

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Polhumin Mix-3, 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny zawiera 100 j.m. biosyntetycznej, wysokooczyszczonej insuliny ludzkiej dwufazowej (*Insulinum humanum*) otrzymywanej metodą rekombinacji DNA bakterii *Escherichia coli*.

Jeden wkład do wstrzykiwacza zawiera 3 ml zawiesiny, co odpowiada 300 j.m. insuliny dwufazowej w proporcjach 3 części insuliny rozpuszczalnej i 7 części insuliny izofanowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań

Biała, obojętna, jałowa, wodna zawiesina insuliny ludzkiej we wkładzie o pH 6,9-7,8.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie insuliny jest indywidualne dla każdego pacjenta. Dawkę insuliny określa się na podstawie wieku pacjenta, aktywności ruchowej, stanu zdrowia (np. występowanie niewydolności nerek), jak również stosowania innych leków.

Dokładną dawkę insuliny należy określić na podstawie regularnego monitorowania stężenia glukozy we krwi i w moczu.

Podczas każdej zmiany insuliny: np. z insuliny mieszanej (wieprzowo-wołowej) lub wołowej na insulinę ludzką, zmiany postaci, również zmiany wytwórcy leku może być konieczna zmiana dawkowania, która powinna odbywać się pod kontrolą lekarza.

U pacjentów, u których wysokooczyszczona insulina wieprzowa lub inne wysokooczyszczone insuliny ludzkie zapewniają właściwe stężenie glukozy, nie przewiduje się innych zmian dawkowania niż rutynowe, mające na celu stałą kontrolę stanu pacjenta.

Insulinę Polhumin Mix-3 podaje się podskórnice.

Podanie podskórnice należy wykonać w okolicę brzucha, pośladki, udo lub górną część ramienia.

Należy zmieniać miejsca iniekcji, aby uniknąć zgrubień. Należy wykonywać wstrzyknięcia w różne miejsca w obszarze jednego regionu anatomicznego tak, aby to samo miejsce nie było wykorzystywane częściej niż około raz w miesiącu.

Dzieci

W leczeniu cukrzycy u dzieci należy dążyć do uzyskania prawidłowych wartości stężenia cukru we krwi (normoglikemii). Najbardziej właściwą metodą leczenia cukrzycy w tej grupie wiekowej jest insulinoterapia czynnościowa, umożliwiająca uzyskanie odpowiedniego stężenia insuliny, podstawowego i posiłkowego.

Pacjenci z niewydolnością wątroby i nerek.

U pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek okres półtrwania insuliny w surowicy ulega wydłużeniu i wzrasta jej stężenie we krwi. Przy klirensie kreatyniny poniżej 60 ml/min eliminacja insuliny przez nerki ulega znacznemu zmniejszeniu, co może mieć znaczenie kliniczne.

U pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek dawkę insuliny należy odpowiednio zmniejszyć.

Pacjenci w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku (powyżej 70 lat), ze względu na większe ryzyko znacznego obniżenia stężenia glukozy w surowicy krwi, nie należy dążyć do uzyskania normoglikemii w trakcie insulinoterapii. Dla tych chorych zaleca się algorytm dwóch wstrzyknięć insuliny na dobę. Utrzymanie glikemii poniżej progu nerkowego jest często wystarczające.

Pacjenci z otyłością.

U pacjentów z otyłością może być konieczne zwiększenie dawek insuliny.

Sposób podawania

Przygotowanie insuliny we wkładach

Przed umieszczeniem wkładu zawierającego insulinę we wstrzykiwaczu do podawania insuliny, wkład należy kilkakrotnie obrócić do góry i na dół, tak by szklana kulka swobodnie mogła się przemieszczać od jednego do drugiego końca wkładu. Czynność tę należy wykonać kilkakrotnie (około 10 razy), aż do uzyskania jednorodnej mętnej lub mlecznej zawiesiny. Jeśli wkład znajduje się już we wstrzykiwaczu, należy nim obrócić kilkakrotnie tak jak opisano powyżej.

Powyższe czynności należy wykonać przed każdym wstrzyknięciem insuliny.

Wykonanie wstrzyknięcia

- ująć skórę między dwa palce, a następnie wbić igłę w fałd skóry pod kątem około 45° i wstrzyknąć insulinę pod skórę;
- wyciągnąć igłę i lekko ucisnąć miejsce wstrzyknięcia na kilka sekund, aby zapobiec wyciekaniu insuliny.

Miejsce wstrzyknięć należy zmieniać zgodnie z zaleceniem lekarza.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, chyba że jest to częścią programu odczulania.

Hipoglikemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W trakcie leczenia konieczna jest systematyczna kontrola stężenia glukozy we krwi i/lub w moczu. Pacjenci z cukrzycą powinni mieć kilkakrotnie w roku oznaczane stężenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) – jako wskaźnika skuteczności leczenia.

U pacjentów z niewydolnością wątroby i nerek należy odpowiednio zmniejszyć dawkę insuliny.

Współistniejąca niedoczynność przysadki i nadnerczy zwiększa ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, ponieważ w takim przypadku pory posiłków i pory wstrzyknięć insuliny mogą ulec zmianie.

Należy pamiętać, że u pacjentów leczonych insuliną, w wielu stanach chorobowych i sytuacjach stresowych, może dojść do znacznych wahań stężenia glukozy w surowicy krwi, które mogą prowadzić do wystąpienia następujących powikłań insulinoterapii: hipoglikemii (małe stężenie glukozy w surowicy krwi) lub hiperglikemii (zwiększone stężenie glukozy w surowicy krwi).

Hipoglikemia. Może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania, w przypadku opóźnienia lub pominięcia posiłku, przy zmniejszonej zawartości węglowodanów w posiłku, zwiększonej aktywności fizycznej bądź zwiększonej szybkością wchłaniania insuliny (np. w wyniku podwyższonej temperatury skóry w czasie opalania lub kąpieli w gorącej wodzie). Ponadto przyczyną hipoglikemii może być zmiana insuliny odzwierzęcej (zwłaszcza wołowej) na ludzką, ze względu na szybsze wchłanianie tej ostatniej.

Do objawów hipoglikemii o lekkim i umiarkowanym nasileniu należy: nadmierne pocenie się, osłabienie, głód, przyspieszona czynność serca, uczucie zimna, uczucie niepokoju, drżenie rąk, zaburzenia ostrości widzenia, bóle głowy.

W ciężkiej hipoglikemii występują: zaburzenia orientacji, majaczenie, pobudzenie psychoruchowe (agresja), a następnie utrata przytomności, często z drgawkami i śpiączka hipoglikemiczna. Ciężka hipoglikemia może doprowadzić do śmierci (postępowanie w hipoglikemii - patrz punkt 4.9 „Przedawkowanie”).

Hiperglikemia. Pojawiające się w trakcie leczenia insuliną nieprawidłowe, podwyższone stężenie glukozy we krwi najczęściej jest wynikiem: nieprzestrzegania diety cukrzycowej, niewłaściwej insulinoterapii (mała dawka insuliny), zwiększonego zapotrzebowania organizmu na insulinę (choroby zakaźne, operacje, urazy), zmiany trybu życia (zmniejszenie aktywności fizycznej), jak również przyjmowania innych leków, np. doustne środki antykoncepcyjne, glikokortykosteroidy czy tiazydowe leki moczopędne.

Do objawów hiperglikemii należą: nadmierne pragnienie, utrata apetytu, oddawanie dużych ilości moczu, uczucie zmęczenia, senność, suchość skóry i śluzówek.

Długotrwała hiperglikemia może spowodować wystąpienie kwasicy ketonowej (zapach acetonu z ust, przyspieszenie i pogłębienie oddechu, obecność ciał ketonowych w moczu) lub śpiączki hiperglikemicznej.

Stwierdzenie wyżej wymienionych objawów wymaga natychmiastowej interwencji lekarskiej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niektóre produkty lecznicze mogą zmieniać metabolizm glukozy. Lekarz powinien rozważyć możliwość wystąpienia interakcji i zapytać pacjenta o inne stosowane przez niego leki.

Leki β -adrenolityczne (np. propranolol), inhibitory monoaminooksydazy (MAO), salicylany, analogi somatostatyny (np. oktreatyd), alkohol etylowy mogą nasilać hipoglikemizujące działanie insuliny. Estrogeny (w tym doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza), hormony tarczycy, związki litu, danazol, środki sympatykomimetyczne (np. epinefryna, terbutalina), kwas nikotynowy, glikokortykosteroidy, fenytoina mogą osłabiać działanie insuliny.

Doustne leki przeciwcukrzycowe zmniejszają zapotrzebowanie na insulinę.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia i śmierci płodu. U kobiet chorych na cukrzycę, w okresie rozrodczym, należy bezwzględnie dążyć do uzyskania prawidłowych wartości stężenia cukru we krwi w trakcie leczenia insuliną.

Insulina nie przenika przez łożysko do krwi płodu.

Zapotrzebowanie na insulinę zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży, zwiększa się natomiast w dwóch następnych trymestrach. W końcowym etapie ciąży zapotrzebowanie na insulinę jest około dwukrotnie większe w porównaniu z okresem przed ciążą.

