

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Humulin M3 100 IU/ml suspenzija za injekciju u ulošku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 100 IU ljudskog inzulina (proizvedenog tehnologijom rekombinantne DNK na *E. coli*).

Jedan uložak sadrži 3 ml što odgovara 300 IU dvofaznog izofan inzulina: 30% topljivog inzulina / 70% izofan inzulina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Suspenzija za injekciju u ulošku.

Humulin M3 je sterilna suspenzija ljudskog inzulina u omjeru 30% topljivog inzulina i 70% izofan inzulina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za liječenje bolesnika sa šećernom bolešću kojima je inzulin potreban za održavanje homeostaze glukoze.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba odrediti liječnik sukladno potrebama bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Humulin M3 u ulošcima prikladan je samo za supkutanu injekciju putem višekratne brizgalice. Ova se formulacija ne smije primijeniti intravenski.

Supkutanu injekciju treba dati u nadlakticu, bedro, stražnjicu ili abdomen. Potrebno je mijenjati mjesta injiciranja tako da se isto mjesto ne koristi češće nego približno jednom mjesečno kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kožne amiloidoze (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Prilikom injiciranja bilo kojeg Humulin inzulinskog pripravka treba paziti da se iglom ne uđe u krvnu žilu. Nakon bilo koje injekcije inzulina mjesto injiciranja ne smije se masirati. Bolesnike se mora podučiti pravilnim tehnikama injiciranja.

Humulin M3 je gotov pripravak koji sadrži definiranu mješavinu topljivog i izofan inzulina, kako bolesnici ne bi morali sami miješati inzulinske pripravke. Režim liječenja svakog pojedinog bolesnika treba se temeljiti na individualnim metaboličkim potrebama.

Svako pakiranje sadrži uputu o lijeku u kojoj je objašnjeno kako injicirati inzulin.

4.3 Kontraindikacije

Hipoglikemija.

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, osim ako se ne koristi u sklopu postupka desenzibilizacije.

Pripravci lijeka Humulin, osim lijeka Humulin R, se ni u kojim okolnostima ne smiju primijeniti intravenski.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prebacivanje bolesnika na drugu vrstu inzulina ili na inzulin drugog proizvođača mora se provesti pod strogim liječničkim nadzorom. Zbog promjene u jačini, zaštićenom nazivu (proizvođaču), vrsti (topljivi, izofan, predmiješani), podrijetlu (životinjski, ljudski, analog ljudskog inzulina) i/ili načinu proizvodnje inzulina (rekombinantna DNK tehnologija naspram inzulina životinjskog podrijetla) možda će biti potrebno promijeniti dozu.

Kod nekih će bolesnika nakon prelaska s inzulina životinjskog podrijetla na ljudski inzulin možda biti potrebno promijeniti dozu ljudskog inzulina. Ako je prilagodba potrebna, ona se može provesti kod prve doze ili tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci.

Nekolicina bolesnika koji su imali hipoglikemijske reakcije nakon prelaska na ljudski inzulin prijavili su da su im rani upozoravajući simptomi bili slabije izraženi ili drugačiji od onih kod primjene prethodnog inzulina životinjskog podrijetla. U bolesnika kojima se razina glukoze u krvi značajno poboljšala, npr. intenziviranjem inzulinske terapije, neki ili svi upozoravajući simptomi hipoglikemije mogu nestati te ih na to treba upozoriti. Druga stanja koja mogu promijeniti ili smanjiti rane upozoravajuće simptome hipoglikemije uključuju dugotrajnu šećernu bolest, dijabetičku neuropatiju ili primjenu lijekova poput beta blokatora. Nekorrigirane hipoglikemijske i hiperglikemijske reakcije mogu uzrokovati gubitak svijesti, komu ili smrt.

Primjena neodgovarajućih doza ili prekid terapije, osobito kod dijabetičara ovisnih o inzulinu, može dovesti do hiperglikemije i dijabetičke ketoacidoze - stanja koja mogu biti smrtonosna.

Liječenje ljudskim inzulinom može dovesti do stvaranja protutijela, ali je titar protutijela niži od onog na pročišćeni inzulin životinjskog podrijetla.

Potrebe za inzulinom mogu se značajno promijeniti kod bolesti nadbubrežne žlijezde, hipofize ili štitne žlijezde te kod oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije.

Potrebe za inzulinom mogu se povećati tijekom bolesti ili emocionalnih tegoba.

