

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Humulin M3 (30/70) Cartridge  
100 IU/ml injekčná suspenzia v náplni

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 100 IU ľudského inzulínu (produkovaného technológiou rekombinantnej DNA v *E. coli*).

Jedna náplň obsahuje 3 ml, čo zodpovedá 300 IU bifázického izofán inzulínu - 30 % rozpustného inzulínu/ 70 % izofán inzulínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná suspenzia v náplni.

Humulin M3 je sterilná suspenzia humánneho inzulínu v pomere 30 % rozpustného inzulínu a 70 % izofán inzulínu.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Na liečbu pacientov s diabetom mellitus, ktorí potrebujú inzulín na udržanie glukózovej homeostázy.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávkovanie určuje lekár podľa potrieb pacienta.

##### *Pediatrická populácia*

Nie sú dostupné údaje

##### Spôsob podávania

Humulin M3 v náplni je vhodný len na subkutánne injekčné podanie z opakovane použiteľného pera. Táto forma sa nemá podávať intravenózne.

Subkutánne sa má podať do hornej časti ramien, do stehien, zadku alebo brucha. Miesta vpichov sa majú meniť rotačným spôsobom tak, aby sa rovnaké miesto nepoužilo viackrát ako približne raz za mesiac, a tým sa znížilo riziko lipodystrofie a kožnej amyloidózy (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pri aplikácii ktoréhokoľvek Humulinu je potrebné sa starostlivo uistiť, že nedošlo k podaniu do cievy. Po aplikácii sa miesto vpichu nemá masírovať. Pacienti musia byť náležite poučení o správnej injekčnej technike.

Humulin M3 je hotová zmes rozpustného inzulínu a izofáninzulínu pripravená na použitie pre pacientov bez nutnosti miešania jednotlivých inzulínových prípravkov. Schéma liečby pacienta má vychádzať z jeho individuálnych metabolických potrieb.

Každé balenie obsahuje písomnú informáciu pre používateľov s pokynmi o tom, ako injekčne aplikovať inzulín.

### 4.3 Kontraindikácie

Hypoglykémia.

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1, pokiaľ nie sú používané ako súčasť desenzibilizačného programu.

Za žiadnych okolností sa akákoľvek forma Humulinu, s výnimkou Humulinu R, nemá aplikovať intravenózne.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Prechod pacienta na iný typ alebo značku inzulínu sa má vykonať pod prísny lekársky dohľadom. Zmeny koncentrácie, značky (výrobca), typu (rozpuštný R, izofán NPH, zmes M3), druhu (zvierací, ľudský, analóg ľudského inzulínu) a/alebo spôsobu výroby (rekombinantná DNA verzus inzulín zvieracieho pôvodu) môžu spôsobiť potrebu zmeny dávkovania.

U niektorých pacientov prechádzajúcich z inzulínov zvieracieho pôvodu na humánne je potrebná zmena dávkovania. Ak je úprava potrebná, prejaví sa pri prvej dávke, alebo počas niekoľkých prvých týždňov alebo mesiacov.

Malý počet pacientov, ktorí mali hypoglykemické reakcie po prechode na humánny inzulín, uvádzalo, že skoré varovné príznaky hypoglykémie boli zoslabené alebo odlišné od tých, ktoré zažili pri použití predchádzajúceho zvieracieho inzulínu. Pacienti, ktorým sa úspešne kontroluje glukóza napr. intenzifikovanou inzulínovou terapiou, môžu stratiť niektoré alebo všetky varovné príznaky hypoglykémie a majú byť preto náležite poučení.

Ďalšími okolnosťami, ktoré môžu zoslabiť alebo zmeniť varovné príznaky hypoglykémie, sú dlhodobý diabetes, diabetická neuropatia alebo liečba betablokátormi. Nekontrolované hypoglykemické alebo hyperglykemické reakcie môžu spôsobiť stratu vedomia, kómu, alebo smrť.

Užitie neadekvátnych dávok, alebo prerušenie liečby najmä u inzulíndependentných pacientov môže viesť k hypoglykémii a diabetickej ketoacidóze; k ochoreniam, ktoré sú potenciálne letálne.

Liečba humánnym inzulínom môže spôsobovať tvorbu protilátok, titre protilátok sú však nižšie ako pri užívaní čistených zvieracích inzulínov.

Potreba inzulínu sa môže veľmi meniť pri ochorení nadobličiek, hypofýzy alebo štítnej žľazy a pri výskyte ochorenia obličiek alebo pečene.

Potreba inzulínu sa tiež môže zvyšovať počas choroby, alebo vplyvom emocionálneho rozrušenia.

Úprava dávkovania inzulínu môže byť nutná v situáciách, keď pacient zmení úroveň fyzickej aktivity, alebo zmení zvyčajnú diétu.

Pacienti musia byť poučení o tom, aby miesto podania injekcie neustále menili, čím sa zníži riziko vzniku lipodystrofie a kožnej amyloidózy. Na miestach s týmito reakciami existuje potenciálne riziko oneskorenej absorpcie inzulínu a zhoršenej kontroly glykémie po podaní inzulínových injekcií. V prípade náhlej zmeny miesta podania injekcie na nepostihnutú oblasť bol hlásený vznik hypoglykémie. Po zmene miesta podania injekcie sa odporúča monitorovanie hladiny glukózy v krvi a je možné zvážiť úpravu dávky antidiabetík.

### Kombinácia ľudského inzulínu s pioglitazónom

Pri používaní inzulínu v kombinácii s pioglitazónom boli hlásené prípady zlyhania srdca, a to hlavne u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik zlyhania srdca. Túto informáciu je potrebné zohľadniť v prípadoch, ak sa uvažuje o liečbe pozostávajúcej z kombinácie pioglitazónu a ľudského inzulínu. V prípade, že sa použije táto kombinácia, u pacientov musia byť monitorované znaky a príznaky zlyhania srdca, prírastok hmotnosti a edém. V prípade, že dôjde k zhoršeniu príznakov srdcového zlyhania, liečbu pioglitazónom je nutné ukončiť.

### Pokyny na použitie a zaobchádzanie

Aby sa zabránilo možnému prenosu choroby, jednu náplň smie používať len jeden pacient, a to aj vtedy, ak by si vymenil ihlu na injekčnom pere.

### Perá vhodné na použitie s náplňami Humulin M3

Náplne sa majú používať iba s Lilly inzulínovými perami na opakované použitie a nesmú sa používať so žiadnymi inými perami na opakované použitie, pretože s inými perami nebola preukázaná správnosť dávkovania.

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila dosledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

O niektorých liekoch je známe, že ovplyvňujú metabolizmus glukózy, a preto je potrebné konzultovať s lekárom, ak pacient okrem ľudského inzulínu užíva aj iné lieky (pozri časť 4.4). Lekár má vziať do úvahy možné interakcie a vždy sa má spýtať pacienta aké iné lieky užíva.

Potreba inzulínu môže byť zvýšená pri súčasnom užívaní liekov s hyperglykemickým účinkom, ako sú glukokortikoidy, hormóny štítnej žľazy, rastový hormón, danazol, beta<sub>2</sub>-sympatomimetiká (ritodrin, salbutamol, terbutalín), tiazidy.

Potreba inzulínu môže byť znížená pri súčasnom podávaní liekov s hypoglykemizujúcim účinkom, ako sú perorálne antidiabetiká, salicyláty (napr. kys. acetylsalicylová), niektoré antidepressíva (inhibítory monoaminoxidázy), niektoré inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (kaptopril, enalapril), blokátory receptora angiotenzínu II, neselektívne betablokátory a alkohol.

Analógy somatostatínu (oktreotid, lanreotid) môžu znižovať alebo zvyšovať potrebnú dávku inzulínu.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

Počas tehotenstva je dôležité udržiavať dostatočnú kontrolu pacientok liečených inzulínom (s inzulíndependentným aj gestačným diabetom). Potreba inzulínu zvyčajne klesá počas prvého trimestra a zvyšuje sa počas druhého a tretieho trimestra. Pacientky s diabetom je potrebné upozorniť, aby lekára informovali o svojom tehotenstve alebo úmysle otehotnieť.

Starostlivé monitorovanie glykémie, rovnako aj celkového zdravotného stavu, je základnou požiadavkou u tehotných žien s diabetom.

Pacientky s diabetom, ktoré dojčia, môžu vyžadovať úpravu dávky inzulínu a/alebo úpravu diéty.

#### 4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientova schopnosť koncentrácie a reakcie môže byť zhoršená v dôsledku hypoglykémie. To môže byť riskantné v situáciách špeciálne vyžadujúcich zvýšenú pozornosť (napr. vedenie auta alebo obsluha strojov).

Pacient má byť poučený, ako možno predísť hypoglykémii počas vedenia vozidla, čo je obzvlášť významné najmä u osôb, ktoré majú zníženú alebo chýbajúcu vnímavosť varovných príznakov hypoglykémie, alebo majú časté hypoglykemické epizódy. V takýchto prípadoch sa má starostlivo zvážiť vhodnosť vedenia motorových vozidiel.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejším nežiaducim účinkom inzulínovej terapie u pacienta s diabetom je hypoglykémia. Závažná hypoglykémia môže viesť k strate vedomia a v extrémnych prípadoch k smrti. Neuvádza sa žiadna špecifická frekvencia hypoglykémie, pretože hypoglykémia je následkom tak inzulínovej dávky, ako aj iných faktorov, napr. úrovne diéty pacienta a cvičenia.

