Sp. zn. sukls162418/2020

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Humulin M3 (30/70) KwikPen 100 IU/ml injekční suspenze v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml obsahuje insulinum humanum 100 IU (původem z rekombinantní DNA produkované *E. coli*).

Jedno předplněné pero obsahuje 3 ml, což odpovídá 300 IU dvoufázového isofan inzulinu – 30 % rozpustného inzulinu / 70 % isofan inzulinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční suspenze v předplněném peru.

Humulin M3 je sterilní suspenze lidského inzulinu v poměru 30 % rozpustného inzulinu a 70 % isofan inzulinu.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba pacientů s diabetem mellitem, kteří potřebují inzulin k udržení normální glukózové homeostázy.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování má být určeno lékařem v souladu s potřebami pacienta.

Pediatrická populace

Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Humulin M3 v předplněném peru je vhodný pouze pro subkutánní injekce. Tento přípravek nesmí být podán intravenózně.

Umístění subkutánních vpichů by mělo být v horní části paží, na stehnech, hýždích nebo břiše. Místa vpichu mají být měněna rotačním způsobem tak, aby stejné místo nebylo použito

vícekrát než přibližně jednou za měsíc, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4 a 4.8).

Při subkutánní aplikaci všech přípravků Humulin je třeba se pečlivě ujistit o tom, že nedošlo k aplikaci do cévy. Po aplikaci se místo vpichu nemá masírovat. Pacient musí být řádně poučen o správné aplikační technice.

Přípravek Humulin M3 (30/70) je směs rozpustného inzulinu a isofan inzulinu vyvinutá k tomu, aby pacienti nemuseli míchat jednotlivé inzulinové přípravky. Léčba má probíhat dle metabolických potřeb pacienta.

Balení přípravku obsahuje příbalovou informaci s instrukcemi popisujícími aplikaci inzulinu.

4.3 Kontraindikace

Hypoglykémie.

Přecitlivělost na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, pokud není přípravek používán v souvislosti s desenzibilizačním programem.

Za žádných okolností nesmí být jiné lékové formy přípravku Humulin kromě rozpustného inzulinu Humulin R použity intravenózně.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Převedení pacienta na jiný typ nebo značku inzulinu musí být provedeno pod přísným lékařským dohledem. Změny síly, značky (výrobce), typu (rozpustný, isofan, směs), druhu (zvířecí, humánní, analog humánního inzulinu) a/nebo způsobu výroby (rekombinantní DNA versus inzulin zvířecího původu) mohou mít za následek potřebu změny dávkování.

U některých pacientů přecházejících z inzulinu zvířecího původu na humánní může být zapotřebí změna dávkování. Je-li úprava nutná, může se projevit při první dávce nebo během několika prvních týdnů či měsíců.

Malé množství pacientů, kteří měli hypoglykemické reakce po převodu z inzulinu zvířecího původu na humánní inzulin, uvádělo, že časné varovné příznaky hypoglykémie byly méně znatelné nebo odlišné od těch, které zažili při použití předchozího inzulinu zvířecího původu. Pacienti, jejichž kontrola glukózy např. intenzifikovanou inzulinovou terapií se výrazně zlepšila, mohou ztratit některé nebo všechny varovné příznaky hypoglykémie a měli by být proto náležitě poučeni. Dalšími okolnostmi, které mohou zeslabit nebo změnit varovné příznaky hypoglykémie, jsou dlouhodobý diabetes, diabetická neuropatie nebo léčba betablokátory. Neřešené hypoglykemické nebo hyperglykemické reakce mohou způsobit ztrátu vědomí, koma nebo smrt.

Použití nedostatečných dávek nebo přerušení léčby, zvláště u inzulin-dependentních diabetiků, může vést k hyperglykémii a diabetické ketoacidóze; stavům, které mohou být letální.

Léčba humánním inzulinem může způsobovat tvorbu protilátek, jejich hladiny jsou však nižší než při užití purifikovaných zvířecích inzulinů.

Potřeba inzulinu se může velmi měnit při onemocnění nadledvin, hypofýzy nebo štítné žlázy a při výskytu ledvinové nebo jaterní choroby.

