

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humalog Mix25 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce  
Humalog Mix25 100 jednostek/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie  
Humalog Mix25 100 jednostek/ml KwikPen zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każdy ml zawiera 100 jednostek insuliny lizpro\* (co odpowiada 3,5 mg).

Humalog Mix25 składa się w 25% z roztworu insuliny lizpro i w 75% z zawiesiny protaminowej insuliny lizpro.

### Fiolka

Każda fiolka zawiera 1000 jednostek insuliny lizpro w 10 ml zawiesiny.

### Wkład

Każdy wkład zawiera 300 jednostek insuliny lizpro w 3 ml zawiesiny.

### KwikPen

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 300 jednostek insuliny lizpro w 3 ml zawiesiny.

Każdy KwikPen umożliwia podanie od 1 do 60 jednostek z dokładnością do 1 jednostki.

\*otrzymanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Biała zawiesina.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Humalog Mix25 jest wskazany u pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny do utrzymania prawidłowej homeostazy glukozy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Dawkowanie ustala lekarz, indywidualnie dla każdego pacjenta.

Humalog Mix25 można podawać na krótko przed posiłkami. W razie potrzeby Humalog Mix25 można podawać wkrótce po posiłku. Humalog Mix25 należy podawać wyłącznie w iniekcjach podskórnych. W żadnym przypadku nie należy podawać produktu Humalog Mix25 dożylnie.

Po podaniu podskórnym Humalog Mix25 wykazuje szybki początek i wczesny szczyt działania. Dzięki temu Humalog Mix25 można podawać w bardzo krótkim odstępie czasu od posiłku. Czas działania zawiesiny protaminowej insuliny lizpro, jednego ze składników produktu Humalog Mix25, jest zbliżony do czasu działania insuliny podstawowej (NPH).

Przebieg działania każdego rodzaju insuliny może być odmienny u różnych osób, a także u tej samej osoby w różnych sytuacjach. Podobnie jak w przypadku wszystkich innych rodzajów insuliny, czas działania produktu Humalog Mix25 zależy od wielkości dawki, miejsca iniekcji, ukrwienia, temperatury i aktywności fizycznej.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

W przypadku zaburzenia czynności wątroby, ze względu na ograniczenie zdolności wątroby do glukoneogenezy i osłabienie procesu rozkładu insuliny, zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone. Jednakże, u pacjentów z przewlekłymi zaburzeniami czynności wątroby wzrost oporności na insulinę może spowodować zwiększenie zapotrzebowania organizmu na insulinę.

##### *Dzieci i młodzież*

Podanie produktu Humalog Mix25 dzieciom w wieku poniżej 12 lat można rozważyć jedynie, gdy spodziewane korzyści są większe niż w przypadku stosowania insuliny rozpuszczalnej.

#### Sposób podawania

Podanie podskórnie należy wykonać w górną część ramienia, udo, pośladek lub brzuch. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Podczas podania podskórnego należy upewnić się, że Humalog Mix25 nie jest wstrzykiwany do naczyń krwionośnych. Po iniekcji nie należy masować miejsca wstrzyknięcia. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

#### KwikPen

KwikPen umożliwia podanie od 1 do 60 jednostek z dokładnością do 1 jednostki w pojedynczym wstrzyknięciu. Potrzebną dawkę wybiera się w jednostkach. **Liczba jednostek jest widoczna w okienku dawkowania wstrzykiwacza.**

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Hipoglikemia.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

W żadnym przypadku nie należy podawać produktu Humalog Mix25 dożylnie.

### Zmiana typu lub marki insuliny stosowanej u pacjenta

Zmianę typu lub marki insuliny stosowanej u pacjenta należy przeprowadzać pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (producenta), typu (krótkodziałająca/rozpuszczalna, NPH/izofanowa, itp.), pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody produkcji (rekombinacja DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) może spowodować konieczność modyfikacji dawki.

### Hipoglikemia lub hiperglikemia

Sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii: długotrwała cukrzyca, intensywne insulinoterapia, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. beta-adrenolityków.

