SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Mixtard® 30 Penfill®, 100 i.j./mL, suspenzija za injekciju u ulošku

INN: insulin humani

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 uložak sadrži 3 mL, što odgovara 300 internacionalnih jedinica (i.j). 1 mL suspenzije sadrži 100 internacionalnih jedinica rastvorljivog humanog insulina*/izofan (NPH) humanog insulina* u odnosu 30/70 (odgovara 3,5 mg).

*Humani insulin je proizveden na *Saccharomyces cerevisiae* tehnologijom rekombinantne DNK.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:
Mixtard 30 Penfill sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tj. Mixtard 30 Penfill je suštinski „bez natrijuma".

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u ulošku.
Suspenzija je zamućena, bela i vodena.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Mixtard 30 Penfill je namenjen za lečenje dijabetes melitusa.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Jačina humanog insulina se izražava u internacionalnim jedinicama.

Doziranje leka Mixtard 30 Penfill je individualno i određuje se prema potrebama pacijenta. Gotove insulinske mešavine se obično primenjuju jednom ili dva puta dnevno kada je poželjan udruženi brzi početka dejstva i produženi efekat. Preporučuje se praćenje nivoa glukoze u krvi radi postizanja optimalne kontrole glikemije.

Pojedinačna potreba za insulinom je obično između 0,3 i 1,0 internacionalnih jedinica po kilogramu telesne mase dnevno.
Prilagođavanje doze može takođe biti potrebno ukoliko pacijenti povećaju fizičku aktivnost, promene njihov uobičajeni način ishrane ili usled pratećih oboljenja.

Posebne populacije

Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Lek Mixtard 30 Penfill se može primenjivati kod starijih pacijenata.
Kod starijih pacijenata, treba češće sprovoditi kontrolu glikemije a dozu insulina prilagođavati na individualnoj bazi.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre
Oštećenje funkcije bubrega ili jetre može smanjiti potrebu pacijenta za insulinom.
Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, treba češće sprovoditi kontrolu glikemije, a dozu humanog insulina individualno prilagođavati.

Pedijatrijska populacija
Lek Mixtard 30 Penfill se može primenjivati kod dece i adolescenata.

Prevođenje sa drugih insulina
Prilikom prevođenja pacijenta sa insulina srednjeg ili dugog dejstva može biti potrebno prilagođavanje doze, kao i vremena primene leka Mixtard 30 Penfill.

Preporučuje se strogo praćenje glikemije prilikom prevođenja pacijenta, kao i tokom nekoliko narednih nedelja (videti odeljak 4.4).

Način primene

Mixtard 30 Penfill je bifazni humani insulin. To je bifazna formulacija koja sadrži brzodelujući i dugodelujući insulin.

Mixtard 30 Penfill se primenjuje supkutanom injekcijom u butinu, trbušni zid, glutealni predeo ili predeo deltoidnog mišića. Suspenzija insulina se nikada ne sme primeniti intravenski. Injekcija u kožni nabor, podignut između dva prsta, smanjuje rizik od nenamernog intramuskularnog ubrizgavanja.

Iglu treba držati pod kožom najmanje 6 sekundi da bi se obezbedilo potpuno ubrizgavanje celokupne doze. Mesta ubrizgavanja insulina u okviru istog predela u kojem se daju injekcije treba stalno menjati, kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije. Supkutana primena u trbušni zid obezbeđuje bržu resorpciju u poređenju sa drugim mestima davanja insulina. Dužina trajanja dejstva leka će varirati u zavisnosti od primenjene doze, mesta ubrizgavanja, prokrvljenosti predela tela gde je ubrizgan, telesne temperature i stepena fizičke aktivnosti.

Ubrizgavanje treba da bude praćeno obrokom ili užinom koja sadrži ugljene hidrate u roku od 30 minuta nakon primene leka.

Suspenzije insulina se ne smeju koristiti u insulinskim infuzionim pumpama.

Za detaljna uputstva za upotrebu, pogledajte Uputstvo za lek.

