

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMALOG MIX25 100 IU/ml 3 ml kartuş

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 1 ml'de, 100 ünite (3.5 mg'a eşdeğer) rekombinant DNA orijinli, E. coli'de üretilmiş insülin lispro içerir. Her kartuşta 300 ünite insülin lisproya eşdeğer 3 ml süspansiyon bulunur.

HUMALOG MIX25, %25 insülin lispro solüsyonu ve %75 insülin lispro protamin süspansiyonundan oluşmaktadır.

Yardımcı maddeler:

Her ml'de 1.76 mg metakrezol ve 0.80 mg fenol bulunur.

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon

HUMALOG MIX25 beyaz, steril bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

HUMALOG MIX25, normal glukoz homeostazının korunması için insüline gereksinim duyan diabetes mellituslu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Doz, hastanın gereksinimine göre doktor tarafından belirlenmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

HUMALOG MIX25, yemeklerden hemen önceki 15 dakika içinde uygulanabilir. Gerek duyulduğunda HUMALOG MIX25 yemeklerden hemen sonra da kullanılabilir.

Uygulama şekli:

HUMALOG MIX25, sadece subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır. HUMALOG MIX25, hiç bir koşulda intravenöz enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

Subkütan uygulama kolun üst kısmı, uyluk, kalça ya da karına yapılmalıdır. Enjeksiyon yapılan bölgeler değiştirilerek aynı bölgenin ayda bir seferden fazla kullanılmaması sağlanmalıdır.

HUMALOG MIX25, subkütan uygulandığı sırada bir kan damarına girilmediğinden emin olunmalıdır. Uygulamadan sonra, enjeksiyon bölgesine masaj yapılmamalıdır. Hastalar uygun enjeksiyon tekniğinin kullanılması konusunda eğitilmelidir.

HUMALOG MIX25'in subkütan yolla uygulanmasını takiben Humalog'un kendi etki başlangıcının hızlı olduğu ve maksimum etkiye çabuk ulaştığı gözlenir. Bu durum, HUMALOG MIX25'in öğünlere çok yakın zamanlarda verilmesine olanak sağlar. HUMALOG MIX25'in insülin lispro protamin süspansiyon (BASAL) bileşeninin etki süresi, bazal insülininki (NPH) ile benzerdir.

Herhangi bir insülinin etki süresi kişiden kişiye ya da aynı kişilerde farklı zamanlardaki uygulamalarda değişkenlik gösterebilir. Tüm insülin preparatlarında olduğu gibi HUMALOG MIX25'in etki süresi doz, enjeksiyon yeri, kanlanma, vücut sıcaklığı ve fiziksel aktiviteye bağlıdır.

İnsülinin kalem ile uygulanımı:

Hastalar, tedaviye başlamadan önce ve reçete her yenilendiğinde ürün ile ilgili bilgileri içeren Kullanma Talimatı'nı ve kalem ile ilgili bilgileri içeren Kalem Kullanma Kılavuzu'nu okumalıdır. Hastalar, uygulama kaleminin uygun kullanımı, insülin akışı görülene kadar kalemin kullanıma hazır hale getirilmesi ve iğnelerin uygun şekilde imha edilmesi konusunda eğitilmelidir. Hastalara kalemlerini başkalarıyla paylaşmamaları tavsiye edilmelidir.

Kullanım ile ilgili talimatlar

Olası hastalık bulaşmasını önlemek için iğne ucu değişmiş olsa bile her bir kartuş tek bir hasta tarafından kullanılmalıdır.

HUMALOG MIX25, CE işaretli bir kalem ile birlikte önerilen şekilde uygulanmalıdır.

A) Dozun hazırlanması:

Kullanmadan hemen önce HUMALOG MIX25 içeren kartuşu, içerdiği insülin süspansiyonu bulanık ya da süt gibi bir görünüm almıyaya kadar, iki elinizin arasında on kez ileri geri yuvarlayınız ve ardından yine on kez 180° yukarı aşağı çevirerek karıştırınız. Bulanık ya da süt gibi bir görünüm oluşmazsa, yukarıda belirtilen işlemi içerik karıştıncaya kadar tekrar ediniz. Kartuşların içinde, karışmayı kolaylaştırmak için küçük bir cam boncuk bulunur. Dozun tam olarak ölçülmesini engelleyebilecek köpürmelere neden olabileceğinden, kartuş çok şiddetli çalkalanmamalıdır.

Kartuşlar sık sık kontrol edilmeli ve içinde topaklar varsa ya da beyaz parçacıklar kartuşun dibi ya da duvarına yapışarak donuk bir görünüm oluşturuyorsa kullanılmaması gerekir.

Aşağıdaki bilgiler genel bir açıklamadır. İğnenin takılması ve insülin enjeksiyonunun yapılması üreticinin insülin kalemiyle birlikte verdiği Kalem Kullanım Kılavuzu'na göre uygulanmalıdır.

B) Dozun enjeksiyonu:

1. Ellerinizi yıkayınız.
2. Enjeksiyon bölgesini seçiniz.
3. Enjeksiyon yapılacak bölgeyi uygun şekilde temizleyiniz.
4. İğnenin dış kapağını çıkartınız.
5. Geniş bir alanı gererek ya da sıkıştırarak cildi sabitleştirin. İğneyi tarif edildiği şekilde batırınız.
6. Düğmeye basınız.
7. İğneyi enjeksiyon yerinden çıkartınız ve enjeksiyon bölgesine birkaç saniye hafif bir basınç uygulayınız. Enjeksiyon bölgesini ovuşturmayınız.
8. Enjeksiyonun hemen ardından, iğnenin dış kapağını kullanarak iğneyi kalemden çıkartınız ve emniyetli bir biçimde atınız.
9. Enjeksiyon yapılan bölgeler değiştirilerek aynı bölgenin ayda bir seferden fazla kullanılmaması sağlanmalıdır.

C) İnsülinlerin karıştırılması:

HUMALOG MIX25 kartuşlar başka bir insülini kartuş içinde karıştırmak, kartuş içerisindeki insülini seyreltmek veya tekrar doldurulmak üzere tasarlanmamıştır.

HUMALOG MIX25'in diğer insülinlerin karıştırılması hakkında herhangi bir çalışma yapılmamıştır (Bkz. b bölüm 6.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde insülin gereksinimi azalabilir.

Karaciğer yetmezliği durumunda glukoneojenez kapasitesinin ve insülin yıkımının azalmasına bağlı olarak insülin gereksinimi azalabilir. Bununla beraber, kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda, insülin rezistansındaki artış, insülin gereksiniminin artmasına neden olabilir.

Böbrek ve karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda glukoz düzeylerinin izlenmesi ve insülin dozunda ayarlama gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuklara insülin lispronun uygulanması yalnızca regüler insüline göre beklenen bir yarar olması durumunda düşünülmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

HUMALOG MIX25 yaşlılarda kullanım için uygundur.

4.3 Kontrendikasyonlar

İnsülin lispro veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Hipoglisemi sırasında.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Uyarılar**

HUMALOG MIX25 hiç bir koşulda intravenöz yoldan uygulanmamalıdır.

Humalog regüler insan insülininden hızlı etki başlangıcı ve aktivitenin kısa olması açısından farklılık gösterir. Böylece, HUMALOG MIX25 dozu öğünlerden hemen önceki 15 dakika içinde yapılmalıdır.

HUMALOG MIX25 de dahil olmak üzere insülinlerle ilgili görülen en yaygın advers etki hipoglisemidir. Tüm insülinlerle olduğu gibi, hipogliseminin zamanlaması değişik insülin formülasyonlarında farklılıklar gösterir. Diyabetli hastalarda glukoz monitorizasyonu tavsiye edilir.

İnsülinde yapılan herhangi bir değişiklik dikkatle ve medikal gözlem altında yapılmalıdır.

Önlemler**Genel**

Hastalar, insülin ve diğer alternatif tedavilerin potansiyel riskleri hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar ayrıca, insülinin uygun saklama koşulları, enjeksiyon teknikleri, uygulama süresi, öğün planlamasına eklenmesi, düzenli fiziksel aktivite, düzenli kan glukoz seviyesi monitorizasyonu, periyodik hemoglobin A_{1c} testi, hipoglisemi ve hipergliseminin fark edilmesi ve yönetilmesi ve diyabet komplikasyonlarının periyodik değerlendirilmesi konusunda da bilgilendirilmelidir.

Hipokalemi:

Tedavi edilmeyen hipokalemi solunum felci, ventriküler aritmi ve ölüme neden olabilir. HUMALOG MIX25 ve diğer insülinlerin etki farklılığı nedeniyle klinik olarak yan etki görülme riski olan hastalarda (örneğin oruç tutan, otonomik nöropatisi olan veya potasyum düşürücü ilaçlar kullanan ya da serum potasyum düzeylerine hassasiyet gösteren ilaç olan hastalar) dikkat edilmelidir.

Tüm insülin preparatlarında olduğu gibi, HUMALOG MIX25'in etki süresi değişik bireylerde ya da aynı kişide değişik zamanlarda enjeksiyon bölgesi, kan desteği, sıcaklık ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak farklılıklar gösterebilir.

Hasta fiziksel aktivitesini veya her zamanki yemek planını değiştirdiğinde hangi insülin olursa olsun doz ayarlaması yapılması gerekebilir. Hastalık, duygusal rahatsızlık veya stres sırasında da insülin gereksinimleri değişebilir.

Hipoglisemi — Diğer insülin preparatlarında olduğu gibi, HUMALOG MIX25 uygulamasıyla ilişkili hipoglisemik reaksiyonlar olabilir. Serum glukoz konsantrasyonlarındaki hızlı değişim diyabetli hastalarda glukoz değerinden bağımsız olarak hipoglisemi semptomlarını uyabilir.

Hipogliseminin değişik veya daha az belirgin olan erken uyarı semptomlarını oluşturabilen koşullar; uzun süreli diyabet, yoğun insülin tedavisi, diyabetik sinir hastalığı ya da beta blokörler gibi tıbbi ürünlerin kullanımınıdır.

Alerji

Lokal Alerji - Tüm insülin tedavilerinde olduğu gibi, hastalarda enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişkinlik veya kaşıntı olabilir. Bu minör reaksiyonlar birkaç gün ile birkaç haftada düzelir. Bazen, bu reaksiyonlar cilt temizleme malzemeleri içindeki iritanlar veya uygun olmayan enjeksiyon teknikleri gibi insülinde başka faktörlerle de ilişkili olabilir.

Sistemik Alerji - Sık olmayan ancak potansiyel olarak daha ciddi olan insüline genel alerji tüm vücutta döküntüye (kaşıntı dahil), nefes kesilmesine, tansiyon düşmesi, hızlı nabız, hırıltılı solunum veya terlemeye neden olabilir. Anafilaktik reaksiyonun dahil olduğu ciddi sistemik alerji vakaları hayatı tehdit edebilir. Krezolün enjeksiyonluk preparatlarda yardımcı madde olarak kullanılması sonucu lokalize reaksiyonlar ve yaygın kas ağrısı bildirilmiştir.

Antikor oluşumu - Klinik çalışmalarda, insan insülini ve insülin lispro ile çapraz reaksiyon gösteren antikorlar insan insülini karışımları ve insülin lispro karışımları tedavi gruplarında da gözlenmiştir.

Hastanın, başka bir insülin tipi veya markasına geçirilmesi kesinlikle tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir. Doz, marka (üretici), tip (regüler, NPH, lente v.s.) tür (hayvan, insan, insan insülin analogu) ve/veya üretim yöntemindeki (rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insüline karşı hayvan kökenli insülin) farklılıklar, doz ayarlanmasını gerektirebilir.

Hayvan kökenli insülinde insan kökenli insüline geçen birkaç hastada uyarıcı nitelikteki erken hipoglisemi semptomlarının derecesinin önceki insüline göre azaldığı ya da değişikliğe uğradığı bildirilmiştir. Düzeltilmemiş hipoglisemi ya da hiperglisemi reaksiyonları, bilinç kaybı, koma ya da ölüme neden olabilir.

Yetersiz dozların kullanılması ya da tedavinin kesilmesi, özellikle insüline bağımlı diyabetlilerde ölümcül potansiyeli bulunan hiperglisemiye ve diyabetik ketoasidoza yol açabilir.

Böbrek yetmezliğinde insülin gereksinimi azalabilir. Glukoneojenez kapasitesinde ve insülin yıkımında azalmaya bağlı karaciğer yetmezliği olan hastalarda insülin

gereksinimi azalabilir, ancak kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda insülin direncindeki artış insülin gereksinimlerinde artışa yol açabilir.

Hastalık ya da duygusal bozukluklarda insülin gereksiniminde artış olabilir.

Fiziksel aktivitesinde artış olan ya da alıştıkları beslenme tarzını değiştiren hastalarda da doz ayarlaması gerekebilir. Öğünden hemen sonra yapılan egzersiz hipoglisemi riskini artırabilir.

12 yaşın altındaki çocuklara insülin lispronun uygulanması yalnızca regüler insüline göre beklenen bir yarar olması durumunda düşünülmelidir.

HUMALOG MIX25'in pioglitazon ile kombine kullanımı:

Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski taşıyan hastalarda, pioglitazon insülin ile kombine olarak kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Eğer HUMALOG MIX25 ve pioglitazonun kombine kullanımı düşünülüyorsa, bu göz önünde bulundurulmalıdır. Kombine tedavi uygulandığında hastalar kalp yetmezliğinin belirtileri ve semptomları, kilo artışı ve ödem bakımından gözetilmelidir. Kardiyak semptomlarda bozulma olduğu takdirde pioglitazon kesilmelidir.

Bu tıbbi ürün, alerjik reaksiyonlara sebep olabilecek metakrezol maddesini içermektedir.

Sodyum

Bu tıbbi ürün her ml'sinde 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral kontraseptifler, kortikosteroidler veya tiroid replasman tedavisinde kullanılan bileşikler, danazol, diüretik, beta₂ stimülanları (ritodrin, salbutamol, terbutalin) gibi hiperglisemik aktivite gösteren ilaçlar insülin gereksiniminde artışa yol açabilir.

Oral hipoglisemik ajanlar, salisilatlar (örneğin asetilsalisilik asit), sülf grubu antibiyotikler, bazı antidepresanlar (monoamin oksidaz inhibitörleri, selektif serotonin geri alım inhibitörleri), bazı anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (kaptopril, enalapril), anjiyotensin II reseptör blokörleri, beta blokörler, oktreetid ya da alkol gibi hipoglisemik aktivite gösteren bileşikler kullanıldığında insülin dozunun azaltılması gerekebilir.

Beta-adrenerjik blokör ilaçlar bazı hastalarda hipogliseminin semptomlarını maskeleyebilir.

HUMALOG MIX25'in diğer insülinler ile karıştırılması hakkında bilgi mevcut değildir (Bkz. bölüm 4.2 ve 6.2).

HUMALOG MIX25 ile birlikte başka ilaçlar kullanılırken doktora danışılmalıdır (Bkz. bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Oral kontraseptiflerin kullanımı insülin gereksiniminde artışa yol açabilir. (Bkz. Bölüm 4.5)

Diyabetli hastalara, gebe kaldıklarında ya da kalmayı düşündüklerinde durumu doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Teratojenik etkiler – Gebe sıçanlar ve tavşanlar üzerinde sırasıyla 4 ve 0.3 keze kadar parenteral dozlarda (vücut yüzey alanına bağlı olarak ortalama insan dozu ortalama 40 ünite/gün) üreme çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlar, HUMALOG MIX25'in fertilitede azalmaya veya fetüste zarara yol açtığına dair herhangi bir belirti göstermemiştir. Ancak, HUMALOG MIX25'in gebe kadınlarda yapılmış yeterli sayıda kontrollü çalışması mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan üreme çalışmaları her zaman insan üzerindeki etkilerini tahmin edebilmek için yeterli olmadığından, HUMALOG MIX25 gebe kadınlara sadece kesinlikle gereksinim duyulduğunda verilmelidir.

Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler insülin lispronun gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik sırasında insülin tedavisi gören hastada (insüline bağımlı diyabet ya da gestasyonel diyabet) diyabet kontrolü büyük önem taşır. Genellikle, insülin gereksiniminde ilk trimesterde azalma, ikinci ve üçüncü trimesterlerde artış gözlenir. Diyabetli hastalara, gebe kaldıklarında ya da kalmayı düşündüklerinde durumu doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Diyabetli hastaların gebeliği sırasında glukoz düzeylerinin ve genel sağlık durumlarının dikkatle izlenmesi gerekir.

Laktasyon dönemi

İnsülin lispronun insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Emzirilen çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da HUMALOG MIX25 tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına, tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve HUMALOG MIX25 tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Emziren diyabetli annelerin HUMALOG MIX25 dozunda, beslenme tarzında ya da her ikisinde değişiklik yapılması gerekebilir.

Üreme yeteneği (fertilite)

Üreme yeteneği üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastanın konsantre olabilme ve reaksiyon gösterme yetileri, hipoglisemi nedeniyle azalabilir. Bu durum, söz konusu yetilerin özellikle önemli olduğu durumlarda (Örn; araç sürme ya da makine kullanma gibi) risk yaratabilir.

Hastalar araç kullanımı sırasında hipoglisemiye engelleyecek önlemler almaları konusunda uyarılmalıdır. Bu özellikle uyarıcı hipoglisemi belirtileri azalmış ya da bunların farkına varmayan ya da sık sık hipoglisemi atağı geçiren hastalarda önemlidir. Bu gibi durumlarda hasta araç kullanımı konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İnsülin tedavisi gören bir diyabet hastasında en yaygın görülen advers reaksiyon hipoglisemidir. Ciddi hipoglisemi bilinç kaybına ve ileri vakalarda da ölüme neden olabilir. Hipoglisemi hem insülin dozu hem de hastanın diyeti ve egzersizi gibi diğer faktörlerin sonucu olduğundan hipoglisemi için spesifik bir sıklık belirlenmemiştir.

Sıklıklar aşağıdaki şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$), çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın:

Lokal alerji. İnsülin enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişme ve kaşıntı görülebilir. Bu durum genellikle birkaç gün ile birkaç hafta arasında ortadan kaybolur. Bazen alerji, insülinde çok, deriyi temizlemekte kullanılan tahriş edici maddelere ya da uygun olmayan enjeksiyon tekniğine bağlı olabilir.

Seyrek:

Sistemik alerji (insüline karşı genel bir alerji durumudur). Sistemik alerji tüm vücutta döküntülere, solunum güçlüğüne, hırıltılı solunuma, kan basıncında azalmaya, kalp ritminde artışa ya da terlemeye yol açabilir. Ciddi sistemik alerji vakaları hayatı tehdit edici özellikte olabilir.

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları

Yaygın olmayan:

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, lipodistrofi, kaşıntı, döküntü

Özellikle zayıf metabolik kontrolün yoğunlaştırılmış insülin tedavisi ile iyileştirildiği durumlar olmak üzere insülin tedavisi sırasında ödem vakaları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Serum glukoz konsantrasyonları; insülin düzeyleri, kullanılabilir glukoz miktarı ve diğer metabolik süreçler arasındaki karmaşık etkileşimlerin bir sonucu olduğundan, insülinlerin spesifik bir doz aşımı tanımlaması yoktur. Hipoglisemi insülinin alınan besinlere ya da enerji harcamalarına göreceli olarak fazla gelmesinin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir. Ürün dozunda ve öğün planında düzenleme veya egzersiz gerekebilir.

Hipoglisemi ile birlikte dikkat dağınıklığı, konfüzyon, çarpıntı, baş ağrısı, terleme ve kusma olabilir.

Hafif hipoglisemi atakları, glukoz, şeker ya da şekerli ürünlerin oral yolla alınmasına yanıt verebilir.

Orta düzeyde hipoglisemi intramüsküler ya da subkütan glukagon uygulanması ve hasta yeterince iyileştikten sonra oral karbonhidrat verilmesi ile düzeltilir. Glukagona yanıt vermeyen hastalara, intravenöz glukoz çözeltisi uygulanmalıdır.

Hasta komada ise, intramüsküler ya da subkütan glukagon uygulanmalıdır. Ancak glukagon mevcut olmadığında ya da hasta glukagona yanıt vermediğinde intravenöz glukoz çözeltisi uygulanmalıdır. Bilinç kaybı düzeldikten hemen sonra hastaya yemek yedirilmelidir.

