

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Humulin M3 (мешавина 3) 100 IU/ml суспензија за инјектирање во патрон

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1ml содржи 100 IU инсулин хуман (со потекло од рекомбинантна ДНК произведена од E. coli).

Еден патрон содржи 3 ml еквивалент на 300 IU бифазен изофан инсулин - 30% растворлив инсулин / 70% изофан инсулин.

За комплетна листа на ексципиенси видете дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Суспензија за инјектирање во патрон.

Humulin M3 е стерилна суспензија од хуман инсулин во пропорција од 30% растворлив инсулин и 70% изофан инсулин.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Терапија на пациенти со дијабетес мелитус на кои им е потребен инсулин за одржување на хомеостаза на глукозата.

4.2 Дозирање и начин на администрација

Дозирање

Дозата ја одредува лекарот, според потребите на пациентот.

Педијатриска популација

Нема достапни информации

Метод на администрација

Humulin M3 во патрони е наменет само за субкутани инјектирања, со пенкало за повеќекратна употреба. Оваа формулација не треба да се администрира интравенски.

Поткожната администрација треба да се изведе во надлактица, бутони, задник или абдомен. Овие места на администрација треба да се менуваат, така што едно исто место да се употреби не почесто



од еднаш месечно со цел да се намали ризикот од липодистрофија и кожна амилоидоза (видете дел 4.4 и 4.8).

При администрација на било кој вид на Хумулин, треба да се внимава да не се влезе во крвен сад. После инјектирање на било кој вид инсулин, местото на администрација не треба да се масира. Пациентите треба да се едуцираат правилно да ги користат инјекционите техники.

Суспензијата Humulin M3 е претходно приготвена дефинирана мешавина од растворлив и изофан инсулин составена така да се избегне потребата од мешање на инсулински препарати од страна на пациентот. Терапијата на пациентот се базира на индивидуалните метаболички потреби.

Секое пакување содржи упатство за пациент со инструкции за начинот на инјектирање на инсулинот.

4.3 Контраиндикации

Хипогликемија.

Преосетливост кон активната супстанција или кон било кој од ексципиентите наведени во дел 6.1, со исклучок ако се употребува како дел од програмата за десензитизација.

Било која формулација на Humulin, со исклучок на Хумулин Р (растворлив), во никакви околности не треба да се дава интравенски.

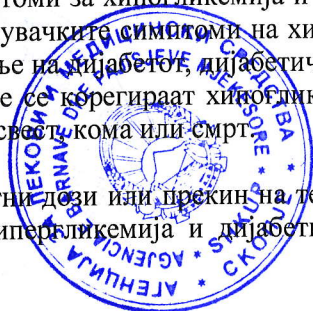
4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост

Кога се врши промена на типот или брендот на инсулин што ќе го примаат пациентите, потребна е строга супервизија од страна на медицински лица. Промени во однос на јачината, брендот (производител), типот (растворлив, изофан, мешавина), видот на инсулин (животински, хуман, аналог на хуман инсулин) и/или методот на производство (рекомбинантна ДНК наспроти инсулин од животинско потекло) може да резултираат со потреба од промени во дозата.

Кај некои пациенти, кои примале инсулин од животинско потекло, може да биде потребно прилагодување на дозата при преминот на хуман инсулин. Ако е потребно прилагодување, може да се случи уште при примањето на првата доза од новиот инсулин или за време на првите неколку недели или месеци.

Неколку пациенти кои доживеале хипогликемични реакции после трансфер од инсулин од животинско потекло на инсулин од човечко потекло пријавиле дека раните предупредувачки знаци на хипогликемија биле помалку изразени или различни, од оние забележени кај претходниот животински инсулин. Кај оние пациенти, кај кои гликемијата е значајно подобрена, пример пациенти на интензивирана инсулинска терапија, може да изгубат некои или сите предупредувачки симптоми за хипогликемија и треба да се советуваат соодветно. Други состојби каде раните предупредувачки симптоми на хипогликемијата се различни или помалку изразени вклучуваат долго траење на дијабетот, дијабетично заболување на нервите или лекови како што се бета блокатори. Ако не се корелираат хипогликемиските и хипергликемиските реакции може да доведат до губиток на свест, кома или смрт.

Употреба на неадекватни дози или прекин на терапијата, особено кај инсулин-зависниот дијабет, може да доведе до хипергликемија и дијабетична кетоацидоза; состојби кои се потенцијално летални.



Терапијата со хуман инсулин може да предизвика појава на антитела, но сепак со понизок титар отколку при употреба на прочистен животински инсулин.

Потребите за инсулин може значително да се променат при заболување на надбубрежната жлезда, на хипофизата или на тироидната жлезда, како и при ренално или хепатално оштетување.