U pacientov sa často ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ) objavuje lokálna precitlivosť. V mieste vpichu inzulínu sa môže objaviť sčervenanie, opuch a svrbenie. Tento stav zvyčajne ustúpi počas niekoľkých dní alebo týždňov. V niektorých prípadoch môžu tento stav zapríčiniť iné faktory ako inzulín, napríklad iritácia kože dezinfekčným prostriedkom alebo nesprávna injekčná technika.

Systémová alergia, ktorá je veľmi zriedkavá ( $< 1/10\ 000$ ), ale potenciálne závažnejšia, je generalizovanou alergiou na inzulín. Môže spôsobiť sčervenanie po celom tele, dýchavičnosť, sipot, pokles krvného tlaku, tachykardiu alebo potenie. Ťažké stavy generalizovanej alergie môžu ohrozovať život. V zriedkavom prípade ťažkej alergie na Humulin je nevyhnutná okamžitá liečba. Môže sa vyžadovať zmena inzulínu alebo desenzibilizácia.

Lipodystrofia sa v mieste podania injekcie môže objaviť menej často ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ).

Poruchy kože a podkožného tkaniva: frekvencia výskytu „neznáme“: kožná amyloidóza

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

V mieste podania injekcie sa môže vyskytnúť lipodystrofia a kožná amyloidóza, čím sa môže oneskoriť lokálna absorpcia inzulínu. Pravidelné striedanie miesta podania injekcie v danej oblasti môže pomôcť pri zmiernení týchto reakcií alebo môže týmto reakciám zabrániť (pozri časť 4.4).

Prípady edémov počas inzulínovej liečby boli hlásené najmä vtedy, keď v dôsledku intenzívnejšej inzulínoterapie došlo k zlepšeniu predchádzajúcej zlej metabolickej kompenzácie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

#### 4.9 Predávkovanie

V prípade inzulínov nie je predávkovanie konkrétne definované, pretože plazmatická hladina glukózy je výsledkom zložitých interakcií medzi hladinou inzulínu, dostupnosťou glukózy a ostatnými metabolickými procesmi. K hypoglykémii dochádza v dôsledku nadbytku inzulínu v pomere k príjmu potravy a výdaju energie.

Hypoglykémia sa môže prejaviť ľahostajnosťou, zmätenosťou, búšením srdca, bolesťami hlavy, potením a vracaním.

Mierne hypoglykemické stavy reagujú na podanie glukózy alebo výrobkov s cukrom.

Stredne silná hypoglykémia sa má liečiť buď intramuskulárnym alebo subkutánnym podaním glukagónu a následným perorálnym podaním uhl'ohydrátov, ak sa pacient dostatočne zotavuje. Pacienti, ktorí nereagujú na glukagón, musia dostať roztok glukózy intravenózne.

Ak je pacient v kóme, glukagón sa má aplikovať intramuskulárne alebo subkutánne. Ak však glukagón nie je k dispozícii alebo pacient nereaguje na glukagón, musí sa podať roztok glukózy intravenózne. Len čo sa pacient preberie z bezvedomia, má dostať najesť.

Vzhľadom na to, že hypoglykémia sa môže objaviť aj po očividnom klinickom zotavení, je potrebné udržiavať príjem sacharidov a sledovanie pacienta.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiabetikum, inzulíny a analógy na injekciu strednedobo pôsobiace v kombinácii s krátkodobo pôsobiacimi

ATC kód: A10A D01

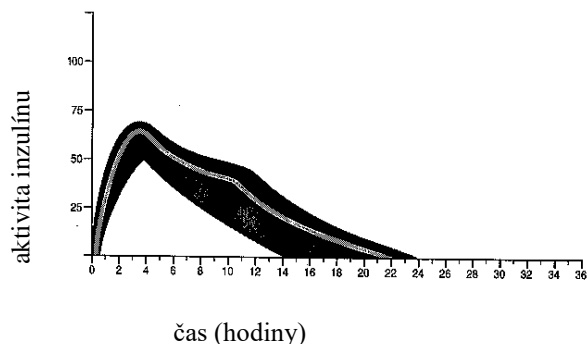
Humulín M3 je zmesová suspenzia rýchlo a strednedobo pôsobiaceho inzulínového lieku.

Primárnou aktivitou inzulínu je regulácia metabolizmu glukózy.

Okrem toho inzulín pôsobí v množstve rôznych tkanív - anabolicky a antikatabolicky. Vo svalových tkanivách pôsobí na zvýšenie syntézy glykogénu, mastných kyselín, glycerolu a proteínov, vychytávanie aminokyselín, a súčasne na zníženie glykogenolýzy, glukoneogenézy, ketogenézy, lipolýzy, katabolizmu proteínov a produkciu aminokyselín.