Belirgin klinik iyileşme olduktan sonra da hipoglisemi tekrarlayabileceğinden, sürekli karbonhidratlı gıda alımı sağlanmalı ve hasta gözlem altında bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: HUMALOG MIX25 insülin lispro (hızlı etkili insan insülin analogu) ve insülin lispro protamin süspansiyonu (orta etkili insan insülin analogu)
ATC kodu: A10A D04

Etki mekanizması:

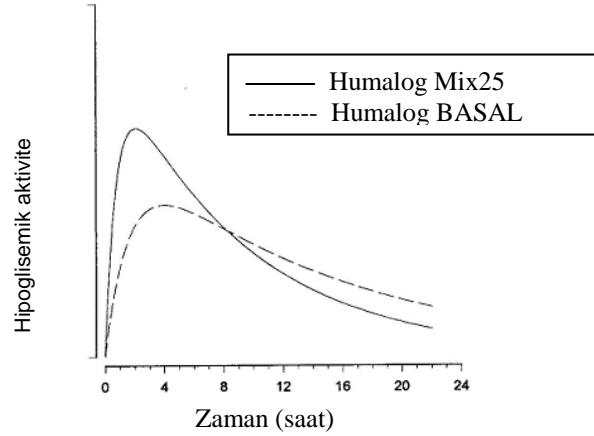
İnsülin lispronun asıl etkisi, glukoz metabolizmasının regülasyonudur.

Buna ilaveten insülin çeşitli dokularda bir takım anabolik ve anti-katabolik etkilere sahiptir. Bu etkiler, kas dokusunda glikojen, yağ asitleri, gliserol ve protein sentezi ile amino asit alımının artışı, glikojenoliz, glikoneojenez, ketojenez, lipoliz, protein katabolizması ve amino asit açığa çıkışının azalması biçiminde gerçekleşir.

İnsülin lispronun hızlı bir etki başlangıcına sahip olması (yaklaşık 15 dakika), regüler insüline göre öğünlere daha yakın bir zamanda uygulanmasına olanak verir; regüler insülin öğünlerden 30-45 dakika önce, insülin lispro ise öğüne başlamadan hemen önce ya da 15 dakika öncesine kadar uygulanabilir. HUMALOG MIX25'in subkütan uygulanımından sonra, insülin lispronun etkisinin çabuk başladığı ve hızla tepe etkisine ulaştığı görülür. İnsülin lispro protamin süspansiyonunun (BASAL) aktivite profili 15 saatten uzun süre sonunda izofan insülin (NPH) ile benzerdir.

Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastalarla yapılan klinik çalışmalar, HUMALOG MIX25 ile postprandiyal hipergliseminin %70 NPH insülin ve %30 regüler insülin karışımına göre daha iyi kontrol edildiğini göstermiştir. Bir klinik çalışmada kan glukoz seviyesinde gece (saat 3:00'de) az bir artma (0.38 mmol/L) görülmüştür.

Aşağıdaki şekilde, HUMALOG MIX25 ve insülin lispro protamin süspansiyonu (BASAL)'in farmakodinamik özellikleri gösterilmiştir.



Yukarıdaki şekil, kişinin kan glukoz konsantrasyonlarını açlık kan şekerinin seviyesine yakın düzeylerde tutmak için gerekli zamana bağlı olarak değişen bağlı glukoz miktarını yansıtmakta olup, bu insülinlerin zaman içinde glukoz metabolizması üzerindeki etkilerinin bir göstergesidir.

İnsülin lispro ile glukodinamik cevap, böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğundan etkilenmez. Bir glukoz klamp çalışması sırasında, insülin lispro ile regüler insan insülini arasındaki glukodinamik farklılıklar böbrek fonksiyonların derecesi farklı olan birçok hasta üzerinde ortaya konmuştur.

İnsülin lispronun molar açıdan insan insülinine eşdeğer olduğu belirlenmiştir ancak insülin lispro daha hızlı ve daha kısa süreli etkiye sahiptir.

İki 8 aylık açık etiketli çaprazlamalı çalışmada, insülin tedavisine yeni başlamış veya bir veya iki insülin enjeksiyonu kullanmakta olan tip 2 diyabetli hastalar 4 ay boyunca HUMALOG MIX25 (metforminle birlikte günde iki kez) ve insülin glargini (metforminle birlikte günde bir kez) randomize bir şekilde kullanmışlardır. Aşağıdaki tabloda ayrıntılı bilgi verilmiştir.