Primena pomoću sistema za davanje insulina
Mixtard 30 Penfill je predviđen za upotrebu pomoću sistema za davanje insulina koje proizvodi Novo Nordisk uz NovoFine ili NovoTwist igle. Mixtard 30 Penfill je pogodan samo za supkutanu upotrebu pomoću pena za višekratnu upotrebu. Ako je neophodno primeniti lek pomoću šprica, potrebno je koristiti bočicu.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre putovanja koje zahteva prolazak između različitih vremenskih zona pacijent bi trebalo da se konsultuje sa lekarom s obzirom na to da ovo podrazumeva da će pacijent morati da insulin i obroke uzima u različito vreme.

Hiperglikemija

Neadekvatno doziranje ili prekidanje terapije, posebno kod dijabetesa tipa 1, mogu izazvati hiperglikemiju i dijabetesnu ketoacidozu. Obično se prvi simptomi hiperglikemije razvijaju postepeno tokom perioda od nekoliko sati ili nekoliko dana. Simptomi mogu biti žeđ, potreba za češćim mokrenjem, mučnina, povraćanje, pospanost, suva crvena koža, suva usta, gubitak apetita kao i acetonski zadah iz usta.
Kod dijabetesa tip 1, nelečene epizode hiperglikemije mogu dovesti do dijabetesne ketoacidoze, koja može imati i smrtni ishod.

Hipoglikemija

Preskakanje obroka ili neplanirana naporna fizička aktivnost mogu dovesti do hipoglikemije.

Hipoglikemija može nastati ukoliko je doza insulina suviše velika u odnosu na potrebe pacijenta za insulinom. U slučaju hipoglikemije ili sumnje na hipoglikemiju Mixtard 30 Penfill se ne sme primeniti. Nakon stabilizacije glukoze u krvi pacijenta, treba razmotriti prilagođavanje doze (videti odeljke 4.8 i 4.9).

Neophodno je upozoriti pacijente, čija je glikemija znatno poboljšana, npr. intenziviranom insulinskom terapijom, da se njihovi uobičajeni upozoravajući simptomi za hipoglikemiju mogu značajno promeniti.
Uobičajeni upozoravajući simptomi mogu nestati kod pacijenata sa dugogodišnjim dijabetesom.

Prateća oboljenja, naročito infekcije i stanja groznice, obično povećavaju potrebe pacijenta za insulinom. Prateća oboljenja bubrega, jetre ili nadbubrežne žlezde, hipofize ili tiroidee mogu zahtevati promene doze insulina.

Prilikom prevođenja pacijenata na drugi tip insulina, rani upozoravajući znaci hipoglikemije se mogu promeniti ili postati manje izraženi u odnosu na ne one koji su se ispoljili sa prethodno korišćenim insulinom.

Prelazak sa drugih insulinskih lekova

Prevođenje pacijenta na drugi tip insulina ili insulin drugog naziva odnosno proizvođača mora se obavljati isključivo pod strogim nadzorom lekara. Promene jačine, naziva (proizvođača), tipa, porekla (životinjski insulin, humani insulin ili analog insulina), i/ili načina proizvodnje insulina (rekombinantna DNK nasuprot insulinu životinjskog porekla) mogu dovesti do potrebe za promenom doze. Kod pacijenata koji su prevedeni sa drugog tipa insulina na Mixtard 30 Penfill, može se ukazati potreba za povećanim brojem injekcija tokom dana ili promenom uobičajene doze prethodno primenjivanih insulina. Ako je potrebno prilagođavanje, doza se prilagođava prilikom prvog doziranja ili tokom prvih nekoliko nedelja ili meseci terapije.

Reakcije na mestu ubrizgavanja

Kao i kod svih ostalih insulina, mogu se javiti reakcije na mestu ubrizgavanja kao što su bol, crvenilo, urtikarija, zapaljenje, modrice, otok i svrab. Stalno kružno menjanje mesta ubrizgavanja unutar oblasti davanja injekcija smanjuje rizik za razvoj ovih reakcija. Reakcije obično prolaze za nekoliko dana ili nedelja. Samo u retkim slučajevima reakcije na mestu ubrizgavanja mogu dovesti do prekida terapije lekom Mixtard 30 Penfill.

Istovremena upotreba leka Mixtard 30 Penfill i pioglitazona

Prijavljeni su slučajevi srčane insuficijencije kada se pioglitazon koristio u kombinaciji sa insulinom, naročito kod pacijenata koji su imali faktore rizika za njen razvoj. Ovu činjenicu bi trebalo imati na umu ukoliko se razmatra kombinovana terapija pioglitazona i leka Mixtard 30 Penfill. Ako se kombinovana terapija ovih lekova primenjuje, kod pacijenata bi trebalo pratiti pojavu znakova i simptoma srčane insuficijencije, povećanja telesne mase i edema. Pioglitazon treba ukinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja simptoma srčanih problema.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Poznato je da mnogi lekovi utiču na metabolizam glukoze.