Потребите за инсулин може да се зголемат за време на болест или при емоционални потреси.

Потреба од прилагодување на инсулинската доза може да се јави доколку пациентот го промени нивото на физичка активност или вообичаената диета.

Пациентите мора да добијат инструкции континуирано да го менуваат местото на инјектирање за да се намали ризикот од развој на липодистрофија и кожна амилоидоза. Постои потенцијален ризик од одложена апсорпција на инсулин и влошена гликемична контрола како резултат на инјектирање на инсулин во местата со овие реакции. Била пријавена хипогликемија при ненадејна промена на местото на инјектирање на незасегнато место. Се препорачува следење на глукозата во крвта по промена на местото на инјектирање и може да се земе предвид прилагодување на дозата на антидијабетични лекови.

Комбинација на хуман инсулин со пиоглитазон

Пријавени се случаи на срцева инсуфициенција кога пиоглитазонот бил употребен во комбинација со инсулин, особено кај пациенти со ризик фактори за развој на срцева инсуфициенција. Треба да се внимава на овој факт кога се планира терапија со комбинација од пиоглитазон и хуман инсулин. Ако се користи ваква комбинација, пациентите треба да се набљудуваат за можна појава на знаци и симптоми за срцева инсуфициенција, зголемување на телесна тежина и едем. Ако се забележат знаци на влошување на срцевите симптоми, терапијата со пиоглитазон треба да се прекине.

Инструкции за употреба и ракување

За да се спречи можен пренос на болести, секој патрон треба да се користи само од страна на еден пациент, дури и ако иглата на помагалото е променета.

Пенкала кои треба да се користат со Humulin M3 патрони

Патроните треба да се користат само во комбинација со Lilly инсулински пенкала за повеќекратна употреба и не треба да се употребуваат со други пенкала за повеќекратна употреба бидејќи точноста на дозирањето не е утврдена со други пенкала.

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошки лек, името и серискиот број на администрираниот производ треба внимателно да биде запишан.

Ексципиенси

Овој медицински производ содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) на доза, односно е генерално “без натриум”.



4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Некои лекови влијаат врз метаболизмот на глюкозата, поради што во сите случаи на користење други лекови како додаток на хуманиот инсулин потребна е консултација со доктор (видете дел 4.4). Поради ова докторот треба да ги земе предвид сите можни интеракции и секогаш треба да ги прашува пациентите за било какви дополнителни лекови кои ги користат.

Потребите за инсулин може да се зголемат при употреба на некои лекови со хипергликемично дејство, како што се глюкокортикоиди, тироидни хормони, хормон за раст, даназол, бета₂-симпатомиметици (како што се ритодрин, салбутамол, тербуталин), тиазиди.

Потребите за инсулин може да се намалат во присуство на одредени лекови со хипогликемично дејство, како орални хипогликемици, салицилати (пр. ацетилсалицилна киселина), одредени антидепресиви (моноамино оксидаза инхибитори), некои ангиотензин конвертирачки ензими (АЦЕ) инхибитори (каптоприл, еналаприл), ангиотензин II рецептор блокатори, не-селективни бета-блокатори и алкохол.

Аналозите на соматостатин (октреотид, ланреотид) можат и да ја зголемат и да ја намалат потребата за инсулин.

4.6 Фертилитет, бременост и доене

Особено е важно да се одржи добра контрола врз пациентите третирани со инсулин (инсулин-зависен или гестациски дијабет) во текот на бременоста. Потребите за инсулин обично се намалуваат за време на првиот триместер, а се зголемуваат за време на вториот и третиот триместар од бременоста. Пациентки со дијабет треба да го известат лекарот ако се бремени или планираат бременост.

Од есенцијална важност кај бремени жени со дијабет е внимателен мониторинг на гликемијата, како и на општото здравје.

Кај пациентки со дијабет кои дојат може да се јави потреба од прилагодување на дозата на инсулин и/или диетата.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Способноста на пациентот за концентрација и реагирање може да биде нарушена како резултат на хипогликемија. Ваквата состојба може да преставува ризик во ситуации каде овие способности се од големо значење (пр. возење автомобил или управување со машина).

Пациентите треба да се советуваат да преземат мерки да се избегне хипогликемија за време на возење, ова е особено важно кај оние пациенти кои имаат намалена или отсуство на свесност за предупредувачките знаци на хипогликемија или имаат чести епизоди на хипогликемија. Препораката за возење во овие услови, треба внимателно да биде разгледана.

4.8 Несакани ефекти

Хипогликемија е најчесто несакано дејство од инсулинската терапија кое пациентот со дијабет може да ја доживе. Тешка хипогликемија може да доведе до губиток на свеста, и во екстремни случаи, смрт. Не може да се одреди фреквенцијата со која се јавува хипогликемијата, бидејќи

истата зависи од дозата на инсулин и други фактори, пример од режимот на исхрана на пациентот и физичката активност.

