Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/107/humalog-mix-25-100-iu-ml-3ml-x5-kartus
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/A10AD30

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMALOG MIX25 100 IU/ml s.c. süspansiyon içeren 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 mellitus'lu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
Doz, hastanın gereksinimine göre doktor tarafından belirlenmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
HUMALOG MIX25, yemeklerden 15 dakika önce uygulanabilir. Gerek duyulduğunda HUMALOG MIX25 yemeklerden hemen sonra da uygulanabilir.

Uygulama şekli:
HUMALOG MIX25, sadece subkütan enjeksiyonla uygulanmalıdır. HUMALOG MIX25, hiç bir koşulda intravenöz enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

Subkütan uygulama kolun üst kısmı, uyluk, kalça ya da karına yapılmalıdır. Enjeksiyon bölgesinin yeri sürekli değiştirilmeli ve aynı bölge ayda bir seferden fazla kullanılmamalıdır.

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

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 (NPL) 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.

Kullanım ile ilgili talimatlar

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 alıncaya kadar, iki elinizin arasında on kez ileri geri yuvarlayın ve ardından yine on kez 180° yukarı aşağı çevirerek karıştırın. Bulanık ya da süt gibi bir görünüm oluşmazsa, yukarıda belirtilen işlemi içerik karışıncaya kadar tekrar edin. 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.

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

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 yıkayın.

2. Enjeksiyon bölgesini seçin.

3. Belirtildiği şekilde cildi temizleyin.

4. İğnenin dış kapağını çıkartın.

5. Geniş bir alanı gererek ya da sıkıştırarak deriyi sabitleştirin. İğneyi tarif edildiği şekilde batırın.

6. Düğmeye basın.

7. İğneyi enjeksiyon yerinden çıkarın ve enjeksiyon bölgesine birkaç saniye hafif bir basınç uygulayın. Enjeksiyon bölgesini ovuşturmayın.

8. Enjeksiyonun hemen ardından, iğnenin dış kapağını kullanarak iğneyi kalemden çıkarın ve emniyetli bir biçimde atın.

9. Enjeksiyon yapılan bölgeler değiştirilerek aynı bölgenin ayda bir seferden fazla kullanılmaması sağlanmalıdır.

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 15 dakika önce 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.

Doz, marka (üretici), tip (regüler, NPH, analog), tür veya üretim yöntemindeki farklılıklar doz ayarlanmasını gerektirebilir.

Önlemler
Genel
Tüm insülinlerin kullanımı ile ilişkili olarak görülen potansiyel klinik advers etkiler hipoglisemi ve hipokalemidir. HUMALOG MIX25 ve diğer insülinlerin etki farklılığı nedeniyle klinik olarak ilgili potansiyel yan etkiler görülen hastalarda (örneğin oruç tutan, otonomik nöropatisi olan veya potasyum düşürücü ilaçlar kullanan ya da serum potasyum düzeylerine hassasiyet gösteren ilaç olan hastalar) dikkat edilmelidir. Lipodistrofi ve aşırı hassasiyet tüm insülinlerin kullanımı ile oluşan diğer potansiyel klinik advers etkilerdir.

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

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

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

Diyabetin uzun sürmesi, diyabetik sinir hastalığı, beta-blokörler gibi ilaç kullanımı ya da yoğunlaştırılmış diyabet kontrolü gibi bazı koşullarda hipogliseminin erken uyarı semptomları farklı olabilir veya daha az bildirilmiştir.

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 zayıf enjeksiyon teknikleri gibi insülinden 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 jeneralize alerjinin ciddi vakaları hayatı tehdit edebilir. Krezolün enjeksiyonluk preparatlarda yardımcı madde olarak kullanılması sonucu lokalize reaksiyonlar ve jeneralize miyalji 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 analoğu) ve/veya üretim yöntemindeki (rekombinant DNA ile üretilen insüline karşı hayvan kökenli insülin) farklılıklar, doz ayarlanmasını gerektirebilir.

Uzun süreli diyabet, yoğun insülin tedavisi, diyabetik sinir hastalığı ya da beta blokörler gibi ilaçlar hipogliseminin erken uyarı semptomlarını daha farklı ya da daha az belirgin hale getirebilir.

Hayvan kökenli insülinden 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.

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.

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral kontraseptifler, kortikosteroidler, izoniazid, niasin gibi lipid düşürücü ilaçlar, östrojen, fenotiyazinler veya tiroid replasman tedavisinde kullanılan bileşikler, danazol, $beta_2$ stimülanları (ritodrin, salbutamol, terbutalin) gibi hiperglisemik aktivite gösteren ilaçlar insülin gereksiniminde artışa yol açabilir.

Oral hipoglisemik ajanlar, salisilatlar (örneğin asetilsalisilik asit), sülfa grubu antibiyotikler, bazı antidepresanlar (monoamin oksidaz inhibitörleri, seçici serotonin gerialım inhibitörleri), bazı anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (kaptopril, enalapril), anjiyotensin II reseptör blokörleri, beta blokörler, oktreotid 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 Humalog haricindeki insülinler ile karıştırılması hakkında bilgi mevcut değildir.