Zapotrzebowanie na insulinę zmniejsza się w momencie wystąpienia czynności porodowej i po porodzie (dawka insuliny zbliża się do dawki stosowanej u nieciążarnych kobiet chorych na cukrzycę).

Karmienie piersią

Insulina nie przenika do mleka matki. Pacjentki leczone insuliną mogą karmić piersią. Często jest konieczna zmiana dawki insuliny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń w ruchu może być upośledzona w początkowym okresie leczenia insuliną, w czasie zmiany preparatu, w przypadku stresu psychicznego lub fizycznego albo jeśli pacjent nie rozpoznaje objawów hipoglikemii. Podczas prowadzenia pojazdów powinno unikać się sytuacji mogących prowadzić do wystąpienia hipoglikemii. Zalecana jest kontrola stężenia glukozy we krwi w czasie dłuższej podróży.

4.8 Działania niepożądane

Tak jak w przypadku innych insulin hipoglikemia jest najczęściej występującym powikłaniem stosowania produktów insulinowych (przyczyny i objawy hipoglikemii – patrz punkt 4.4).

Do innych możliwych działań niepożądanych po podaniu Polhumin Mix-3 zaliczane są:

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko (<1/10 000) - reakcje anafilaktyczne

Uogólniona reakcja uczuleniowa może objawiać się: uogólnioną wysypką skórą, swędzeniem, potami, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, obrzękiem naczynioruchowym, trudnościami w oddychaniu, kołataniem serca, spadkiem ciśnienia krwi i omdleniem/utrąą przytomności. Uogólnione reakcje uczuleniowe są zagrożeniem życia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często (1/1 000 do <1/100) – lipodystrofia, hipertrofia w miejscu wstrzyknięcia (niekiedy w miejscach odległych od miejsca podania insuliny). Aby zapobiec zanikom lub przerostom tkanki podskórnej, zalecana jest częsta zmiana miejsca wkłucia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często (1/100 do <1/10) - miejscowa reakcja alergiczna

Objawy w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, obrzęk, świąd, ból i krwiak w miejscu wstrzyknięcia) mogą się pojawiać w czasie leczenia insuliną. Większość tych objawów jest zwykle przemijająca i ustępuje w czasie trwania leczenia.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

W wyniku przedawkowania insuliny może wystąpić hipoglikemia (przyczyny i objawy hipoglikemii – patrz rozdz. 4.4. „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

Postępowanie przy przedawkowaniu insuliny zależy od nasilenia hipoglikemii:

- w stanach lekkiej i umiarkowanej hipoglikemii należy natychmiast spożyć rozpuszczone w wodzie 2-5 kostek lub łyżeczek cukru albo szklankę napoju zawierającego cukier (przynajmniej 15 g węglowodanów)
- w ciężkiej hipoglikemii, kiedy pacjent traci przytomność, należy podać 1 mg glukagonu podskórnie lub domięśniowo, lub dożylnie glukozę. Glukozę należy również podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu

przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

Pacjentowi nieprzytomnemu nie można podawać pożywienia i picia, ze względu na możliwość zachłyśnięcia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Insuliny i analogi insuliny o pośrednim czasie działania w skojarzeniu z krótko działającymi
kod ATC: A10AD01

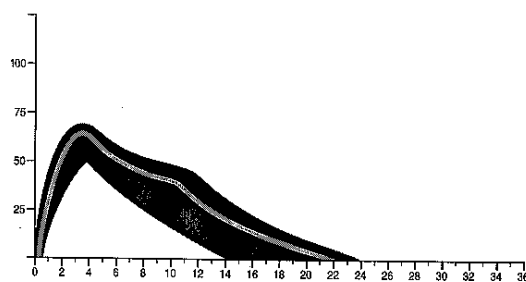
Insulina wpływa na zmniejszenie stężenia glukozy w surowicy krwi poprzez związanie ze specyficznymi receptorami zlokalizowanymi na powierzchni komórek, w insulinowrażliwych tkankach, głównie w wątrobie, mięśniach i tkance tłuszczowej. Powoduje to zahamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie (glukogenolizy i glukoneogenezy) oraz nasilenie transportu glukozy do komórek mięśniowych i tłuszczowych i zwiększenie wewnątrzkomórkowego zużycia glukozy. Insulina hamuje lipolizę tłuszczów i pobudza syntezę kwasów tłuszczowych, obniżając tym samym tworzenie ciał ketonowych. Hormon pobudza również syntezę białek i hamuje ich rozpad w mięśniach i innych tkankach organizmu.

Polhumin Mix-3 jest obojętną, jałową mieszaniną dwufazowej, biosyntetycznej insuliny ludzkiej rozpuszczalnej i izofanowej. Insulina ludzka zawarta w preparacie wytwarzana jest z zastosowaniem metody rekombinacji DNA. Jest ona identyczna z insuliną ludzką wytwarzaną przez trzustkę i ma czystość insuliny wysokooczyszczonej.

