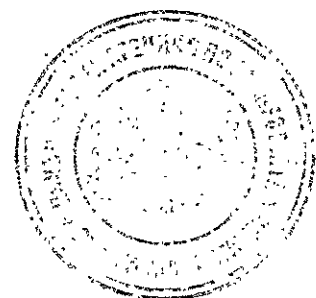


Al

Mixtard 50 NovoLet 100 IU/ml

Микстард 50 НовоЛет 100 IU/ml

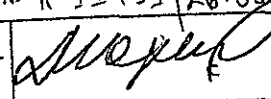
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към
разрешение за употреба № 11-11431/26.08.07.

657/28.06.05



1. Търговско име на лекарствения продукт

Mixtard 50 NovoLet 100 IU/ml

Инжекционна суспензия в предварително напълнена писалка

2. Качествен и количествен състав

Insulin human, rDNA (произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в *Saccharomyces cerevisiae*).

1 ml съдържа 100 IU insulin human.

1 предварително напълнена писалка съдържа 3 ml, еквивалентни на 300 IU.

Една IU (международна единица) отговаря на 0.035 mg анхидриран човешки инсулин.

Микстард е смес от разтворим инсулин и изофан (NPH) инсулин.

Микстард 50 се състои от 50% разтворим инсулин и 50% изофан инсулин.

За помощни вещества, вж. секция 6.1 Списък на помощните вещества.

3. Лекарствена форма

Инжекционна суспензия в предварително напълнена писалка.

Микстард е мътна, бяла-, водна суспензия.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Лечение на захарен диабет (Diabetes mellitus).

4.2. Дозировка и начин на употреба

Микстард е инсулин с двойно действие. Той представлява двуфазна формула, състояща се от бързодействащ и бавнодействащ инсулин.

Инсулиновите смеси обикновено се прилагат един или два пъти дневно, когато е необходим бърз първоначален ефект, съчетан с по-продължително действие.



Дозировка

Дозировката е индивидуална и се определя от лекаря в съответствие с нуждите на пациента.

Индивидуалните инсулинови нужди обикновено са между 0.3 до 1.0 IU/kg/ден. Дневната нужда от инсулин може да е по-висока при пациенти с инсулинова резистентност (напр. по време на пубертета или при затлъстяване) и да е по-ниска при пациенти с остатъчна, ендогенна инсулинова продукция.

Оптимизираният гликемичен контрол при пациентите със захарен диабет отлага във времето появата и забавя развитието на късните усложнения на диабета. Ето защо се препоръчва следене на кръвната захар.

В рамките на 30 минути след всяка инжекция трябва да се приеме храна, съдържаща въглехидрати.

Титриране на дозата

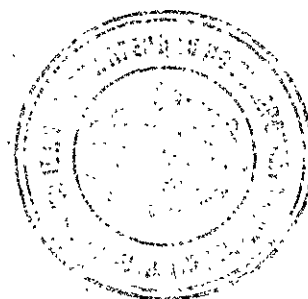
Съпътстващо заболяване, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено повишават инсулиновите нужди на пациента.

Бъбречни или чернодробни нарушения могат да намалят нуждите от инсулин.

Корекция на дозата може да се наложи, ако пациентът промени физическата си активност или обичайната си диета. Промяна на дозата може да се наложи и в случай, че пациентът премине от един инсулинов лекарствен продукт на друг (вж. секция 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба).

Приложение

За подкожно приложение.



Микстард обичайно се прилага подкожно в бедрото или в коремната стена. Ако е удобно, могат да се използват още глутеалната област или областта на делтоидния мускул.

Подкожната инжекция в коремната стена осигурява по-бърза абсорбция, в сравнение с използването на други инжекционни места.

Инжектирането в повдигната кожна гънка намалява вероятността от непреднамерено мускулно приложение.

Задръжте иглата под кожата поне за 6 секунди, за да сте сигурни, че цялата доза е инжектирана.

Препоръчва се ротационна смяна на инжекционните места в рамките на дадена анатомична област, за да се предотврати развитието на липодистрофия.

Инсулиновите суспенсии никога не бива да се прилагат венозно.

Микстард е придружен от листовка за пациента с подробни инструкции за употреба.

Микстард НовоЛет е предназначен за употреба с игли НовоФайн.

НовоЛет освобождава от 2 до 78 единици, на стъпки от 2 единици.

