

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Humulin R 100 i.j./ml, otopina za injekciju u ulošku

Humulin N 100 i.j./ml, suspenzija za injekciju u ulošku

Humulin M3 100 i.j./ml, suspenzija za injekciju u ulošku

humani inzulin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml sadrži 100 i.j. humanog inzulina (dobivenog rekombinantnom DNK tehnologijom na E.Coli)

HUMULIN R: Jedan uložak sadrži 3 ml što odgovara 300 i.j. topivog inzulina.

HUMULIN N: Jedan uložak sadrži 3 ml što odgovara 300 i.j. izofan inzulina.

HUMULIN M3: Jedan uložak sadrži 3 ml što odgovara 300 i.j. dvofaznog izofan inzulina - 30% topivog inzulina i 70% izofan inzulina.

Za potpuni popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

HUMULIN R: Otopina za injekciju u ulošku.

Humulin R je sterilna, bistra, bezbojna, vodena otopina humanog inzulina.

HUMULIN N: Suspenzija za injekciju u ulošku.

Humulin N je sterilna suspenzija s bijelim kristalnim talogom izofan humanog inzulina, u izotoničnom fosfatnom puferu.

HUMULIN M3: Suspenzija za injekciju u ulošku.

Humulin M3 je sterilna suspenzija humanog inzulina, u omjeru 30% topivog inzulina i 70% izofan inzulina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Za liječenje bolesnika sa šećernom bolesti kojima je inzulin potreban za održavanje homeostaze glukoze.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Dozu treba odrediti liječnik sukladno potrebama bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema dostupnih podataka

Način primjene

Humulin R u ulošcima prikladan je samo za supkutanu injekciju putem višekratne brizgalice. Ukoliko je potrebna primjena putem štrcaljke ili intravenska injekcija, potrebno je koristiti inzulin iz bočice.

Humulin N i Humulin M3 u ulošcima prikladni su samo za supkutanu injekciju putem višekratnih brizgalica. Ovi inzulinski pripravci ne smiju se davati u venu.

Potkožna primjena treba biti u gornji dio nadlaktice, bedro, glutealno područje ili abdomen. Mjesta injiciranja treba kružno mijenjati tako da se isto mjesto ne koristi više od otprilike jednom mjesečno kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kožne amiloidoze (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8)..

Prilikom injiciranja bilo kojeg Humulin inzulinskog pripravka potrebno je obratiti posebnu pažnju kako bi se osiguralo da se ne uđe u krvnu žilu. Mjesto injiciranja ne smije se masirati nakon injekcije inzulina. Bolesnici se moraju naučiti pravilnoj tehnici injiciranja.

Humulin M3 je gotovi pripravak s unaprijed određenom mješavinom topivog inzulina i inzulina izofan, kako bi se izbjegla potreba da sami bolesnici miješaju inzulinske pripravke. Režim liječenja treba biti primjeren metaboličkim potrebama svakog pojedinog bolesnika.

Svako pakovanje sadrži uputu o lijeku u kojoj je objašnjeno kako injicirati inzulin.

4.3 Kontraindikacije

Hipoglikemija.

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1, osim ako se ne koristi u svrhu desenzibilizacije.

Pripravci Humulina se ni u kojem slučaju ne smiju davati u venu, osim Humulina R.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primijenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

Prelaz bolesnika na drugu vrstu inzulina ili na inzulin drugog proizvođača treba se provesti pod strogim liječničkim nadzorom. Zbog promjene u jačini, zaštićenom nazivu (proizvođaču), vrsti (topivi, izofan, predmiješani), porijeklu (životinjski, humani, analog humanog inzulina) i/ili načina proizvodnje (rekombinantna DNK tehnologija u usporedbi s inzulinom životinjskog porijekla) može doći do potrebe za promjenom doziranja.

Kod nekih je bolesnika nakon prelaska s inzulina životinjskog porijekla na humani inzulin potrebno prilagoditi dozu humanog inzulina. Ako je promjena potrebna, ona se može provesti pri uzimanju prve doze ili unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci.

