

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Gensulin M40 (40/60), 100 j.m./ml, zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml zawiesiny Gensulin M40 (40/60) (dalej Gensulin M40) zawiera 100 j.m. ludzkiej insuliny (*Insulinum humanum*) dwufazowej otrzymywanej metodą rekombinacji DNA *E. coli*.

Każdy wkład do wstrzykiwacza zawiera 3 ml zawiesiny, co odpowiada 300 j.m. insuliny dwufazowej w proporcjach 40% insuliny rozpuszczalnej i 60% insuliny izofanowej.

Produkt leczniczy Gensulin M40 zawiera wyłącznie insulinę ludzką, jest w 100% zgodny ze składem aminokwasowym insuliny produkowanej przez człowieka w odróżnieniu od insulin zwierzęcych czy innych analogów insuliny otrzymanych na drodze rekombinacji genetycznej, których skład różni się w różnym stopniu od insuliny ludzkiej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Gensulin M40: zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie.

Produkt leczniczy Gensulin M40 to jałowa zawiesina ludzkiej insuliny o pH 7-7,6 zawierająca 40% insuliny rozpuszczalnej i 60% insuliny izofanowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny w celu utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkowanie ustala lekarz zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta na insulinę.

Dzieci i młodzież

Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne

Produkt leczniczy Gensulin M40 we wkładach przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku.

Nie podawać produktu leczniczego Gensulin M40 we wkładzie dożylnie lub domięśniowo.

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

Należy zwrócić uwagę, aby w trakcie podawania insuliny Gensulin M40 nie wprowadzić igły do naczynia krwionośnego. Po wstrzyknięciu insuliny nie należy masować miejsca iniekcji. Należy poinformować pacjentów o właściwym sposobie wykonywania iniekcji.

Produkt leczniczy Gensulin M40 jest gotową mieszanką insuliny rozpuszczalnej Gensulin R i insuliny izofanowej Gensulin N, przygotowaną tak, aby pacjent nie musiał sam mieszać produktów insuliny. Schemat leczenia pacjenta powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb metabolicznych.

Każde opakowanie zawiera Ulotkę dla pacjenta z instrukcją dotyczącą sposobu wykonania iniekcji.

4.3 Przeciwwskazania

Hipoglikemia.

Nadwrażliwość na insulinę ludzką lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, chyba, że jest to częścią programu odczulania.

W żadnym przypadku, nie wolno podawać dożylnie produktu leczniczego Gensulin M40.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

W przypadku zmiany z insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką, u niektórych pacjentów może być konieczna zmiana dawki. Jeżeli konieczna jest zmiana dawki powinna ona nastąpić przy podaniu pierwszej dawki nowej insuliny lub w czasie pierwszych kilku tygodni lub miesięcy jej stosowania.

U niektórych pacjentów, po zmianie insuliny pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką, wczesne objawy ostrzegawcze hipoglikemii mogą być mniej wyraźnie zaznaczone lub zupełnie różne od tych występujących podczas stosowania insuliny pochodzenia zwierzęcego. W przypadku uzyskania u pacjenta lepszej kontroli glikemii (np. przez zastosowanie intensywnej insulinoterapii) objawy ostrzegawcze hipoglikemii mogą być mniej wyraźne lub wcale się nie pojawić. Należy poinformować o tym pacjentów. Inne sytuacje, które mogą spowodować zmianę lub osłabienie wczesnych objawów ostrzegawczych hipoglikemii to: długotrwała cukrzyca, neuropatia cukrzycowa, przyjmowanie niektórych leków, np. β -adrenolityków. 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.

Stosowanie ludzkiej insuliny może spowodować wytworzenie przeciwciał, jednak ich miano jest niższe niż w przypadku stosowania oczyszczonej insuliny pochodzenia zwierzęcego.

Zapotrzebowanie na insulinę może ulec znacznej zmianie w przypadku chorób trzustki, nadnerczy, przysadki mózgowej, tarczycy, zaburzeń czynności nerek lub wątroby.

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

Modyfikacja dawki może być również konieczna w przypadku zmiany aktywności fizycznej pacjenta lub sposobu odżywiania.

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 nagle 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.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Gensulin M40 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 produktem Gensulin M40 z pioglitazonem. W przypadku leczenia skojarzonego tymi lekami 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.

Instrukcja użycia i postępowania

Aby uniknąć ewentualnego przeniesienia chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła na wstrzykiwaczu została zmieniona.