Писалките трябва да се проверяват преди инжектиране, така че индикаторът на дозата да се върне до нула и капка инсулин да се появи на върха на иглата.

Дозата се нагласява, като се завърта селектора, който по време на инжекцията се връща до нула.

4.3. Противопоказания

Хипогликемия.

Свръхчувствителност към човешки инсулин или към някое от помощните вещества (вж. секция 6.1 Списък на помощните вещества).

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба



Неправилното дозиране или преустановяване на терапията, особено при диабет тип 1, могат да доведат до хипергликемия.

Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно, за период от няколко часа или дни. Включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, замаяност, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит и ацетонов дъх в устата.

При пациенти с диабет тип 1, нелекуваната хипергликемия може да доведе до диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

Хипогликемия може да възникне ако инсулиновата доза превишава инсулиновите нужди на пациента (виж секции 4.8 и 4.9).

Пропуск на хранене или непланирана, тежка физическа активност могат да доведат до поява на хипогликемия.

Пациенти, при които има съществено подобрене на кръвно-захарния контрол, напр. в резултат на интензифицирано инсулиново лечение, може да почувстват промяна в своите нормални предупредителни симптоми на хипогликемия, за което съответно те трябва да бъдат уведомени.

Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Преминаването на пациенти на друг вид или друга марка инсулин трябва да става под строг медицински контрол. Промените в концентрацията, марката (различни производители), типа (бързодействащ, с двуфазно действие или дългодействащ инсулин и т.н.), (животински, човешки или инсулинов аналог) и/или метода на производство (рекомбинантна ДНК технология или инсулин от животински произход) може да наложи коригиране на дозата.

При преминаването на пациентите на Микстард може да са необходими корекции още при първата доза или през първите няколко седмици или месеци на лечението.

Малък брой пациенти, които са изпитали епизоди на хипогликемия, след преминаване от животински инсулин, съобщават че ранните предупредителни симптоми на хипогликемия са по-слабо изразени или различни, в сравнение с тези, по време на лечението с първоначалния инсулин.



Преди пътуване между различни часови зони, пациентът трябва да се консултира с лекар, тъй като може да се наложи приложение на инсулин и приемане на храна в различно време.

Инсулиновите суспенсии не трябва да се прилагат с инсулинови помпи.

Микстард съдържа метакрезол, който може да предизвика алергични реакции.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Известно е, че някои медикаменти взаимодействат с метаболизма на глюкозата. Затова лекарят трябва да има предвид възможните взаимодействия и винаги трябва да пита пациентите си за медикаментите, които приемат.

Долуизброените лекарствени продукти могат да намалят инсулиновите нужди:

Перорални хипогликемизиращи средства (ПХС), инхибитори на моноаминооксидазата (МАО), неселективни бета-блокери, инхибитори на ангиотензинконвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати и алкохол.

Следните лекарствени продукти могат да увеличат инсулиновите нужди:

Тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, бета-симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да замъглят симптомите на хипогликемия и да забавят възстановяването от нея.

Октреотид/ланреотид могат както да понижат, така и да повишат инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усили и удължи хипогликемизиращото действие на инсулина.

4.6. Бременност и кърмене



Няма ограничения по отношение на инсулиновата терапия по време на бременност, тъй като инсулинът не преминава през плацентарната бариера.

Както хипогликемията, така и хипергликемията, които могат да възникнат при пациенти с незадоволителен контрол на диабетната терапия, увеличават риска от малформации и смърт *in utero*. Затова се препоръчва засилен контрол на диабета при планирането на бременност и по време на бременността.

Обикновено през първото тримесечие на бременността инсулиновите нужди намаляват, а през второто и третото се повишават.

След раждането инсулиновите нужди бързо се възвръщат до нивата преди забременяването.

Кърменето по време на инсулиново лечение на майката не е свързано с никакъв риск за детето. Може да се наложи коригиране на дозата на Микстард.

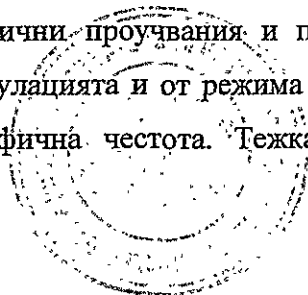
4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В резултат на хипогликемия, способността на пациента за концентрация и реакция може да се влоши. Това представлява риск в ситуации, при които тези способности са от особено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат чести хипогликемии или намален или липсващ усет за предупредителните белези. При такива случаи трябва внимателно да се прецени необходимостта от шофиране.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Както и при другите инсулинови продукти, хипогликемията е най-често настъпващата нежелана реакция. Тя може да настъпи ако инсулиновата доза е прекалено висока спрямо инсулиновите нужди. В клинични проучвания и при търговска употреба честотата варира в зависимост от популацията и от режима на дозиране. Затова не може да бъде представена специфична честота. Тежката



хипогликемия може да доведе до изпадане в безсъзнание и/или гърчове и може да предизвика временно или трайно увреждане на мозъчната функция или дори смърт. По-долу са изброени според честотата си, нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания, счестени за свързани с Микстард. Честотата е дефинирана, както следва: Нечести ($>1/1\ 000$, $<1/100$). Изолираните спонтанни случаи са определени като много редки с честота $<1/10\ 000$.

Нарушения на имунната система

Нечести – Уртикария, обрив

Много редки – Анафилактични реакции

Симптомите на системна свръхчувствителност могат да включват генерализиран кожен обрив, сърбеж, потене, гастроинтестинални нарушения, ангионевротичен едем, трудности при дишане, сърцебиен, понижено кръвно налягане и прилошаване/загуба на съзнание. Генерализираните реакции на свръхчувствителност са потенциално животозастрашаващи.

Нарушения на нервната система

Нечести – периферна невропатия

Бързото подобрение на кръвно-захарния контрол може да доведе до състояние наречено “остра болезнена невропатия”, което обичайно е преходно.

Очни нарушения

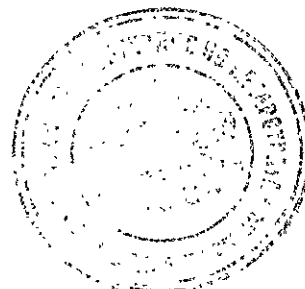
Много редки – Рефракционни аномалии

При започването на инсулинова терапия могат да възникнат рефракционни аномалии. Обикновено тези симптоми са с преходен характер.

Нечести – Диабетна ретинопатия

Дълготрайно подобрения гликемичен контрол намалява риска от прогресия на диабетната ретинопатия. Независимо от това, интензифицирането на инсулиновото лечение с бързо подобрение на гликемичния контрол може да доведе до временно влошаване на диабетната ретинопатия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан



Нечести - Липодистрофия

Липодистрофия може да възникне на мястото на инжектиране в следствие на нередуване на мястото на инжектиране в дадена област.

Общи нарушения и такива свързани с мястото на инжектиране

Нечести – Реакции на мястото на инжектиране

Реакции на мястото на инжектиране (зачервяване, подуване и сърбеж, болка и хематом на мястото на инжектиране) могат да възникнат по време на инсулиновото лечение. Тези реакции обикновено са преходни и по правило изчезват при продължаване на лечението.

Нечести – оток

При започване на инсулиновата терапия може да възникне едем. Тези симптоми обикновено са с преходен характер.

4.9. Предозиране

При инсулина е трудно да се дефинира предозиране. Хипогликемията прогресира в следните фази:

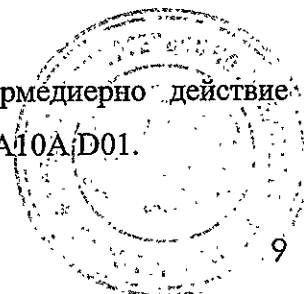
- Лека хипогликемия се преодолява с перорален прием на глюкоза или храни, съдържащи захар. Ето защо диабетикът винаги трябва да носи със себе си захар на бучки, сладки, бисквити или плодов сок със захар.
- Тежка хипогликемия, при която пациентът е в безсъзнание, може да се лекува, като се направи подкожна или мускулна инжекция с глюкагон (0.5 - 1 mg) от обучено лице, или венозно да се приложи глюкоза от медицински специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо също и ако до 10-15 мин. пациентът не реагира на инжекцията с глюкагон.

След като пациентът се върне в съзнание, трябва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инсулини и аналози, с интермедиерно действие, комбинирани с бързодействащи, инсулин (човешки). АТС код: A10AD01.



Понижаващото кръвната захар действие на инсулина се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването му с инсулиновите рецептори в тези клетки и едновременното подтискане освобождаването на глюкоза от черния дроб.

Микстард е двуфазен инсулин.

