

Указания по совместимости

В связи с отсутствием исследований по совместимости, инсулин глүлизин не следует смешивать с какими-либо другими лекарственными средствами, за исключением человеческого инсулина-изофана.

При введении с помощью инфузионного помпового устройства препарат Апидра® не должен смешиваться с растворителями и другими препаратами инсулина.

Особые указания

В связи с короткой продолжительностью действия препарата Апидра® пациентам с сахарным диабетом для поддержания адекватного гликемического контроля дополнительно требуется или введение инсулинов средней продолжительности действия, или инфузионное введение инсулина с помощью инсулиновой помпы.

Любые изменения инсулинотерапии должны производиться с осторожностью и только под наблюдением врача. Изменение концентрации инсулина, производителя инсулина, типа инсулина (растворимый человеческий инсулин, инсулин-изофан, аналоги инсулина), видовой принадлежности инсулина (инсулин животного происхождения, человеческий инсулин) или способа производства инсулина (инсулин, получаемый методом рекомбинантной ДНК, или инсулин животного происхождения) могут

потребовать изменения дозы инсулина. Также может потребоваться изменение доз одновременно принимаемых пероральных гипогликемических средств.

Потребность в инсулине может измениться во время интеркуррентных заболеваний, в результате эмоциональных перегрузок или стресса.

Использование неадекватных доз инсулина или прекращение лечения, особенно у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, может привести к развитию гипергликемии и диабетического кетоацидоза - состояний, которые являются потенциально опасными для жизни.

Гипогликемия

Время, через которое развивается гипогликемия, зависит от скорости наступления эффекта используемых инсулинов и, в связи с этим, изменяется при изменении схемы лечения.

К условиям, которые могут изменить или сделать менее выраженными предвестники развития гипогликемии, относятся: интенсификация инсулинотерапии и значимое улучшение гликемического контроля, постепенное развитие гипогликемии, пожилой возраст пациента, наличие нейропатии вегетативной нервной системы, длительное существование сахарного диабета, прием некоторых лекарственных препаратов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Такие ситуации могут приводить к развитию тяжелой гипогликемии (и возможно к потере сознания) до того, как пациент поймет, что у него развивается гипогликемия.

Коррекция доз инсулина может также потребоваться в случае, если пациенты увеличивают физическую активность или изменяют свой обычный распорядок приема пищи. Физическая нагрузка, выполненная непосредственно после еды, может увеличить риск развития гипогликемии.

По сравнению с растворимым человеческим инсулином после инъекции быстро действующих аналогов инсулина гипогликемия может развиваться раньше.

Некомпенсированные гипогликемическая или гипергликемическая реакции могут привести к потере сознания, развитию комы или смертельному исходу.

Почечная недостаточность

Потребность в препарате Апидра[®], как и во всех других инсулинах, может снижаться по мере прогрессирования почечной недостаточности.

Печеночная недостаточность

У пациентов с печеночной недостаточностью потребность в инсулине снижается из-за снижения способности к глюконеогенезу в печени и замедлению метаболизма инсулина.

Пациенты пожилого возраста

Нарушение функции почек в пожилом возрасте может привести к снижению потребности в инсулине.

У пациентов пожилого возраста могут быть трудности с распознаванием признаков развивающейся гипогликемии.

Дети и подростки

Препарат Апидра[®] можно применять у детей старше 6 лет и подростков. Клиническая информация по применению препарата у детей младше 6 лет ограничена.

Фармакокинетические и фармакодинамические свойства инсулина глулизина были исследованы у детей (7-11 лет) и подростков (12-16 лет) с сахарным диабетом 1 типа. В обеих возрастных группах инсулин глулизин быстро абсорбировался, и скорость его абсорбции не отличалась от таковой у взрослых (здоровых добровольцев и пациентов с сахарным диабетом 1 типа). Как и у взрослых, в обеих возрастных группах детей и подростков при введении непосредственно перед тестом с приемом пищи инсулин глулизин

обеспечивает лучший контроль глюкозы крови после еды, чем растворимый человеческий инсулин.

После начала использования флаконы, предварительно заполненные шприц-ручки ОптиСет[®], картриджи или картриджные системы ОптиКлик[®] хранить при температуре не выше +25 °С в защищенном от света и недоступном для детей месте. Не охлаждать (введение охлажденного инсулина более болезненно). Для защиты от воздействия света следует хранить флакон, предварительно заполненную шприц-ручку ОптиСет[®], картридж или картриджные системы ОптиКлик[®] в собственной картонной упаковке.

Срок годности препарата во флаконе, картридже, картриджной системе ОптиКлик[®] или шприц-ручке ОптиСет[®] после первого использования - 4 недели. Рекомендуется отмечать на этикетке дату первого введения препарата.

Влияние на способность управления транспортными средствами или занятия другими потенциально опасными видами деятельности

Способность пациента к концентрации внимания и скорость психомоторных реакций могут быть нарушены в результате гипогликемии или гипергликемии, а также в результате зрительных расстройств. Это может представлять определенный риск в ситуациях, когда эти способности важны, например, при управлении транспортными средствами или другими механизмами.

Пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность и избегать развития гипогликемии во время управления автомобилем. Это особенно важно у пациентов, у которых снижено или отсутствует способность осознавать симптомы, указывающие на развитие гипогликемии, или имеются частые эпизоды гипогликемии. У таких пациентов следует индивидуально решать вопрос о возможности управления ими транспортными средствами или другими механизмами.

Формы выпуска

Раствор для подкожного введения 100 ЕД/мл.

1) По 10 мл препарата во флакон из прозрачного, бесцветного стекла (тип I). Флакон укупорен пробкой, обжат алюминиевым колпачком и покрыт защитной крышечкой. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

2) По 3 мл препарата в картридж из прозрачного, бесцветного стекла (тип I). Картридж укупорен с одной стороны пробкой и обжат алюминиевым колпачком, с другой стороны – плунжером.

а) по 5 картриджей в контурную ячейковую упаковку из ПВХ пленки и фольги алюминиевой. По 1 контурной ячейковой упаковке вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

б) Картридж вмонтирован в одноразовую шприц-ручку ОптиСет[®]. По 5 шприц-ручек ОптиСет[®] вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, снабженную картонным фиксатором.

в) Картридж вставлен в картриджную систему ОптиКлик[®]. По 5 картриджных систем ОптиКлик[®] вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, снабженную картонным фиксатором.

Срок годности

2 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:

Санofi-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Название и адрес производителя:

1) Санофи-Авентис Дойчланд ГмбХ, Германия.

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,

Brueningstrasse 50, D-65926,

Frankfurt (Main), Germany.

2) ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия.

302516, Россия, Орловская область, Орловский район, с/п

Большекуликовское, ул. Ливенская, д. 1.

Претензии потребителей направлять по адресу в России:

125009, г. Москва, ул. Тверская, 22.

Телефон: (495) 721-14-00.

Факс: (495) 721-14-11.

В случае производства и/или упаковки препарата на ЗАО «Санофи-Авентис Восток», Россия, претензии потребителей направлять по адресу:

302516, Россия, Орловская область, Орловский район,

с/п Большекуликовское,

ул. Ливенская, д. 1.

Телефон/факс: +7(486) 2 44 00 55.

Менеджер по регистрации

М.В. Поройкова

Инструкции по использованию и обращению

Так как препарат Апидра® является раствором, проведения ресуспендирования перед его использованием не требуется.

Флаконы

Флаконы препарата Апидра® предназначены для использования с инсулиновыми шприцами с соответствующей шкалой единиц и для использования с помповой инсулиновой системой.

Перед использованием осмотрите флакон. Он должен использоваться только, в том случае, если раствор прозрачен, бесцветен и не содержит видимых твердых частиц.

Непрерывное подкожное инфузионное введение с помощью помповой системы

Препарат Апидра® может использоваться для проведения непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) с помощью помповой системы, подходящей для проведения инфузии инсулина с соответствующими катетерами и резервуарами.

Инфузионный набор и резервуар должны заменяться каждые 48 часов с соблюдением правил асептики.

Пациенты, получающие препарат Апидра® путем НПИИ, должны иметь в запасе альтернативный инсулин на случай отказа помповой системы.

Предварительно заполненные шприц-ручки ОптиСет®

Перед использованием следует осмотреть картридж внутри шприц-ручки. Его следует использовать только в случае, если раствор прозрачен, бесцветен, не содержит видимых твердых частиц и по консистенции напоминает воду.

Пустые шприц-ручки ОптиСет® не должны использоваться повторно и подлежат уничтожению.

Для предотвращения инфицирования предварительно заполненная шприц-ручка должна использоваться только одним пациентом и не передаваться другому лицу.

Обращение со шприц-ручкой ОптиСет®

Перед использованием шприц-ручки ОптиСет® внимательно прочитайте информацию по использованию.

Важная информация по использованию шприц-ручки ОптиСет®

- При каждом очередном применении всегда пользуйтесь новой иглой. Используйте только иглы, пригодные для шприц-ручки ОптиСет®.
- Перед каждой инъекцией всегда проводите пробу на готовность шприц-ручки к использованию (см. ниже).
- Если применяется новая шприц-ручка ОптиСет®, проверка готовности к использованию должна проводиться с использованием 8 единиц, заранее набранных производителем.
- Дозовый селектор можно поворачивать только в одном направлении.
- Никогда не поворачивайте дозовый селектор (изменение дозы) после нажатия на пусковую кнопку инъекции.
- Эта инсулиновая шприц-ручка предназначена только для пользования больным. Нельзя передавать ее другому лицу.
- Если инъекцию больному делает другой человек, ему необходимо проявлять особую осторожность во избежание случайного ранения иглой и заражения инфекционным заболеванием.
- Никогда не используйте повреждённую шприц-ручку ОптиСет®, а также, если Вы не уверены в ее исправности.
- Всегда имейте запасную шприц-ручку ОптиСет® на случай, если Ваша шприц-ручка ОптиСет® повредится или потеряется.

Проверка инсулина

После снятия колпачка со шприц-ручки должна быть проверена маркировка на инсулиновом резервуаре, чтобы удостовериться, что он содержит надлежащий инсулин. Следует также проверить внешний вид инсулина: раствор инсулина должен быть прозрачным, бесцветным, не содержать видимых твердых частиц и иметь консистенцию, подобную воде. Нельзя использовать шприц-ручку ОптиСет[®], если раствор инсулина мутный, имеет цветность или посторонние частицы.

Присоединение иглы

После снятия колпачка следует аккуратно и плотно подсоединить иглу к шприц-ручке.

Проверка готовности шприц-ручки к использованию.

Перед проведением каждой инъекции необходимо проводить проверку готовности шприц-ручки к использованию.

Для новой и неиспользованной шприц-ручки указатель дозы должен стоять на цифре 8, как это было заранее выставлено производителем.

Если шприц-ручка используется, дозатор следует поворачивать до тех пор, пока указатель дозы не остановится на цифре 2. Дозатор будет вращаться только в одном направлении.

Вытащите полностью пусковую кнопку, чтобы набрать дозу. Никогда не вращайте дозовый селектор после того как пусковая кнопка вытащена.

Наружный и внутренний колпачки иглы должны быть сняты. Сохраните внешний колпачок, чтобы снять использованную иглу.

Держа шприц-ручку с иглой, направленной вверх, следует осторожно постукивать пальцем по инсулиновому резервуару для того, чтобы пузырьки воздуха поднялись вверх по направлению к игле.

После этого до упора нажмите на пусковую кнопку.

Если капля инсулина выделяется из кончика иглы, шприц-ручка и игла функционируют правильно.

Если капля инсулина не показывается на кончике иглы, следует повторять проверку готовности шприц-ручки к использованию до тех пор, пока инсулин не покажется на кончике иглы.

Выбор дозы инсулина

Может быть установлена доза от 2 единиц до 40 единиц с шагом в 2 единицы. Если требуется доза, превышающая 40 единиц, ее надо вводить в двух или более инъекциях.

Убедитесь, что у Вас достаточно инсулина для нужной дозы.

Шкала остаточного инсулина на прозрачной ёмкости для инсулина показывает сколько, приблизительно, инсулина осталось в шприц-ручке ОптиСет®. Эту шкалу нельзя использовать для забора дозы инсулина.

Если чёрный поршень находится в начале цветной полоски, значит, имеется, примерно, 40 единиц инсулина.

Если же чёрный поршень находится в конце цветной полоски, значит, имеется, примерно, 20 единиц инсулина.

Дозовый селектор следует поворачивать, пока стрелка-указатель дозы не укажет на нужную дозу.

Забор дозы инсулина

Пусковую кнопку инъекции нужно вытащить до предела, чтобы наполнить инсулиновую ручку.

Проверьте, полностью ли набрана нужная доза. Заметьте, что пусковая кнопка смещается соответственно количеству инсулина, оставшемуся в ёмкости для инсулина.

Пусковая кнопка позволяет проверить, какая доза набрана. Во время проверки пусковая кнопка должна быть удержана под напряжением. Последняя видимая широкая линия на пусковой кнопке показывает количество забранного инсулина. Когда пусковая кнопка удержана, видна лишь верхняя часть этой широкой линии.

Введение инсулина

Специально обученный персонал должен разъяснить больному технику введения инъекции.

Иглу нужно вводить подкожно.

Пусковую кнопку инъекции нужно нажать до предела. Раздающийся щелчок прекратится, когда пусковая кнопка инъекции будет нажата до отказа. Затем пусковую кнопку инъекции следует держать в нажатом состоянии в течении 10 секунд прежде, чем вытянуть иглу из кожи. Это обеспечит введение всей дозы инсулина.

Удаление иглы

После каждой инъекции иглу следует снять со шприц-ручки и выбросить в отходы. Это предупредит инфицирование, а также утечку инсулина, поступление воздуха и возможную закупорку иглы. Иглы не должны использоваться повторно.

После этого нужно надеть обратно колпачок для шприц-ручки.

Картриджи

Картриджи должны использоваться вместе с инсулиновыми [шприц-ручками, такими как ОптиПен® Про1, КликСТАР® или «ОлСтар» \(AllStar\)](#), и в соответствии с рекомендациями [в Инструкциях по использованию производителей](#) этих устройств. Они не должны использоваться с другими шприц-ручками многократного использования, так как точность дозирования была установлена только [с этими](#) шприцами.

Инструкции производителя по использованию шприц-ручки ОптиПен® Про1, КликСТАР® или [«ОлСтар» \(AllStar\)](#) относительно загрузки картриджа, присоединения иглы и проведения инъекции инсулина должны точно выполняться. Осмотрите картридж перед использованием. Его следует использовать только в том случае, если раствор является прозрачным, бесцветным, не содержащим видимых твердых частиц. Перед вставлением

картриджа в шприц-ручку многоразового использования картридж должен 1-2 часа находиться при комнатной температуре. Перед проведением инъекции из картриджа следует удалиться воздушные пузырьки (смотри инструкцию по использованию шприц-ручки). Инструкция по применению шприц-ручки должна строго выполняться. Пустые картриджи заполнять повторно нельзя. Если шприц-ручка ОптиПен® Про1, КликСТАР® или «ОлСтар» (AllStar) повреждена, ее использовать нельзя.

Если шприц-ручка работает неправильно, раствор может быть набран из картриджа в пластиковый шприц, подходящий для инсулина в концентрации 100 ЕД/мл, и введен пациенту.

Для предупреждения инфицирования шприц-ручка многоразового использования должна использоваться только у одного и того же больного.

Картриджная система ОптиКлик®

Картриджная система ОптиКлик® представляет собой стеклянный картридж, содержащий 3 мл раствора инсулина глужизина, который фиксирован в прозрачный пластиковый контейнер с присоединенным поршневым механизмом.

Картриджная система ОптиКлик® должна использоваться вместе со шприц-ручкой ОптиКлик® в соответствии с рекомендациями в информации, предоставленной производителем устройства.

Инструкции производителя по использованию шприц-ручки ОптиКлик® относительно загрузки картриджной системы, присоединения иглы и проведения инъекции инсулина должны точно выполняться.

Если шприц-ручка ОптиКлик® повреждена или работает неправильно, в результате механического дефекта, она должна быть заменена на новую.

Перед установкой картриджной системы в шприц-ручку ОптиКлик® она должна 1-2 часа находиться при комнатной температуре. Осмотрите картриджную систему перед установкой. Ее следует использовать только в том случае, если раствор является прозрачным, бесцветным, не содержащим

видимых твердых частиц. Перед проведением инъекции из картриджной системы следует удалить воздушные пузырьки (смотри инструкцию по использованию шприц-ручки). Пустые картриджи заполнять повторно нельзя.

Если шприц-ручка работает неправильно, раствор может быть набран из картриджной системы в пластиковый шприц, подходящий для инсулина в концентрации 100 ЕД/мл, и введен пациенту.

Для предупреждения инфицирования шприц-ручка многократного использования должна использоваться только для одного больного.

Менеджер по регистрации

М.В. Поройкова