KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HUMALOG MIX50 100 IU/ml enjeksiyonluk süspansiyon içeren kartuş

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her 1 mLde, 100 ünite (3,5 mg'a eşdeğer) rekombinant DNA teknolojisi ile E. coli'den üretilmiş insülin lispro içerir. Her kartuşta 300 ünite insülin lisproya eşdeğer 3 mL süspansiyon bulunur.

HUMALOG MIX50, % 50 insülin lispro solüsyonu ve % 50 insülin lispro protamin (somon) süspansiyonundan oluşmaktadır.

Yardımcı maddeler:
Her mLde 3,78 mg disodyum fosfatheptahidrat ve pH ayarlaması için yeterli miktarda sodyum hidroksit bulunur.

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk süspansiyon

HUMALOG MIX50 beyaz, steril bir süspansiyondur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

HUMALOG MIX50, normal glukoz homeostazının korunması için insüline gereksinim duyan diabetes mellituslu hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:
Doz, hastanın gereksinimine göre doktor tarafından belirlenmelidir.

Uygulama sıklığı ve süresi:
HUMALOG MIX50, yemeklerden hemen önceki 15 dakika içinde uygulanabilir. Gerek duyulduğunda HUMALOG MIX50 yemeklerden hemen sonra da kullanılabilir.

Uygulama şekli:
HUMALOG MIX50, sadece subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır. HUMALOG MIX50, hiçbir koşulda intravenöz enjeksiyon olarak uygulanmamalıdır.

Subkütan uygulama kolun üst kısmı, uyluk, kalça ya da karına yapılmalıdır. Lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz riskini azaltmak için (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8) enjeksiyon yapılan bölgeler değiştirilerek aynı bölgenin ayda bir seferden fazla kullanılmaması sağlanmalıdır.

HUMALOG MIX50, subkütan uygulandığı sırada bir kan damarına girilmediğinden emin olunmalıdır. Uygulamadan sonra, enjeksiyon bölgesine masaj yapılmamalıdır. Hastalar uygun enjeksiyon tekniğinin kullanılması konusunda eğitilmelidir.

HUMALOG MIX50'nin subkütan yolla uygulanmasını takiben Humalog'un kendi etki başlangıcının hızlı olduğu ve maksimum etkiye çabuk ulaştığı gözlenir. Bu durum, HUMALOG MIX50'nin öğünlere çok yakın zamanlarda verilmesine olanak sağlar. HUMALOG MIX50'nin insülin lispro protamin süspansiyon 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 MIX50'nin etki süresi doz, enjeksiyon yeri, kanlanma, vücut sıcaklığı ve fiziksel aktiviteye bağlıdır.

<u>İnsülinin kalem ile uygulanımı:</u>
Hastalar, tedaviye başlamadan önce ve reçete her yenilendiğinde ürün ile ilgili bilgileri içeren Kullanma Talimatı'nı ve kalem ile ilgili bilgileri içeren Kalem Kullanma Kılavuzu'nu okumalıdır. Hastalar, uygulama kaleminin uygun kullanımı, insülin akışı görülene kadar kalemin kullanıma hazır hale getirilmesi ve iğnelerin uygun şekilde imha edilmesi konusunda eğitilmelidir. Hastalara kalemlerini başkalarıyla paylaşmamaları tavsiye edilmelidir.

HUMALOG MIX50 kartuşlar başka bir insülini kartuş içinde karıştırmak, kartuş içerisindeki insülini seyreltmek veya tekrar doldurulmak üzere tasarlanmamıştır.

HUMALOG MIX50 ile diğer insülinlerin karıştırılıp kullanımı çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 6.2).

<u>Kullanım ile ilgili talimatlar</u>
Olası hastalık bulaşmasını önlemek için iğne ucu değişmiş olsa bile her bir kartuş tek bir hasta tarafından kullanılmalıdır.

HUMALOG MIX50 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.

Dozun hazırlanması:

Kullanmadan hemen önce HUMALOG MIX50 içeren kartuşu, içerdiği insülin süspansiyonu bulanık ya da süt gibi bir görünüm alıncaya kadar, iki elinizin arasında

on kez ileri geri yuvarlayınız ve ardından yine on kez 180° yukarı aşağı çevirerek karıştırınız. Bulanık ya da süt gibi bir görünüm oluşmazsa, yukarıda belirtilen işlemi içerik karışıncaya kadar tekrar ediniz. Kartuşların içinde, karışmayı kolaylaştırmak için küçük bir cam boncuk bulunur.

Dozun tam olarak ölçülmesini engelleyebilecek köpürmelere neden olabileceğinden, kartuş çok şiddetli çalkalanmamalıdır.

HUMALOG MIX50 Kartuşlar Lilly yeniden kullanılabilir insülin kalemi ile kullanılmalıdır ve dozaj doğruluğu diğer kalemler ile sağlanamayacağından, yeniden kullanılabilir herhangi bir başka kalem ile kullanılmamalıdır.

Dozun enjeksiyonu:

Aşağıdaki bilgiler genel bir açıklamadır. İğnenin takılması ve insülin enjeksiyonunun yapılması üreticinin insülin kalemiyle birlikte verdiği Kalem Kullanım Kılavuzu'na göre uygulanmalıdır.

1. Ellerinizi yıkayınız.

2. Enjeksiyon bölgesini seçiniz.

3. Enjeksiyon yapılacak bölgeyi uygun şekilde temizleyiniz.

4. Geniş bir alanı gererek ya da sıkıştırarak cildi sabitleştiriniz. İğneyi tarif edildiği şekilde batırınız ve enjeksiyonu yapınız.

5. İğneyi enjeksiyon yerinden çıkartınız ve enjeksiyon bölgesine birkaç saniye hafif bir basınç uygulayınız. Enjeksiyon bölgesini ovuşturmayınız.

6. İğnenin dış kapağını kullanarak iğneyi çıkartınız ve emniyetli bir biçimde atınız.

7. 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 MIX50 yaşlılarda kullanım için uygundur.

4.3 Kontrendikasyonlar
Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de bulunan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık.

Hipoglisemi.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar
HUMALOG MIX50 hiçbir koşulda intravenöz yoldan uygulanmamalıdır.

HUMOLOG regüler insan insülininden hızlı etki başlangıcı ve aktivitenin kısa olması açısından farklılık gösterir. Böylece, HUMALOG MIX50 dozu öğünlerden hemen önceki 15 dakika içinde yapılmalıdır.

HUMALOG MIX50 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.

Önlemler
Genel
Hastalar, insülin ve diğer alternatif tedavilerin potansiyel riskleri hakkında bilgilendirilmelidir. Hastalar ayrıca, insülinin uygun saklama koşulları, enjeksiyon teknikleri, uygulama süresi, öğün planlamasına eklenmesi, düzenli fiziksel aktivite, düzenli kan glukoz seviyesi monitorizasyonu, periyodik hemoglobin A_{1c} testi, hipoglisemi ve hipergliseminin fark edilmesi ve yönetilmesi ve diyabet komplikasyonlarının periyodik değerlendirilmesi konusunda da bilgilendirilmelidir.

Hipokalemi:
İnsülin lispro dahil tüm insülin ilaçları, ekstraselülerden intraselüler boşluğa potasyum geçişine neden olarak hipokalemiye yol açar. Tedavi edilmeyen hipokalemi, solunum felcine, ventriküler aritmiye ve ölüme neden olabilir. Hipokalemi riski olan hastalarda (örn. Potasyum düşürücü ilaçlar kullanan hastalar, serum potasyum konsantrasyonuna duyarlı ilaçlar alan hastalar) potasyum düzeyleri izlenmelidir.

Tüm insülin preparatlarında olduğu gibi, HUMALOG MIX50'nin etki süresi değişik bireylerde ya da aynı kişide değişik zamanlarda enjeksiyon bölgesi, kan desteği, sıcaklık ve fiziksel aktiviteye bağlı olarak farklılıklar gösterebilir.
Hasta fiziksel aktivitesini veya her zamanki yemek planını değiştirdiğinde hangi insülin olursa olsun doz ayarlaması yapılması gerekebilir. Hastalık, duygusal rahatsızlık veya stres sırasında da insülin gereksinimleri değişebilir.

Hipoglisemi — Diğer insülin preparatlarında olduğu gibi, hipoglisemik reaksiyonlar HUMALOG MIX50 uygulamasıyla ilişkili olabilir. Serum glukoz konsantrasyonlarındaki hızlı değişim diyabetli hastalarda glukoz değerinden bağımsız olarak hipoglisemi semptomlarını uyarabilir.

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 uygun olmayan 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 ciddi sistemik alerji vakaları hayatı tehdit edebilir. Krezolün enjeksiyonluk preparatlarda yardımcı madde olarak kullanılması sonucu lokalize reaksiyonlar ve yaygın kas ağrısı bildirilmiştir.

Enjeksiyon tekniği
Hastalar, lipodisrofi ve kutanöz amiloidoz gelişme riskini azaltmak için enjeksiyon bölgesini sürekli rotasyona tabi tutmaları konusunda eğitilmelidir. Bu reaksiyonların görüldüğü bölgelerde insülin enjeksiyonlarını takiben insülin emiliminin gecikmesi ve kötüleşmiş glisemik kontrol riski vardır. Enjeksiyon bölgesinde etkilenmemiş bir alanda ani bir değişikliğin hipoglisemiye neden olduğu bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgesi değiştirildikten sonra kan glukoz düzeylerinin izlenmesi önerilir ve antidiyabetik ilaçların doz ayarlaması değerlendirilebilir.

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 tipine veya markasına geçirilmesi
Hastanın, başka bir insülin tipi veya markasına geçirilmesi kesinlikle tıbbi gözetim altında gerçekleştirilmelidir.Yitilik, marka (üretici), tip (regüler/çözünebilir, NPH/izofan, v.s.) tür (hayvan, insan, insan insülin analoğu) ve/veya üretim yöntemindeki (rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen insüline karşı hayvan kökenli insülin) farklılıklar, doz ayarlanmasını gerektirebilir.

Hipoglisemi ve hiperglisemi
Hipogliseminin değişik veya daha az belirgin olan erken uyarı semptomlarını oluşturabilen koşullar; uzun süreli diyabet, yoğun insülin tedavisi, diyabetik sinir hastalığı ya da beta blokörler gibi tıbbi ürünlerin kullanımıdır.

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.

İnsülin gereksinimi ve doz ayarlaması
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.

12 yaşın altındaki çocuklara insülin lispronun uygulanması yalnızca regüler insüline göre beklenen bir yarar olması durumunda düşünülmelidir.

HUMALOG MIX50'nin pioglitazon ile kombine kullanımı:
Özellikle kalp yetmezliği gelişimi riski taşıyan hastalarda, pioglitazon insülin ile kombine olarak kullanıldığında kalp yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Eğer HUMALOG MIX50 ve pioglitazonun kombine kullanımı düşünülüyorsa, bu göz önünde bulundurulmalıdır. Kombine tedavi uygulandığında hastalar kalp yetmezliğinin belirtileri ve semptomları, kilo artışı ve ödem bakımından gözetilmelidir. Kardiyak semptomlarda bozulma olduğu takdirde pioglitazon kesilmelidir.

İlaç hatalarının önlenmesi
HUMALOG Kartuş'un farklı yitiliklerinin kazayla karışmaması için, diğer insülin ürünleri için de olduğu gibi, enjeksiyon öncesinde insülin etiketlerini kontrol etmeleri açısından hastalar uyarılmalıdır. Hastalar, ayarlanan üniteyi kalemin doz sayacında görerek doğrulamalıdır. Bu nedenle, hastaların kendilerine enjekte edebilmeleri için, kalemdeki doz sayacını okuyabilmeleri gerekir. Görme engelli veya görme bozukluğu olan hastalar, her zaman için görüşü iyi olan ve insülin cihazını kullanma konusunda eğitilmiş başka bir kişiden yardım almaları konusunda uyarılmalıdır.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

<u>Sodyum</u>
Bu tıbbi ürün her mLsinde 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Oral kontraseptifler, kortikosteroidler veya tiroid replasman tedavisinde kullanılan bileşikler, danazol, diüretik, 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, selektif serotonin geri alım 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 MIX50'nin Humalog haricindeki insülinler ile karıştırılması hakkında bilgi mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 6.2).
HUMALOG MIX50 ile birlikte başka ilaçlar kullanılırken doktora danışılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Oral kontraseptiflerin kullanımı insülin gereksiniminde artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.5).

Diyabetli hastalara, gebe kaldıklarında ya da kalmayı düşündüklerinde durumu doktorlarına bildirmeleri tavsiye edilmelidir.

Gebelik dönemi

Çok sayıda gebelikte maruz kalma olgularına ilişkin veriler insülin lispronun gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

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
HUMALOG MIX50'nin insan sütündeki varlığı, anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki etkileri veya süt üretimi üzerindeki etkisi hakkında veri yoktur. Yayınlanan küçük bir çalışmada, insan sütünde eksojen insülinin bulunduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, HUMALOG MIX50'nin anne sütüyle beslenen bebek üzerindeki etkilerini belirlemek için yeterli bilgi mevcut değildir ve HUMALOG MIX50'nin süt üretimi üzerindeki etkisine ilişkin bilgi yoktur. Emzirmenin gelişimsel ve sağlıkla ilişkili yararları, annenin klinik insülin ihtiyacı, HUMALOG MIX50'nin emzirilen çocuk üzerindeki olası olumsuz etkileri veya annenin mevcut durumu ile birlikte düşünülmelidir.

Emziren diyabetli annelerin HUMALOG MIX50 dozunda, beslenme tarzında ya da her ikisinde değişiklik yapılması gerekebilir.

Üreme yeteneği/ Fertilite
İnsülin lispro, hayvan çalışmalarında üreme yeteneği üzerinde bir bozukluk yaratmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı 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
Güvenlilik profilinin özeti
İnsülin tedavisi gören bir diyabet hastasında en yaygın görülen advers reaksiyon 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).

MedDRA sistem organ sınıfları	**Çok yaygın**	**Yaygın**	**Yaygın olmayan**	**Seyrek**	**Çok seyrek**	**Bilinmiyor**
Bağışıklık sistemi hastalıkları						
Lokal alerji		X				
Sistemik alerji				X		
Deri ve deri altı doku hastalıkları						
Lipodistrofi			X			
Kutanöz amiloidoz						X

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Bağışıklık sistemi hastalıkları
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) nadir görülmekle birlikte potansiyel olarak daha ciddidir. 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 hastalıkları
Enjeksiyon bölgesinde yaygın olmayan lipodistrofi ve kutanöz amiloidoz oluşabilir ve lokal insülin emilimini geciktirebilir. Belirlenmiş enjeksiyon alanında enjeksiyon yapılan bölgenin sürekli rotasyonu, bu reaksiyonların azaltılmasına veya önlenmesine yardımcı olabilir (Bkz. Bölüm 4.4).
Bilinmiyor: Kutanöz amiloidoz

Ödem
Özellikle zayıf metabolik kontrolün yoğunlaştırılmış insülin tedavisi ile iyileştirildiği durumlar olmak üzere insülin tedavisi sırasında ödem vakaları bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr, e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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. Ürün dozunda ve öğün planında düzenleme veya egzersiz gerekebilir.

Hipoglisemi ile birlikte ilgisizlik, 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 çözeltisi 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, karbonhidratlı gıda alımının sürdürülmesi ve hastanın gözlem altında bulundurulması gerekebilir.

5 FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

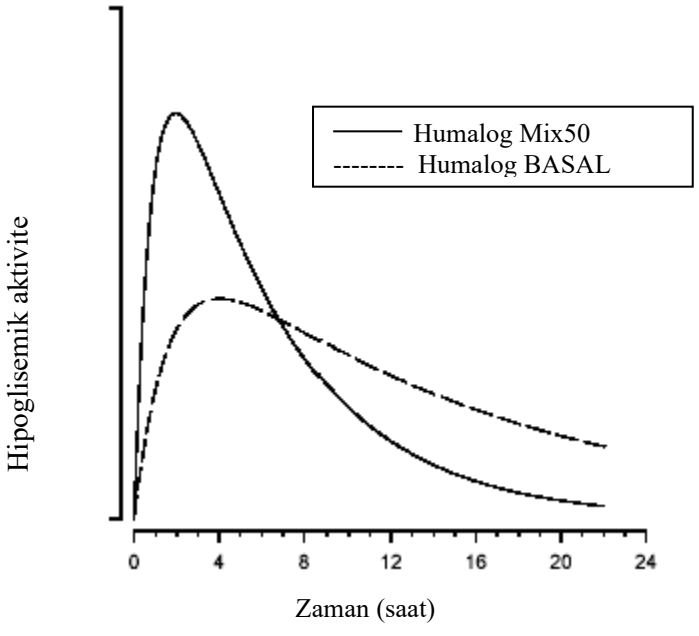
5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diyabet tedavisinde kullanılan ilaçlar, hızlı etkili insülinler ile kombine orta veya uzun etkili insülinler.
ATC kodu: A10AD04
Etki mekanizması:
İnsülin lispronun asıl etkisi, glukoz metabolizmasının regülasyonudur.

Buna ilaveten insülin çeşitli dokularda birtakım 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 lispronun 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 MIX50'nin subkütan uygulanımından sonra, insülin lispronun etkisinin çabuk başladığı ve hızla tepe etkisine ulaştığı görülür. İnsülin lispro protamin süspansiyonun (BASAL) aktivite profili 15 saatten uzun süre sonunda izofan insülin (NPH) ile benzerdir.

Aşağıdaki şekilde, HUMALOG MIX50 ve insülin lispro protamin süspansiyonu (BASAL)'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.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:
HUMALOG MIX50'nin 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 hastaya subkütan yolla 0,3 U/kg HUMALOG MIX50 uygulandığında, dozlamadan sonra pik serum konsantrasyonları medyan 60 dakikada gözlenmiştir (aralık: 45 dakika ila 13,5 saat). Tip 1 diyabetli hastalarda, dozlamadan sonra medyan 60 dakikada pik serum konsantrasyonları gözlenmiştir (aralık: 45 ila 120 dakika).

İnsülin lispronun 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 MIX50'nin farmakokinetiği her iki bileşenin tek tek farmakokinetik özelliklerini yansıtmaktadır. Bu kinetiklerin klinik önemi değerlendirilirken glukoz kullanım eğrilerinin incelenmesi daha uygundur (bkz. Bölüm 5.1).

Dağılım:
Veri bulunmamaktadır.

Biyotransformasyon:
HUMALOG MIX50 ile insan metabolizma çalışması gerçekleştirilmemiştir. Bununla birlikte, hayvanlarda yapılan çalışmalarda HUMALOG MIX50'nin hızlı etkili bileşeni olan HUMALOG metabolizması regüler insan insülini ile benzerdir.

Eliminasyon:
İnsülin karışımlarının kinetiğinin absorpsiyon oranları ile sınırlanması nedeniyle, gerçek yarı ömür, konsantrasyon zaman eğrisinin terminal eğiminden kesin olarak tahmin edilemez.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Veri yoktur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:
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 genel olarak sürdürüldüğü ve böbrek fonksiyonundan bağımsız olduğu gösterilmiştir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda, regüler insan insülini ile karşılaştırıldığında, insülin lispro daha hızlı emilir ve atılır.

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 infertilite, embriyotoksisite ya da teratojenite etkisi göstermemiştir.

6 FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Protamin (somon) sülfat
Metakrezol
Fenol
Gliserol
Disodyum fosfat
Çinko oksit
Enjeksiyonluk su
pH'ı ayarlamak için hidroklorik asit ve sodyum hidroksit kullanılabilir.

6.2 Geçimsizlikler
HUMALOG MIX50 ile diğer insülinlerin karıştırılıp kullanımı çalışılmamıştır. Uyumluluk çalışmalarının olmadığı durumda, bu ilaç başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü
Kullanımdan önce:
36 ay

Kullanıma başladıktan sonra:
28 gün

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar
Kullanımdan önce:

Buzdolabında 2-8°C arasında saklayınız. Dondurmayınız. Donmuş ürünleri çözüp kullanmayınız. Aşırı sıcak ve direkt güneş ışığı altında bırakmayınız. Ürün ışıktan korunmalıdır.

Kullanıma başladıktan sonra:
Kartuş kaleme yerleştirildikten sonra süspansiyon 30ºC'nin altındaki sıcaklıklarda saklanarak 28 gün boyunca kullanılabilir. Bu süreden sonra kullanılmamalıdır. Buzdolabında saklamayınız. Kaleme yerleştirilmiş kartuşları iğne takılı olarak saklamayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Süspansiyon, butil veya halobutil disk kapak ve piston ve aluminyum emniyet kapsülü ile kapatılmış tip 1 flint cam kartuşlardadır. Kartuş tıpası ve/veya cam kartuşa dimetikon veya silikon emülsiyonu ile muamele edilmiş olabilir.

5 x 3 mL HUMALOG MIX50 100 IU/mL3 mLsüspansiyon 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

<u>Kullanım ile ilgili talimatlar</u>
Olası hastalık bulaşmasını önlemek için iğne ucu değişmiş olsa bile her bir kartuş tek bir hasta tarafından kullanılmalıdır.

HUMALOG MIX50 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.

Dozun hazırlanması:

Kullanmadan hemen önce HUMALOG MIX50 içeren kartuşu, içerdiği insülin süspansiyonu bulanık ya da süt gibi bir görünüm alıncaya kadar, iki elinizin arasında on kez ileri geri yuvarlayınız ve ardından yine on kez 180° yukarı aşağı çevirerek karıştırınız. Bulanık ya da süt gibi bir görünüm oluşmazsa, yukarıda belirtilen işlemi içerik karışıncaya kadar tekrar ediniz. Kartuşların içinde, karışmayı kolaylaştırmak için küçük bir cam boncuk bulunur.

Dozun tam olarak ölçülmesini engelleyebilecek köpürmelere neden olabileceğinden, kartuş çok şiddetli çalkalanmamalıdır.

HUMALOG MIX50 Kartuşlar Lilly yeniden kullanılabilir insülin kalemi ile kullanılmalıdır ve dozaj doğruluğu diğer kalemler ile sağlanamayacağından, yeniden kullanılabilir herhangi bir başka kalem ile kullanılmamalıdır.

Dozun enjeksiyonu:

Aşağıdaki bilgiler genel bir açıklamadır. İğnenin takılması ve insülin enjeksiyonunun yapılması üreticinin insülin kalemiyle birlikte verdiği Kalem Kullanım Kılavuzu'na göre uygulanmalıdır.

1. Ellerinizi yıkayınız.

2. Enjeksiyon bölgesini seçiniz.

3. Enjeksiyon yapılacak bölgeyi uygun şekilde temizleyiniz.

4. Geniş bir alanı gererek ya da sıkıştırarak cildi sabitleştiriniz. İğneyi tarif edildiği şekilde batırınız ve enjeksiyonu yapınız.

5. İğneyi enjeksiyon yerinden çıkartınız ve enjeksiyon bölgesine birkaç saniye hafif bir basınç uygulayınız. Enjeksiyon bölgesini ovuşturmayınız.

6. İğnenin dış kapağını kullanarak iğneyi çıkartınız ve emniyetli bir biçimde atınız.

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

7 RUHSAT SAHİBİ

Lilly İlaç Ticaret Ltd. Şti.
Acıbadem Mah. Çeçen Sokak
Akasya Acıbadem Kent Etabı
A Blok Kat: 3
34660 Üsküdar / İSTANBUL
Tel : 0 216 554 00 00
Faks: 0 216 474 71 99

8 RUHSAT NUMARASI

2026/321

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

29.07.2026

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