Niektórzy pacjenci, u których po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką wystąpiła hipoglikemia zgłaszali, że wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii były słabiej wyrażone lub zupełnie inne niż odczuwane w przypadku stosowania poprzedniej insuliny. Niewyrównana hipoglikemia lub hiperglikemia może prowadzić do utraty przytomności, śpiączki lub zgonu.

Stosowanie nieodpowiednich dawek lub przerwanie leczenia, zwłaszcza w przypadku cukrzycy insulinozależnej, może prowadzić do hiperglikemii i kwasicy ketonowej – stanów, które potencjalnie mogą być śmiertelne.

### Technika wstrzyknięcia

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

### Zapotrzebowanie na insulinę lub modyfikacja dawki

Zapotrzebowanie na insulinę może być zwiększone podczas choroby lub zaburzeń emocjonalnych.

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku, gdy pacjenci podejmują bardziej intensywny wysiłek fizyczny lub zmieniają sposób odżywiania. Ćwiczenia wykonywane bezpośrednio po posiłku mogą zwiększyć prawdopodobieństwo hipoglikemii.

### Jednoczesne stosowanie produktu Humalog Mix25 z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki niewydolności serca w czasie jednoczesnego stosowania insuliny i pioglitazonu, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka niewydolności serca. Należy o tym pamiętać przed zastosowaniem leczenia skojarzonego insuliną Humalog Mix25 z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego należy obserwować, czy u pacjentów nie występują objawy przedmiotowe i podmiotowe niewydolności serca, zwiększenie masy ciała i obrzęki. Jeśli wystąpi nasilenie objawów ze strony układu krążenia, należy przerwać stosowanie pioglitazonu.

### Unikanie błędów w stosowaniu leku

Pacjentów należy poinformować, że przed każdym wstrzyknięciem należy sprawdzić etykietę insuliny, aby uniknąć przypadkowego pomylenia dwóch różnych mocy produktu Humalog KwikPen lub innych insulin.

Pacjenci muszą wzrokowo sprawdzić ilość wybranych jednostek w okienku dawkowania wstrzykiwacza. Dlatego warunkiem samodzielnego wstrzykiwania produktu jest to, że pacjent może

odczytać dawkę insuliny w okienku wstrzykiwacza. Pacjentów niewidomych lub słabowidzących należy poinstruować, aby zawsze korzystali z pomocy innej osoby, która ma dobry wzrok i jest przeszkolona w zakresie korzystania ze wstrzykiwacza insuliny.

#### Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak doustne środki antykoncepcyjne, kortykosteroidy lub hormony tarczycy stosowane w terapii zastępczej, danazol, selektywne agoniści receptorów beta<sub>2</sub>-adrenergicznych (ritodryna, salbutamol, terbutalina).

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), sulfonamidy, niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory oksydazy monoaminowej, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, beta-adrenolityki, oktreatyd lub alkohol.

Nie przeprowadzano badań dotyczących mieszania produktu Humalog Mix25 z innymi insulinami.

Należy skonsultować z lekarzem użycie innych leków podczas stosowania Humalog Mix25 (patrz punkt 4.4).

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane uzyskane od licznej grupy kobiet stosujących lek w czasie ciąży nie wskazują na szkodliwe działanie insuliny lizpro na przebieg ciąży lub stan zdrowia płodu i noworodka.

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) szczególnie istotne jest utrzymanie właściwej kontroli przez cały okres ciąży. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze ciąży oraz wzrasta w drugim i trzecim trymestrze. Pacjentkom chorym na cukrzycę należy zalecić, aby poinformowały lekarza o zajściu w ciążę lub planowaniu ciąży. U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę ważne jest ściśle monitorowanie poziomu glukozy, jak również ogólnego stanu zdrowia.

##### Karmienie piersią

U pacjentek z cukrzycą, karmiących piersią może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i stosowanej diety lub obu tych czynników.

##### Płodność

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Na skutek hipoglikemii może być obniżona u pacjenta zdolność koncentracji i reagowania. Może to być zagrożeniem w sytuacjach, kiedy zdolności te mają szczególne znaczenie (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi urządzeń mechanicznych).

Należy poinformować pacjentów, żeby zachowali ostrożność w celu uniknięcia hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów. Jest to szczególnie ważne u osób, które słabiej odczuwają wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii lub nie są ich całkowicie świadome oraz u osób, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć zasadność prowadzenia pojazdu.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas stosowania insuliny u pacjentów chorych na cukrzycę najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności, a w skrajnych przypadkach do śmierci. Częstość występowania hipoglikemii nie jest podawana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomem aktywności fizycznej.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane opisane w badaniach klinicznych zostały podane zgodnie z terminologią MedDRA według klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie ze zmniejszającą się częstością występowania (bardzo często:  $\geq 1/10$ ; często:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ; niezbyt często:  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ; rzadko:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ; bardzo rzadko:  $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>						
Miejscowa reakcja alergiczna		X				
Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe				X		
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>						
Lipodystrofia			X			
Amyloidoza skórna						X

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### Miejscowa reakcja alergiczna

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym działaniem niepożądanym. W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te ustępują zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy te mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancje drażniące występujące w środkach do odkażania skóry lub stosowanie złej techniki wykonania iniekcji.

###### Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe

Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują rzadko, ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne. Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, spłycenie oddechu, świszczący oddech, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i poty. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia.

### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Lipodystrofia i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

### Obrzęk

Podczas leczenia insuliną zgłaszano obrzęki, szczególnie w przypadku gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii.

### 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie istnieje jednoznaczna definicja przedawkowania insuliny, ponieważ stężenie glukozy w surowicy krwi jest rezultatem złożonych zależności pomiędzy poziomem insuliny, dostępnością glukozy i innymi procesami metabolicznymi. W wyniku nadmiernej aktywności insuliny w stosunku do spożytego pokarmu i zużycia energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, ból głowy, poty, wymioty.

Łagodna hipoglikemia ustępuje po doustnym podaniu glukozy lub innych produktów zawierających cukier.

Wyrównanie umiarkowanej nasilonej hipoglikemii polega na domięśniowym lub podskórnym podaniu glukagonu, a następnie doustnym podaniu węglowodanów, kiedy stan pacjenta wystarczająco się poprawi. W przypadku braku reakcji pacjenta na glukagon, należy podać dożylnie roztwór glukozy.

Jeżeli pacjent jest w stanie śpiączki, należy podać domięśniowo lub podskórnym glukagon. W przypadku, gdy glukagon nie jest dostępny lub gdy pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, należy podać dożylnie roztwór glukozy. Natychmiast po odzyskaniu świadomości, pacjent powinien otrzymać posiłek.

Może być konieczne długotrwałe doustne podawanie węglowodanów i obserwacja pacjenta, ponieważ hipoglikemia może wystąpić ponownie po krótkotrwałej poprawie klinicznej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, insuliny lub analogi insuliny do wstrzykiwań o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi. Kod ATC: A10AD04

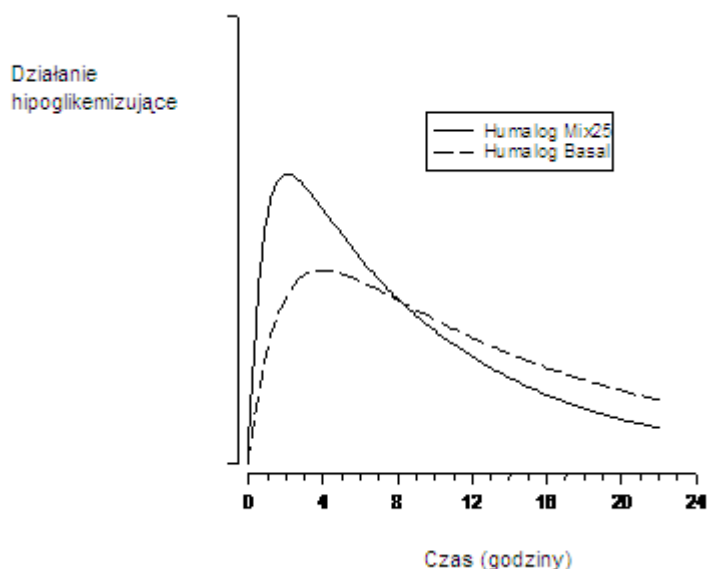
Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek, zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Insulina lizpro wykazuje szybki początek działania (około 15 minut), dzięki czemu można ją podawać w krótkim czasie przed posiłkiem (0-15 minut przed posiłkiem) w odróżnieniu od rozpuszczalnej insuliny, którą należy podawać na 30-45 minut przed posiłkiem. Szybki początek i wczesny szczyt działania insuliny lizpro obserwuje się po podaniu podskórnym produktu Humalog Mix25. Profil aktywności insuliny Humalog BASAL jest bardzo podobny do profilu aktywności insuliny podstawowej (NPH) w czasie około 15 godzin.