Czas hipoglikemizującego działania insuliny Polhumin Mix-3 liczony od chwili podskórnego jej wstrzyknięcia (w przybliżeniu):

początek działania	- 30 minut
maksimum działania	- 2-8 godzin
całkowity czas działania	- do 24 godzin

Aktywność insuliny



Czas (godziny)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

W tkance podskórnej, po wstrzyknięciu preparatu insuliny, dochodzi do uwolnienia monomerów i dimerów insuliny. Przez ścianę naczyń włosowatych wchłaniają się głównie monomery.

Dystrybucja

Całkowity czas działania insuliny zależy od szybkości jej wchłaniania z miejsca wstrzyknięcia. Na wchłanianie insuliny z tkanki podskórnej ma wpływ wiele czynników, między innymi: cechy preparatu, miejsce wstrzyknięcia (udo, ramię), grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, różnice osobnicze pacjentów i różne czynniki fizjologiczne, np. temperatura ciała, wysiłek fizyczny.

Metabolizm

Insulina jest głównie metabolizowana w wątrobie i nerkach.

Eliminacja

Okres połowicznej eliminacji ($t_{1/2}$) insuliny z surowicy krwi, po podskórnym wstrzyknięciu, wynosi kilka minut. W niewydolności nerek ulega on wydłużeniu.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne

Należy pamiętać o tym, że farmakokinetyka insuliny nie odzwierciedla jej działania metabolicznego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na to, że wszystkie produkty Polhumin zawierają tę samą substancję czynną, dane toksykologiczne pochodzące z badań na Polhumin R można odnieść do pozostałych produktów, w tym Polhumin Mix-3. Badania toksyczności ostrej po podaniu Polhumin R drogą podskórną zostały przeprowadzone na szczurach i myszach, a badania toksyczności przewlekłej po podaniu podskórnym insuliny – na szczurach. W badaniach klinicznych, biochemicznych, hematologicznych i patomorfologicznych nie stwierdzono działań toksycznych preparatu. Zaobserwowane przypadki śmiertelne i objawy po podaniu insuliny (np. osowiałość, zmniejszona ruchliwość lub brak ruchu, drżenie, drgawki, chwiejny chód) były prawdopodobnie rezultatem działania hipoglikemicznego, a nie toksycznego tego hormonu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

protaminy siarczan	- ok. 0,25 mg
disodu fosforan dwunastowodny (w przeliczeniu na bezwodny)	- 2,0 mg
fenol	- 0,7 mg
metakrezol	- 1,5 mg
glicerol	- 16,0 mg
cynku chlorek (4% roztwór Zn^{2+})	- q.s.
kwas solny (roztwór 0,1 mol/l)	- q.s.
sodu wodorotlenek (roztwór 0,1 mol/l)	- q.s.
woda do wstrzykiwań	- do 1 ml

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Do wkładu z insuliną nie można wprowadzać innych preparatów.
Insuliny nie należy podawać z innymi lekami w jednej strzykawce.
Preparatów insuliny w zawieszynie nie należy rozcieńczać w płynach infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wkład po pierwszym zastosowaniu

Wkład po pierwszym otwarciu przechowywać w temperaturze poniżej 25°C maksymalnie przez 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym zastosowaniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkłady stanowią cylindry szklane ze szkła neutralnego bezbarwnego, wewnątrz silikonowane dwustronnie zamknięte tłoczkiem gumowym i kapslem aluminiowym z dyskiem gumowym. Każdy wkład zawiera 2 kulki szklane.

5 wkładów po 3 ml w blistrze PVC/Al w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed umieszczeniem wkładu zawierającego insulinę we wstrzykiwaczu do podawania insuliny, wkład należy kilkakrotnie obrócić do góry i na dół, tak by szklana kulka swobodnie mogła się przemieszczać od jednego do drugiego końca wkładu. Czynność tę należy wykonać kilkakrotnie (około 10 razy), aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Jeśli wkład znajduje się już we wstrzykiwaczu, należy nim obrócić kilkakrotnie tak jak opisano powyżej.

Powyższe czynności należy wykonać przed każdym wstrzyknięciem insuliny.

W przypadku zmiany wyglądu zawartości opakowania, insuliny nie należy stosować.

Nie należy powtórnie stosować zużytych igieł. Iglę należy usunąć w bezpieczny sposób. Nie należy dzielić się igłami i wstrzykiwaczami z innymi osobami. Wkład można stosować aż do wykorzystania jego zawartości, a następnie należy go usunąć w bezpieczny sposób. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfa” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 10230

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15/03/2004

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO