

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

Humalog[®] Mix50 100 i.j./mL, suspenzija za injekciju u ulošku, 5 x 3mL

Proizvođač: **1. Eli Lilly Italia S.p.A.**
2. Lilly France S.A.S.

Adresa: **1. Via A. Gramsci, 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Italija**
2. 2 Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francuska

Podnosilac zahteva: **Eli Lilly (Suisse) S.A., predstavništvo Beograd**
Adresa: **Vladimira Popovića 38, Novi Beograd, Srbija**

1. IME LEKA, INTERNACIONALNO NEZAŠTIĆENO IME LEKA (INN)

Humalog[®] Mix50, 100 i.j./mL, suspenzija za injekciju u ulošku

INN: insulin lispro

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

2.1 Opšte karakteristike

Humalog Mix50 je bela, sterilna suspenzija.

2.2 Kvalitativni i kvantitativni sastav

Insulin lispro, rDNK 100 j/mL.

Jedan mL sadrži 100 j insulina lispro dobijenog rekombinantnom DNK tehnologijom iz E.coli, što je ekvivalentno 3,5 mg insulina lispro. Svaki uložak sadrži 3 mL suspenzije što je ekvivalentno 300 j insulina lispro.

Humalog Mix50 sadrži 50% rastvora insulina lispro i 50% insulin lispro protaminske suspenzije.

Ekscipijensi su navedeni u delu 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u ulošku.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Humalog Mix50 je indikovano u terapiji dijabetesa melitusa kod pacijenata kojima je insulin neophodan za održavanje normalne homeostaze glukoze.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje treba da odredi ordinirajući lekar u zavisnosti od potreba pacijenta.

Humalog Mix50 se može davati neposredno pre ili, ako je neophodno, ubrzo nakon obroka. Humalog Mix50 treba primenjivati samo u vidu supkutane injekcije. Ni u kom slučaju Humalog Mix50 suspenziju ne treba primenjivati intravenski.

Preparat treba primeniti u obliku supkutane injekcije u nadlaktice, butine, glutealni predeo ili abdomen.

Broj rešenja: 515-01-03628-15-001 od 25.03.2016. za lek Humalog[®] Mix50, suspenzija za injekciju u ulošku, 5 x 3mL (100 i.j./mL),

Mesta primene injekcije treba rotirati, tako da se isto mesto ne koristi češće od približno jednom mesečno.

Kada se Humalog Mix50 primenjuje supkutano, treba obratiti pažnju da se injekcija ne ubrizga u krvni sud. Posle primene injekcije, mesto ubrizgavanja ne treba masirati. Pacijenta treba edukovati kako da pravilno ubrizga injekciju.

Nakon supkutane primene leka Humalog Mix50 uočen je brz početak delovanja i rano postizanje maksimalne aktivnosti leka. To omogućava da se Humalog Mix50 primenjuje neposredno pre obroka. Dužina delovanja protaminske suspenzije insulina lispro (Basal), komponente Humalog Mix50 je slična dužini delovanja insulina srednje dugog dejstva (NPH insulin).

Vreme trajanja dejstva bilo kog insulina može značajno da varira kod različitih osoba, ali i kod jedne iste osobe u različitim vremenskim periodima. Kao i kod svih ostalih insulina, vreme trajanja dejstva leka Humalog Mix50 zavisi od doze, mesta primene, cirkulacije, temperature, i fizičke aktivnosti pacijenata.

Uputstvo za upotrebu i rukovanje

Kako bi se sprečilo prenošenje bolesti, svaki uložak treba da koristi samo jedan pacijent, čak i ako se igla na penu za aplikaciju promeni.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na insulin lispro ili bilo koji od ekscipijenasa leka.

Hipoglikemija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ni u kom slučaju Humalog Mix50 suspenziju ne treba primenjivati intravenski.

Prevođenje pacijenta na drugu vrstu ili brend insulina mora se obavljati pod strogim medicinskim nadzorom. Promene jačine, brenda (proizvođača), vrste (regularni, srednje dugog dejstva, lente, itd.), porekla (životinjskog, humanog, analog humanog insulina) i/ili metoda proizvodnje (rekombinantna DNK nasuprot insulinu životinjskog porekla), može za posledicu imati potrebu za promenom doziranja.

Rane upozoravajuće simptome hipoglikemije mogu da izmene ili prikriju stanja poput dugotrajnog dijabetesa, dijabetična neuropatija ili uzimanje lekova, npr. beta blokatora.

Pojedini pacijenti kod kojih su se javile hipoglikemijske reakcije pri prelasku sa insulina životinjskog porekla na humani insulin, prijavili su slabije izražene ili drugačije upozoravajuće simptome hipoglikemije od onih koje su iskusili dok su uzimali prethodni insulin životinjskog porekla.

Broj rešenja: 515-01-03628-15-001 od 25.03.2016. za lek Humalog® Mix50, suspenzija za injekciju u ulošku, 5 x 3mL (100 i.j./mL),

Nekorigovane hipoglikemijske ili hiperglikemijske reakcije mogu izazvati gubitak svesti, komu ili smrt.

Neadekvatno doziranje ili prekid terapije može dovesti do hiperglikemije i dijabetičke ketoacidoze, potencijalno životno ugrožavajućih stanja., pogotovo kod insulin-zavisnih pacijenata sa dijabetesom. Potrebe za insulinom mogu biti smanjene u prisustvu renalne insuficijencije.

Potrebe za insulinom mogu biti smanjene i kod pacijenata sa oštećenjem jetre zbog redukovanih kapaciteta za glukoneogenezu i redukovane degradacije insulina; međutim kod pacijenata sa hroničnim oštećenjem jetre, povećanje insulinske rezistencije može dovesti do povećanih potreba za insulinom.

Potrebe za insulinom se mogu povećati tokom bolesti ili emocionalnih smetnji.

Podšavanje doziranja insulina može takođe biti neophodno ukoliko pacijenti promene intenzitet fizičke aktivnosti ili uobičajeni način ishrane. Fizičke vežbe, neposredno nakon obroka, povećavaju rizik od hipoglikemije.

Kod dece ispod 12 godina insulin lispro se može davati samo u slučajevima kada postoji veća korist od primene u odnosu na rastvorljivi insulin.

Primena leka Humalog Mix 50 sa pioglitazonom

Prijavljeni su slučajevi srčane insuficijencije kada je pioglitazon primenjivan u kombinaciji sa insulinom, naročito kod pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja srčane insuficijencije. Ovo treba imati u vidu kada se razmatra kombinovana terapija pioglitazona i leka Humalog Mix 50. Ako se primenjuje ova kombinacija, kod pacijenata treba pratiti pojavu znakova i simptoma srčane insuficijencije, povećanja telesne težine i edema. Primenu pioglitazona treba prekinuti ukoliko dođe do pojave pogoršanja kardioloških simptoma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Na povećanje potreba za insulinom mogu da utiču lekovi sa hiperglikemijskim dejstvom kao što su oralni kontraceptivi, kortikosteroidi, terapija nadoknade tiroidnog hormona, danazol, β_2 agonisti (npr. ritodrin, salbutamol, terbutalin).

Na smanjenje potreba za insulinom može da utiče upotreba lekova sa hipoglikemijskim dejstvom, kao što su oralni hipoglikemici, salicilati (npr. acetilsalicilna kiselina), sulfo antibiotici, izvesni antidepresivi (inhibitori MAO, selektivni inhibitori preuzimanja serotonina), neki ACE inhibitori (kaptopril, enalapril), blokatori angiotenzin II receptora, beta blokatori, oktreatid ili alkohol.

Mešanje preparata Humalog Mix50 sa drugim insulinima nije proučavano.

Treba konsultovati lekara pre upotrebe drugih lekova tokom terapije lekom Humalog Mix50. (videti odeljak 4.4)

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Obimni podaci o trudnoćama tokom kojih je korišćen insulin lispro ne ukazuju na neželjene efekte preparata na trudnoću, niti na zdravlje fetusa/novorođenčeta.

Od suštinskog je značaja da trudnica koja prima insulin (insulin-zavisni ili gestacioni dijabetes) bude pod adekvatnom kontrolom tokom cele trudnoće. U toku prvog trimestra se potreba za insulinom obično smanjuje, dok se tokom drugog i trećeg trimestra povećava. Pacijentima sa dijabetesom treba skrenuti pažnju da obaveste svog lekara ako su trudni ili nameravaju da zatrudne.

Pored opšteg zdravstvenog stanja, kod trudnica sa dijabetesom mora se posebno pažljivo pratiti nivo šećera u krvi.

Kod dojilja sa dijabetesom može biti potrebno podešavanje doze insulina, načina ishrane ili oboje.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Hipoglikemija može da oslabi sposobnost pacijenta da se koncentriše i reaguje. To može da predstavlja rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti posebno značajne (npr. upravljanje vozilom ili rukovanje mašinama).

Pacijentima treba savetovati da preduzmu potrebne mere predostrožnosti kako bi izbegli hipoglikemiju u toku vožnje, što je posebno značajno kod pacijenata koji nisu svesni upozoravajućih znakova hipoglikemije, kada su simptomi slabije izraženi ili ako imaju česte epizode hipoglikemije. U takvim okolnostima treba razmotriti da li je uopšte preporučljivo upravljati vozilom.

4.8. Neželjena dejstva

Najčešći neželjeni efekat terapije insulinom kod pacijenata sa dijabetesom je hipoglikemija. Teška hipoglikemija može dovesti do gubitka svesti i, u ekstremnim slučajevima, smrti. Ne postoji specifična učestalost javljanja hipoglikemije, pošto je ona rezultat kako doze insulina tako i drugih faktora, npr. načina ishrane i stepena fizičke aktivnosti pacijenta.

Na mestu aplikovanja injekcije insulina često se može javiti lokalna alergijska reakcija (1/100 do < 1/10) u obliku crvenila, otoka i svraba, koja se povlači obično u roku od nekoliko dana ili nedelja. U nekim slučajevima, za ovu pojavu su odgovorni drugi činioci, npr. iritansi u sredstvima za dezinfekciju kože ili neadekvatan metod aplikovanja injekcije.

Sistemska reakcija preosetljivosti, koja je retka (1/10000 do <1/1000) ali potencijalno ozbiljnija, je generalizovana reakcija preosetljivosti na insulin. Može da izazove osip kože celog tela, zadihanost,

šištanje u grudima, pad krvnog pritiska, ubrzan puls ili znojenje. Teški slučajevi generalizovane reakcije preosetljivosti mogu biti opasni po život.

Na mestu aplikovanja injekcije povremeno (1/1000 do <1/100) se može javiti lipodistrofija.

Prijavljeni su slučajevi edema tokom terapije insulinom, naročito ako je prethodna loša metabolička kontrola poboljšana intenziviranom insulinskom terapijom. (videti odeljak 4.4)

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Specifična definicija predoziranosti insulinom ne postoji, jer su serumske koncentracije glukoze rezultat složenih interakcija između nivoa insulina, raspoložive glukoze i drugih metaboličkih procesa. Hipoglikemija se može javiti kao posledica viška insulina u odnosu na unos hrane i utrošak energije.

Hipoglikemiju mogu da prate malaksalost, konfuzija, palpitacije, glavobolja, znojenje i povraćanje.

Epizode blage hipoglikemije će reagovati na oralni unos glukoze ili nekog drugog šećera ili zaslađenih proizvoda.

Korigovanje umereno teške hipoglikemije može se postići intramuskularnom ili supkutanom primenom glukagona, a potom, kad se pacijent dovoljno oporavi, oralnim unosom ugljenih hidrata. Pacijentima koji ne reaguju na glukagon mora se intravenski dati rastvor glukoze.

Komatoznim pacijentima se glukagon daje intramuskularno ili supkutano. Ipak, ako glukagona nema pri ruci ili ako pacijent ne reaguje na glukagon, mora se dati intravenski rastvor glukoze. Čim pacijent dođe svesti, mora da dobije obrok hrane.

Produženi unos ugljenih hidrata i nadzor mogu biti neophodni zbog toga što se hipoglikemija može

javiti nakon prividnog kliničkog oporavka.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Insulini i analozi, parenteralni, srednje dugog dejstva u kombinaciji sa insulinima kratkog dejstva.

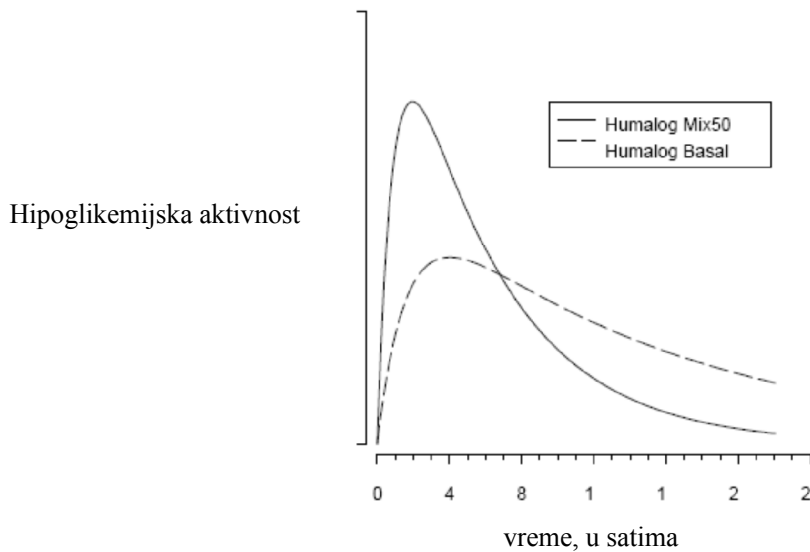
ATC kod: A10A D04

Humalog Mix50 je gotova suspenzija koja se sastoji od insulina lispro (analog humanog insulina brzog dejstva), i protaminske suspenzije insulina lispro (analog humanog insulina srednje dugog dejstva).

Najvažnije dejstvo insulina je regulacija metabolizma glukoze.

Insulini, osim toga, ispoljavaju nekoliko anaboličkih i antikataboličkih dejstava na širokom spektru različitih tkiva. U mišićnom tkivu insulini povećavaju sintezu glikogena, masnih kiselina, glicerola i proteina, kao i preuzimanje aminokiselina, smanjujući razgradnju glikogena, glukoneogenezu, ketogenezu, lipolizu, katabolizam proteina i produkciju aminokiselina.

Dejstvo insulina lispro nastupa brzo (već nakon 15 minuta), što omogućava primenu uz obrok (0-15 minuta od početka obroka), za razliku od običnog insulina, koji se mora uzeti 30 do 45 minuta pre obroka. Brz početak delovanja insulina lispro i brzo postizanje maksimalne aktivnosti, se može videti nakon supkutane primene Humalog Mix50. Humalog Basal (NPL) ima profil delovanja koji je vrlo sličan delovanju insulina srednje dugog dejstva (NPH) tokom perioda od 15 sati. Grafikon prikazuje farmakodinamiku preparata Humalog Mix50 i preparata BASAL.



Gornji grafikon odražava relativnu količinu glukoze tokom vremena neophodnu za održavanje ukupnog nivoa glukoze kao u uslovima natašte, i indikator je efekata ovih insulina na metabolizam glukoze u vremenu.

Glukodinamski odgovor na insulin lispro zavisi od oštećenja funkcije jetre ili bubrega. Glukodinamske razlike između insulina lispro i rastvorljivog humanog insulina, merene procedurom glikemijske sponse, bile su nepromenjene u širokom rasponu bubrežnih funkcija.

Pokazano je da je insulin lispro ekvipotentan humanom insulinu na molarnoj osnovi, s tim što je efekat insulina lispro brži i kratkotrajniji.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika insulina lispro pokazuje da je reč o preparatu koji se brzo resorbuje i dostiže maksimalne nivoe u krvi 30-70 minuta po aplikovanju subkutane injekcije. Farmakokinetika protaminske suspenzije insulina lispro je slična onoj kod insulina srednje dugog dejstva, kao što je NPH. Farmakokinetika preparata Humalog Mix50 predstavlja skup farmakokinetičkih svojstava obe komponente. Kada se uzme u obzir klinički značaj ovih kinetika, adekvatnije je analizirati krive iskorišćenja glukoze (kao što je objašnjeno u odeljku 5.1).

Kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega, insulin lispro se resorbuje brže od rastvorljivog insulina. Kod pacijenata sa dijabetesom tipa 2 pokazano je da farmakokinetičke razlike između insulina lispro i rastvorljivog humanog insulina ne zavise od funkcije bubrega i uglavnom ostaju nepromenjene u širokom rasponu bubrežnih funkcija. I kod pacijenata sa insuficijencijom jetre, insulin lispro se resorbuje i eliminiše brže od rastvorljivog humanog insulina.

Broj rešenja: 515-01-03628-15-001 od 25.03.2016. za lek Humalog[®] Mix50, suspenzija za injekciju u ulošku, 5 x 3mL (100 i.j./mL),

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U in vitro testovima, uključujući ispitivanje vezivanja za insulinske receptore i efekata na ćelije u razvoju, insulin lispro se ponašao veoma slično humanom insulinu. Ispitivanja takođe pokazuju da je i odvajanje insulina lispro sa insulinskog receptora ekvivalentno procesu kod humanog insulina. Ispitivanja akutne, jednomesečne i dvanaestomesečne toksičnosti nisu pokazala značajnu toksičnost.

U istraživanjima na životinjama insulin lispro nije uticao na smanjenje fertiliteta, embriotoksičnost ili teratogenost.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista ekscipijenasa

- protamin-sulfat
- m-krezol (2,20mg/mL)
- fenol, tečni (1,00 mg/mL)
- glicerol
- dinatrijum-fosfat, heptahidrat
- cink-oksidi
- voda za injekcije

Za podešavanje pH na 7,0 -7,8 se koristi hlorovodonična kiselina i natrijum-hidroksid.

6.2. Inkompatibilnost

Mešanje preparata Humalog Mix50 sa drugim insulinima nije bila ispitivana. Pošto nije bilo studija kompatibilnosti, ovaj medicinski proizvod se ne sme mešati sa drugim medicinskim proizvodima.

6.3. Rok upotrebe

Neupotrebljeni uložak
3 godine.

Posle prve upotrebe
28 dana.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Neupotrebljeni uložak

Čuvati u frižideru (od +2°C do + 8°C).

Ne zamrzavati.

Ne izlagati direktnoj sunčevoj svetlosti i drugim izvorima toplote.

Posle prve upotrebe

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Nemojte držati u frižideru.

Ukloniti iglu sa pen aplikatora prilikom čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Suspenzija je u ulošku koji odgovara zahtevima Ph. Eur. za silicijumsko staklo tipa I, zatvorena butilskim ili halobutilskim disk zatvaračima i glavom klipa i obezbeđena je aluminijumskim kapicama. Dimetikon ili silikonska emulzija mogu biti upotrebljeni za obradu klipa uloška i/ili staklenih uložaka.

5 x 3 mL Humalog Mix50 ulošci, za 3 mL pen aplikator.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Odlaganje neupotrebljenog proizvoda ili materijala koji treba odbaciti se obavlja prema važećim propisima.

Uputstvo za upotrebu i rukovanje

Kako bi se sprečilo prenošenje bolesti, svaki uložak treba da koristi samo jedan pacijent, čak i ako se igla na penu za aplikaciju promeni

Humalog Mix50 uloške od 3mL treba upotrebljavati samo sa pen aplikatorom koji ima odgovarajući CE znak prema preporuci proizvođača.

a) Pripremanje doze

Neposredno pre primene preparata Humalog Mix50, uložak se mora rotirati među dlanovima desetak puta i okrenuti za 180° takođe desetak puta, da bi se insulin potpuno resuspendovao i dobio ujednačeno mutan ili mlečni izgled. Ukoliko se to ne dogodi, ponovite opisani postupak dok se sadržaj ne izmeša potpuno. U ulošku se nalazi staklena kuglica koja olakšava mešanje. Nemojte intenzivno mučkati sadržaj, jer to može da izazove penušanje koje može da utiče na pravilno odmeravanje doze.

Ulošci se moraju često proveravati i ne treba ih upotrebljavati ukoliko se pojave grudvice ili ako su za

dno ili zid uloška zalepljene kompaktne bele čestice, koje daju zamrznut izgled.

Konstrukcija Humalog Mix50 uloška ne dozvoljava mešanje drugog insulina u ulošku. Ulošci nisu dizajnirani da se mogu ponovo puniti.

Sledeće uputstvo je opšteg karaktera. Pri umetanju uloška, stavljanju igle i aplikovanju insulinske injekcije, mora se pridržavati uputstva proizvođača svakog pen aplikatora posebno.

b) Ubrizgavanje doze

1. Operite ruke
2. Izaberite mesto za ubrizgavanje
3. Očistite površinu kože prema uputstvu
4. Skinite spoljašnji štitnik igle
5. Kožu fiksirajte rastežući je ili odižući prstima veću površinu. Uvucite iglu prema uputstvu
6. Pritisnite dugme
7. Izvucite iglu i blago pritisnite mesto aplikovanja injekcije par sekundi. Površinu nemojte trljati.
8. Pomoću spoljašnjeg štitnika igle, iglu odvrnite i odbacite na odgovarajući način.
9. Mesta ubrizgavanja injekcije treba rotirati, tako da se isto mesto ne koristi češće od približno jednom mesečno.

7. NOSILAC DOZVOLE

Eli Lilly (Suisse) S.A., predstavništvo Beograd, Vladimira Popovića 38, Novi Beograd, Srbija.

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

Broj dozvole za lek Humalog® Mix50: 148/2011/12
Broj obnove dozvole za lek Humalog® Mix50: 515-01-03628-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

Datum prve dozvole za lek Humalog® Mix50: 12.01.2011.
Datum obnove dozvole za lek Humalog® Mix50: 25.03.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar 2016.