Честа е појавата на локална алергија кај пациенти ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). Црвенило, отекување и чешање може да се јават на местото на администрација. Состојбата се подобрува за неколку денови до неколку недели. Во некои случаи, состојбата може да се должи на други фактори, како иритација од средствата за хигиена или слаба техника на инјектирање.

Појавата на системска алергија е ретка ($< 1/10,000$) но потенцијално посериозна, и претставува генерализирана алергија на инсулин. Таа може да предизвика осип по целото тело, недостаток на воздух, свирење во градите, намалување на крвниот притисок, забрзан пулс, или потење. Тешките случаи на генерализирана алергија може да се опасни по животот. Во ретките случаи на појава на тешка алергија на Хумулин, потребен е итен третман. Може да се јави и потреба од промена на инсулиноот или десензитизација.

Помалку честа е липодистрофија на местото на инјектирање ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$).

Кожни и поткожни ткивни нарушувања: Фреквенција “непозната”: Кожна амилоидоза

Кожни и поткожни ткивни нарушувања:

Липодистрофија и кожна амилоидоза може да се јават на местото на инјектирање и одложена локална апсорпција на инсулин. Континуирано менување на местотот за инјектирање на даденото подрачје за инјектирање може да ја намали или спречи појавата на овие реакции (Видете дел 4.4).

Пријавени се случаи на едем при инсулинска терапија, особено ако претходно слабата метаболна контрола е подобрена со интензивирана инсулинска терапија.

Пријавување на можни несакани реакции

Пријавувањето на можни несакани реакции по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е многу важност. Овозможува континуиран мониторинг на корист/ризик балансот на медицинскиот производ. Од здравствените работници се бара да ги пријавуваат сите можни несакани реакции во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Инсулините немаат строги дефиниции за предозирање бидејќи серумските концентрации на глюкозата се резултат на комплексни интеракции помеѓу инсулинските нивоа, присуството на глюкоза и други метаболички процеси. Хипогликемија може да се јави како резултат на вишок на инсулин поврзан со внесот на храна и трошењето на енергија.

Хипогликемијата може да е асоцирана со трмавост, конфузија, палпитации, главоболка, потење и повраќање.

При орална администрација на глюкоза или на други шеќери може да се јават благи епизоди на хипогликемија.

Корекција на умерено тешка хипогликемија може да се постигне со интрамускулна или поткожна администрација на глюкагон, проследена со орален внес на јаглехидрати кога пациентот доволно



ќе се опорави. Пациентите кои не даваат одговор на глукагон мора да примат раствор на глюкоза интравенски.

Ако пациентот е во коматозна состојба, глукагонот треба да се администрира интрамускулно или поткожно. Во секој случај, доколку глукагонот не е достапен или пациентот не реагира на него, потребна е интравенска апликација на глюкоза. Набрзо штом се освести, пациентот треба да прими оброк.

Можно е да дојде до потреба за одржлив јаглехидратен внес и опсервација бидејќи хипогликемијата може да се јави по очигледно клиничко опоравување.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Инсулини и аналози за инјектирање, со средно дејство комбинирани со брзо делувачки.

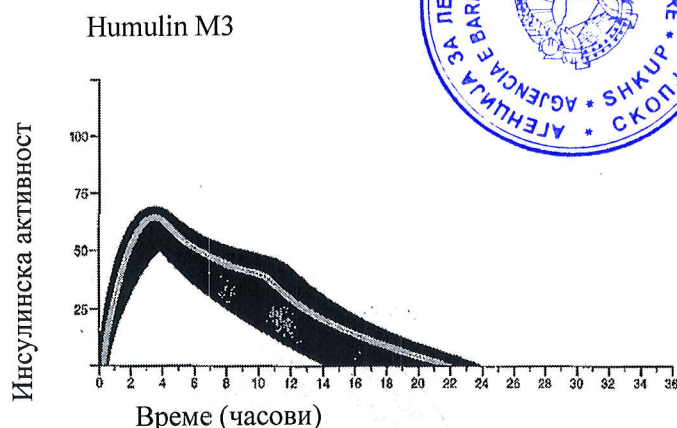
АТС код: A10A D01.

Humulin M3 е претходно подготвена суспензија од инсулин со брзо и средно дејство.

Примарна активност на инсулин е регулација на глюкозниот метаболизам.

Дополнително, инсулините поседуваат анаболички и анти-катаболички дејства врз одреден број различни ткива. Во мускулното ткиво ја зголемуваат количината на гликоген, масни киселини, глицерол и протеинската синтеза и превземањето на аминокиселини, а ја намалуваат гликогенолизата, глуконеогенезата, кетогенезата, липолизата, протеинскиот катаболизам и производството на аминокиселини.

Типичниот профил на активност (кривата на утилизација на глюкоза) после поткожна инјекција на инсулин е илустрирана подолу со дебела линија. Варијациите кои може да ги доживее пациентот во време и/или интензитет на инсулинската активност се илустрирани со засенчена регија. Индивидуалната варијабилност ќе зависи од факторите како што се големина на дозата, температура на местото на инјектирање и физичка активност на пациентот.



5.2 Фармакокинетски карактеристики

Фармакокинетиката на инсулин не влијае врз метаболизмот на овој хормон. Поради ова, за да се процени активноста на инсулинот, посоодветно е да се испитаат кривите на утилизација на глукозата (како што е прикажано погоре).

5.3 Предклинички безбедносни податоци

Хумулинот е хуман инсулин произведен по пат на рекомбинантна технологија. Од субхроничните токсиколошки студии не се пријавени сериозни несакани дејства. Хуманиот инсулин не се покажал мутаген во серија на *in vitro* и *in vivo* генетски испитувања за токсичност.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

м-крезол
глицерол
фенол
протамин сулфат
дибазичен натриум фосфат $7H_2O$
цинк оксид
вода за инјекции
За корекција на рН може да се користат хлороводородна киселина и/или натриум хидроксид.

6.2 Инкомпатибили

Препаратите на Humulin не смее да се мешаат со инсулини произведени од други производители или со инсулини од животинско потекло.

6.3 Рок на употреба

Неупотребен патрон

3 години.

После вметнување на патронот во пенкалото

28 дена.

6.4 Посебни мерки за чување

Неупотребен патрон

Да се чува во фрижидер ($2^{\circ}C - 8^{\circ}C$). Да не се замрзнува. Да не се изложува на прекумерна топлина ниту на директна сончева светлина.

После вметнување на патронот во пенкалото

Да се чува на температура под $30^{\circ}C$. Да не се чува во фрижидер. Пенкалото со вметнат патрон не треба да се чува со прикачена игла.

6.5 Природа и содржина на пакување

3 ml суспензија во патрон (стакло тип 1) со гумен клип на дното и дисковиден затварач на врвот (гумен). Пакување со 5 патрони.



6.6 Посебни предупредувања за отстранување и ракување

Иглите се за еднократна употреба. Отстранувањето на иглите треба да биде на одговорен начин. Иглите и пенкалата не треба да се употребуваат од страна на повеќе лица. Патроните треба да се користат додека не се испразнат, потоа соодветно треба да се отстранат. Било кој неупотребен медицински производ или отпаден материјал треба да биде отстранет во согласност со локалните прописи.

Инструкции за употреба и ракување

За да се спречи можен пренос на болести, секој патрон треба да се користи само од страна на еден пациент, дури и ако иглата на помагалото е променета.

Патроните треба да се користат само во комбинација со Lilly инсулински пенкала за повеќекратна употреба и не треба да се употребуваат со други пенкала за повеќекратна употреба бидејќи точноста на дозирањето не е утврдена со други пенкала.

а) Подготовка на дозата

Патроните што ја содржат Humulin M3 формулацијата треба да се протријат во дланките 10 пати и 10 пати да се завртат за 180° непосредно пред употреба, со цел да се ресуспендира инсулинот, се додека не стане рамномерно заматен или млечен. Ако не се постигне ова, постапката се повторува се додека состојките не се измешаат. Патроните содржат мало стаклено топче кое го потпомага мешањето. Немојте силно да го тресете пенкалото, бидејќи може да се создадат воздушни меури, кои ќе го попречуваат дозирањето.

Патроните треба често да се прегледуваат и не треба да се употребуваат ако во нив се забележани груткиња или ако цврсти, бели партикули се лепат на дното или на ѕидот на патронот, давајќи му замрзнат изглед.

Патроните се така дизајнирани што не дозволуваат мешање на инсулини во еден патрон. Патроните не се дизајнирани за повторно полнење.

Следете ги упатствата од производителот за секое пенкало за полнење на патронот, прикачување на иглата и администрирање на инсулинската инјекцијата.

б) Инјектирање на доза

Инјектирајте ја точната дозата на инсулин како што Ви е препорачано од Вашиот доктор или медицинската сестра од одделот за дијабет. Местата на инјектирање треба да се менуваат, при што едно исто место да не се употребува за инјектирање почесто од еднаш месечно.

Секое пакување содржи упатство за употреба, со инструкции за начинот на инјектирање на инсулинот.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Фарма Трејд дооел, ул. Антон Попов бр. 1/13, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ



15-7757/12

**9. ДАТУМ НА ПРВО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ/ ДАТУМ
НА ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ**

Датум на последна обнова на одобрението за ставање на лекот во промет: 26.02.2013

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2020