Sledeće supstance mogu smanjiti potrebu pacijenta za insulinom:
Oralni antidijabetici, inhibitori monoamino oksidaze (MAOI), beta blokatori, inhibitori angiotenzin-konvertujućeg enzima (ACE), salicilati, anabolički steroidi i sulfonamidi.

Sledeće supstance mogu povećati potrebe pacijenta za insulinom:
Oralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, tireoidni hormoni, simpatomimetici, hormon rasta i danazol.

Beta blokatori mogu maskirati simptome hipoglikemije.

Oktreotid/lanreotid mogu i da smanje i da povećaju potrebu za insulinom.

Alkohol može pojačati ili smanjiti hipoglikemijski efekat insulina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje ograničenja u lečenju dijabetesa insulinom tokom trudnoće, jer insulin ne prolazi kroz placentarnu barijeru.

Hipoglikemija, kao i hiperglikemija, koje se mogu javiti usled neadekvatnog lečenja dijabetesa, uvećavaju rizik od malformacija i uginuća ploda *in utero*. Zato se preporučuje češća kontrola glikemije i praćenje trudnica sa dijabetesom tokom čitave trudnoće, kao i pacijentkinja sa dijabetesom koje planiraju trudnoću.
Potreba za insulinom je obično manja u toku prvog trimestra trudnoće, a potom se povećava tokom drugog i trećeg trimestra. Posle porođaja, potreba za insulinom se obično brzo vraća na vrednost pre trudnoće.

Dojenje

Nema ograničenja za terapiju lekom Mixtard 30 Penfill tokom dojenja. Lečenje dojilje insulinom ne predstavlja rizik za odojče. Međutim, potrebno je prilagoditi dozu leka Mixtard 30 Penfill.

Fertilitet

Ispitivanja na životinjama sa humanim insulinom nisu ukazala na bilo kakve štetne efekte po fertilitet.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Sposobnost koncentracije i reagovanja pacijenta mogu biti smanjeni kao posledica hipoglikemije. Ovo može predstavljati rizik u situacijama gde su ove sposobnosti od posebnog značaja (npr. prilikom upravljanja vozilima i rukovanja mašinama).

Pacijente treba upozoriti na potrebu preduzimanja preventivnih mera u cilju sprečavanja nastanka hipoglikemija tokom vožnje. Ovo je naročito važno kod pacijenata sa uočljivim smanjenjem ili čak odsustvom sposobnosti prepoznavanja hipoglikemija, kao i kod pacijenata sa čestim epizodama hipoglikemija. U takvim slučajevima treba proceniti da li je preporučljivo upravljati vozilom.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće prijavljivana neželjena reakcija tokom lečenja bila je hipoglikemija. Učestalost hipoglikemija varira u zavisnosti od populacije pacijenata, režima doziranja i stepena kontrole glikemije, videti Opis odabranih neželjenih reakcija dalje u tekstu.

Na početku terapije insulinom mogu se javiti refrakcione anomalije, edem i reakcije na mestu ubrizgavanja (bol, crvenilo, urtikarija, zapaljenje, modrice, otok i svrab na mestu ubrizgavanja). Ove reakcije su obično prolazne prirode. Brzo poboljšanje glikemije može biti udruženo sa akutnom, bolnom neuropatijom, koja je obično reverzibilna. Intenziviranje insulinske terapije sa naglim poboljšanjem regulacije glikemije može se dovesti u vezu sa privremenim pogoršanjem dijabetesne retinopatije, dok dugotrajno poboljšanje glikemije smanjuje rizik od progresije dijabetesne retinopatije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjene reakcije navedene u daljem tekstu su zasnovane na podacima iz kliničkih studija i klasifikovane na osnovu MedDRA učestalosti i prema klasama sistema organa. Kategorije učestalosti definisane su kao: veoma često (≥1/10); često (≥1/100 do <1/10); povremeno (≥1/1000 do <1/100); retko (≥1/10000 do <1/1000); veoma retko (<1/10000); nepoznato (ne mogu se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji imunskog sistema	Povremeno – Urtikarija, osip
	Veoma retko – Anafilaktičke reakcije*
Poremećaji metabolizma i ishrane	Veoma često – Hipoglikemija*
Poremećaji nervnog sistema	Povremeno – Periferna neuropatija (bolna neuropatija)
Poremećaji oka	Veoma retko – Refrakcioni poremećaji
	Povremeno – Dijabetesna retinopatija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Povremeno – Lipodistrofija*
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Povremeno – Reakcije na mestu ubrizgavanja
	Povremeno - Edem

*videti Opis odabranih neželjenih reakcija

Opis odabranih neželjenih reakcija

Anafilaktičke reakcije
Pojava generalizovanih reakcija preosetljivosti (uključujući generalizovan osip na koži, svrab, znojenje, gastrointestinalne poremećaje, angioneurotski edem, otežano disanje, palpitacije i pad krvnog pritiska) je veoma retka, ali može ugroziti život.

Hipoglikemija
Najčešće prijavljivana neželjena reakcija je hipoglikemija. Može nastati ukoliko je doza insulina suviše velika u odnosu na potrebe pacijenta za insulinom. Teška hipoglikemija može izazvati gubitak svesti i/ili konvulzije i prouzrokovati privremena ili trajna oštećenja funkcije mozga, pa čak i smrt. Simptomi hipoglikemije se obično javljaju iznenada. Oni uključuju hladan znoj, hladnu bledu kožu, malaksalost, nervozu ili drhtavicu, anksioznost, neuobičajeni umor ili slabost, konfuziju, teškoće u koncentrisanju, pospanost, izrazitu glad, poremećaj vida, glavobolju, mučninu i palpitaciju.

U kliničkim studijama, učestalost hipoglikemija je varirala u zavisnosti od populacije pacijenata, režima doziranja i stepena glikemijske kontrole.

Lipodistrofija

Lipodistrofija (uključujući lipohipertrofiju, lipoatrofiju) se može javiti na mestu ubrizgavanja. Stalno kružno menjanje mesta ubrizgavanja u okviru određenog predela tela smanjuje rizik od razvoja ovih reakcija.

Pedijatrijska populacija

Na osnovu podataka iz postmarketinških izvora i kliničkih studija, učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija zapaženih u pedijatrijskoj populaciji se ne razlikuju u odnosu na šire iskustvo u opštoj populaciji.

Ostale posebne populacije

Na osnovu podataka iz postmarketinških izvora i kliničkih studija, učestalost, vrsta i ozbiljnost neželjenih reakcija prijavljivanih kod starijih pacijenata i pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre se ne razlikuju u odnosu na šire iskustvo u opštoj populaciji.

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

Nije moguće definisati specifično predoziranje insulinom. Ipak, hipoglikemija se može razvijati kroz sledeće stadijume ako se primeni prevelika doza u odnosu na potrebe pacijenta:

- Blage hipoglikemijske epizode se mogu lečiti oralnom primenom glukoze ili slatkih proizvoda. Zbog toga se pacijentu obolelom od dijabetesa preporučuje da sa sobom uvek nosi proizvode koji sadrže šećer.
- Teške hipoglikemijske epizode, praćene gubitkom svesti pacijenta, mogu se lečiti intramuskularnom ili supkutanom injekcijom glukagona (0,5 do 1 mg) koju primenjuju obučene osobe, ili intravenskom infuzijom glukoze, koju primenjuje medicinsko osoblje. Ako pacijent ne reaguje na primenu glukagona u roku od 10 do 15 minuta, neophodna je intravenska primena glukoze. Kada se pacijentu povrati svest, preporučuje se peroralna primena ugljenih hidrata, kako bi se sprečila ponovna hipoglikemijska kriza.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi koji se upotrebljavaju u dijabetesu (antidijabetici). Insulini i analozi, parenteralni, srednje dugog ili dugog dejstva u kombinaciji sa insulinima brzog dejstva; insulin (humani)

ATC šifra: A10AD01

Mehanizam dejstva i farmakodinamski efekti

Smanjenje koncentracije glukoze u krvi rezultat je vezivanja insulina na receptore ćelija mišićnog i masnog tkiva čime se olakšava preuzimanje glukoze u ćelije, kao i istovremenog sprečavanja oslobađanja glukoze iz jetre.