Potřeba inzulinu může být zvýšena během nemoci nebo vlivem emocionálních rozrušení.

Úprava dávky může být rovněž nutná, pokud pacienti vykonávají zvýšenou fyzickou aktivitu nebo mění svou obvyklou dietu.

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulinu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulinu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik.

Kombinace humánního inzulinu s pioglitazonem

U pacientů užívajících pioglitazon v kombinaci s inzulinem byly hlášeny případy srdečního selhání, zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro rozvoj srdečního selhání. Tato skutečnost má být brána do úvahy, pokud je zvažována kombinovaná léčba pioglitazonem a humánním inzulinem. Pokud je užita kombinovaná léčba, u pacientů mají být sledovány známky srdečního selhání, nárůst tělesné hmotnosti a otoky. Léčba pioglitazonem má být přerušena, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

Návod k použití a pokyny pro zacházení

Pro prevenci přenosu infekce musí být jedno pero používáno pouze jedním pacientem, a to i v případě, že je vyměněna jehla.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U některých léčivých přípravků je známa jejich interakce s metabolismem glukózy, a proto při užívání jiných léčiv podávaných současně s humánním inzulinem má být konzultován lékař (viz bod 4.4). Lékař musí brát možné interakce do úvahy a ověřit u pacientů jejich další medikaci užívanou společně s humánním inzulinem.

Potřeba inzulinu může být zvýšena léky s hyperglykemizujícím účinkem, jako jsou glukokortikoidy, hormonální substituce při léčbě poruch štítné žlázy, růstový hormon, danazol, beta-2-mimetika (jako jsou ritodrin, salbutamol, terbutalin), thiazidy.

Potřeba inzulinu může být snížena při podávání léků s hypoglykemizujícím účinkem, jako jsou perorální antidiabetika, salicyláty (např. kyselina acetylsalicylová), některá antidepresiva (inhibitory monoaminooxidázy), některé inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (kaptopril, enalapril), blokátory receptorů pro angiotenzin II, neselektivní beta blokátory a alkohol.

Analoga somatostatinu (oktreotid, lanreotid) mohou potřebu inzulinu, jak snižovat, tak zvyšovat.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Udržení dobré kontroly glykémie během těhotenství je základním požadavkem léčby diabetu u pacientek léčených inzulinem při inzulin-dependentním nebo gestačním diabetu. Potřeba inzulinu se obvykle snižuje během prvního trimestru a zvyšuje během druhého a třetího trimestru. Pacientky s diabetem by měly být poučeny o tom, aby informovaly svého lékaře v případě těhotenství nebo pokud těhotenství zvažují.

Pečlivé monitorování glykémie stejně jako celkového zdravotního stavu je základním požadavkem u těhotných s diabetem.

U kojících diabetiček může vzniknout potřeba úpravy dávky inzulinu, diety nebo obojího.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacientova schopnost koncentrace a reakce může být zhoršena v důsledku hypoglykémie. To může být riskantní v situacích speciálně vyžadujících výše uvedené schopnosti (např. řízení auta nebo obsluha strojů).

Pacient by měl být poučen o nutnosti zabránit hypoglykémii během řízení, což je zvláště významné u těch osob, které mají sníženou nebo chybějící vnímavost varovných příznaků hypoglykémie nebo mají časté hypoglykemické epizody. Za těchto okolností má být pečlivě zvážena vhodnost řízení motorových vozidel.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějším nežádoucím účinkem inzulinové terapie u pacienta s diabetem je hypoglykémie. Závažná hypoglykémie může vést ke ztrátě vědomí a v extrémních případech ke smrti. Vzhledem k tomu, že hypoglykémie je důsledkem jak dávky inzulinu, tak i dalších faktorů jako je intenzita tělesné námahy nebo dieta, není uvedena frekvence výskytu hypoglykémie.

Lokální přecitlivělost je u pacientů častá (≥1/100 až <1/10). Může se projevit ve formě zarudnutí, otoku a svědění v místě injekce inzulinu. Tento stav obvykle ustoupí během několika dnů nebo týdnů. V některých případech může být tento stav zapříčiněn jinými faktory než inzulinem, například iritací kůže dezinfekčním prostředkem nebo nesprávnou injekční technikou.

Systémová alergie, která je velmi vzácná (<1/10 000), ale potenciálně závažnější, je generalizovanou alergií na inzulin. Může způsobit vyrážku po celém těle, dušnost, sípání, pokles krevního tlaku, tachykardii nebo pocení. Těžké stavy generalizované alergie mohou ohrožovat život. Ve vzácných případech závažné alergie na přípravek Humulin je vyžadována okamžitá léčba. Může být zapotřebí změna inzulinu nebo desenzibilizace.

Lipodystrofie v místě aplikace injekce je méně častá (≥1/1 000 až <1/100).

Poruchy kůže a podkožní tkáně: Frekvence „není známo“: kožní amyloidóza

<u>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</u>
V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulinu. Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz bod 4.4).

V průběhu léčby inzulinem byly hlášeny případy edémů, obzvláště pokud je pro zvládnutí předcházející špatné metabolické kontroly použita intenzifikovaná inzulinová terapie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10. Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Inzulin nemá specifickou definici předávkování, protože glykémie je výsledkem komplexních interakcí mezi hladinou inzulinu, dostupností glukózy a ostatními metabolickými procesy. Hypoglykémie se může objevit jako důsledek nadbytku inzulinové aktivity v poměru k příjmu potravy a výdeji energie.

Hypoglykémie může být spojena s netečností, zmateností, palpitacemi, bolestmi hlavy, pocením a zvracením.

Mírné epizody hypoglykémie reagují na perorální podání glukózy nebo výrobku obsahujícího sacharidy.

Korekce středně těžké hypoglykémie může být provedena intramuskulární nebo subkutánní injekcí glukagonu a následným perorálním podáním sacharidů, pokud se pacient dostatečně zotavuje. Pacienti, kteří nereagují na glukagon, musí dostat roztok glukózy intravenózně.

Pokud je pacient v komatu, měl by být aplikován glukagon intramuskulárně nebo subkutánně. Pokud však glukagon není k dispozici nebo pacient na jeho podání nereaguje, musí být podán roztok glukózy intravenózně. Jakmile se pacient probere z bezvědomí, měl by dostat najíst.

Po zdánlivé úpravě klinického stavu je nezbytný další příjem sacharidů a sledování pacienta, protože se hypoglykémie může opakovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmako-terapeutická skupina: Inzuliny a analoga střednědobě a rychle působící v kombinaci, k injekční aplikaci ATC kód: A10A D01.
Humulin M3 je předmísená suspenze rychle účinkujícího a déle působícího inzulinu.

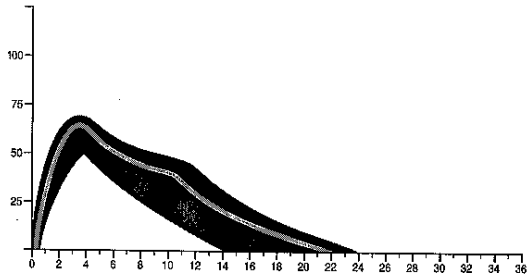
Primárním účinkem inzulinu je regulace glukózového metabolismu.

Navíc má inzulin další anabolické a anti-katabolické účinky na mnoho různých tkání. Ve svalové tkáni tyto účinky zahrnují zvýšení syntézy glykogenu, mastných kyselin, glycerolu a proteinů a vychytávání aminokyselin a zároveň snížení glykogenolýzy, glukoneogeneze, ketogeneze, lipolýzy, proteinového katabolismu a produkce aminokyselin.

Typický průběh aktivity v čase (křivka utilizace glukózy) po subkutánní injekci ilustruje silná křivka na následujícím grafu. Rozdíly v čase a/nebo intenzitě aktivity inzulinu, které může pacient zaznamenat, znázorňuje stínovaná plocha. Rozdíly závisí na dávce, místě injekce, teplotě a fyzické aktivitě pacienta.

Humulin M3

Inzulinová aktivita



Čas (hodiny)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika inzulinu neodráží metabolický účinek tohoto hormonu. Proto je třeba při zvažování aktivity inzulinu vycházet z křivky utilizace glukózy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Humulin je humánní inzulin produkovaný rekombinantní technologií. Při studiích subchronické toxicity nebyly hlášeny žádné závažné události. V řadě *in vitro* a *in vivo* genetických toxikologických studií neměl humánní inzulin mutagenní účinky.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

metakresol
glycerol
fenol
protamin-sulfát
hydrogenfosforečnan sodný
oxid zinečnatý
voda pro injekci

K úpravě pH může být použita: kyselina chlorovodíková a/nebo hydroxid sodný.

6.2 Inkompatibility

Přípravky Humulin se nemají míchat s inzuliny jiných výrobců nebo s přípravky obsahujícími zvířecí inzulin.

6.3 Doba použitelnosti

Nepoužitá předplněná pera
3 roky.

Po prvním použití předplněného pera
28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Nepoužitá předplněná pera
Uchovávejte v chladničce (2 ºC – 8 ºC). Chraňte před mrazem. Nevystavujte nadměrnému teplu nebo přímému slunečnímu svitu.

Po prvním použití předplněného pera
Uchovávejte při teplotě do 30 ºC. Chraňte před chladem. Předplněné pero nesmí být uchováváno s nasazenou jehlou.

6.5 Druh obalu a velikost balení

3 ml injekční suspenze v zásobní vložce (sklo třídy I) s gumovým pístem dole a gumovou diskovitou zátkou nahoře v předplněném peru.
Velikost balení: 5, 6 nebo 10 (2 x 5) předplněných per. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nepoužívejte jehly opakovaně. Jehly zlikvidujte odpovídajícím způsobem. Jehly ani pera s nikým nesdílejte. Předplněná pera KwikPen mohou být používána do vyprázdění, potom je zlikvidujte odpovídajícím způsobem. Všechen nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Návod k použití přípravku a zacházení s ním
Pro prevenci přenosu infekce musí být jedno pero používáno pouze jedním pacientem, a to i v případě, že je vyměněna jehla.

Injekční suspenze v předplněném injekčním peru k jednorázovému použití, obsahujícím 3ml zásobní vložku. Humulin M3 KwikPen dávkuje v jedné injekci až 60 jednotek po jedné jednotce.

a) Příprava dávky

Bezprostředně před použitím by Humulin KwikPen obsahující Humulin M3 měl být desetkrát promíchán válením v dlaních a desetkrát převrácen o 180° k promísení inzulinu a docílení rovnoměrného zákalu nebo mléčného zabarvení. Pokud se tak nestane, je nutno opakovat výše zmíněný postup, než se obsah promísí. Zásobní vložky obsahují malý skleněný korálek usnadňující míchání. Příliš rázné třepání se nedoporučuje, protože může způsobit zpěnění, které by mohlo ovlivnit správné dávkování.

Předplněná pera mají být často kontrolována a nesmí být použita, pokud inzulin tvoří shluky nebo pokud pevné bílé částice ulpívají na dně nebo stěně vložky, která tím získává matový vzhled.

Zásobní vložky neumožňují mísení jiných inzulinů ve vložce. Vložky nelze znovu plnit.

Pro připojení jehly a aplikaci injekce inzulinu je nutné řídit se Návodem k obsluze pera Humulin M3 KwikPen.

K peru Humulin M3 KwikPen musí být vždy před jeho prostříknutím, nastavením dávky a aplikací inzulinu připojena jehla. Pero Humulin M3 KwikPen má být před podáním injekce vždy prostříknuto. Pokud není pero Humulin M3 KwikPen prostříknuto, může dojít k podání nesprávné dávky.

b) Aplikace dávky

Aplikujte si správnou dávku inzulinu dle rady vašeho lékaře nebo diabetologické sestry. Místa vpichu by měla být měněna rotačním způsobem tak, aby stejné místo nebylo použito v průměru víckrát než jednou za měsíc.

Každé balení přípravku obsahuje příbalový leták s pokyny k aplikaci inzulinu.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, Praha 8, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

18/218/92-B/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25.3.1992
Datum prodloužení registrace: 18.12.2013

10. DATUM REVIZE TEXTU

12. 8. 2020