

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Actrapid 100 IU/ml  
Инжекционен разтвор във флакон

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Човешки инсулин, рДНК (*Insulin human, rDNA*) (произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*).

1 ml съдържа 100 IU човешки инсулин  
1 флакон съдържа 10 ml, еквивалентни на 1000 IU

Една IU (международна единица) отговаря на 0,035 mg безводен човешки инсулин.

За помощните вещества, вж. точка 6.1. Списък на помощните вещества.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор във флакон.

Actrapid е бистър безцветен воден разтвор.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. Терапевтични показания**

Лечение на захарен диабет

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

Actrapid е бързодействащ инсулин и може да бъде използван в комбинация с дългодействащи инсулини.

**Дозировка**

Дозировката е индивидуална и се определя в съответствие с нуждите на пациента. Индивидуалните инсулинови нужди обикновено са между 0,3 и 1,0 IU/kg/ден. Дневната нужда от инсулин може да е по-висока при пациенти с инсулинова резистентност (напр. по време на пубертета или при заглъстяване) и да е по-ниска при пациенти с остатъчна, ендогенна инсулинова продукция.

Оптимизираният гликемичен контрол при пациентите със захарен диабет отлага във времето появата на късните усложнения на диабета. Препоръчва се често следене на кръвната захар.

До 30 минути след инжекцията трябва да се приеме храна, съдържаща въглехидрати.

**Адаптиране на дозата**

Съпътстващо заболяване, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено повишават инсулиновите нужди на пациента.

Бъбречни или чернодробни нарушения могат да намалят нуждите от инсулин.



Корекция на дозата може да се наложи, ако пациентът промени физическата си активност или обичайната си диета.

Промяна на дозата може да се наложи и в случай, че пациентът премине от един инсулинов лекарствен продукт на друг (виж точка 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба).

## Приложение

За подкожно и интравенозно приложение.

Astarid обикновено се прилага подкожно в коремната стена. Могат да се използват също и бедрото, глутеалната област или областта на делтоидния мускул.

Подкожната инжекция в коремната стена осигурява по-бърза абсорбция, в сравнение с другите инжекционни места.

Инжектирането в повдигната кожна гънка намалява риска от непреднамерено интрамускулно инжектиране.

Задръжте иглата под кожата поне за 6 секунди, за да сте сигурни, че цялата доза е инжектирана. Препоръчва се ротационна смяна на инжекционните места в рамките на дадена анатомична област, за да се предотврати развитието на липодистрофия.

Astarid може да бъде въведен и интравенозно, но само от медицински специалист.

Astarid е придружен от листовка за пациента с подробни инструкции за употреба, които трябва да се следват.

Флаконите са предназначени за използване с инсулинови спринцовки със съответстваща скала на единиците. При смесване на два типа инсулин, първо изтеглете необходимото количество бързодействащ инсулин, а след това необходимото количество дългодействащ инсулин.

## 4.3 Противопоказания

### Хипогликемия

Свърхчувствителност към човешки инсулин или към някое от помощните вещества (виж точка 6.1 Списък на помощните вещества).

## 4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Недостатъчното дозиране или преустановяване на терапията, особено при диабет тип 1, могат да доведат до хипергликемия.

Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно, за период от няколко часа или дни. Включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит и дъх с мирис на ацетон.

При пациенти с диабет тип 1, нелекуваната хипергликемия може да доведе до диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

Хипогликемия може да възникне ако инсулиновата доза превишава инсулиновите нужди на пациента (виж точки 4.8 и 4.9).

Пропускане на хранене или непланирана, тежка физическа активност могат да доведат до хипогликемия.

Пациенти, при които има съществено подобрение на кръвно-захарния контрол, напр. в резултат на интензифицирано инсулиново лечение, може да почувстват промяна в своите нормални предупредителни симптоми на хипогликемия, за което съответно те трябва да бъдат уведомени.



Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Преминаването на пациенти на друг тип или друга марка инсулин трябва да става под строг лекарски контрол. Промените в концентрацията, марката (различни производители), типа (бързодействащ, с двуфазно действие или дългодействащ инсулин и т.н.), произхода (животински, човешки или инсулинов аналог) и/или метода на производство (рекомбинантна ДНК технология или инсулин от животински произход) може да наложат коригиране на дозата. При преминаването на пациентите на Astrapid, може да са необходими корекции още при първата доза или през първите няколко седмици или месеци на лечението.

Малък брой пациенти, които са изпитали епизоди на хипогликемия след преминаване от инсулин от животински произход, съобщават, че ранните предупредителни симптоми на хипогликемия са били по-слабо изразени или различни, в сравнение с тези по време на лечението с първоначалния инсулин.

Преди пътуване между различни часови зони, пациентът трябва да се консултира с лекар, тъй като това може да наложи приложение на инсулин и приемане на храна в друго време.