U nekih su bolesnika koji su imali hipoglikemijske reakcije nakon prelaska na humani inzulin rani upozoravajući simptomi bili slabije izraženi ili drugačiji od onih za vrijeme uzimanja prethodnog inzulina životinjskog porijekla. Bolesnici u kojih se razina glukoze u krvi značajno poboljšala npr. intenziviranjem inzulinske terapije, mogu izgubiti neke ili sve upozoravajuće simptome hipoglikemije te na to moraju biti upozoreni. Druga stanja koja mogu promijeniti ili smanjiti rane upozoravajuće simptome hipoglikemije uključuju dugotrajni dijabetes, dijabetičku neuropatiju ili primjenu lijekova poput beta blokatora. Nekorigirane hipoglikemijske i hiperglikemijske reakcije mogu uzrokovati gubitak svijesti, komu ili smrt.

Primjena neodgovarajućih doza ili prekid terapije, osobito kod dijabetičara ovisnih o inzulinu, može dovesti do hiperglikemije i dijabetičke ketoacidoze, stanja koja su potencijalno smrtonosna.

Liječenje humanim inzulinom može dovesti do stvaranja protutijela, ali je titar protutijela niži od onog na pročišćeni inzulin životinjskog porijekla.

Potrebe za inzulinom mogu se značajno promijeniti kod bolesti nadbubrežne žlijezde, hipofize ili štitne žlijezde te kod oštećenja bubrežne ili jetrene funkcije.

Potrebe za inzulinom mogu se povećati tijekom bolesti ili emocionalnih poremećaja.

Prilagodba doze inzulina također može biti potrebna ukoliko bolesnici mijenjaju stupanj fizičke aktivnosti ili mijenjaju uobičajeni način prehrane.

Bolesnike se mora savjetovati da neprekidno mijenjaju mjesto injiciranja kako bi se smanjio rizik od nastanka lipodistrofije i kožne amiloidoze. Na područjima na kojima su se javile te reakcije moguć je potencijalni rizik od odgode apsorpcije inzulina i pogoršanja regulacije glikemije nakon primjene injekcija inzulina. Zabilježeno je da iznenadna promjena mjesta injekcije i primjena na nezahvaćenom području dovode do hipoglikemije. Nakon promjene mjesta injiciranja preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi, a može se razmotriti prilagodba doze antidijabetika.

Kombinacija humanog inzulina s pioglitazonom

Zabilježeni su slučajevi zatajenja srca kada je pioglitazon bio korišten u kombinaciji s inzulinom, osobito kod pacijenata s faktorima rizika za razvoj zatajenja srca. Ovo treba imati na umu ukoliko se razmatra tretman u kombinaciji pioglitazona i humanog inzulina. Ukoliko se primjenjuje ta kombinacija, pacijente treba nadzirati zbog moguće pojave znakova i simptoma zatajenja srca, povećanja težine i edema. Liječenje pioglitazonom mora se prekinuti ukoliko dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma.

Upute za upotrebu i rukovanje

Kako bi se spriječio mogući prenos bolesti, jedan uložak smije koristiti samo jedan bolesnik, čak i ako se promijeni igla na inzulinskom injektoru.

Brizgalice koje se smiju koristiti uz Humulin uloške

Ulošci se trebaju koristiti samo s višekratnim brizgalicama tvrtke Eli Lilly, te ih se ne smije koristiti s bilo kojim drugim brizgalicama jer točnost doziranja nije ispitana s drugim brizgalicama.

Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Poznato je da brojni lijekovi stupaju u interakciju s metabolizmom glukoze te bi se iz tog razloga kada se primjenjuju drugi lijekovi uz humane inzuline trebao konsultirati liječnik (vidjeti dio 4.4). Liječnik zbog ovog razloga mora uzeti u obzir moguće interakcije i mora uvijek pitati bolesnike o svim drugim lijekovima koje uzimaju.

Tvari s hiperglikemijskom aktivnošću kao što su glukokortikoidi, hormoni štitnjače, hormon rasta, danazol, β_2 simpatomimetici (poput ritodrina, salbutamola, terbutalina), i tiazidi mogu povećati potrebe za inzulinom.

Potrebe za inzulinom mogu biti smanjene u prisutnosti tvari s hipoglikemijskom aktivnošću kao što su oralni antidijabetici (OHA), salicilati (npr. acetilsalicilna kiselina), neki antidepresivi (inhibitori monoaminooksidaze), neki inhibitori enzima konverzije angiotenzina (kaptopril, enalapril), blokator angiotenzin II receptora, neselektivni beta blokatori i alkohol.

Analozi somatostatina (oktreetid, lanreotid) mogu smanjiti ili povećati potrebe za dozom inzulina.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Vrlo je važno održati dobru kontrolu inzulinom liječene bolesnice tokom cijele trudnoće (bilo da se radi o inzulin-ovisnoj ili gestacijskoj šećernoj bolesti). Potrebe za inzulinom obično se smanjuju tokom prvog tromjesječja, a rastu tokom drugog i trećeg tromjesječja. Bolesnice sa šećernom bolesti se moraju upozoriti da obavijeste svoje liječnike ako su trudne ili ako planiraju trudnoću.

Pažljivo praćenje vrijednosti glukoze, kao i općeg zdravlja, iznimno je važno kod trudnica koje boluju od šećerne bolesti.

Kod dojilja koje boluju od šećerne bolesti može biti potrebna prilagodba doze inzulina i/ili prehrane.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja može biti narušena kao posljedica hipoglikemije. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su te sposobnosti od posebne važnosti (npr. vožnja automobila ili upravljanje strojevima).

Bolesnici se moraju upozoriti da poduzimaju mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tokom upravljanja vozilom, što je osobito važno u bolesnika sa smanjenom svijješću ili nedostatkom svijesti o upozoravajućim znakovima hipoglikemije, te u bolesnika koji imaju česte epizode hipoglikemije. U takvim se okolnostima mora razmotriti preporučljivost upravljanja vozilima.

4.8 Nuspojave

Hipoglikemija je najčešća nuspojava inzulinske terapije kod bolesnika sa šećernom bolesti. Teška hipoglikemija može dovesti do gubitka svijesti, a u iznimnim slučajevima do smrti. Nije prikazana određena učestalost hipoglikemije, obzirom da je hipoglikemija rezultat primjenjene doze inzulina kao i drugih faktora, npr. stepena dijete i vježbanja bolesnika.

Lokalna alergijska reakcija u bolesnika je česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$). Crvenilo, oticanje i svrbež mogu se pojaviti na mjestu injiciranja inzulina. Ovo stanje obično nestaje tokom nekoliko dana do nekoliko tjedana. U nekim slučajevima, lokalne reakcije ne moraju biti povezane s inzulinom nego s drugim faktorima, kao što su iritansi u dezinficijensima za kožu ili loša tehnika injiciranja.

Sistemska alergija, koja je vrlo rijetka ($< 1/10\ 000$) ali i potencijalno ozbiljnija, je generalizirana alergija na inzulin. Može uzrokovati osip po cijelom tijelu, nedostatak zraka, piskanje pri disanju, sniženje krvnog tlaka, ubrzano bilo ili znojenje. Slučajevi teške generalizirane alergije mogu biti opasni po život. U rijetkim slučajevima teške alergije na Humulin, liječenje mora započeti odmah. Može biti potrebna promjena inzulina ili desenzibilizacija.

Lipodistrofija na mjestu injiciranja je manje česta ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: učestalost „nepoznato“: kožna amiloidoza

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Na mjestu injekcije može doći do lipodistrofije i kožne amiloidoze koja može odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Neprestano mijenjanje mjesta injiciranja unutar preporučenih injekcijskih područja može pomoći u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija (vidjeti dio 4.4).

Zabilježeni su slučajevi edema sa inzulinskom terapijom, osobito ukoliko je prethodno slaba metabolička kontrola poboljšana intenziviranom inzulinskom terapijom.

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjenu reakciju lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i

Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Inzulin nema specifičnu definiciju predoziranja jer su serumske koncentracije glukoze rezultat složenih interakcija između razina inzulina, raspoloživosti glukoze i drugih metaboličkih procesa. Hipoglikemija može nastati kao posljedica prevelike doze inzulina u odnosu na unos hrane i potrošnju energije.

Hipoglikemija može biti povezana s bezvoljnosti, konfuzijom, palpitacijama, glavoboljom, znojenjem i povraćanjem.

Blage epizode hipoglikemije mogu se popraviti peroralnom primjenom glukoze ili proizvoda koji sadrže šećer.

Korekcija umjereno teške hipoglikemije može se postići primjenom glukagona u mišić ili potkožno, nakon koje se daju peroralno ugljikohidrati kad se bolesnik dovoljno oporavi. Kod bolesnika koji ne reagiraju na primjenu glukagona, mora se dati otopina glukoze u venu.

Ako je bolesnik komatozan, glukagon se treba dati u mišić ili potkožno. Međutim, otopina glukoze se mora dati u venu ako glukagon nije dostupan ili ako bolesnik ne reagira na primjenu glukagona. Bolesniku treba dati obrok čim dođe k svijesti.

Kontinuirani unos ugljikohidrata i praćenje mogu biti potrebni zbog toga što se hipoglikemija može pojaviti nakon vidljivog kliničkog oporavka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina:

Humulin R: Inzulini i analozi za injekciju, brzog djelovanja

ATK oznaka: A10A B01

Humulin R je pripravak inzulina brzog djelovanja.

Humulin N: Inzulini i analozi za injekciju, srednjedugog djelovanja

ATK oznaka: A10A C01

Humulin N je pripravak inzulina srednje dugog djelovanja.

Humulin M3: Inzulini i analozi za injekciju, srednjedugog djelovanja s brzim nastankom učinka.

ATK oznaka: A10A D01

Humulin M3 je predmiješana suspenzija brzodjelujućeg i dugodjelujućeg inzulina.

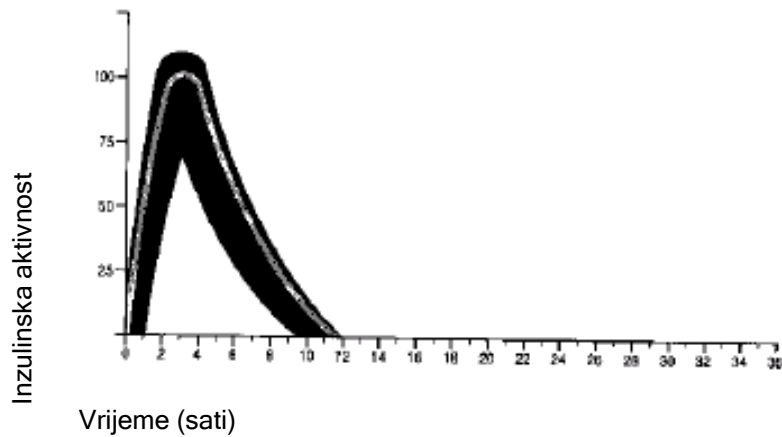
Humulin R, Humulin N i Humulin M3 su biološki lijekovi.

Osnovna aktivnost inzulina je regulacija metabolizma glukoze.