Prilagodba doze inzulina može biti potrebna i ako bolesnici promijene razinu tjelesne aktivnosti ili promijene uobičajeni način prehrane.

Bolesnike se mora savjetovati da neprekidno mijenjaju mjesto injiciranja kako bi se smanjio rizik od nastanka lipodistrofije i kožne amiloidoze. Na područjima na kojima su se javile te reakcije moguć je potencijalni rizik od odgode apsorpcije inzulina i pogoršanja regulacije glikemije nakon primjene injekcija inzulina. Zabilježeno je da iznenadna promjena mjesta injekcije i primjena na nezahvaćenom području dovode do hipoglikemije. Nakon promjene mjesta injiciranja preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi, a može se razmotriti prilagodba doze antidijabetika.

Kombinacija ljudskog inzulina i pioglitazona

Kod primjene pioglitazona u kombinaciji s inzulinom zabilježeni su slučajevi zatajenja srca, osobito u bolesnika koji su imali čimbenike rizika za razvoj zatajenja srca. To treba imati na umu ako se razmatra liječenje kombinacijom pioglitazona i ljudskog inzulina. Ako se primjenjuje ta kombinacija, bolesnike treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja tjelesne težine i edema. Liječenje pioglitazonom mora se prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma.

Upute za uporabu i rukovanje

Kako bi se spriječio mogući prijenos bolesti, isti uložak smije koristiti samo jedan bolesnik, čak i ako se zamijeni igla na brizgalici.

Brizgalice koje se smiju koristiti uz Humulin M3 uloške

Ulošci se trebaju koristiti samo s višekratnim brizgalicama tvrtke Eli Lilly, te ih se ne smije koristiti s bilo kojim drugim brizgalicama jer točnost doziranja nije ispitana s drugim brizgalicama.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Poznato je da brojni lijekovi stupaju u interakciju s metabolizmom glukoze te se stoga potrebno savjetovati s liječnikom ako se uz ljudski inzulin uzimaju i drugi lijekovi (vidjeti dio 4.4). Liječnik mora uzeti u obzir moguće interakcije i treba uvijek pitati bolesnike o svim drugim lijekovima koje uzimaju.

Tvari koje djeluju hiperglikemijski, kao što su glukokortikoidi, hormoni štitnjače, hormon rasta, danazol, β_2 -simpatomimetici (poput ritodrina, salbutamola, terbutalina) i tiazidi mogu povećati potrebe za inzulinom.

Potrebe za inzulinom mogu se smanjiti u prisutnosti tvari s hipoglikemijskim djelovanjem, kao što su oralni antidiabetici, salicilati (npr. acetilsalicilatna kiselina), neki antidepresivi (inhibitori monoaminooksidaze), neki inhibitori enzima konverzije angiotenzina (ACE inhibitori) (kaptopril, enalapril), blokatori receptora angiotenzina II, neselektivni beta-blokatori i alkohol.

Analozi somatostatina (oktreotid, lanreotid) mogu smanjiti ili povećati potrebe za dozom inzulina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Neophodno je održavati dobru kontrolu inzulinom liječene bolesnice tijekom cijele trudnoće (bilo da se radi o gestacijskoj ili šećernoj bolesti ovisnoj o inzulinu). Potrebe za inzulinom obično se smanjuju tijekom prvog tromjesečja, a povećavaju tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Bolesnice sa šećernom bolešću treba upozoriti da obavijeste svoje liječnike ako su trudne ili planiraju trudnoću.

Pažljivo praćenje vrijednosti glukoze, kao i općeg zdravlja, iznimno je važno kod trudnica koje boluju od šećerne bolesti.

Dojiljama sa šećernom bolešću možda će biti potrebna prilagodba doze inzulina i/ili prehrane.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja može biti smanjena kao posljedica hipoglikemije. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti posebno važne (primjerice, vožnja automobila ili rukovanje strojevima).

Bolesnike treba upozoriti da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom upravljanja vozilom. To je osobito važno u osoba u kojih su upozoravajući simptomi hipoglikemije slabije izraženi ili izostaju te u osoba s učestalim epizodama hipoglikemije. U takvim okolnostima treba procijeniti je li preporučljivo upravljati vozilom.

4.8 Nuspojave

Najčešća nuspojava inzulinske terapije kod bolesnika sa šećernom bolešću je hipoglikemija. Teška hipoglikemija može dovesti do gubitka svijesti, a u ekstremnim slučajevima do smrti. Ne navodi se konkretna učestalost hipoglikemije jer je hipoglikemija posljedica kako doze inzulina, tako i drugih čimbenika, primjerice intenziteta bolesnikove prehrane i tjelovježbe.

