ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ
Микстард® 30 Пенфил® 100 IU/ml
Mixtard® 30 Penfill® 100 IU/ml

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ СКОПЈЕ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Микстард® 30 Пенфил® 100 интернационални единици/ml суспензија за инјектирање во патрон.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 патрон содржи 3 ml еквивалентни на 300 интернационални единици. 1 ml суспензија содржи 100 интернационални единици на солубилен хуман инсулин*/изофан (НПХ) хуман инсулин* во однос 30/70 (еквивалентно на 3.5 mg).

*Хуманиот инсулин е произведен во култура на *Saccharomyces cerevisiae* со рекомбинантна ДНК технологија.

Помошни супстанции со познат ефект:

Микстард® 30 содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза и затоа Микстард® 30 се смета за производ 'без натриум'.

За целата листа на помошните супстанции, видете го делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Суспензија за инјектирање во патрон.

Суспензијата е заматена, бела и водеста.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Микстард® е индициран за третман на дијабетес мелитус.

4.2 Позологија и начин на примена

Позологија

Потентноста на хуманите инсулини е изразена во интернационални единици (iu).

Дозирањето на Микстард® е индивидуално и определено согласно потребите на пациентот. Премиксните инсулини вообичаено се даваат еднаш или двапати на ден, кога се очекува рапиден почетен ефект заедно со подолг дејствувачки ефект. Се препорачува мониторинг на гликемијата за да се постигне оптимална гликемиска контрола.

Индивидуалната потреба од инсулин вообичаено е меѓу 0,3 и 1,0 iu/kg/ден. Прилагодувањето на дозата може да биде неопходно кај пациенти кои ја менуваат физичката активност или нивната вообичаена исхрана или во тек на придружни заболувања.

Посебна популација

Постари лица (≥ 65 години)

Микстард® може да се користи кај постари пациенти.
Кај постари пациенти, мерењето на гликемијата треба да биде зачестено и дозата на хуман инсулин треба да се одреди индивидуално.

Бубрежно и хепатално нарушување

Бубрежните или црнодробните нарушувања можат да ја намалат потребата од инсулин кај пациентите.
Кај пациенти со бубрежни или црнодробни нарушувања, мерењето на гликемијата треба да биде зачестено и дозата на хуман инсулин треба да се одреди индивидуално.

Педијатриска популација

Микстард® може да се користи кај деца и адолесценти.

Префрлување од други инсулински медицински производи

При префрлување од други среднодејствувачки или долгодејствувачки инсулински медицински производи, може да биде неопходно прилагодување на дозата и времето на администрација на Микстард®.

Се препорачува редовно мерење на гликемијата за време на префрлувањето и во следните неколку недели потоа (видете го делот 4.4).

Начин на администрација

Микстард® е двојно-дејствувачки хуман инсулин. Се работи за бифазна формулација што содржи и брзодејствувачки и долгодејствувачки инсулин.

Микстард® се администрира супкутано со инјекција во натколеницата, абдоминалниот ѕид, глутеалната или делтоидната регија. Инсулинските суспензии никогаш не смее да се администрираат интравенски.

Инјектирањето во поткренатиот кожен набор го минимизира ризикот од несакано интрамускулно инјектирање.
Иглата треба да се држи поткожно најмалку 6 секунди за да се осигура дека целата доза е инјектирана. Местата на инјектирање секогаш треба да се ротираат во рамките на истиот анатомски регион со цел да се намали ризикот од липодистрофија. Супкутаното инјектирање во абдоминалниот ѕид обезбедува побрза абсорпција во однос на другите инјекциски места. Времетраењето на дејството ќе варира во зависност од дозата, местото на инјектирање, крвотокот, температурата и интензитетот на физичката активност.

Инјектирањето треба да следи 30 минути по оброк или ужина која содржи јагленихидрати.

Инсулинските суспензии не треба да се користат во инсулински инфузиони пумпи.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ СКОПЈЕ

Администрација со инсулински систем за испорака

Микстард® Пенфил е направен за употреба со Ново Нордиск инсулински системи за испорака и со НовоФаин® или НовоТвист™ игли.

Микстард® Пенфил е придружен со внатрешно упатство кое содржи детални инструкции за употреба кои треба да се следат.