Podczas badań klinicznych stwierdzono mniejszą hiperglikemię poposiłkową u pacjentów z cukrzycą typu 1. i 2. stosujących Humalog Mix25 niż u pacjentów stosujących mieszankę insuliny ludzkiej 30/70. W jednym badaniu klinicznym występowało małe (0,38 mmol/l) zwiększenie poziomu glukozy we krwi podczas nocy (o godzinie 3 rano).

Poniższa rycina przedstawia farmakodynamikę produktu Humalog Mix25 i BASAL.



Powyższy wykres odzwierciedla względne ilości glukozy potrzebne w różnym czasie do utrzymania stężenia glukozy w pełnej krwi na poziomie zbliżonym do stężenia na czczo i służy jako wskaźnik działania tych insuliny na metabolizm glukozy w zależności od czasu.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby nie zmieniają wpływu insuliny lizpro na metabolizm glukozy. Obserwowano różnice działania glukodynamicznego insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej, mierzone metodą klamry glikemicznej (glucose clamp) u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek

Wykazano, że insulina lizpro ma taką samą moc w przeliczeniu na mole, jak insulina ludzka, lecz jej działanie jest szybsze i krócej trwa.

W dwóch otwartych skrzyżowanych badaniach klinicznych trwających 8 miesięcy, uczestniczyli pacjenci z cukrzycą typu 2, którzy nie stosowali wcześniej insuliny oraz pacjenci, którzy przyjmowali insulinę w jednym lub dwóch wstrzyknięciach na dobę. W poszczególnych etapach badania pacjenci stosowali przez 4 miesiące insulinę Humalog Mix25 (dwa razy na dobę z metforminą) oraz insulinę glargine (raz na dobę z metforminą), przy czym kolejność stosowania leków była losowa. Poniższa tabela zawiera szczegółową informację dotyczącą przeprowadzonych badań.

	<b>Pacjeni, którzy nie stosowali insuliny przed badaniem</b> n = 78	<b>Pacjenci, którzy stosowali insulinę przed badaniem</b> n = 97
Średnia całkowitej dawki insuliny w punkcie końcowym	0,63 jednostki/kg mc.	0,42 jednostki/kg mc.
Zmniejszenie stężenia hemoglobiny A1c <sup>1</sup>	1,30% (średnia przed rozpoczęciem badania = 8,7%)	1,00% (średnia przed rozpoczęciem badania = 8,5%)
Zmniejszenie średniego stężenia glukozy mierzonego w 2 godziny po spożyciu posiłku, rano i wieczorem <sup>1</sup>	3,46 mM	2,48 mM
Zmniejszenie średniego stężenia glukozy na czczo <sup>1</sup>	0,55 mM	0,65 mM
Częstość występowania hipoglikemii w punkcie końcowym	25%	25%
Zwiększenie masy ciała <sup>2</sup>	2,33 kg	0,96 kg

<sup>1</sup> od rozpoczęcia badania do zakończenia leczenia produktem Humalog Mix25

<sup>2</sup> u pacjentów przyjmujących Humalog Mix25 w pierwszej fazie badania skrzyżowanego

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny lizpro wskazuje, że jest to związek szybko wchłaniany i osiąga największe stężenie we krwi po 30-70 minutach po podaniu podskórnym. Farmakokinetyka zawiesiny protaminowej insuliny lizpro odpowiada farmakokinetyce insuliny o pośrednim czasie działania, np. NPH. Farmakokinetyka produktu Humalog Mix25 jest wypadkową właściwości farmakokinetycznych obu składników. Znaczenie kliniczne tych parametrów najlepiej zrozumieć, analizując krzywe metabolizmu glukozy (omówione w 5.1).

Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu niż rozpuszczalna (krótkodziałająca) insulina ludzka także u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Różnice farmakokinetyki insuliny lizpro i rozpuszczalnej insuliny ludzkiej obserwowano w grupie chorych na cukrzycę typu 2., z równoczesnym zaburzeniem czynności nerek różnego stopnia. Różnice te nie zależały od stanu czynnościowego nerek. Insulina lizpro ulega szybszemu wchłanianiu i wydalaniu w porównaniu z rozpuszczalną insuliną ludzką także u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W testach *in vitro*, w tym również w badaniach wiązania insuliny lizpro z receptorami insuliny i w badaniach wpływu na komórki w fazie wzrostu, uzyskano wyniki bardzo zbliżone do wyników badań w których stosowano insulinę ludzką. W badaniach wykazano także, że wskaźniki dysocjacji insuliny lizpro i insuliny ludzkiej po związaniu z receptorem insuliny są równoważne. W badaniach toksyczności ostrej, trwających 1 i 12 miesięcy nie wykazano istotnego działania toksycznego.

W badaniach na zwierzętach insulina lizpro nie powodowała zaburzeń płodności, działania embriotoksycznego ani teratogenego.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE:

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Siarczan protaminy  
*m*-krezol  
fenol  
glicerol



disodu fosforan siedmiowodny  
cynku tlenek  
woda do wstrzykiwań  
Kwas solny i wodorotlenek sodu mogą być stosowane w celu ustalenia pH.

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie wykonywano badań dotyczących mieszania Humalog Mix25 z innymi insulinami. Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

## **6.3 Okres trwałości**

### Przed pierwszym użyciem

3 lata

### Po pierwszym użyciu / po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

28 dni

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego.

### Przed pierwszym użyciem

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C).

### Po pierwszym użyciu / po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu

#### *Fiolka*

Przechowywać w lodówce (2 - 8°C) lub poniżej 30°C.

#### *Wkład*

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza z umieszczonym wewnątrz wkładem nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

#### *KwikPen*

Przechowywać poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce. Wstrzykiwacza nie należy przechowywać z zamocowaną igłą.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

### Fiolka

Zawiesina znajduje się w fiolkach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami z butylu lub halobutyli, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Korki mogły zostać poddane działaniu dimetykonu lub emulsji silikonowej.

Fiolka 10 ml: opakowanie zawiera 1 fiolkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## Wkład

Zawiesina znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłok i (lub) szklany wkład mogły zostać poddane działaniu dimetykonu lub emulsji silikonowej.

3 ml wkład: opakowanie zawiera 5 lub 10 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

## KwikPen

Zawiesina znajduje się we wkładach ze szkła ołowiowego typu I, zamkniętych korkami oraz tłokami wykonanymi z butylu lub halobutylu, zabezpieczonych dodatkowo aluminiowymi osłonkami. Tłoki wkładów i (lub) szklane wkłady mogły zostać poddane działaniu dimetikonu lub emulsji silikonowej. Wkłady 3 ml są wbudowane w jednorazowy wstrzykiwacz o nazwie, „KwikPen”. Opakowanie nie zawiera igieł.

3 ml KwikPen: opakowanie zawiera 5 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych lub opakowanie zbiorcze zawierające 10 (2 opakowania po 5) wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

### Instrukcja dotycząca użycia i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład lub wstrzykiwacz może być używany tylko przez jedną osobę, nawet gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona. Pacjenci stosujący fiolki nigdy nie mogą dzielić się igłami lub strzykawkami z innymi osobami. Po każdym wstrzyknięciu pacjent powinien wyrzucić igłę.

Należy często kontrolować wygląd Humalog Mix25 i nie stosować produktu, jeżeli widoczne są grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, sprawiając wrażenie zaszronienia.

### Przygotowanie dawki

Przed użyciem fiolki zawierające Humalog Mix25 należy obracać w dłoniach w celu odtworzenia zawiesiny aż do momentu, gdy uzyska ona jednorodnie mętny lub mleczny wygląd. Wkłady i wstrzykiwacz KwikPen, bezpośrednio przed użyciem, należy obrócić między dłońmi 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu odtworzenia zawiesiny i uzyskania przez nią jednorodnie mętnego lub mlecznego wyglądu.

Jeżeli tak się nie stanie, należy powtarzać opisane czynności aż do wymieszania się składników. Wkłady zawierają mały szklany koralik, który pomaga wymieszać składniki.

Nie potrząsać, ponieważ może to spowodować powstanie piany utrudniającej poprawne odmierzenie dawki.

### Fiolka

Fiolka jest przeznaczona do stosowania z odpowiednią strzykawką (oznaczoną 100 jednostek).

1. Umyć ręce
2. W przypadku stosowania nowej fiolki, zdjąć plastikową osłonkę, lecz **nie** wyjmować korka.

3. Pobrać powietrze do strzykawki w objętości równej pożądaney dawce Humalog Mix25. Przemyć górną część fiolki wacikiem. Przekłuć igłą gumowy korek zamykający fiolkę Humalog Mix25 i wstrzyknąć powietrze do fiolki.
4. Odwrócić fiolkę i strzykawkę do góry dnem, trzymając je mocno jedną dłonią.
5. Po sprawdzeniu, że koniec igły znajduje się w zawieszynie Humalog Mix25, pobrać odpowiednią dawkę do strzykawki.
6. Przed wyjęciem igły z fiolki sprawdzić, czy w strzykawce nie ma pęcherzyków powietrza zmniejszających objętość znajdującego się w niej produktu Humalog Mix25. Jeśli w strzykawce są pęcherzyki powietrza, należy, trzymając strzykawkę pionowo igłą do góry opukać jej ścianki tak, aby pęcherzyki przemieściły się do jej górnej części. Następnie używając tłoka należy wypchnąć powietrze ze strzykawki i pobrać odpowiednią dawkę leku.
7. Wyjąć igłę z fiolki i położyć strzykawkę tak, by igła niczego nie dotykała

#### *Wkład*

Wkłady Humalog Mix25 są przeznaczone do stosowania ze wstrzykiwaczem wielokrotnego użytku firmy Lilly i nie mogą być używane z żadnym innym wstrzykiwaczem wielokrotnego użytku, ponieważ dokładność dawkowania z innym wstrzykiwaczem nie została ustalona.

Należy przestrzegać instrukcji załączonej do każdego wstrzykiwacza dotyczącej umieszczania wkładu we wstrzykiwaczu, dołączania igły i wykonywania iniekcji.

#### *KwikPen*

Przed zastosowaniem wstrzykiwacza KwikPen należy uważnie zapoznać się z instrukcją użytkowania zawartą w ulotce dla pacjenta. Wstrzykiwacz KwikPen należy stosować zgodnie z instrukcją użytkowania.

Nie należy używać wstrzykiwacza jeśli jakakolwiek część wstrzykiwacza wygląda na zepsutą lub uszkodzoną.

#### *Wstrzykiwanie dawki*

W przypadku stosowania wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego lub wstrzykiwacza wielokrotnego użytku należy przestrzegać szczegółowych instrukcji dotyczących przygotowania wstrzykiwacza i wstrzykiwania dawki. Poniższa instrukcja jest ogólnym opisem.

1. Umyć ręce.
2. Wybrać miejsce iniekcji.
3. Przemyć skórę zgodnie z instrukcją.
4. Ustabilizować skórę, rozciągając lub ujmując do góry jej duży fałd. Wbić igłę i wykonać iniekcję zgodnie z instrukcją.
5. Wyciągnąć igłę i przez kilka sekund zastosować delikatny ucisk w miejscu wstrzyknięcia. Nie masować miejsca iniekcji.
6. Strzykawkę i igłę usunąć w bezpieczny sposób. Stosując zewnętrzną nasadkę odkręcić igłę i usunąć ją w bezpieczny sposób.

7. Miejsce wstrzyknięcia należy regularnie zmieniać tak, aby to samo miejsce było wykorzystywane nie częściej niż około raz w miesiącu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Holandia

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/96/007/005

EU/1/96/007/008

EU/1/96/007/024

EU/1/96/007/033

EU/1/96/007/034

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

Data wydania pierwszego pozwolenia: 30 kwietnia 1996

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 kwietnia 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

03 września 2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.