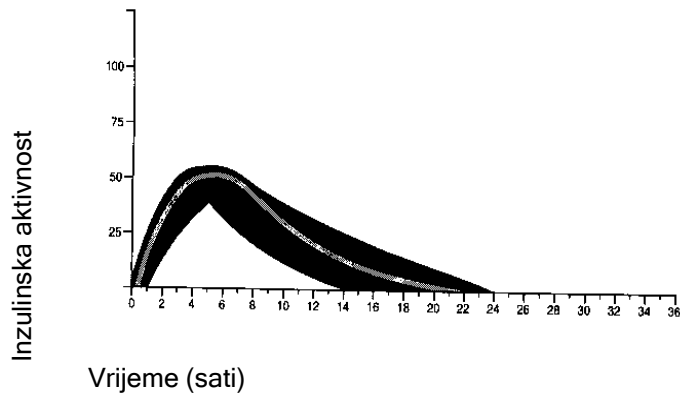
Osim toga inzulin ima nekoliko anaboličkih i anti-kataboličkih učinaka na različita tkiva. Unutar mišićnog tkiva, to uključuje povećanje glikogena, masnih kiselina, glicerola i sinteze proteina te povećanje unosa aminokiselina, dok se glikogenoliza, glukoneogeneza, ketogeneza, lipoliza, katabolizam proteina i izlazak aminokiselina smanjuju.

Uobičajeni profil aktivnosti (krivulja korištenja glukoze) nakon potkožne injekcije prikazan je debelom crtom na niže navedenim slikama. Varijacije koje bolesnik može iskusiti u vremenu nastupanja i/ili intenzitetu inzulinske aktivnosti prikazane su zatamnjenom površinom. Individualna varijabilnost ovisit će o faktorima kao što su veličina doze, temperatura na mjestu injiciranja te tjelesna aktivnost bolesnika.

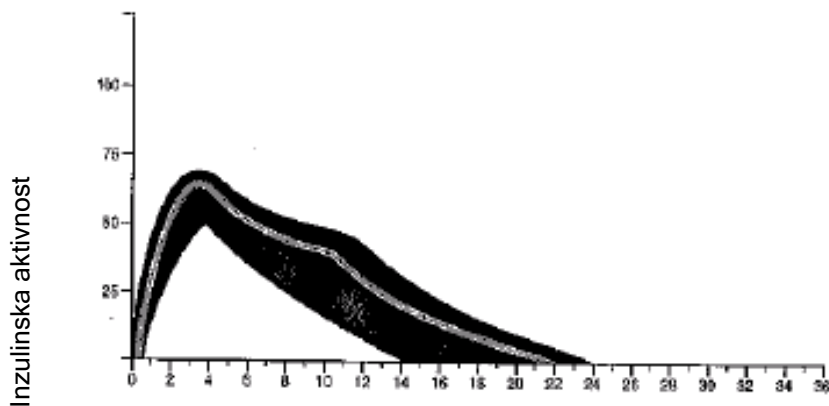
Humulin R



Humulin N



Humulin M3



Vrijeme (sati)

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika inzulina ne odražava metaboličku aktivnost tog hormona.

Stoga je prikladnije, prilikom razmatranja aktivnosti inzulina, proučiti krivulje korištenja glukoze (kao što je gore spomenuto).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Humulin je ljudski inzulin koji je proizveden rekombinantnom tehnologijom. Nisu zabilježeni ozbiljni događaji u ispitivanjima subkronične toksičnosti. Ljudski inzulin nije bio mutagen u nizu ispitivanja genotoksičnosti provedenih *in vitro* i *in vivo*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

HUMULIN R:

metakrezol
glicerol
voda za injekcije

Floridna kiselina i/ili natrijev hidroksid mogu se koristiti za podešavanje pH.

HUMULIN N i HUMULIN M3:

metakrezol
glicerol
fenol
protamin sulfat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
cinkov oksid
voda za injekcije

Floridna kiselina i/ili natrijev hidroksid mogu se koristiti za podešavanje pH.

6.2 Inkompatibilnosti

Pripravci Humulina ne smiju se miješati s inzulinima drugih proizvođača ili s pripravcima inzulina životinjskog porijekla.

6.3 Rok valjanosti

Nekorišteni ulošci:

HUMULIN R: 3 godine

HUMULIN N i M3: 3 godine

Nakon umetanja uložaka:

Humulin N, M3 i R: 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Nekorišteni ulošci

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C). Ne zamrzavati. Ne izlagati visokoj temperaturi ili direktnoj sunčevoj svjetlosti.

Nakon umetanja uložaka u inzulinski injektor

Čuvati na temperaturi ispod 30°C. Ne čuvati u hladnjaku. Injektor s umetnutim uloškom ne smije se čuvati s pričvršćenom iglom.

6.5 Vrsta i sadržaj pakovanja

Humulin R: 3 ml otopine u ulošku (staklo tipa I) s gumenim klipom na dnu i gumenim disk zatvaračem na vrhu.

Humulin N i M3: 3 ml suspenzije u ulošku (staklo tipa I) s gumenim klipom na dnu i gumenim disk zatvaračem na vrhu.

Veličina pakovanja od 5 uložaka.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Igle se ne smiju ponovno koristiti. Uklonite iglu na odgovarajući način. Igle i inzulinski injektori se ne smiju dijeliti s drugim osobama. Ulošci se mogu koristiti dok se ne isprazne, a zatim se moraju ukloniti na odgovarajući način.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti u skladu s nacionalnim propisima.

Upute za upotrebu i rukovanje

Kako bi se spriječio mogući prenos bolesti, jedan uložak smije koristiti samo jedan bolesnik, čak i ako se promijeni igla na inzuliskom injektoru.

Ulošci se trebaju koristiti samo s višekratnim brizgalicama tvrtke Eli Lilly, te ih se ne smije koristiti s bilo kojim drugim brizgalicama jer točnost doziranja nije ispitana s drugim brizgalicama.

a) Pripremanje doze

Uloške koji sadrže Humulin R nije potrebno protresti prije upotrebe, a smiju se koristiti samo ako je tekućina bistra, bezbojna, bez vidljivih čestica i ako izgleda kao voda.

Uloške u inzulinskom injektoru, koji sadrže Humulin N i Humulin M3 treba okrenuti deset puta među dlanovima, zatim okretati gore dolje deset puta za 180° neposredno prije primjene, kako bi se ponovno pripremila suspenzija inzulina i to sve dok on ne postane mutan odnosno mliječan. Ako se to ne dogodi, ponovite opisani postupak dok se sastojci ne izmiješaju. U ulošcima se nalazi mala staklena kuglica koja pomaže kod miješanja. Nemojte snažno tresti jer to može uzrokovati pjenušanje koje može omesti tačno mjerenje doze.

Uloške je potrebno često provjeravati i ne smiju se koristiti ako postoje grudvice ili ako su za dno ili bočnu stijenku uloška pričvršćene krute bijele čestice koje izgledaju kao inje.

Ulošci nisu predviđeni da se u njima miješaju drugi inzulini niti su predviđeni za ponovno punjenje.

Za umetanje uloška, pričvršćivanje igle i davanje inzulinske injekcije slijedite upute proizvođača koje se nalaze uz svaki pojedini inzulinski injektor.

b) Injiciranje doze

Injicirajte odgovarajuću dozu inzulina, prema preporuci Vašeg liječnika ili medicinske sestre. Mjesta injiciranja treba kružno mijenjati tako da se isto mjesto ne koristi više od otprilike jednom mjesečno.

Svako pakiranje sadrži uputu o lijeku sa smjernicama kako injicirati inzulini.

6.7 Režim izdavanja lijeka

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Eli Lilly Export S.A., Chemin des Coquelicots 16, Vernier-Geneva, Švicarska

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Humulin N, M3 i R

Lilly France S.A.S.

Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francuska

Eli Lilly Italia S.p.A.

Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenca, Italija

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Eli Lilly B-H d.o.o., Azize Šaćirbegović 1, 71000 Sarajevo

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

HUMULIN R, otopina za injekciju u ulošku, 100 i.j./ml, 5x3 ml: 04-07.3-2-9669/23 od 05.08.2024.

HUMULIN N, suspenzija za injekciju u ulošku, 100 i.j./ml, 5x3 ml: 04-07.3-2-9670/23 od 05.08.2024.

HUMULIN M3, suspenzija za injekciju u ulošku, 100 i.j./ml, 5x3 ml: 04-07.3-2-10368/20 od 16.11.2021.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA: 11.03.2025.