	İnsülin-kullanmamış hastalar n= 78	Geçmişinde insülin kullanmış hastalar n= 97
Sonlanım noktasında ortalama toplam günlük insülin dozu	0.63 U/kg	0.42 U/kg
Hemoglobin A1c-azalması ¹	% 1.30 (başlangıç ortalama=%8.7)	% 1.0 (başlangıç ortalama=%8.5)
Ortalama kombine sabah/akşam 2 saatlik postprandiyal kan şekeri düşüşü ¹	3.46 mM	2.48 mM
Ortalama açlık kan glukozunda azalma ¹	0.55 mM	0.65 mM
Sonlanım noktasında hipoglisemi insidansı	%25	%25
Kilo alımı ²	2.33 kg	0.96 kg

¹Başlangıçtan HUMALOG MIX25 tedavisi sonuna kadar

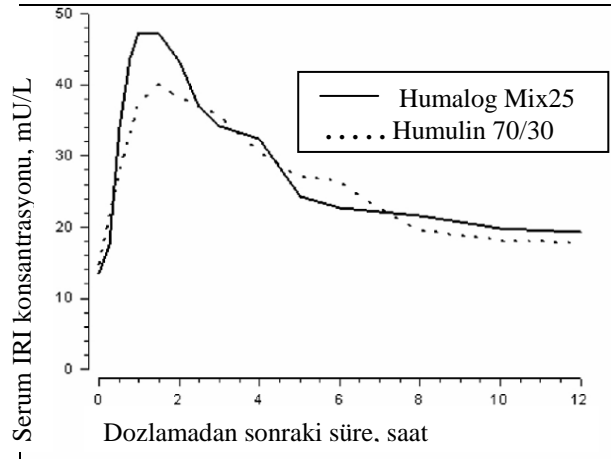
² İlk çaprazlama döneminde HUMALOG MIX25'e randomize olan hastalarda

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Diyabetik olmayanlar ve tip 1 (insüline bağımlı) diyabetli hastalarda yapılan çalışmalarda HUMALOG MIX25'in hızlı etkili bileşeni olan insülin lispronun, regüler insan insülininden daha hızlı emildiği gösterilmiştir. Diyabetik olmayanlara 0.1-0.4 U/kg dozlarda subkütan olarak verilen Humalog ile doruk serum konsantrasyonu dozlama sonrası 30-90. dakikalarda gözlenmiştir. Diyabetik olmayanlar regüler insan insülini ile eşdeğer dozlar aldığında doruk serum konsantrasyonları dozlamadan 50-120. dakikalarda oluşmuştur. Benzer sonuçlar tip 1 diyabetli hastalarda görülmüştür.



Sağlıklı diyabetik olmayan hastalara HUMALOG MIX25 veya Humulin 70/30'un subkütan enjeksiyonundan sonra serum immünoreaktif insülin konsantrasyonları

HUMALOG MIX25'in emilimi iki fazlıdır. Erken faz insülin lisproyu ve hızlı etki başlangıcının farklı özelliklerini temsil eder. Geç faz ise insülin lispro protamin süspansiyonunun uzatılmış etkisini temsil eder. 30 sağlıklı diyabetik olmayan hastaya subkütan yolla 0.3 U/kg HUMALOG MIX25 uygulandığında, dozlamadan 30 ila 240. dakikalarda (medyan 60. dakika) pik serum konsantrasyonları gözlenmiştir. Benzer sonuçlar tip 1 diyabetli hastalarda bulunmuştur. Humalog'un hızlı emilim özellikleri HUMALOG MIX25 ile de korunmuştur.

Yukarıdaki şekil HUMALOG MIX25 ve Humulin 70/30'un serum insülin konsantrasyonlarına karşı süre eğrilerini temsil etmektedir. HUMALOG MIX25'in Humulin 70/30'a göre daha hızlı bir emilime sahip olduğu tip 1 diyabetli hastalarda doğrulanmıştır.

Dağılım:

HUMALOG MIX25'in radyo işaretli dağılım çalışmaları yapılmamıştır. Ancak, Humalog enjeksiyonundan sonra dağılım hacmi regüler insan insülini ile benzer olup 0.26 – 0.36 L/kg arasındadır.

Biyotransformasyon:

HUMALOG MIX25 ile insan metabolizma çalışması gerçekleştirilmemiştir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda HUMALOG MIX25'in hızlı etkili bileşeni olan Humalog metabolizması regüler insan insülini ile benzerdir.

Eliminasyon:

HUMALOG MIX25'in iki emilim fazı vardır. Bunlardan hızlı olanı karışımda olan insülin lisproyu, uzatılmış fazı da insülin lispro protamin süspansiyonunu temsil eder. Diğer orta etkili insülinler gibi HUMALOG MIX25 uygulamasından sonra uzatılmış insülin lispro protamin süspansiyonu emilimi nedeniyle anlamlı terminal faz yarılanma ömrü hesaplanamamaktadır.

İnsülin lispronun farmakokinetiği, subkütan enjeksiyondan sonra hızla absorbe edilen ve enjeksiyondan sonraki 30 ila 70 dakika içinde kanda pik düzeyine erişen bir bileşiği göstermektedir. İnsülin lispro protamin süspansiyonunun farmakokinetik özelliği NPH gibi orta etkili insülinlerle uygunluk gösterir. HUMALOG MIX25'in farmakokinetiği her iki bileşenin tek tek farmakokinetik özelliklerini yansıtmaktadır. Bu kinetik özellikler klinik açıdan değerlendirilecek olursa, glukoz tüketim eğrilerinin incelenmesi daha uygun olacaktır (bkz. bölüm 5.1).

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, regüler insan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin lispro daha hızlı emilir. Böbrek fonksiyonlarının derecesi farklı olan tip 2 diyabetli hastalarda insülin lispro ve regüler insan insülini arasındaki farmakokinetik farklılıkların genel olarak sürdürüldüğü ve böbrek fonksiyonundan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, regüler insan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin lispro daha hızlı emilir ve atılır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

In vitro testlerde insülin reseptör bölgelerine bağlanma ve büyüme hücreleri üzerine etkileri incelendiğinde insülin lispro insan insülinine benzerlik göstermiştir. Ayrıca yapılan çalışmalarda, insülin lispronun bağlanmış olduğu insülin reseptörlerinden

ayrılma özelliğinin insan insülini ile aynı olduğu görülmüştür. Akut, 1 ay ve 12 ay süreli toksisite çalışmaları anlamlı toksisite bulguları göstermemiştir.

Yapılan hayvan çalışmalarında, insülin lispro infertilite, embriyotoksisite ya da teratojenite etkisi göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Protamin sülfat

Metakrezol (1.76 mg/ml)

Fenol (0.80 mg/ml)

Gliserol

Dibazik sodyum fosfat.7H₂O

Çinko oksit

Enjeksiyonluk su

pH'ı 7.0 - 7.8'e ayarlamak için hidroklorik asit ve sodyum hidroksit kullanılabilir.

6.2 Geçimsizlikler

HUMALOG MIX25 ile diğer insülinlerin karıştırılıp kullanımı çalışılmamıştır. Uyumluluk çalışmalarının olmadığı durumda, bu ilaç başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

HUMALOG MIX25 ile diğer insülinlerin karıştırılıp kullanımı çalışılmamıştır. Uyumluluk çalışmalarının olmadığı durumda, bu ilaç başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Kullanımdan önce:

36 ay.

Kullanıma başladıktan sonra:

28 gün

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

Kullanımdan önce:

Buzdolabında 2-8°C arasında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Aşırı sıcak ve direkt güneş ışığı altında bırakmayınız.

Kullanıma başladıktan sonra:

Kartuş kaleme yerleştirildikten sonra süspansiyon 30°C'nin altındaki sıcaklıklarda saklanarak 28 gün boyunca kullanılabilir. Bu süreden sonra kullanılmamalıdır. Buzdolabında saklamayınız. Kaleme yerleştirilmiş kartuşları iğne takılı olarak saklamayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Süspansiyon, butil veya halobutil disk kapak ve piston ve alüminyum emniyet kapsülü ile kapatılmış tip I flint cam kartuşlardadır. Kartuş tıpası ve/veya cam kartuşa dimetikon veya silikon emülsiyonu ile muamele edilmiş olabilir.

5 x 3 mL HUMALOG MIX 25 100 IU/ml süspansiyon içeren kartuş

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, ‘Tıbbi Atıkların Kontrol Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd Şti
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İstanbul

Tel : 0 216 554 00 00

Faks: 0 216 474 71 99

8. RUHSAT NUMARASI

108/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01 Ağustos 2000

Ruhsat yenileme tarihi: 12 Nisan 2006

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