

## **Состав**

*действующее вещество:* инсулин человеческий (рДНК)

1 мл суспензии для инъекций содержит 100 МЕ (3,5 мг) инсулина человеческого биосинтетического, 30% растворимого инсулина, 70% кристаллов изофан-инсулина, производимого по технологии рДНК в *Saccharomyces cerevisiae* ;

1 флакон содержит 10 мл, что эквивалентно 1000 МЕ

1 МЕ (международная единица) составляет 0,035 мг безводного человеческого инсулина

*вспомогательные вещества:* цинка хлорид, глицерин метакрезол; фенол; натрия фосфат, дигидрат; натрия гидроксид кислота соляная разведенная; протамина сульфат вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Суспензия для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* нейтральная мутная белого цвета водная суспензия человеческого инсулина.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противодиабетические препараты. Инсулины и аналоги для инъекций среднего и длительного действия в комбинации с инсулином короткого действия (человеческим). Код АТХ А10А D01.

## **Фармакодинамика**

Сахароснижающий эффект инсулина заключается в содействии поглощению глюкозы тканями после связывания инсулина с рецепторами мышечных и жировых клеток, а также в одновременном угнетении выделения глюкозы из печени.

Микстард ® 30 НМ является инсулином двойного действия.

В среднем профиль действия после подкожной инъекции такой:

начало действия - в течение 0,5 часа;

максимальный эффект - наступает через 2-8 ч после введения;

продолжительность действия - до 24 часов.

## **Фармакокинетика**

Период полувыведения инсулина из крови составляет несколько минут, поэтому профиль действия препарата инсулина обусловлен исключительно характеристиками абсорбции.

Этот процесс зависит от ряда факторов (например, от дозы инсулина, способа и места инъекции, толщины подкожной жировой клетчатки, типа сахарного диабета), что обуславливает значительную вариабельность эффекта препарата инсулина как у одного, так и у разных больных.

*Абсорбция.* Профиль всасывания определяется тем, что этот инсулин является смесью инсулинов, характеризующихся быстрым и удлинённым всасыванием. Пик концентрации в плазме инсулина короткого действия наступает в течение 1,5-2,5 часа после введения препарата.

*Распределение.* Значительное связывание инсулина с белками плазмы крови, за исключением циркулирующих антител к нему (при их наличии), выявлено не было.

*Метаболизм.* Человеческий инсулин расщепляется инсулиновыми протеазами или инсулиндеградуемыми ферментами и, возможно, протеиндисульфидизомеразой. Считается, что есть ряд участков, на которых происходят разрывы (гидролиз) молекулы человеческого инсулина. Ни один из метаболитов, образуемых после гидролиза, не является активным.

*Выведение.* Продолжительность полувыведения инсулина определяется скоростью его всасывания из подкожной клетчатки. Поэтому продолжительность полувыведения ( $t_{1/2}$ ) указывает на скорость всасывания, а не элиминации (как таковой) инсулина из плазмы крови ( $t_{1/2}$  инсулина из кровотока составляет всего несколько минут). По данным проведенных исследований,  $t_{1/2}$  составляет 5-10 часов.

## Доклинические данные безопасности

В доклинических исследованиях фармакологической безопасности (токсичность повторного введения препарата, генотоксичность, канцерогенность, токсическое воздействие на репродуктивную способность и развитие плода) также не было выявлено каких-либо опасности введения препарата Микстард® 30 НМ человеку.

## **Показания**

Лечение сахарного диабета.

## **Противопоказания**

Гипогликемия. Повышенная чувствительность к активному веществу или к любому вспомогательному веществу (см. Раздел «Состав»).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Как известно, ряд лекарственных средств влияет на обмен глюкозы.

Лекарственные средства, которые могут снижать потребность в инсулине

Пероральные сахароснижающие средства, ингибиторы МАО, неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, салицилаты, анаболические стероиды и сульфаниламиды.

Лекарственные средства, которые могут повышать потребность в инсулине

Пероральные контрацептивы, тиазиды, глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, симпатомиметики, гормон роста и даназол.

Адреноблокаторы могут маскировать симптомы гипогликемии и замедлять восстановление после гипогликемии.

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

Алкоголь может усиливать или ослаблять сахароснижающий эффект инсулина.

## **Особенности применения**

Перед путешествием со сменой часовых поясов больным следует получить консультацию врача, поскольку при этом изменяется график инъекций инсулина и приема пищи.

### *Гипергликемия*

Неадекватное дозирование или прекращение лечения (особенно при сахарном диабете 1-го типа) может привести к гипергликемии и диабетического кетоацидоза. Обычно первые симптомы гипергликемии развиваются постепенно, в течение нескольких часов или суток. Они включают ощущение жажды, частое

мочеиспускание, тошнота, рвота, сонливость, покраснение и сухость кожи, сухость во рту, потерю аппетита, а также запах ацетона в выдыхаемом воздухе.

При сахарном диабете 1-го типа гипергликемия, что не лечится, приводит к диабетического кетоацидоза, который потенциально смертельно опасным.

### *Гипогликемия*

Гипогликемия может возникнуть, если доза инсулина слишком высока по отношению к потребности в инсулине. В случае гипогликемии или подозрения на гипогликемию препарат не вводить.

Пропуск приема пищи или непредвиденное повышенная физическая нагрузка могут привести к появлению гипогликемии.

Больные, у которых существенно улучшен контроль уровня глюкозы в крови благодаря интенсивной инсулинотерапии, могут отметить изменения привычных симптомов-предвестников гипогликемии, о чем их следует заблаговременно предупредить. Привычные симптомы-предвестники могут исчезать у пациентов с длительным сахарным диабетом.

Сопутствующие заболевания, особенно инфекции и лихорадочные состояния, как правило, увеличивают потребность в инсулине. Сопутствующие заболевания почек, печени или поражения надпочечников, гипофиза или щитовидной железы могут привести к необходимости изменения дозы.

Когда пациента переводят на другой тип инсулина, симптомы гипогликемии могут измениться или стать менее выраженными по сравнению с теми, которые испытывал пациент предыдущем инсулине.

Во избежание случайных ошибок при вводе.

Пациенты должны пройти инструктаж и всегда проверять этикетку на упаковке инсулина перед каждой инъекцией, чтобы случайно не перепутать Микстард® 30 НМ с другими препаратами инсулина.

### *Перевод из других инсулинов*

Перевод больного на другой тип или вид инсулина происходит под строгим медицинским контролем. Изменение концентрации, вида (производителя), типа, происхождения инсулина (человеческий или аналог человеческого инсулина) и / или метода производства (рДНК технологии или инсулин животного происхождения) может обусловить необходимость коррекции дозы инсулина. Пациенты, которых переводят на Микстард® 30 НМ с другой типа инсулина, могут потребовать увеличения количества дневных инъекций или изменения

дозировки по сравнению с инсулином, который они обычно применяли. Необходимость подбора дозы может возникнуть как при первом введении нового препарата, так и в течение первых нескольких недель или месяцев его применения.

### *Реакции в местах инъекций*

При применении любой инсулинотерапии могут возникнуть реакции в месте инъекции, в частности боль, покраснение, зуд, крапивница, отек, кровоподтеки и воспаления. Постоянная смена места инъекции в одной области может уменьшить или предотвратить появление этих реакций. Реакции обычно проходят через несколько дней или недель. Редко реакции в месте инъекции могут потребовать прекращения лечения Микстард® 30 НМ.

Суспензии инсулина не следует применять в инсулиновых насосах для длительного подкожного введения инсулина.

### *Комбинация Микстард® 30 НМ с пиоглитазоном*

При применении пиоглитазона в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития застойной сердечной недостаточности, особенно у больных с соответствующими факторами риска. Это следует учитывать при назначении лечения комбинацией пиоглитазона с инсулином. При комбинированном применении этих препаратов пациенты должны находиться под наблюдением врача по развитию признаков и симптомов застойной сердечной недостаточности, увеличение массы тела и возникновению отеков. В случае какого-либо ухудшения функции сердца лечение пиоглитазона следует прекратить.

### Особые популяции

#### *Пациенты пожилого возраста (≥65 лет)*

Препарат Микстард® 30 НМ можно применять пациентам пожилого возраста.

У пациентов пожилого возраста следует усилить мониторинг уровня глюкозы и индивидуально откорректировать дозу инсулина.

#### *Почечная и печеночная недостаточность*

Почечная и печеночная недостаточность может снизить потребность в инсулине. У пациентов с почечной и печеночной недостаточностью следует усилить мониторинг глюкозы и индивидуально откорректировать дозу инсулина.