Lokalna alergijska reakcija u bolesnika je česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Na mjestu injiciranja inzulina mogu se pojaviti crvenilo, oticanje i svrbež. Ovo se stanje obično povlači za nekoliko dana do nekoliko tjedana. U nekim slučajevima, lokalne reakcije mogu biti povezane s drugim čimbenicima osim inzulina, kao što su iritansi u dezinficijensima za kožu ili loša tehnika injiciranja.

Sistemska alergijska reakcija, koja je vrlo rijetka ($< 1/10\ 000$) ali potencijalno ozbiljnija, je generalizirana alergija na inzulini. Može uzrokovati osip po cijelom tijelu, nedostatak zraka, piskanje pri disanju, sniženje krvnog tlaka, ubrzan puls ili znojenje. Teški slučajevi generalizirane alergijske reakcije mogu biti opasni po život. U rijetkim slučajevima teške alergijske reakcije na Humulin, potrebno je odmah započeti liječenje. Možda će biti potrebna promjena inzulina ili desenzibilizacija.

Lipodistrofija na mjestu injiciranja je manje česta ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: učestalost „nepoznato“: kožna amiloidoza

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Na mjestu injekcije može doći do lipodistrofije i kožne amiloidoze koja može odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Neprestano mijenjanje mjesta injiciranja unutar preporučenih injekcijskih područja može pomoći u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Kod inzulinske su terapije prijavljeni slučajevi edema, osobito ako se prethodno loša metabolička kontrola poboljšala intenziviranjem inzulinske terapije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Ne postoji specifična definicija predoziranja inulinom jer su koncentracije glukoze u serumu rezultat složenih interakcija između razine inzulina, dostupnosti glukoze i drugih metaboličkih procesa. Kao posljedica viška inzulina u odnosu na unos hrane i potrošnju energije može nastupiti hipoglikemija.

Hipoglikemiju mogu pratiti bezvoljnost, konfuzija, palpitacije, glavobolja, znojenje i povraćanje.

Blage epizode hipoglikemije odgovorit će na peroralnu primjenu glukoze ili proizvoda koji sadrže šećer.

Umjereno teška hipoglikemija može se regulirati intramuskularnom ili supkutano primjenom glukagona te peroralnom primjenom ugljikohidrata nakon što se bolesnik dovoljno oporavi. Bolesnicima koji ne odgovore na glukagon mora se intravenski primijeniti otopina glukoze.

Ako je bolesnik u komi, potrebno je intramuskularno ili supkutano primijeniti glukagon. Međutim, ako glukagon nije dostupan ili bolesnik ne odgovara na glukagon, mora se intravenski primijeniti otopina glukoze. Bolesniku je potrebno dati obrok čim dođe k svijesti.

Možda će biti potrebno održavati unos ugljikohidrata i promatrati bolesnika jer se nakon prividnog kliničkog oporavka može pojaviti hipoglikemija.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Inzulini i analozi za injekciju, srednjedugog djelovanja s brzim nastankom učinka.

ATK oznaka: A10A D01

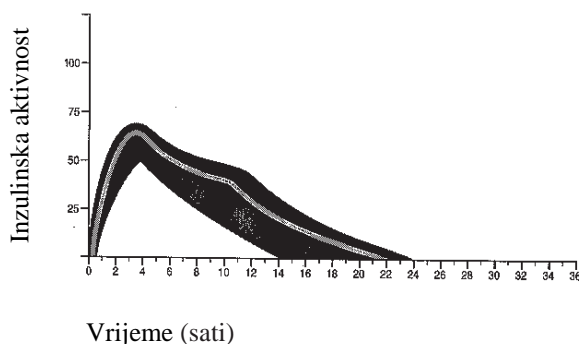
Humulin M3 je predmiješana suspenzija brzodjelujućeg i dugodjelujućeg inzulina.

Osnovna aktivnost inzulina je regulacija metabolizma glukoze.

Osim toga inzulin ima brojne anaboličke i antikataboličke učinke na niz različitih tkiva. U mišićnom tkivu to uključuje pospešivanje sinteze glikogena, masnih kiselina, glicerola i proteina te unosa aminokiselina, uz istodobno smanjivanje glikogenolize, glukoneogeneze, ketogeneze, lipolize, katabolizma proteina i otpuštanja aminokiselina iz stanice.