4.3 Контраиндикации

Пречувствителност на активната супстанција или на која било од помошните супстанции дадени во делот 6.1.

4.4 Посебни предупредувања и мерки на особена претпазливост при употреба

Пред патување во различни временски зони, пациентот треба да побара докторски совет, бидејќи тоа може да значи дека пациентот можеби ќе треба да ги зема инсулинот и оброците во различно време.

Хипергликемија

Несоодветното дозирање или прекин на третманот, особено кај пациенти со дијабетес тип 1, може да доведе до хипергликемија и дијабетична кетоацидоза.
Вообичаено, првите знаци на хипергликемија се појавуваат постепено, во период од неколку часови или денови. Тие вклучуваат чувство на жед, зголемено мокрење, гадење, повраќање, чувство на сонливост, црвена сува кожа, сува уста, губење на апетитот како и здив со мирис на ацетон.
Кај дијабетес тип 1 , нетретирани хипергликемиски настани доведуваат до дијабетична кетоацидоза, која што е потенцијално летална.

Хипогликемија

Пропуштањето на оброк или непланирана напорна физичка активност може да доведе до хипогликемија. Хипогликемијата може да се појави доколку инсулинската доза е превисока во однос на инсулинските потреби. Во случај на хипогликемија или ако се сомневате на хипогликемија, Микстард® не треба да се инјектира. Откако ќе се стабилизира гликемијата кај пациентот потребно е прилагодување на дозата (видете го делот 4.8 и 4.9).

Пациентите чија што контрола на гликемијата е значително подобрена, на пр. преку интензивирана инсулинска терапија, може да почувствуваат промена во нивните вообичаени предупредувачки симптоми на хипогликемија и треба да бидат соодветно советувани.
Вообичаените знаци на предупредување можат да исчезнат при долготраен дијабетес.
Придружните заболувања, особено инфекции и фебрилни состојби обично ги зголемуваат потребите за инсулин на пациентот. Придружните заболувања на бубрезите, црниот дроб или оние кои ги афектираат надбубрежните жлезди, хипофизата или тиреоидеата може да бараат промена на инсулинската доза.

СКОПЈЕ

Кога пациентите се префрлуваат од еден на друг тип или марка на исулин, раните предупредувачки знаци на хипогликемија може да се променат или да станат помалку очигледни од оние забележани со претходно користениот инсулин.

Префрлување од други инсулински медицински производи

Префрлувањето на пациентот од еден на друг тип или марка инсулин, треба да се изведе под строг лекарски надзор. Промената на јачината, марката (производителот), типот (брзо-, двојно-, долго-дејствувачки инсулин и сл.), видовите (животински, хуман, инсулински аналог) и/или методот на производство (рекомбинантна ДНК наспроти инсулинот од животинско потекло) може да доведе до промена на дозата. Ако е потребно прилагодување кај пациентите кои се префрлуваат на Микстард®, тоа може да се случи со првата доза или во текот на првите неколку недели или месеци.

Реакции на местото на инјектирање

Како и со секоја инсулинска терапија, може да се појават реакции на местата на инјектирање кои вклучуваат болка, чешање, осип, оток и воспаление. Континуирана ротација на местата на инјектирање во дадена регија може да помогне во намалување или превенирање на овие реакции. Реакциите обично исчезнуваат за неколку дена или неколку недели. Во ретки случаи, реакциите на местата на инјектирање може да бидат причина за прекин на терапијата со Микстард®.

Комбинација на Микстард® со пиоглитазон

Случаи на срцева слабост беа пријавени кога пиоглитазон беше користен во комбинација со инсулин, особено кај пациентите со ризик фактори за развој на кардијална срцева слабост. Ова треба да се има во предвид доколку се разгледува третман со комбинација од пиоглитазон и Микстард®. Доколку се користи оваа комбинација, пациентите треба да се следат за знаци и симптоми на срцева слабост, пораст на тежината и едем. Пиоглитазонот треба да се прекине доколку се појави влошување на кардијалните симптоми.

4.5 Интеракции со други медицински препарати и други форми на интеракција

За извесен број на лекови се знае дека имаат дејство врз метаболизмот на гликозата.

Следните супстанции можат да ја намалат потребата од инсулин кај пациентот: Орални антидијабетици, инхибитори на моноамино оксидаза (МАО – инхибитори), бета - блокатори, инхибитори на ангиотензин конвертирачкиот ензим (АКЕ), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Следните супстанции можат да ја зголемат потребата од инсулин кај пациентот: Орални контрацептиви, тиазиди, глукокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатомиметици, хормон за раст и даназол.

Бета - блокаторите може да ги маскираат симптомите на хипогликемија.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ СКОПЈЕ

Октреотид/ланреотид може и да ги намалат или да ги зголемат потребите од инсулин.

Алкохолот може да го интензивира или намали хипогликемиското дејство на инсулинот.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не постои ограничување во однос на третманот на дијабетес со инсулин за време на бременост, затоа што инсулинот не ја поминува плацентата.

И двете, хипогликемија и хипергликемија кои можат да се појават при несоодветно контролирана терапија за дијабетес, го зголемуваат ризикот од малформации и смрт *in utero.* Во текот на бременоста и при планирањето на бременоста се препорачува интензивирана гликемиска контрола и следење на бремените жени со дијабетес. Потребите од инсулин обично се намалуваат во првиот триместар, а потоа се зголемуваат во текот на вториот и третиот триместар.
После породувањето, потребите од инсулин се враќаат брзо на нивото пред бременоста.

Лактација

Не постои ограничување на третманот со Микстард® Инсулинскитот третман на мајката што дои не претставува никаков ризик за бебето. Сепак, дозата на Микстард® можеби ќе треба да се прилагоди.

Плодност

Анималните репродуктивни студии со хуман исулин не покажаа несакани ефекти врз плодноста.

4.7 Влијание врз способноста за возење и користење машини

Способноста на пациентот да се концентрира и реагира може да биде нарушена како резултат на хипогликемија. Ова може да претставува ризик во ситуации каде овие способности се од особено значење (на пример, возење автомобил или управување со машина).
На пациентите треба да им се советува да преземат мерки на претпазливост за да избегнат хипогликемија за време на возење. Ова е особено важно за оние кои што имаат намалена или отсутна свесност за предупредувачките знаци на хипогликемија или имаат чести епизоди на хипогликемија. Во овие околности треба да се разгледа дали да се препорача возење.

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најчесто несакано дејство кое се пријавува за време на третманот е хипогликемија. Честота на појавување на хипогликемијата варира во зависност од популацијата на пациенти, дозниот режим, и нивото на гликемиска контрола. Ве молиме видете во делот Опис на наведените несакани реакции, подолу.

СКОПЈЕ

При започнување со инсулинскиот третман може да се забележат рефракторни аномалии, едем и реакции на местото на инјектирање (болка, црвенило, осип, воспаление, модринки, оток и чешање). Овие реакции вообичаено се со транзиторна природа. Брзото подобрување на гликемиската контрола може да биде поврзано со акутна болна невропатија, која обично е реверзибилна. Интензивиранaта инсулинска терапија со нагло подобрување на гликемиската контрола може да биде поврзана со привремено влошување на дијабетичната ретинопатија, додека долготрајното подобрување на гликемиската контрола го намалува ризикот од прогресија на дијабетичната ретинопатија.

Табеларен приказ на несаканите реакции

Несаканите реакции наведени подолу се базирани на податоците од клиничките испитувања и се класифицирани според MedDRA честота и Систем - Орган Класа. Честотите се дефинирани како: Многу вообичаени (≥1/10); вообичаени (≥1/100 до< 1/10); невообичаени (≥1/1,000 до <1/100); ретки (≥1/10,000 до <1/1,000); многу ретки (<1/10,000), не познати (не може да бидат пресметани од расположливите податоци).

Нарушувања на имуниот систем	Невообичаено - Уртикарија, осип
	Многу ретко - Анафилактички реакции*
Нарушувања на метаболизмот и исхраната	Многу вообичаено - Хипогликемија*
Нарушувања на нервниот систем	Невообичаено - Периферна невропатија (болна невропатија)
Нарушувања на очите	Многу ретко - Рефракциони нарушувања
	Невообичаено - Дијабетична ретинопатија
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво	Невообичаено - Липодистрофија*
Општи нарушувања и состојби на местата на примена	Невообичаено – Реакции на местата на инјектирање
	Невообичаено – Едем

* видете го делот Опис на наведените несакани реакции

Опис на наведените несакани реакции

Анафилактични реакции:

Појавата на генерализирани хиперсензитивни реакции (вклучувајќи генерализиран кожен осип, чешање, потење, гастроинтестинални тегоби, ангионевротски едем, потешкотии во дишењето, палпитации и намалување на крвниот притисок) се многу ретки, но може да бидат потенцијално опасни по животот.

Хипогликемија:

Најчесто пријавуван несакан ефект е хипогликемија. Таа може да се појави доколку дозата на инсулин е премногу висока во однос на инсулинските потреби. Тешка хипогликемија може да доведе до губење на свеста и/или конвулзии и може да резултира со привремено или трајно нарушување на функцијата на мозокот дури и со смрт. Симптомите на хипогликемија најчесто се појавуваат одеднаш. Тие може да бидат студена пот, студена бледа кожа, замор, нервоза или тремор,

раздразливост, невообичаен замор или слабост, збунетост, потешкотии во концентрација, жед, прекумерна глад, промени во видот, главоболка, гадење и палпитации.

Во клиничките студии, фрекфентноста на хипогликемија варира во зависност од популацијата на пациенти, дозните режими и нивото на гликемиска контрола.

Липодистрофија
Липодистрофијата (вклучувајќи липохипертрофија, липоатрофија) може да се појави на местата на инјектирање. Континуирана ротација на местата на инјектирање во дадена регија може да помогне во намалување на ризикот за развој на овие реакции.

Педијатриска популација

Врз основа на пост-маркетиншки извори и клинички студии, честотата, видот и сериозноста на несаканите реакции забележани кај педијатриската популација не укажуваат на некакви разлики во однос на поширокие искуства кај општата популација.

Друга посебна популација

Врз основа на пост-маркетиншки извори и клинички студии, честотата, видот и сериозноста на несаканите реакции забележани кај постари пациенти и кај пациенти со бубрежни и црнодробни нарушувања не укажуваат на некакви разлики во однос на поширокие искуства кај општата популација.

Пријавување на очекувани несакани дејства

Пријавувањето на очекувани несакани дејства по добиено одобрение за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуирано следење на балансот меѓу корисата/ризикот на самиот лек. Здравствените работници се замолени да го пријават кое било очекувано несакано дејство на лекот преку националниот систем за пријавување на несакани дејства.

4.9 Предозирање

Не може да се дефинира специфично предозирање со инсулин. Сепак, хипогликемијата може да се развие во последователни фази ако администрираната доза е превисока во однос на потребите на пациентот:

- Епизодите на лесна хипогликемија може да се третираат со орална примена на гликоза или производи кои содржат шеќер. Затоа се препорачува пациентот со дијабетес постојано да носи со себе производи кои содржат шеќер, бонбони, бисквити или овошни сокови.
- Епизодите на тешка хипогликемија, кога пациентот ја губи свеста, може да се третираат со глукагон (0,5 до 1 mg) кој се применува интрамускулно или поткожно од страна на обучено лице, или со гликоза применета интравенски од страна на медицинско лице. Гликозата мора да се даде интравенски ако пациентот не одговара на терапијата со глукагон во период од 10 до 15 минути. По освестувањето на пациентот, се препорачува орално да му се дадат јаглехидрати, како би се спречила повторна појава на хипогликемија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармако-терапевтска група: Лекови кои се користат за третман на дијабетес. Инсулини и аналози за инјектирање, со средно или долго дејство комбинирано со брзодејствувачки инсулин (хуман). АТС код А10AD01.

Механизам на дејство и фармакодинамички ефекти

Дејството на инсулинот да ја намалува гликемијата се случува кога неговите молекули го овозможуваат преземањето на гликозата преку сврзување со инсулинските рецептори на мускулните и адипозните клетки – и истовремено го инхибираат ослободувањето на гликозата од црниот дроб.

Микстард® е двојно-дејствувачки инсулин.
Почетокот на дејството е за време од ½ час, максималниот ефект го постигнува за 2-8 часа а вкупното дејство трае до 24 часа.

5.2 Фармакокинетски својства

Инсулинот во крвоток има полу-живот од неколку минути. Соодветно, временскиот профилна дејствување на инсулинските препарати е определен поединечно преку нивните апсорбциони својства.

На овој процес делуваат неколку фактори (како на пр. дозата на инсулин, начинот и местото на инјектирање, дебелина на супкутаниот слој, типот на дијабетес). Фармакокинетиката на инсулините е под влијание на значителните интра- и интер-индивидуални варирања.

Апсорбција
Апсорбтивниот профил на препаратот е комбинација на инсулини со брза и продолжена апсорбција. Максималната плазма концентрација на брзодејствувачкиот инсулин се постигнува за време од 1,5 – 2,5 часа после супкутаната администрација.

Дистрибуција
Не е забележано длабоко врзување за плазма протеините, освен циркулирачки инсулински антитела (доколку се присутни).

Метаболизам
Хуманите инсулини се деградираат од страна на инсулин протеаза или инсулин-деградирачките ензими и веројатно од протеин дисулфид изомераза. Бројни места на молекулата на хуманиот инсулин беа предложени за раздвојување (хидролиза), но ниту еден од метаболитите формирани со хидролиза не е активен.

Елиминирање
Терминалниот полу-живот е определен со стапката на апсорбција од страна на супкутаното ткиво. Поради тоа, терминалниот полу-живот ($t_{1/2}$) е повеќе мерка за апсорбција отколку за елиминирање на инсулинот од плазмата (инсулин во крвотокот има $t_{1/2}$ од неколку минути). Испитувањата укажуваат дека $t_{1/2}$ е околу 5-10 часа.

5.3 Предклинички податоци за безбедноста

Предклиничките податоци не откриваат особен ризик за луѓето, базирано на конвенционалните фармаколошки студии за безбедност, токсичност на повторувани дози, генотоксичност, канцероген потенцијал, токсичност на репродукцијата и развојот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 Список на помошни состојки

Цинк хлорид
Глицерол
Метакрезол
Фенол
Динатриум фосфат дихидрат
Натриум хидроксид (за pH подесување)
Хлороводородна киселина (за pH подесување)
Протамин сулфат
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилности

Инсулинските производи треба да се додадат на компоненти за кои се знае дека се компатибилни. Инсулинските суспензии не смее да се додаваат во инфузиски течности.

6.3 Рок на траење

Пред употреба: 30 месеци

За време на употреба или кога се носи како резерва: Производот мора да се чува максимум 6 недели. Чувајте го на температура под 30°C.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Пред употреба: да се чува во фрижидер (2°C - 8°C). Да не се замрзнува.

За време на употреба или кога се носи како резерва: Да се чува под 30°C. Да не се чува во фрижидер. Да не се замрзнува.

Патронот да се чува во надворешното пакување со цел да се заштити од светлина.

6.5 Природа и состав на контејнерот

Патрон (стакло Тип 1), со затворач (бромобутил) и гумен затворач (бромобутил/полиизопрен), кој содржи 3 ml суспензија. Патронот содржи стаклено топче кое го олеснува ресуспендирањето.

Пакување со 5 патрони од 3 ml.

6.6 Посебни предупредувања за отстранување и други ракувања

Иглите и Микстард® Пенфил® не смеат да се делат со други лица. Патронот не смее да се полни повторно.

По вадењето на Микстард® Пенфил® од фрижидер се препорачува да се остави Микстард® Пенфил® да ја достигне собната температура пред да се ресуспендира инсулинот како што е објаснето за прва употреба.

Не го користете препаратот доколку забележите дека после ресуспендирање течноста не е вооедначено бела и заматена.

Доколку Микстард® бил замрзнат, не смее да се употребува.

Пациентот треба да биде советуван да ја отстрани иглата после секое инјектирање.

Секој неупотребуван производ или отпаден материјал треба да се исфрли во согласност со локалните закони.

7. НОСИТЕЛ НА МАРКЕТИНГ АВТОРИЗАЦИЈАТА

Ново Нордиск Фарма дооел
Бул. Октомвриска револуција бр.18
1 000 Скопје, Р. Македонија

8. БРОЈ (ЕВИ) НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВАТА АВТОРИЗАЦИЈА/ОБНОВА НА АВТОРИЗАЦИЈАТА

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Октомври 2014