Микстард ® 30 НМ содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг), поэтому препарат можно считать не содержит натрия.

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Реакция больного и его способность концентрировать внимание могут быть нарушены при гипогликемии, может стать фактором риска в ситуациях, когда эта способность приобретает особое значение (например, при управлении автомобилем или работе с другими механизмами).

Больным следует рекомендовать принять меры по профилактике гипогликемии перед тем, как садиться за руль. Это особенно важно для больных, у которых ослаблены или отсутствуют симптомы-предвестники гипогликемии или эпизоды гипогликемии возникают часто. При таких обстоятельствах следует взвесить целесообразность управления автомобилем.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Поскольку инсулин не проникает через плацентарный барьер, нет ограничений лечения сахарного диабета инсулином во время беременности.

Как гипогликемия, так и гипергликемия, которые могут возникать при неадекватном лечении сахарного диабета, повышают риск развития врожденных пороков или смерти плода. Поэтому в течение всего периода беременности, а также при подозрении на беременность рекомендуется усилить контроль уровня глюкозы в крови и наблюдение за лечением беременных женщин, больных сахарным диабетом.

Потребность в инсулине обычно снижается в I триместре беременности и существенно возрастает во втором и третьем триместрах.

После родов потребность в инсулине быстро возвращается к исходному уровню.

Ограничений по лечению сахарного диабета инсулином в период кормления грудью также нет, поскольку лечение матери не создает какого-либо риска для ребенка. Однако может возникнуть необходимость коррекции дозы и / или диеты для матери.

### ***Фертильность***

Исследования репродуктивной токсичности на животных с применением человеческого инсулина не выявили какого-либо негативного влияния на фертильность.

## **Способ применения и дозы**

Микстард ® 30 НМ является двухфазным человеческим инсулином. В его состав входят инсулин короткого действия и инсулин длительного действия. Препараты двухфазного инсулина обычно вводят 1 или 2 раза в сутки, когда необходимо получить быстрый начальный эффект с последующим более продолжительным эффектом.

### Дозировки

Сила действия человеческого инсулина выражается в международных единицах (МЕ).

Дозировка инсулина индивидуальна и определяется врачом в соответствии с потребностями больного.

Индивидуальная потребность в инсулине обычно составляет от 0,3 до 1,0 МЕ / кг / сут. Суточная потребность в инсулине может возрасти у больных с резистентностью к инсулину (например, в пубертатном периоде или при ожирении) и снижаться у больных с остаточным эндогенным производством инсулина.

Инъекцию следует делать за 30 минут до основного или дополнительного приема пищи, содержащей углеводы.

### Коррекция дозы

Сопутствующие заболевания, особенно инфекции и лихорадочные состояния, обычно повышают потребность больного в инсулине. Сопутствующие заболевания почек, печени или поражения надпочечников, гипопаратиреоз или щитовидной железы требуют изменений дозы.

Коррекция дозы может также потребоваться при повышении пациентами физической активности или изменении привычного рациона питания или сопутствующем заболевании. Подбор дозы также может потребоваться при переводе больных на другие препараты инсулина.

### Введение

Микстард ® 30 НМ предназначен только для подкожных инъекций. Суспензию инсулина никогда нельзя вводить внутривенно.

Микстард ® 30 НМ обычно следует вводить под кожу бедра, участка передней брюшной стенки, участки ягодиц или дельтовидной мышцы плеча. Введение в оттянутую складку кожи значительно снижает риск попадания в мышцу.

При подкожных инъекциях в область передней брюшной стенки всасывание инсулина происходит быстрее, чем при введении в другие участки тела.

Продолжительность действия зависит от дозы, места введения, температуры и уровня физической активности.

После инъекции игла должна оставаться под кожей не менее 6 секунд. Это обеспечит введение полной дозы.

Для снижения риска липодистрофии места инъекций следует всегда менять даже в пределах одного участка тела.

Микстард® 30 НМ во флаконах следует вводить специальными инсулиновыми шприцами, которые имеют соответствующее градуировки.

Пациентам рекомендуется утилизировать иглу и шприц после каждой инъекции.

Микстард® 30 НМ поставляется с инструкцией в упаковке с подробной информацией по применению.

Инструкции по применению препарата Микстард® 30 НМ для пациента.

Не использовать Микстард® 30 НМ:

- в инфузионных насосах;
- если у пациента аллергия (гиперчувствительность) к человеческому инсулину или любой вспомогательного вещества препарата
- если пациент подозревает, что у него развивается гипогликемия (низкий уровень сахара в крови)
- если предохранительная пластмассовая крышечка неплотно прилегает к флакона или отсутствует.

Каждый флакон имеет защитную пластмассовую крышечку для индикации открытия.

Если при получении флакона крышечка неплотно прилегает к флакона или отсутствует, флакон следует вернуть в аптеку;

- если препарат хранился ненадлежащим образом или был заморожен;
- если суспензия инсулин становится равномерно белой и мутной после перемешивания.

Перед применением препарата Микстард® 30 НМ:

- проверить этикетку, чтобы убедиться в том, что тип инсулина соответствует назначенному;

- удалить предохранительную пластмассовую крышечку.

Применение этого препарата инсулина.

Микстард ® 30 НМ вводить путем инъекции под кожу (подкожно). Никогда не вводить инсулин непосредственно в вену или мышцу. Всегда менять место инъекции, даже в пределах одного участка тела для снижения риска развития уплотнений или оспин на коже. Лучшими местами для самостоятельного проведения инъекции является передняя часть живота, ягодицы, передние части бедер или плеч.

Инсулин будет действовать быстрее если вводить его в участок передней части живота.

Введение этого препарата инсулина.

- Следует убедиться в использовании инсулинового шприца, который имеет соответствующее градуировки.
- Набрать в шприц объем воздуха, равный необходимой дозе инсулина.
- Следовать инструкциям, которые были предоставлены врачом или медсестрой.
- Непосредственно перед использованием покатаить между ладонями флакон с препаратом Микстард ® 30 НМ, пока жидкость не станет белого цвета и равномерно мутной. Перемешивание происходит лучше, когда инсулин нагревается до комнатной температуры.
- Сделать подкожную инъекцию инсулина. Использовать технику инъекции, которую порекомендовал врач или медсестра.
- Удерживать иглу под кожей не менее 6 секунд, чтобы удостовериться, что введен полный дозу.

## **Дети**

Препарат Микстард ® 30 НМ можно применять детям и подросткам.

## **Передозировка**

Хотя для инсулина специфическое понятие передозировки не сформулировано, однако после его введения может развиваться гипогликемия в виде последовательных стадий, если применяли слишком высокие по сравнению с потребностями пациента дозы.

Легкую гипогликемию можно лечить приемом внутрь глюкозы или сладких продуктов. Поэтому больным сахарным диабетом рекомендуется постоянно

иметь при себе несколько продуктов, содержащих сахар.

В случае тяжелой гипогликемии, когда больной находится в бессознательном состоянии, лица, прошедшие соответствующий инструктаж, должны ввести ему глюкагон подкожно или внутримышечно (от 0,5 до 1,0 мг). Медицинский работник может ввести больному глюкозу. Глюкозу также нужно вводить, если больной не реагирует на введение глюкагона в течение 10-15 минут.

После того, как больной придет в сознание, ему следует принять продукты, содержащие углеводы, для предотвращения рецидива.

## **Побочные реакции**

Частым побочным эффектом терапии является гипогликемия. По данным клинических исследований, а также данными по применению препарата после выпуска его на рынок, частота возникновения гипогликемии варьирует в разных группах больных, при различных режимах дозирования и уровнях контроля гликемии (см. Информацию ниже).

В начале инсулинотерапии могут наблюдаться нарушения рефракции, отек и реакции в месте инъекции (боль, покраснение, крапивница, воспаление, синяки, припухлость и зуд в месте инъекции). Эти реакции обычно преходящие. Быстрое улучшение контроля уровня глюкозы в крови может привести к обычно обратимое состояние острой болевой нейропатии.

Резкое улучшение контроля гликемии вследствие интенсификации инсулинотерапии может сопровождаться временным обострением диабетической ретинопатии, тогда как длительное хорошо налажен контроль гликемии снижает риск прогрессирования диабетической ретинопатии.

По данным клинических исследований ниже приведены побочные реакции, классифицированные по частоте и классами систем органов согласно MedDRA.

По частоте возникновения эти реакции были распределены на те, которые возникают очень часто ( $\geq 1 / 10$ ), часто ( $\geq 1 / 100$  до  $< 1/10$ ), нечасто ( $> 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко ( $> 1/10000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), с неизвестной частотой (нельзя определить на основе имеющихся данных).

### *Со стороны иммунной системы*

Нечасто - крапивница, сыпь.

Очень редко - анафилактические реакции \*.

### *Со стороны метаболизма и питания*

Очень часто - гипогликемия \*.

#### *Со стороны нервной системы*

Нечасто - периферические нейропатии (болезненные нейропатии).

#### *Со стороны органов зрения*

Очень редко - нарушение рефракции.

Нечасто - диабетическая ретинопатия.

#### *Со стороны кожи и подкожной клетчатки*

Нечасто - липодистрофия \*.

#### *Генерализованные нарушения и реакции в месте инъекции*

Нечасто - реакции в месте инъекции.

Нечасто - отек.

\* - См. информацию ниже.

### Описание отдельных побочных реакций

#### *Анафилактические реакции*

Симптомы генерализованной гиперчувствительности (включая генерализованные кожные высыпания, зуд, потливость, желудочно-кишечные расстройства, ангионевротический отек, затрудненное дыхание, учащенное сердцебиение, снижение артериального давления и головокружения / потерю сознания) встречаются очень редко, но могут быть потенциально опасными для жизни.

#### *Гипогликемия*

Частым побочным эффектом является гипогликемия. Она может возникнуть, когда доза значительно превышает потребности больного в инсулине. Тяжелая гипогликемия может привести к потере сознания и / или возникновению судорог с последующими временными или постоянными нарушениями функции головного мозга и даже к летальному исходу. Симптомы гипогликемии обычно возникают внезапно. Они могут включать холодный пот, бледность, похолоднение кожи, утомляемость, нервозность или тремор, тревожность, необычную утомляемость или слабость, спутанность сознания, затруднение

концентрации внимания, сонливость, чрезмерный голод, изменения зрения, головную боль, тошноту и учащенное сердцебиение.

### *Липодистрофия*

О липодистрофию сообщалось иногда. Липодистрофия (в том числе липогипертрофия, липоатрофия) может развиваться в месте инъекции препарата. Постоянная смена места инъекции в пределах определенного участка может уменьшить риск развития этой реакции.

### *Дети*

По данным постмаркетинговых наблюдений и клинических исследований побочные реакции у детей с частотой, типам и тяжестью не отличаются от тех, что наблюдаются в общей популяции.

### *Другие особые группы пациентов*

По данным постмаркетинговых наблюдений и клинических исследований побочные реакции у пациентов пожилого возраста и лиц с нарушением функции почек или печени по частоте, типам и тяжестью не отличаются от тех, что наблюдаются в общей популяции.

### *Отчет о подозреваемых побочные реакции*

После регистрации лекарственного средства важно сообщать о подозреваемых побочные реакции. Это позволяет продолжать мониторинг соотношения польза / риск применения лекарственного средства. Врачам рекомендуется сообщать о подозреваемых побочные реакции в местные органы фармаконадзора.

### **Срок годности**

30 месяцев.

### **Условия хранения**

Неиспользованные флаконы Микстард ® 30 НМ следует хранить в холодильнике при температуре 2-8 ° С (не слишком близко к морозильной камеры). Не замораживать.

Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

Беречь от тепла или прямых солнечных лучей.

Каждый флакон имеет защитную, кодированную по цвету пластмассовую крышечку. Если защитная пластиковая крышечка неплотно прилегает к флакону или отсутствует, флакон следует вернуть в аптеку.

Флаконы Микстард ® 30 НМ, которыми пользуются, не следует хранить в холодильнике. Их можно хранить при комнатной температуре (не выше 25 ° С) в течение 6 недель после открытия или в течение 5 недель при температуре не выше 30 ° С.

Препараты инсулина, которые были заморожены, применять нельзя.

Не следует применять инсулин после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Не следует применять Микстард ® 30 НМ, если после перемешивания содержимого флакона жидкость не становится белой и равномерно мутной.

#### Несовместимость

Суспензии инсулина нельзя смешивать с инфузионными растворами.

#### **Упаковка**

По 10 мл во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

#### **Категория отпуска**

По рецепту.

#### **Производитель**

Ново Нордиск Продюксьон САС.

#### **Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

45, авеню д'Орлеан, 28000, Шартр, Франция.

#### **Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).