HUMALOG MIX25 ile birlikte başka ilaçlar kullanılırken doktora danışılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon
Hiç bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler insülin lispronun gebelik üzerinde veya fetus ya da yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkiler olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi
Gebelik sırasında insülin lispro kullanan çok sayıda gebe kadına ait veriler, insülin lispronun gebelik üzerinde veya fetus ya da yeni doğanın sağlığı üzerinde herhangi bir advers etkisi olmadığını göstermiştir.

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. Memedeki 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 kullanma yeteneği 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 hipoglisemiyi 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 yan etki 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1,000 ila <1/100), seyrek (≥1/10,000 ila <1/1,000), çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İmmün sistem bozuklukları
Yaygın:
Lokal alerji. İnsülin enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişme ve kaşıntı görülebilir. Bu durum genellikle birkaç gün ile birkaç hafta arasında ortadan kaybolur. Bazen alerji, insülinden 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 bozuklukları
Yaygın olmayan:
Enjeksiyon bölgesinde lipodistrofi

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.

Hipoglisemi ile birlikte dikkatsizlik, 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 düzeltilebilir. Glukagona yanıt vermeyen hastalara, intravenöz glukoz solüsyonu 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 analoğu) ve insülin lispro protamin süspansiyonu (orta etkili insan insülin analogu)
ATC kodu: A10A D04

Etki mekanizması:
İnsülin lispronun asıl etkisi, glukoz metabolizmasının regülasyonudur.

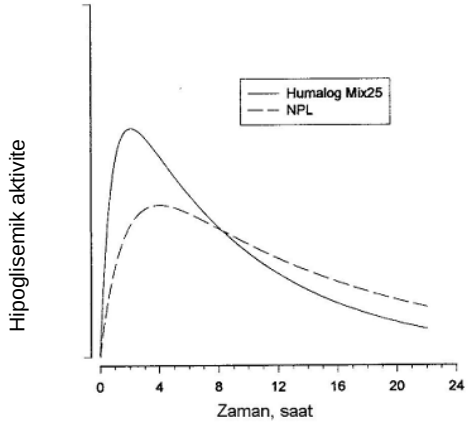
Buna ilaveten insülin çeşitli dokularda bir takım anabolik ve anti-katabolik etkilere sahiptir. Bu etkiler, kas dokusunda glikojen, yağ asitleri, gliserol ve protein sentezi ile

amino asit alımının artışı, glikojenoliz, glikoneojenez, ketojenez, lipoliz, protein katabolizması ve amino asit açığa çıkışının azalması biçiminde gerçekleşir.

İnsülin lispro'nun 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 lispro'nun etkisinin çabuk başladığı ve hızla tepe etkisine ulaştığı görülür. İnsülin lispro protamin süspansiyonun (NPL) 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 (NPL)'in farmakodinamik özellikleri gösterilmiştir.



Yukarıdaki şekil, kişinin kan glukoz konsantrasyonlarını açlık kan şekerinin seviyesine yakın düzeylerde tutmak için gerekli zamana bağlı olarak değişen bağıl 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.

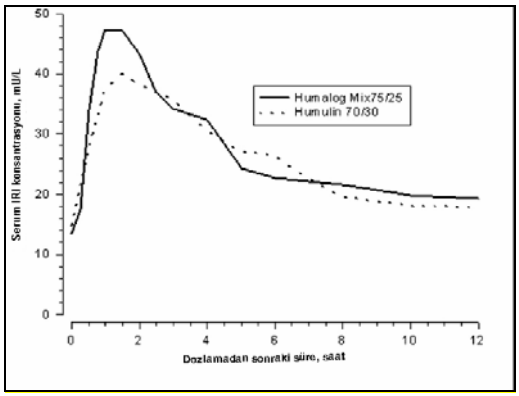
	İnsülin-kullanmamış hastalar n= 78	**Geçmişinde insülin kullanmış hastalar** n= 97
Sonlanım noktasında ortalama toplam günlük insülin dozu	0.63 U/kg	0.42 U/kg
Hemoglobin A1c-azalması[1]	%1.30 (başlangıç ortalama=%8.7)	%1.0 (başlangıç ortalama=%8.5)
Ortalama kombine sabah/akşam 2 saatlik postprandiyal 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

[1]Başlangıçtan HUMALOG MIX25 tedavisi sonuna kadar
[2] İlk çaprazlama dönemde 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 Humalog'un, 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 30-70. 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.

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 böbrek fonksiyonundan bağımsız olduğu gösterilmiştir. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, regüler insan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin lispro daha hızlı emilir ve atılır.

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 lispro'nun 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
Veri yoktur.

Farmakokinetik/farmakodinamik özellikler
Veri yoktur.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İn 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 fertilite, embriyotoksisite ya da teratojenite üzerinde bir etkide bulunmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Protamin sülfat
Metakrezol (1.76 mg/ml)
Fenol (0.80 mg/ml)
Gliserol
Dibazik sodyum fosfat.$7H_2O$
Çinko oksit
Enjeksiyonluk su
pH'ı 7.0 - 7.8 a 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.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

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 sıcaklıkta saklanarak 28 gün içerisinde kullanılmalıdır. Bu süreden sonra kullanılmamalıdır.

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 s.c. 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 Limited Şirketi
Kuşbakışı Cad. Rainbow Plaza
No:4 Kat:3
34662 Altunizade - 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:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

03 Mart 2010