Wstrzykiwacze przeznaczone do stosowania z wkładami Gensulin M40

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

Identyfikowalność

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

Substancje pomocnicze

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niektóre produkty lecznicze mogą zmieniać metabolizm glukozy i dlatego należy skonsultować z lekarzem możliwość jednoczesnego przyjmowania innych leków podczas stosowania insuliny (patrz punkt 4.4). Lekarz musi rozważyć możliwość wystąpienia interakcji i zawsze zapytać pacjenta o inne stosowane przez niego produkty lecznicze.

Zapotrzebowanie na insulinę może wzrosnąć pod wpływem substancji o działaniu hiperglikemizującym, takich jak glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, hormon wzrostu, danazol, β_2 -sympatykomimetyki (ritodryna, salbutamol, terbutalina), tiazidy.

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, takich jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory monoaminooksydazy), niektóre inhibitory konwertazy angiotensyny (kaptopril, enalapril), antagoniści receptora angiotensyny II, nieselektywne leki β -adrenolityczne i alkohol.

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć bądź zwiększyć pod wpływem analogów somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

U pacjentek leczonych insuliną (cukrzyca insulinozależna lub cukrzyca ciężarnych) konieczne 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. Należy poinformować pacjentki chore na cukrzycę, że w przypadku zajścia w ciążę lub planowania ciąży powinny powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

U kobiet w ciąży chorych na cukrzycę, konieczne jest dokładne kontrolowanie stężenia glukozy i ogólnego stanu zdrowia.

Karmienie piersią

U pacjentek z cukrzycą karmiących piersią, może być konieczna modyfikacja dawki insuliny i (lub) stosowanej diety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjenta na skutek hipoglikemii może być obniżona zdolność koncentracji i reagowania. Może stanowić to zagrożenie w sytuacjach, kiedy te zdolności są szczególnie wymagane np. prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

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

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 przedstawiana, ponieważ hipoglikemia jest zarówno skutkiem podania dawki insuliny jak również innych czynników, np. stosowanej diety i poziomu aktywności fizycznej.

Miejscowa reakcja alergiczna jest częstym ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) działaniem niepożądanym.

W miejscu wstrzyknięcia insuliny może wystąpić rumień, obrzęk i swędzenie. Objawy te zwykle przemijają w ciągu kilku dni lub kilku tygodni. W niektórych przypadkach objawy miejscowe mogą być spowodowane innymi czynnikami niż insulina, np. substancjami drażniącymi występującymi w środkach do odkażania skóry lub stosowaniem złej techniki wykonania iniekcji.

Ogólnoustrojowe objawy uczuleniowe, będące objawami uogólnionej nadwrażliwości na insulinę występują bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), ale są potencjalnie bardziej niebezpieczne.

Do objawów tych należą: wysypka na całym ciele, duszność, świszczący oddech, zmniejszenie ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszone tętno i pocenie. W ciężkich przypadkach objawy uogólnionej alergii mogą stanowić zagrożenie życia. Nieliczne przypadki ciężkiej alergii na produkt leczniczy Gensulin M40 wymagają natychmiastowego leczenia. Może być konieczna zmiana insuliny lub odczulanie.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) w miejscu iniekcji występuje lipodystrofia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Częstość nieznana: amyloidoza skórna;

Opis wybranych działań niepożądanych

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).

Po wprowadzeniu insuliny do obrotu zgłaszano także następujące działania niepożądane:

- obrzęki, szczególnie w przypadku, gdy wcześniej obserwowana niewystarczająca kontrola metaboliczna uległa poprawie w wyniku intensywnej insulinoterapii,
- przyrost masy ciała,
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak: przebarwienie, krwawienie, stwardnienie, guzek lub naciek, ból, wysypka, pokrzywka lub krosty,
- świąd w tym świąd uogólniony,
- zawroty głowy.

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>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 wydatkowanej energii może wystąpić hipoglikemia.

Objawami hipoglikemii mogą być: apatia, stan splątania, kołatanie serca, bóle głowy, poty i 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 podskórnie 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: Gensulin M40: Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, insulina (ludzka). Kod ATC: A10AD01.

Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy.

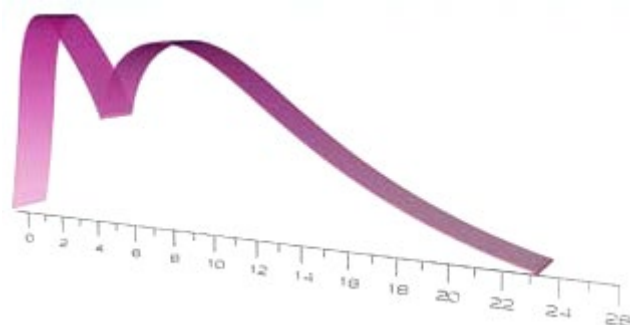
Ponadto, insulina ma działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powoduje nasilenie syntezy glikogenu, kwasów tłuszczowych, glicerolu i białek,

zwiększenie wychwytu aminokwasów z jednoczesnym obniżeniem intensywności procesów glikogenolizy, glukoneogenezy, ketogenezy, lipolizy, katabolizmu białek i zużycia aminokwasów.