Mixtard 30 Penfill je bifazni insulin.
Dejstvo nastupa u roku od ½ sata, maksimalan efekat se ispoljava u roku od 2 do 8 sati, a ukupno dejstvo traje i do 24 sata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Poluvreme eliminacije insulina iz krvi traje svega nekoliko minuta. Stoga, vremenski profil dejstva nekog insulinskog preparata zavisi isključivo od karakteristika njegove resorpcije.

Na ovaj proces utiče nekoliko faktora (npr. doza insulina, način primene i mesto davanja injekcije, debljina potkožnog masnog tkiva, tip dijabetesa). Zbog toga postoje značajne varijacije u farmakokinetici insulina kod istog pacijenata, kao i među pacijentima.

Resorpcija

Profil resorpcije je uslovljen time što lek predstavlja mešavinu insulina brze i produžene resorpcije. Maksimalne koncentracije brzodelujućeg insulina u plazmi se dostižu u roku od 1,5 do 2,5 sata posle supkutane primene.

Distribucija

Nije primećeno značajnije vezivanje za proteine plazme, osim za anti-insulinska antitela u cirkulaciji (ako su prisutna).

Metabolizam

Smatra se da u razgradnji humanog insulina učestvuju insulin-proteaza ili insulin degradacioni enzimi, a moguće i protein disulfid izomeraza. Smatra se da postoje brojna mesta cepanja (hidrolize) na molekulu humanog insulina; nijedan od metabolita nastalih nakon cepanja nije farmakološki aktivan.

Eliminacija

Terminalno poluvreme eliminacije zavisi od brzine resorpcije insulina iz potkožnog tkiva. Terminalno poluvreme eliminacije ($t_{½}$) više zavisi od brzine resorpcije, nego same eliminacije insulina iz plazme ($t_{½}$ insulina u krvi je samo nekoliko minuta). Ispitivanja su pokazala da $t_{½}$ iznosi oko 5 – 10 sati.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Cink-hlorid
Glicerol
Metakrezol
Fenol
Dinatrijum-fosfat, dihidrat
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH)
Protamin-sulfat
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Insulinski preparati se smeju dodavati samo jedinjenjima za koje je poznato da su kompatibilna.
Suspenzije insulina se ne smeju dodavati infuzionim rastvorima.

6.3. Rok upotrebe

Pre otvaranja: 30 meseci

Tokom upotrebe ili ako se nosi kao rezervni: Lek se može čuvati najduže do 6 nedelja. Čuvati na temperaturi do 30 ˚C.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Pre otvaranja: Čuvati u frižideru (2 °C – 8 °C). Ne sme se zamrzavati.

Tokom upotrebe ili ako se nosi kao rezervni: Čuvati na temperaturi do 30 ˚C. Ne čuvati u frižideru i ne zamrzavati.
Uložak čuvati u spoljašnjem pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je uložak (staklo tip 1) sa klipom (bromobutil) i gumenim zatvaračem (bromobutil/poliizopren) koji sadrži 3 mL suspenzije. U ulošku se nalazi staklena kuglica koja olakšava resuspendovanje.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 5 uložaka i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Preporučuje se da se sačeka izvesno vreme da Mixtard 30 Penfill nakon što se izvadi iz frižidera, dostigne sobnu temperaturu pre resuspendovanja insulina, kao što je navedeno u uputstvu za prvu upotrebu.

Lek se ne sme koristiti ukoliko resuspendovana tečnost nije ravnomerno zamućena i bele boje.

Mixtard 30 Penfill koji je bio zamrznut ne sme se upotrebiti.

Pacijente treba savetovati da odbace iglu nakon svakog ubrizgavanja.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Igle i Mixtard 30 Penfill se ne smeju deliti sa drugima.

Uložak se ne sme ponovo puniti.

7. NOSILAC DOZVOLE

NOVO NORDISK PHARMA DOO BEOGRAD
Milutina Milankovića 9b, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-01545-18-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 05.05.1998.
Datum poslednje obnove dozvole: 24.10.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Oktobar, 2018.

NAPOMENA: Ovaj Sažetak karakteristika leka je ispravljen u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00513-2018-8-003 od 11.02.2019.