

**Резюме плану управління ризиками для препаратів Генсулін Р, Генсулін Н та Генсулін М30, суспензія для ін'єкцій, 100 ОД/мл**

***Міжнародна непатентована назва: Insulin (human)***

Це короткий опис Плану управління ризиками (ПУР для ЛЗ Генсулін Р, Генсулін Н та Генсулін М30 (що в сукупності називаються як препарати Генсуліну). Деталі ПУР вказують на важливі ризики препаратів Генсуліну, те, як ці ризики можна звести до мінімуму та як отримати більше інформації про ризики та ненадійність ЛЗ Генсуліну та відсутню інформацію.

Інструкція для медичного застосування препаратів Генсуліну є важливою інформацією для фахівців з охорони здоров'я та пацієнтів щодо того, як слід використовувати препарати Генсуліну.

Нові важливі ризики або зміни до поточних будуть включатися в оновлення до ПУР препаратів Генсуліну.

**I. Лікарський засіб та для чого він застосовується.**

Генсулін Р, Генсулін Н та Генсулін М30 призначаються для пацієнтів з діабетом, які потребують введення інсуліну для підтримання належного обміну глюкози та при гестаційному діабеті (див. всі призначення в Інструкції для медичного застосування препаратів). Вони містять людський інсулін (insulinum humanum) як активну речовину і є ін'єкціями для підшкірного введення.

**II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та заходи щодо їх мінімізації або подальшої характеристики ризиків**

Нижче наведені важливі ризики при застосуванні препаратів Генсуліну разом із заходами з їх мінімізації.

Заходи, спрямовані на мінімізацію ризиків, визначених для лікарських засобів:

- Особлива інформація, така як попередження, запобіжні заходи та поради щодо коректного використання в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, адресовані пацієнтам та спеціалістам у галузі охорони здоров'я;
- Важливі поради щодо упаковки лікарських засобів; Дозволений розмір упаковки - кількість лікарського засобу в упаковці визначається таким чином, щоб забезпечити правильне його застосування;
- Правовий статус лікарського засобу - спосіб, згідно якого пацієнт отримує лікарський засіб (наприклад, по рецепту або без нього) може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Крім цих заходів, збирається інформація про побічні реакції, безперервно та регулярно аналізується, щоб при необхідності можна було вжити негайних заходів.

Ці заходи становлять рутинну діяльність з фармаконагляду.

Якщо важлива інформація, яка може вплинути на безпечне використання препаратів Генсуліну, ще не доступна, вона вказується нижче в розділі "відсутня інформація".

## II.A Перелік важливих ризиків та відсутність інформації

Важливими ризиками для препаратів Генсуліну є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління для подальшого дослідження або мінімізації, в результаті яких лікарський засіб можна буде безпечно вводити. Важливі ризики можна розглядати як ідентифіковані або потенційні. Ідентифіковані ризики є проблемами, які мають достатнє підтвердження зв'язку з використанням препаратів Генсуліну. Потенційні ризики - це занепокоєння щодо можливого зв'язку з використанням цього лікарського засобу на основі наявних даних, але цей зв'язок ще не визначений і потребує додаткової оцінки. Відсутня інформація - це інформація про безпеку лікарського засобу, яка в даний час відсутня і потребує збору (наприклад, при тривалому застосуванні лікарського засобу).

<b>Перелік важливих ризиків та відсутня інформація</b>	
<b>Важливі ідентифіковані ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гостра гіпоглікемія</li> <li>• Інсуліновий набряк</li> <li>• Ліподистрофія в місці ін'єкції</li> <li>• Анти-інсулінові антитіла / інсулінорезистентність</li> <li>• Алергічні реакції (гіперчутливість, алергія на інсулін, гіперчутливість в ін'єкційних ділянках, еритема в місці ін'єкції, затвердіння в місцях ін'єкцій, набряк в місцях ін'єкцій, свербіж в місцях ін'єкцій, набряк в місцях ін'єкцій)</li> <li>• Взаємодія з піоглітазоном</li> <li>• Взаємодія з речовинами, що мають гіперглікемічну активність, наприклад глюкокортикостероїди, гормони щитовидної залози, бета-2-симпатікоміметики, діуретичні тіазиди.</li> <li>• Взаємодія з речовинами з гіпоглікемічною активністю, наприклад неселективні бета-адренолітичні препарати (бета-блокатори)</li> </ul>
<b>Важливі потенційні ризики</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Лікарська помилка</li> <li>• Передача інфекційного агента</li> </ul>
<b>Відсутня інформація</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гіпертонія пов'язана з інсуліном.</li> <li>• Пов'язана з інсуліном підвищена ішемічна контрактура</li> <li>• Використання інсуліну у пацієнтів, які страждають на порушення функції печінки.</li> <li>• Використання інсуліну у пацієнтів, які страждають на порушення функції нирок.</li> </ul>

## II.B Коротке резюме важливих ризиків

<b>Важливий ідентифікований ризик</b>	
<b>Гостра гіпоглікемія</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Дані щодо цього ризику походять від клінічних даних, даних літератури, післяреєстраційного досвіду.</p> <p>Гіпоглікемія (низький вміст глюкози в крові) визначається як аномально низька концентрація глюкози у плазмі крові, яка спричиняє потенційну шкоду. Пропонована гранична величина глюкози в плазмі &lt;70 мг / дл. Це найпоширеніша побічна реакція будь-якої інсулінотерапії у хворих на цукровий діабет (особливо при інтенсивному режимі), хоча його частоту неможливо встановити, оскільки гіпоглікемія може бути спричинена не тільки лікування інсуліну, але і неправильною дієтою або рівнем фізичної активності і самою хворобою. Тяжкість гіпоглікемії може варіюватися від легкої до важкої (при якій пацієнт потребує допомоги іншої людини). Звичайними симптомами гіпоглікемії є: апатія, сплутаність свідомості, серцебиття, головний біль, пітливість та блювота. Проте гостра гіпоглікемія, як гостра перерва в постачанні глюкози, може спричинити функціонування мозкової недостатності і призвести до коми та смерті.</p> <p>Попередні симптоми гіпоглікемії можуть бути змінені, менш виражені або відсутні у наступних груп пацієнтів: літні люди з тривалим цукровим діабетом, які перейшли з тваринного інсуліну на людський інсулін, з покращеним глікемічним контролем, у яких гіпоглікемія розвивається поступово, та у хворих на вегетативну нейропатію.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Ризик гіпоглікемії може бути підвищений за рахунок: некоректного введення інсуліну (інсулін, який приймається в надлишку або в невідповідний час відносно прийому їжі та / або фізичної активності, неправильного типу інсуліну), недостатності екзогенних вуглеводів (затримка або пропуск їжі або голодування протягом ночі), зменшення ендогенного продукування глюкози (наприклад, надлишок споживання алкоголю), посилення утилізації вуглеводів / виснаження запасів печінкової глікогену, підвищення чутливості до інсуліну (наприклад, протягом ночі, через тренування або зниження маси тіла), затримку випорожнення шлунка (наприклад, при гастропарезі), зменшення кліренсу інсуліну (наприклад, при прогресувальній нирковій недостатності)</p> <p>Інші фактори, що підвищують сприйнятливості до гіпоглікемії, вимагають особливого моніторингу та можуть вимагати коригування дози, включаючи зміни області ін'єкції, незвична, збільшена або тривала фізична активність, супутні захворювання (наприклад, блювота, діарея), недостатній прийом їжі, пропуск прийому їжі, споживання алкоголю, певні некомпенсовані ендокринні розлади (наприклад, при гіпотиреозі і при передній гіпофізі або при</p>

	адренкортикальній недостатності), одночасне лікування деякими іншими лікарськими засобами.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне інформування про ризики: <i>Інструкція для медичного застосування розділи: Протипоказання, Особливі заходи безпеки, Особливості застосування, Передозування, Побічні реакції.</i> Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт: <i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом.</i>

<b>Важливий ідентифікований ризик</b> <b>Інсуліновий набряк</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані щодо цього ризику походять від клінічних даних, даних літератури, післяреєстраційного досвіду. Повідомляється про випадки набряку при терапії інсуліном, особливо, якщо попередньо поганий метаболічний контроль поліпшується за рахунок посиленої терапії інсуліном. Набряк інсуліну може бути м'яким, викликаючи периферичний набряк, або генералізований при серцевій недостатності, плевральних або перикардіальних порожнин та / або асцити та збільшення маси тіла. Генералізований набряк, як правило, розвивається незабаром після ініціації або інтенсифікації інсулінотерапії і зазвичай виявляється спонтанно через кілька тижнів.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти з підвищеним ризиком набряку від інсуліну включають тих, хто страждає на поганий глікемічний контроль, погане харчування, пацієнти з діабетом 1 типу, виявленим нещодавно, пацієнти, що використовують інсулінову помпу, з гіпоглікемічними епізодами та лікуванням діабетичним кетоацідозом в анамнезі, пацієнти з недостатньою вагою та ті, хто вже має серцеві, печінкові чи ниркові захворювання.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне інформування про ризики: <i>Інструкція для медичного застосування розділ: Побічні реакції.</i> Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт: <i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом.</i>

<b>Важливий ідентифікований ризик</b> <b>Ліподистрофія в місцях ін'єкцій</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані щодо цього ризику походять від клінічних даних, даних літератури, післяреєстраційного досвіду. Ліподистрофія (атрофія жирової тканини), гіпертрофія (представлена як м'який вузлик шкіри), та атрофія (обмежені атрофічні бляшки, що показують атрофію підшкірного жиру), зустрічаються порівняно рідко і можуть варіюватися від легких до важких. Ін'єкції інсуліну в місцях ліподистрофії можуть спричинити порушення всмоктування

	препарату, що призводить до глікемії, що ускладнює досягнення відповідного метаболічного контролю.
Фактори ризику та групи ризику	Це ускладнення виникає через повторні ін'єкції в тому ж місці. Оскільки ці області є відносно безболісними, пацієнти, як правило, вводять в ту саму область знову і знову, а не переходять на нове болюче місце. Інші можливі фактори ризику, пов'язані з діабетом 1 типу, тривалістю терапії інсуліном, великою кількістю ін'єкцій інсуліну, повторним використанням голочок більш ніж у п'ять разів та використанням шприц-ручок.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне інформування про ризики: <i>Інструкція для медичного застосування розділ: Спосіб застосування та дози, Побічні реакції.</i> Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт: <i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом.</i>

<b>Важливий ідентифікований ризик</b>	
<b>Антитіла до інсуліну / резистентність до інсуліну</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Дані щодо цього ризику походять від клінічних даних, даних літератури, післяреєстраційного досвіду.</p> <p>Формування антитіл є частиною системи захисту організму від сторонніх речовин. Сприйнятливість до утворення антитіл до інсуліну свідчить про індивідуальну мінливість, тому рівень запобіжності, є низьким. Поширеність антитіл до інсуліну помітно знизилася з моменту застосування високоочищених препаратів інсуліну людини, але утворення цих антитіл не можна припинити повністю. Клінічний вплив антитіл до інсуліну все ще залишається незрозумілим.</p> <p>Клінічний вплив анти-інсулінових антитіл був протестований в клінічному дослідженні INS 1/01 і порівняльному клінічному дослідженні людського інсуліну серед педіатричних пацієнтів, який підтвердив, що відсоток збільшення антитіл протягом року може вважатися низьким. Також було проведено декілька дослідження з Генсулінами протягом 2016-2018 років відповідно до безпеки та ефективності препаратів інсуліну. Деякі дослідження показали, що антитіла до інсуліну можуть викликати гіперглікемію або резистентність до інсуліну шляхом нейтралізації біологічного ефекту циркулюючого біологічно активного інсуліну, тоді як інші спостереження показали зв'язок антитіл проти інсуліну з гіпоглікемією через тривалість дії інсуліну.</p>
Фактори ризику та групи ризику	Фактори, які можуть призвести до розвитку антитіл до інсуліну, включають гени імунної відповіді реципієнта, вікові рівні, відмінності в послідовності інсуліну, рецептура інсуліну, доза та місце введення інсуліну.
Заходи з мінімізації	Рутинне інформування про ризики:

ризиків	<p><i>Інструкція для медичного застосування розділ: Особливості застосування.</i></p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт:</p> <p><i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i></p> <p>Додаткове інформування про ризики:</p> <p><i>Навчальні заходи</i></p>
---------	---

<p><b>Важливий ідентифікований ризик</b></p> <p><b>Алергічні реакції (гіперчутливість, алергія на інсулін, гіперчутливість ін'єкційної ділянки, еритема в місці ін'єкції, затвердіння ділянки ін'єкції, набряк ін'єкційного ділянки, свербіж ін'єкційного ділянки, набряк місця ін'єкції)</b></p>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Дані щодо цього ризику походять від клінічних даних, даних літератури, післяреєстраційного досвіду.</p> <p>Інсулінова алергія у хворих на цукровий діабет при лікуванні інсуліном зустрічається відносно рідко.</p> <p>Алергічні реакції на інсулін можуть різнитися від локальних реакцій на ділянках введення до важких генералізованих анафілактичних реакцій.</p> <p>Симптоми можуть виникати відразу ж після ін'єкції інсуліну або можуть бути відкладені (про це найчастіше повідомляють про препарати інсуліну, що містять цинк або протамін. Реакції шкіри можуть включати локальну еритему і набряк у місці ін'єкції, а також генералізовані реакції, такі як кропив'янка та ангіодема. Крім того, може з'явитися свербіж підшви та долонь, генералізована гіперемія та свербіж. У рідкісних важких випадках спостерігається анафілаксія із задишкою та гіпотонією.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Пацієнти, які схильні до алергії, особливо ті, що мають попередні алергічні реакції на препарати інсуліну, мають підвищений ризик розвитку алергічної реакції на інший препарат інсуліну.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинне інформування про ризики:</p> <p><i>Інструкція для медичного застосування розділ: Протипоказання, Побічні реакції.</i></p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт:</p> <p><i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i></p>

<p><b>Важливий ідентифікований ризик</b></p> <p><b>Взаємодія з піоглітазоном</b></p>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Дані щодо цього ризику походять від клінічних даних, даних літератури, післяреєстраційного досвіду.</p> <p>Як відомо, піоглітазон і інсулін викликають набряк самостійно. Було показано, що набряк від піоглітазону залежить від дози, та більше від застосування у поєднанні з інсуліном, ніж коли вони використовуються окремо. Наступним наслідком може стати серцева недостатність у приблизно 1,1% пацієнтів.</p>

Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, що використовують інсулін та піоглітазон одночасно.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне інформування про ризики: <i>Інструкція для медичного застосування розділ: Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.</i> Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт: <i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i>

<b>Важливий ідентифікований ризик</b> <b>Взаємодія з речовинами, що мають гіперглікемічну активність, наприклад глюкокортикостероїди, гормони щитовидної залози, бета2-симпатікоміметики, діуретичні тiazиди.</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані щодо цього ризику походять від клінічних даних, даних з літератури, післяреєстраційного досвіду. Одночасне застосування лікарських засобів, що впливають на метаболізм глюкози, може призвести до коригування дози інсуліну. Наприклад, глюкокортикостероїди, гормони щитовидної залози, бета-2-симпатікоміметики, діуретичні тiazиди відомі своєю гіперглікемічною активністю, що, в свою чергу, викликає підвищення рівня глюкози в крові та підвищення рівня інсуліну для підтримання нормальних рівнів глюкози.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, що застосовують інсулін та речовини з гіперглікемічною активністю одночасно.
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне інформування про ризик: <i>Інструкція для медичного застосування розділ: Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.</i> Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт: <i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом.</i>

<b>Важливий ідентифікований ризик</b> <b>Взаємодія з речовинами з гіпоглікемічною активністю, наприклад неселективні бета-адренолітичні препарати (бета-блокатори)</b>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	Дані щодо цього ризику походять від клінічних даних, даних з літератури, післяреєстраційного досвіду. Одночасне застосування лікарських засобів / речовин, що впливають на метаболізм глюкози, може призвести до коригування дози інсуліну. Наприклад, неселективні бета-адренолітичні препарати (бета-блокатори) відомі своєю гіпоглікемічною активністю, що, в свою чергу, викликає зниження рівня глюкози в крові та зниження інсуліну для підтримання нормального рівня глюкози.
Фактори ризику та групи ризику	Пацієнти, що використовують інсулін та бета-блокатори одночасно.
Заходи з мінімізації	Рутинне інформування про ризик:

ризиків	<p><i>Інструкція для медичного застосування розділ: Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.</i></p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт:</p> <p><i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i></p>
---------	--

<p><b>Важливий потенційний ризик</b>  <b>Помилкова діагностика захворювання, тривала терапія</b></p>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Не застосовується, це потенційний ризик.</p> <p>Теоретично існує можливість того, що пацієнт переплутає один препарат інсуліну з іншим. Проте запропоноване маркування препаратів Генсуліну дозволяє чітко розрізнити їх. Крім того, інформація щодо безпеки продуктів (Інструкція для медичного застосування лікарського засобу) чітко вказує назву продукту та спосіб його введення.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Люди похилого віку та ослаблені хворі знаходяться в групі підвищеного ризику.</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p><i>Інструкція для медичного застосування розділ: Спосіб застосування та дози.</i></p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт:</p> <p><i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i></p>

<p><b>Важливий потенційний ризик</b>  <b>Передача інфекційного агента</b></p>	
Докази зв'язку ризику з лікарським засобом	<p>Не застосовується, це потенційний ризик.</p> <p>У випадку рекомбінантних терапевтичних білків, під час виготовлення яких можуть бути необхідні людські або тваринні продукти, існує потенційний ризик передачі інфекційного агента. Проте, у випадку таких біофармацевтичних препаратів, як препарати Генсуліну, використовуються лише безпечні та сертифіковані добавки. Більше того, лікарські засоби Генсуліну проходять відповідне мікробіологічне тестування відповідно до належної практики. Загалом ризик передачі інфекційного агента надзвичайно низький.</p>
Фактори ризику та групи ризику	<p>Не виявлено</p>
Заходи з мінімізації ризиків	<p>Рутинне інформування про ризик:</p> <p>Не застосовується. Специфічна інформація не вимагається. Будь-який потенційний ризик мікробіологічного забруднення здійснюється шляхом повної відповідності до належних медичних практик та з урахуванням усіх випадків.</p> <p>Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт:</p> <p><i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i></p>



<b>Відсутня інформація</b> <b>Гіпертонія, пов'язана з застосуванням інсуліну</b>	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне інформування про ризик: <i>Відсутнє</i> Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт: <i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i>

<b>Відсутня інформація</b> <b>Підвищена ішемічна контрактура, пов'язана з застосуванням інсуліну</b>	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне інформування про ризик: <i>Відсутнє</i> Інші рутинні заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт: <i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i>

<b>Відсутня інформація</b> <b>Використання інсуліну у пацієнтів, які страждають на порушення функцій печінки</b>	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне інформування про ризик: <i>Інструкція для медичного застосування розділ: Особливості застосування.</i> Інші планові заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт: <i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i>

<b>Відсутня інформація</b> <b>Використання інсуліну у пацієнтів, які страждають на порушення функції нирок</b>	
Заходи з мінімізації ризиків	Рутинне інформування про ризик: <i>Інструкція для медичного застосування розділ: Особливості застосування.</i> Інші планові заходи з мінімізації ризиків поза Інформацією про продукт: <i>Правовий статус: лікарський засіб, що відпускається за рецептом</i>

## **II.C План післяреєстраційного розвитку**

### **II.C.1 Дослідження, що є умовою для отримання дозволу на продаж**

Післяреєстраційні дослідження, які є умовами дозволу на реєстрацію або спеціальними зобов'язаннями продуктів Генсуліну, відсутні.

### **II.C.2 Інші дослідження в плані післяреєстраційного розвитку**

Дослідження необхідні для продуктів Генсуліну відсутні.