Karakterističan profil aktivnosti (krivulja iskorištenja glukoze) nakon supkutane injekcije prikazan je debelom crtom na sljedećoj slici. Zatamnjena površina označava varijacije u vremenu nastupa i/ili intenzitetu inzulinske aktivnosti koje mogu nastupiti kod bolesnika. Individualna varijabilnost ovisit će o čimbenicima kao što su veličina doze, temperatura na mjestu injiciranja te tjelesna aktivnost bolesnika.

Humulin M3



5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika inzulina ne odražava metaboličku aktivnost tog hormona. Stoga je, kada se razmatra aktivnost inzulina, primjerenije proučiti krivulje iskorištenja glukoze (kako je navedeno u prethodnom odlomku).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Humulin je ljudski inzulin proizveden rekombinantnom tehnologijom. U ispitivanjima supkronične toksičnosti nisu prijavljeni ozbiljni događaji. Ljudski inzulin nije bio mutagen u nizu ispitivanja genotoksičnosti provedenih *in vitro* i *in vivo*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

metakrezol

glicerol

fenol

protaminsulfat

natrijev hidrogenfosfat heptahidrat

cinkov oksid

voda za injekcije

Za podešavanje pH mogu se koristiti kloridna kiselina i/ili natrijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Preparati lijeka Humulin ne smiju se miješati s inzulinima drugih proizvođača niti s pripravcima inzulina životinjskog podrijetla.

6.3 Rok valjanosti

Neupotrijebljeni uložak

3 godine

Nakon umetanja uloška:

28 dana

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Neupotrijebljeni uložak

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Ne izlagati visokoj temperaturi ni izravnoj sunčevoj svjetlosti.

Nakon umetanja uloška:

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne odlagati u hladnjak. Brizgalica s umetnutim uloškom ne smije se čuvati s pričvršćenom iglom.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

3 ml suspenzije u ulošku (staklo tipa I) s gumenim klipom na dnu i gumenim disk zatvaračem na vrhu.

Veličine pakiranja: 5 ili 10 uložaka. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Igle se ne smiju ponovno koristiti. Zbrinite iglu na odgovarajući način. Igle i brizgalice ne smiju se dijeliti s drugim osobama. Ulošci se mogu koristiti dok se ne isprazne, a zatim ih je potrebno ukloniti na odgovarajući način. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za uporabu i rukovanje

Kako bi se spriječio mogući prijenos bolesti, isti uložak smije koristiti samo jedan bolesnik, čak i ako se zamijeni igla na brizgalici.

Ulošci se trebaju koristiti samo s višekratnim brizgalicama tvrtke Eli Lilly, te ih se ne smije koristiti s bilo kojim drugim brizgalicama jer točnost doziranja nije ispitana s drugim brizgalicama.

a) Priprema doze

Uloške koji sadrže pripravak Humulin M3 treba neposredno prije primjene deset puta valjati među dlanovima i deset puta preokrenuti za 180°C kako bi suspenzija inzulina postala homogena odnosno jednoliko mutna ili mliječna. Ako se to ne dogodi, ponavljajte opisani postupak dok se sadržaj ne pomiješa. U ulošku se nalazi staklena kuglica koja olakšava miješanje. Nemojte snažno tresti uložak jer to može uzrokovati pjenjenje suspenzije, što može ometati točno odmjeravanje doze.

Uloške treba često pregledavati i ne smiju se upotrijebiti ako se pojave grudice ili ako se za dno ili stijenke uloška zalijepe krute bijele čestice te se on doima zamrznutim.

Ulošci nisu predviđeni za miješanje drugih inzulina unutar uloška. Ulošci nisu predviđeni za ponovno punjenje.

Moraju se slijediti upute proizvođača, priložene uz svaku brizgalicu, za umetanje uloška, pričvršćivanje igle i davanje injekcije inzulina.

b) Injiciranje doze

Injicirajte odgovarajuću dozu inzulina, prema uputama liječnika ili medicinske sestre u ambulanti za dijabetes. Potrebno je mijenjati mjesta injiciranja tako da se isto mjesto ne koristi češće nego približno jednom mjesečno.

Svako pakiranje sadrži uputu o lijeku s uputama kako injicirati inzulini.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eli Lilly Hrvatska d.o.o.
Ulica grada Vukovara 269 G
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-162520244

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 05. veljače 2018./ 06. svibnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. kolovoza 2020.