Началото му на действие е в рамките на $\frac{1}{2}$ час, достига максимален ефект 2-8 часа, а продължителността на действие е до 24 часа.

5.2. Фармакокинетични свойства

В кръвната циркулация инсулинът има време на полуживот само няколко минути. Следователно профилът на действие на инсулиновия препарат се определя единствено от абсорбционните му характеристики.

Този процес се повлиява от някои фактори (напр. доза на инсулина, начин и място на инжектиране, дебелина на слоя подкожна мастна тъкан, тип диабет). Затова се наблюдават значителни различия във фармакокинетиката както между отделните пациенти, така и при един и същи пациент.

Абсорбция

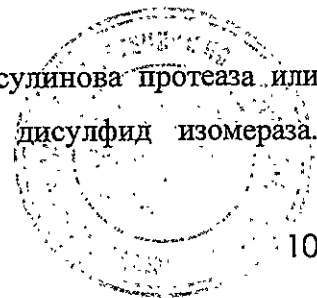
Абсорбционният му профил е резултат от смесването на инсулини с бърза и с удължена абсорбция. Максималната плазмена концентрация на Микстард се достига в рамките на 1.5 – 2.5 часа след подкожно приложение.

Разпределение

Не се наблюдава значително свързване с плазмени протеини, с изключение на циркулиращи инсулинови антитела (ако са налични).

Метаболизъм

Установено е, че човешкият инсулин се разгражда от инсулинова протеаза или инсулин-разграждащи ензими и, вероятно от, протеин дисулфид изомераза.



Предполагаеми са няколко места на разцепване (хидролиза) в молекулата на човешкия инсулин; нито един от образуваните след разцепването метаболити не е активен.

Елиминиране

Терминалният период на полуживот се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан. Следователно, терминалният полуживот ($t_{1/2}$) е по-скоро мярка за абсорбцията, отколкото за елиминирането *per se* на инсулина от плазмата ($t_{1/2}$ на инсулина в кръвообръщението е няколко минути). Изследванията са установили, че $t_{1/2}$ е приблизително 5-10 часа.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специфичен риск при хората въз основа на изследвания за фармакологична безопасност, токсичност след многократно приложение, генотоксичност, канцерогенен потенциал, репродуктивна токсичност.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Zinc chloride
Glycerol
Metacresol
Phenol
Disodium phosphate dihydrate
Sodium hydroxide и/или hydrochloric acid (за нагласяне на pH)
Protamine sulphate
Water for injections

6.2. Физико-химични несъвместимости

Инсулиновите суспенсии не трябва да се добавят към инфузионни разтвори.

6.3.Срок на годност

30 месеца.

След първо отваряне: 6 седмици.

6.4. Специални условия на съхранение



Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

При употреба: не съхранявайте в хладилник. Да не се съхранява над 30° С.

Съхранявайте писалката с капачката, за да се предпази инсулина от светлина.

Да се пази от силна топлина и светлина.

6.5. Данни за опаковката

Предварително напълнената писалка (многодозова писалка за еднократна употреба) се състои от инжектиращо устройство с патрон (3 ml). Патронът е направен от стъкло (тип 1), съдържа бромобутилово гумено бутало и бромобутил/полиизопренова гумена запушалка. Патронът съдържа стъклено топче за улесняване на ресуспендирането. Инжектиращото устройство е направено от пластмаса.

Големина на опаковката: 5 и 10 предварително напълнени писалки по 3 ml.

Не всички опаковки могат да бъдат налични на пазара.

6.6. Препоръки при употреба

Писалките трябва да бъдат използвани само в комбинация с продукти, които са съвместими с тях и позволяват на писалката да функционира безопасно и ефективно.

Микстард НовоЛет е за индивидуална употреба. Да не се пълни отново.

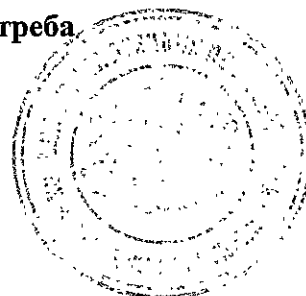
Инсулинови продукти, които са били замразявани, не трябва да се използват.

Инсулинови суспенсии не трябва да се използват, ако не са равномерно бели и мътни след ресуспендиране.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Novo Nordisk A/S

Novo Allé



DK-2880 Bagsvaerd

Дания

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20000121

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

05.06.2000 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