Typický priebeh aktivity v čase (krivka využitia glukózy) po subkutánnej injekcii ilustruje hrubá krivka v nasledujúcom grafe. Rozdiely v čase a/alebo intenzite aktivity inzulínu, ktoré môže pacient zaznamenať, znázorňuje vytieňovaná plocha. Individuálne rozdiely závisia od dávky, miesta vpichu injekcie, teploty a fyzickej aktivity pacienta.

Humulín M3



### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika inzulínu neodráža metabolický účinok tohto hormónu. Preto pri zvažovaní aktivity inzulínu je potrebné preskúmať krivky využitia glukózy (ako je to uvedené vyššie).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Humulin je ľudský inzulín produkovaný rekombinantnou technológiou. Počas subchronických toxikologických štúdií neboli hlásené žiadne závažné udalosti. V početných genetických toxikologických štúdiách vykonaných *in vitro* a *in vivo* nemal humánny inzulín mutagénne účinky.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

metakrezol

glycerol

fenol

protamín sulfát

heptahydrát hydrogénfosforečnanu sodného

oxid zinočnatý

voda na injekciu

Na úpravu pH môžu byť použité: kyselina chlorovodíková a/alebo hydroxid sodný

### 6.2 Inkompatibility

Lieky Humulin sa nemajú miešať s inzulínmi vyrobenými iným výrobcom ani s inzulínovými liekmi zvieracieho pôvodu.

### 6.3 Čas použiteľnosti

Nepoužitá náplň

3 roky

Po vložení náplne do pera

28 dní

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nepoužitá náplň

Uchovávať v chladničke pri teplote 2 °C – 8 °C. Neuchovávať v mrazničke. Nevystavujte nadmernému teplu ani priamemu slnečnému svetlu.

Po vložení náplne do pera

Uchovávať pri teplote do 30 °C. Neuchovávať v chladničke. Pero obsahujúce náplň neuchovávať s nasadenou ihlou.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml suspenzie v náplni (zo skla typu I) na jednej strane s piestom (guma) a s tesnením (guma) na druhej strane. Veľkosť balenia: 5 alebo 10 náplní. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ihly nepoužívajte opakovane. Ihlu zlikvidujte vhodným spôsobom. Ihly a perá sa nesmú požičiavať nikomu inému. Náplne a naplnené perá KwikPen sa používajú až do ich vyprázdnenia, potom sa bezpečne znehodnotia. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

### Pokyny na použitie a zaobchádzanie

Aby sa zabránilo možnému prenosu choroby, jednu náplň smie používať len jeden pacient, a to aj vtedy, ak by si vymenil ihlu na injekčnom pere.

Náplne sa majú používať iba s Lilly inzulínovými perami na opakované použitie a nesmú sa používať so žiadnymi inými perami na opakované použitie, pretože s inými perami nebola preukázaná správnosť dávkovania.

#### a) Príprava dávky

Bezprostredne pred použitím sa náplne obsahujúce Humulin M3 premiešajú desaťkrát pováľaním v dlaniach a desaťkrát otáčaním o 180°, aby sa inzulín premiešal a dosiahlo sa rovnomerné zakalenie alebo mliečne sfarbenie. Ak sa tak nestane, opakujte vyššie uvedený postup, až kým sa obsah nepremieša. Náplne obsahujú malý sklenený korálik na uľahčenie miešania. Netraste rázne, pretože to môže spôsobiť spenenie, ktoré by mohlo ovplyvniť správne odmeranie dávky.

Náplne sa majú často kontrolovať a nemajú sa použiť, ak inzulín tvorí zhluky, alebo ak sa pevné biele častice usádzajú na dne alebo stene náplne, ktorá tým získava matný vzhľad.

Inzulín sa nemá miešať vo vnútri náplne s iným inzulínom. Náplne nie sú určené na opakované plnenie.

U každého jednotlivého pera je dôležité rešpektovať inštrukcie výrobcu na vloženie náplne, pripojenie ihly a aplikáciu injekcie inzulínu.

#### b) Aplikácia dávky

Správnu dávku inzulínu aplikujte podľa rady lekára alebo zdravotnej sestry.

Miesta vpichu obmieňajte rotačným spôsobom tak, aby sa rovnaké miesto nepoužilo viackrát ako približne raz za mesiac.

Každé balenie lieku obsahuje písomnú informáciu s pokynmi ako aplikovať inzulín.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

ELI LILLY ČR, s.r.o., Pobřežní 394/12, 186 00 Praha, Česká republika

## **8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO**

18/0315/17-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 6. december 2017

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2020