Astrapid не трябва да се прилага с инсулинови помпи за продължителна подкожна инфузия, поради риск от утаяване в катетрите на помпата.

Astrapid съдържа метакрезол, който може да предизвика алергични реакции.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че някои лекарствени продукти въздействат върху метаболизма на глюкозата. Затова лекарят трябва да съобрази възможните взаимодействия и винаги трябва да пита пациентите си за лекарствените продукти, които приемат.

**Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди:**

Перорални хипогликемизиращи средства (ПХС), инхибитори на моноаминооксидазата (МАО-инхибитори), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати и алкохол.

**Следните вещества могат да увеличат инсулиновите нужди:**

Тиазиди, глюкокортикостероиди, тиреоидни хормони, бета-симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия и да забавят възстановяването от нея.

Октреотид/ланреотид могат както да понижат, така и да повишат инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усили и удължи хипогликемизиращото действие на инсулина.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма ограничения по отношение на инсулиновата терапия по време на бременност, тъй като инсулинът не преминава през плацентарната бариера.

Както хипогликемията, така и хипергликемията, които могат да възникнат при пациенти с незадоволителен контрол на диабетната терапия, увеличават риска от малформации и смърт *in utero*. Поради това се препоръчва засилен контрол на лечението на диабета, когато се планира бременност и по време на бременността.



Обикновено през първото тримесечие на бременността инсулиновите нужди намаляват и впоследствие се повишават през второто и третото тримесечие.  
След раждането инсулиновите нужди бързо се възвръщат до нивата преди забременяването.

Инсулиновото лечение на кърмещата майка не е свързано с риск за бебето. Може да се наложи коригиране на дозата на Actrapid.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В резултат на хипогликемия, способността на пациента да се концентрира и реагира може да се влоши. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от съществено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат чести епизоди на хипогликемия или намален или липсващ усет за предупредителните белези на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е препоръчително шофирането.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Както и при другите инсулинови продукти, хипогликемията е най-често настъпващият нежелан ефект. Тя може да настъпи ако инсулиновата доза е прекалено висока спрямо инсулиновите нужди. В клинични проучвания и при употреба след пускането на пазара, честотата варира в зависимост от популацията на пациентите и от дозовия режим. Затова не може да бъде представена конкретна честота. Тежката хипогликемия може да доведе до изпадане в безсъзнание и/или гърчове и може да предизвика временно или трайно увреждане на мозъчната функция или дори смърт.

По-долу са изброени според честотата си, нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания, сметени за свързани с бързодействащия човешки инсулин Actrapid. Честотата е дефинирана, както следва: Нечести (> 1/1 000, < 1/100). Отделните спонтанни случаи са определени като много редки с честота < 1/10 000.

##### *Нарушения на имунната система*

Нечести – Уртикария, обрив

Много редки – Анафилактични реакции

Симптомите на генерализирана свръхчувствителност могат да включват генерализиран кожен обрив, сърбеж, потене, стомашно-чревни смущения, ангионевротичен едем, затруднено дишане, сърцебиене, понижено кръвно налягане и прилошаване/загуба на съзнание.

Генерализираните реакции на свръхчувствителност са потенциално животозастрашаващи.

##### *Нарушения на нервната система*

Нечести – Периферна невропатия

Бързото подобрение на кръвно-захарния контрол може да доведе до състояние наречено “остра болкова невропатия”, което обичайно е преходно.

##### *Нарушения на очите*

Нечести – Рефракционни аномалии

При започването на инсулинова терапия могат да възникнат рефракционни аномалии.

Обикновено тези симптоми са с преходен характер.

Много редки – Диабетна ретинопатия

Дълготрайно подобреният гликемичен контрол намалява риска от прогресия на диабетната ретинопатия. Независимо от това, интензифицирането на инсулиновото лечение с рязко



подобрене на гликемичния контрол може да бъде свързано с временно влошаване на диабетната ретинопатия.

#### **Нарушения на кожата и подкожната тъкан**

##### **Нечести - Липодистрофия**

Липодистрофия може да възникне на мястото на инжектиране, ако не се сменят местата на инжектиране в дадена област.

#### **Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение**

##### **Нечести – Реакции на мястото на инжектиране**

Реакции на мястото на инжектиране (зачервяване, подуване, сърбеж, болка и хематом на мястото на инжектиране) могат да възникнат по време на инсулиновото лечение. Тези реакции обикновено са преходни и по правило изчезват в хода на лечението.

##### **Много редки – Оток**

При започване на инсулиновата терапия може да възникне едем (оток). Тези симптоми обикновено са с преходен характер.

## **4.9 Предозиране**

При инсулина не може точно да се определи предозиране. Хипогликемията може да прогресира в следните последователни фази:

- Леки хипогликемични епизоди могат да се преодоляват с перорален прием на глюкоза или храни, съдържащи захар. Ето защо се препоръчва диабетикът винаги да носи със себе си захар на бучки, сладки, бисквити или плодов сок със захар.
- Тежки хипогликемични епизоди, при които пациентът е изпаднал в безсъзнание, може да се лекуват, като се направи подкожна или интрамускулна инжекция с глюкагон (0,5 – 1 mg) от обучено лице, или интравенозно да се приложи глюкоза от медицински специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо също и ако до 10-15 минути пациентът не реагира на инжекцията с глюкагон. След като пациентът се върне в съзнание, се препоръчва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: инсулини и аналози, бързодействащи, инсулин (човешки). АТС код: A10A B01.

Понижаващото кръвната захар действие на инсулина се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването му с инсулиновите рецептори в тези клетки и едновременното потискане освобождаването на глюкоза от черния дроб.

Клинично проучване в едно интензивно отделение за лечение на хипергликемия (кръвно ниво на глюкозата над 10 mmol/l), което обхваща 204 диабетици и 1344 пациенти без диабет, подложени на сериозна хирургична операция, показва, че нормогликемията (кръвно ниво на глюкоза 4,4 – 6,1 mmol/l), постигната чрез интравенозно въвеждане на Actrapid намалява смъртността с 42% (8% в сравнение с 4,6%).

Actrapid е бързодействащ инсулин.

Действието му настъпва в рамките на ½ час, достига максимален ефект 1,5-3,5 часа след прилагането му и цялата продължителност на действието му е приблизително 7-8 часа.



## 5.2 Фармакокинетични свойства

В кръвната циркулация инсулинът има полуживот само няколко минути. Следователно профилът на действие на инсулиновия лекарствен продукт във времето се определя единствено от абсорбционните му характеристики.

Този процес се повлиява от някои фактори (напр. доза на инсулина, начин и място на инжектиране, дебелина на слоя подкожна мастна тъкан, тип диабет). Затова се наблюдават значителни различия във фармакокинетиката на инсулините както между отделните пациенти, така и при един и същи пациент.

### Абсорбция

Максималната плазмена концентрация на инсулина се достига в рамките на 1,5-2,5 часа след подкожно приложение.

### Разпределение

Не се наблюдава значително свързване с плазмени протеини, освен с циркулиращи антиинсулинови антитела (ако са налични).

### Метаболизъм

Установено е, че човешкият инсулин се разгражда от инсулинпротеаза или инсулин-разграждащи ензими и вероятно от протеин дисулфид изомераза. Предполагаеми са няколко места на разцепване (хидролиза) в молекулата на човешкия инсулин; нито един от образуваните след разцепването метаболити не е активен.

### Елиминиране

Терминалният полуживот се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан. Поради това, терминалният полуживот ( $t_{1/2}$ ) е по-скоро мярка за абсорбцията, отколкото за елиминирането *per se* на инсулина от плазмата ( $t_{1/2}$  на инсулина в кръвообръщението е няколко минути). Изследванията са установили, че  $t_{1/2}$  е приблизително 2-5 часа.

Фармакокинетичният профил на Actrapid е изучен при малък брой ( $n=18$ ) болни от диабет деца (на възраст 6-12 години) и юноши (на възраст 13-17 години). Данните са ограничени, но предполагат, че фармакокинетичният профил при деца и юноши е подобен на този при възрастни пациенти. Въпреки това, между възрастовите групи са наблюдавани разлики в максималната концентрация ( $C_{max}$ ), което показва необходимостта от индивидуално адаптиране на дозите.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал, репродуктивна токсичност.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Цинков хлорид

Глицерол

Метакрезол

Натриев хидроксид и/или хлороводородна киселина (за корекция на рН)

Вода за инжекции



## 6.2 Несъвместимости

Прибавянето на лекарствени продукти към инсулиновия разтвор може да причини разграждане на инсулина, например ако тези продукти съдържат тиоли или сулфити. При смесване на Астарид с течности за инфузия, непредвидимо количество инсулин ще се адсорбира върху инфузионния материал. Затова е препоръчително наблюдаване на нивото на глюкоза в кръвта на пациента по време на инфузията.

## 6.3 Срок на годност

30 месеца.

След първо отваряне: 6 седмици.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

При употреба: да не се съхранява в хладилник. Да не се съхранява над 25°C.

Да се пази от силна топлина и светлина.

## 6.5 Данни за опаковката

Сътеклен флакон (тип 1) затворен с бромобутил/полиизопренова гумена запушалка и предпазна пластмасова капачка.

Големина на опаковката: 1 и 5 флакона по 10 ml и 5 x (1x10 ml) флакони.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## 6.6 Указания за употреба

Инсулинови продукти, които са замръзвали, не трябва да се използват.

Инсулинови разтвори не трябва да се използват ако не са бистри като вода и безцветни.

Астарид не трябва да се използва с инсулинови помпи за продължителна подкожна инфузия на инсулин.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Дания

## 8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ.28 ОТ ЗЛАХМ

## 9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

29 Юни 2006