Poniżej pokazano typowy profil aktywności (krzywa zużycia glukozy) po podskórnym podaniu insuliny. W trakcie stosowania obserwowany jest zakres odchyłeń od wartości średniej, jakich pacjent może doświadczać zarówno w czasie jak i w zależności od intensywności działania insuliny. Indywidualne odchylenia mogą zależeć od takich czynników jak: wielkość dawki, miejsce wstrzyknięcia, temperatura ciała i aktywność fizyczna pacjenta.

Gensulin M40 (40/60)

Aktywność insuliny



Czas (godziny)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka insuliny nie odzwierciedla aktywności metabolicznej hormonu. Dlatego oceniając aktywność insuliny bardziej właściwe jest analizowanie krzywych zużycia glukozy (jak wyjaśniono powyżej).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Gensulin M40 jest insuliną ludzką wytwarzaną metodą rekombinacji DNA. W badaniach toksyczności podostrej nie zgłoszono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych. W szeregu testów toksyczności *in vitro* i *in vivo* nie wykazano działania mutagennego insuliny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Siarczan protaminy
Metakrezol
Fenol
Glicerol
Cynku tlenek
Sodu wodorofosforan dwunastowodny
Kwas solny
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać insuliny Gensulin M40 z insulinami wytwarzanymi przez innych wytwórców oraz z insulinami pochodzenia zwierzęcego.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C. Nie zamrażać.

Po pierwszym otwarciu opakowania bezpośredniego produkt leczniczy przechowywać w temperaturze do 25°C przez 28 dni. Chronić przed światłem.

Wkładów, które są używane lub mają być używane, nie przechowywać w lodówce. Można je nosić przy sobie. Produkt leczniczy Gensulin M40 należy chronić przed wysoką temperaturą.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

5 lub 10 szklanych wkładów do wstrzykiwaczy zawierających 3 ml produktu Gensulin M40, w tekturowym pudełku.

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

Nie należy powtórnie stosować zużytych igieł. Iglę należy usunąć w bezpieczny sposób. Nie należy dzielić się igłami i wstrzykiwaczami z innymi osobami. Wkład można stosować aż do wykorzystania jego zawartości, a następnie należy go usunąć w bezpieczny sposób. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Aby zapobiec rozprzestrzenianiu się chorób, każdy wkład może być używany tylko przez jedną osobę, nawet, gdy igła została zmieniona.

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

Bezpośrednio przed użyciem wkłady Gensulin M40 należy obrócić między dłońmi 10 razy, a następnie 10 razy odwrócić o 180° w celu uzyskania jednorodnie mętnego lub mlecznego wyglądu zawiesiny. 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. Należy często kontrolować wygląd insuliny we wkładzie. Nie stosować, jeżeli wewnątrz są widoczne grudki lub białe cząsteczki przylegające do dna lub ścianek, a szkło ma matowy wygląd.

Podawanie produktu leczniczego Gensulin M40 we wkładzie do wstrzykiwacza

Część produktów leczniczych Gensulin M40 produkowana jest w postaci wkładów do wstrzykiwaczy. Wkłady 3 ml są przeznaczone do stosowania ze wstrzykiwaczem oznaczonym znakiem CE, zgodnie z instrukcją jego wytwórcy.

a) Przygotowanie dawki

Konstrukcja wkładów uniemożliwia dodanie innej insuliny do wkładu. Zużytych wkładów nie można powtórnie napełniać.

Alternatywnie możliwe jest podanie odpowiednich dawek insuliny Gensulin R i Gensulin N w osobnych wstrzykiwaczach osobistych.

Należy przestrzegać zaleceń wytwórcy dotyczących umieszczania wkładu we wstrzykiwaczu, zakładania igły i wstrzykiwania insuliny, podanych w instrukcji dołączonej do opakowania wstrzykiwacza.

b) Wstrzykiwanie dawki

Należy wstrzyknąć dawkę insuliny zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki z poradni diabetologicznej. Należy zmieniać miejsca iniekcji tak, aby to samo miejsce nie było wykorzystywane częściej niż około raz w miesiącu.

Każde opakowanie zawiera Ulotkę dla pacjenta z instrukcją dotyczącą sposobu wykonania iniekcji.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

BIOTON S.A.
ul. Starościńska 5
02-516 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8533

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.12.2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.11.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO