

SPRAWDZONO
POD WZGLĘDEM
MERYTORYCZNYM

2007-10-02 EG

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Humulin R 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań

Humulin N 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań

Humulin M3 (30/70) 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml Humulin R zawiera 100 j.m. insuliny ludzkiej (*Insulinum humanum*), otrzymywanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*. Jeden wkład do wstrzykiwacza zawiera 3 ml roztworu, co odpowiada 300 j.m. insuliny rozpuszczalnej.

1 ml Humulin N zawiera 100 j.m. insuliny ludzkiej (*Insulinum humanum*), otrzymywanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*. Jeden wkład do wstrzykiwacza zawiera 3 ml zawiesiny, co odpowiada 300 j.m. insuliny izofanowej.

1 ml Humulin M3 (30/70) zawiera 100 j.m. ludzkiej insuliny (*Insulinum humanum*) otrzymywanej metodą rekombinacji DNA *E.coli*. Jeden wkład do wstrzykiwacza zawiera 3 ml zawiesiny, co odpowiada 300 j.m. insuliny dwufazowej w proporcjach 30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Humulin R: roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Humulin R to jałowy, przezroczysty, bezbarwny, roztwór wodny ludzkiej insuliny, o pH 7-7,8.

Humulin N: zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Humulin N to jałowa zawiesina białego krystalicznego osadu izofanowej ludzkiej insuliny w izotonicznym buforze fosforanowym, o pH 6,9-7,5.

Humulin M3 (30/70): zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie. Humulin M3 (30/70) to jałowa zawiesina ludzkiej insuliny o pH 6,9-7,5 zawierająca 30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie pacjentów z cukrzycą, którzy wymagają stosowania insuliny dla utrzymania prawidłowego metabolizmu glukozy. Wskazaniem do stosowania preparatu Humulin jest także początkowy okres cukrzycy i cukrzyca u kobiet w ciąży.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie ustala lekarz zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta na insulinę.

Insulinę Humulin R należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Pomimo że nie jest to zalecane, można ją również podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. W szczególnych okolicznościach można ją także podać dożylnie.

Humulin N i Humulin M3 (30/70) należy podawać we wstrzyknięciach podskórnych. Pomimo że nie jest to zalecane, można je także podawać we wstrzyknięciach domięśniowych. Tych postaci insuliny nie można podawać dożylnie.

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.

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

Insulina Humulin M3 (30/70) jest gotową mieszkanką insuliny rozpuszczalnej Humulin R i insuliny izofanowej Humulin N, przygotowaną tak, aby pacjent nie musiał sam mieszać preparatów insuliny. Schemat leczenia pacjenta powinien być dostosowany do indywidualnych potrzeb metabolicznych.

Insulina Humulin N może być podawana jednocześnie z Humulin R (patrz punkt Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania – Mieszanie insuliny).

Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Wkłady 3 ml są przeznaczone do stosowania ze wstrzykiwaczem oznaczonym znakiem CE, zgodnie z instrukcją jego wytwórcy.

a) Przygotowanie dawki

Wkład Humulin R nie wymaga mieszania roztworu przed użyciem. Preparat można stosować tylko jeżeli jest przezroczysty, bezbarwny, nie zawiera nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i wygląda jak woda.

Bezpośrednio przed użyciem wkłady Humulin N oraz Humulin M3 (30/70) 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.

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

Alternatywnie możliwe jest podanie odpowiednich dawek insuliny Humulin R i Humulin N w osobnych strzykawkach.

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.

4.3 Przeciwwskazania

Hipoglikemia.

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Nadwrażliwość na preparat Humulin lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, chyba że jest to częścią programu odczulania.

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 preparatu 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 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.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Niektóre produkty lecznicze mogą zmieniać metabolizm glukozy. Lekarz powinien rozważyć możliwość wystąpienia interakcji i zapytać pacjenta o inne stosowane przez niego leki.

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), tiazydy.

Zapotrzebowanie na insulinę może się zmniejszyć pod wpływem substancji o działaniu hipoglikemizującym, jak np. doustne leki hipoglikemizujące, salicylany (np. kwas acetylosalicylowy), niektóre leki przeciwdepresyjne (inhibitory monoamino oksydazy), 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 Cięża i laktacja

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 planowaniu ciąży powinny powiadomić o tym lekarza prowadzącego.

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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

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 urządzeń mechanicznych).

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 ($1/100$ 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. substancje drażniące występujące w środkach do odkazania skóry lub stosowanie 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 preparat Humulin wymagają natychmiastowego leczenia. Może być konieczna zmiana insuliny lub odczulanie.

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

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:

Humulin R: Insuliny o krótkim czasie działania, kod ATC: A10AB01

Humulin N: Insuliny o pośrednim czasie działania, kod ATC: A10AC01

Humulin M3 (30/70): Insuliny o pośrednim czasie działania w połączeniu z krótkodziałającymi, kod ATC: A10AD01

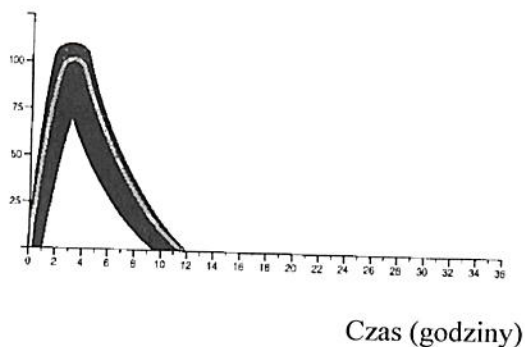
Zasadniczym działaniem insuliny jest regulowanie metabolizmu glukozy.

Ponadto, insuliny mają działanie anaboliczne i antykataboliczne, różne w zależności od rodzaju tkanki. W tkance mięśniowej powodują 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 oznaczona grubą linią) po podskórnym podaniu insuliny. Zacienione pole przedstawia zakres odchyleń od wartości średniej, jakich pacjent może doświadczać zarówno w czasie jak i intensywności działania insuliny. Indywidualne odchylenia mogą zależeć od takich czynników jak: wielkość dawki, miejsce wstrzyknięcia, temperatura ciała i aktywność fizyczna pacjenta.

Humulin R

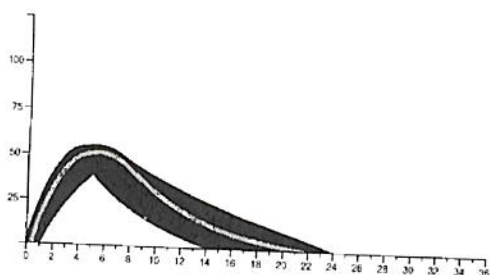
Aktywność insuliny



MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

Humulin N

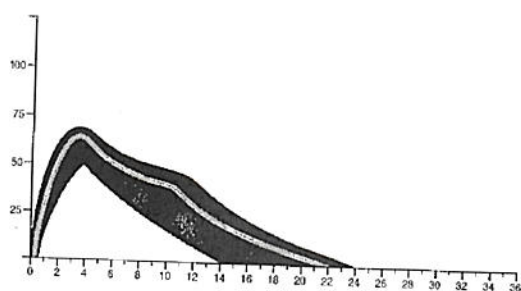
Aktywność insuliny



Czas (godziny)

Humulin M3 (30/70)

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

Humulin 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 Humulin.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Humulin R: *m*-krezol, glicerol, woda do wstrzykiwań, 10 % roztwór kwasu solnego i 10 % roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH).

Humulin N: *m*-krezol, glicerol, fenol, protaminy siarczan, disodu fosforan siedmiowodny, cynku tlenek, woda do wstrzykiwań, 10 % roztwór kwasu solnego i 10 % roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH).

Humulin M3 (30/70): *m*-krezol, glicerol, fenol, protaminy siarczan, disodu fosforan siedmiowodny, cynku tlenek, woda do wstrzykiwań, 10 % roztwór kwasu solnego i 10 % roztwór wodorotlenku sodu (do ustalenia pH).

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy mieszać insulin Humulin z insulinami wytwarzanymi przez innych producentów oraz z insulinami pochodzenia zwierzęcego.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, preparat należy zużyć w ciągu 28 dni. Nie należy stosować preparatu po upływie tego terminu. W trakcie używania wkładów nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Nie zamrażać. Nie narażać na nadmierne ciepło lub bezpośrednie działanie światła słonecznego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym (w pudełku).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkłady do wstrzykiwacza, silikonowane, składające się z cylindra ze szkła bezbarwnego, zamkniętego z jednej strony tłoczkiem gumowym, a z drugiej kapsłem z krążkiem gumowym.

5 wkładów po 3 ml.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku 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 resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lilly France S.A., 67640 Fegersheim, Francja

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Humulin R: 1724/Z, R/2470

Humulin N: 1726/Z, R/2467

Humulin M3 (30/70): 2498/Z, R/2460

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

Humulin R: 14.08.1990 r. / 01.06.1999 r. / 27.07.2004 r. / 29.06.2005 r.

Humulin N: 14.08.1990 r. / 01.06.1999 r. / 30.07.2004 r. / 24.05.2005 r.

Humulin M3 (30/70): 16.07.1992 r. / 01.06.1999 r. / 27.07.2004 r. / 06.06.2005 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

2008 -03- 1 1