

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Insuman Comb 25, 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml zawiera 100 j.m. insuliny ludzkiej (co odpowiada 3,5 mg).

Każdy wkład zawiera 3 ml zawiesiny do wstrzykiwań, co odpowiada 300 j.m. insuliny. Jedna j.m. (jednostka międzynarodowa) odpowiada 0,035 mg bezwodnej insuliny ludzkiej.

Insuman Comb 25 jest dwufazową zawiesiną insuliny izofanowej zawierającą 25% insuliny rozpuszczalnej i 75% krystalicznej insuliny protaminowej.

Insulina ludzka jest wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach *Escherichia coli*.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie.

Po odtworzeniu, jednolicie mleczna zawiesina.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Prawidłowe stężenie glukozy we krwi, rodzaj preparatu i dawkowanie insuliny (wielkość dawki i czas podawania) należy ustalić indywidualnie, z uwzględnieniem stosowanej diety, fizycznej aktywności i trybu życia pacjenta.

Dawka dobową i czas podawania

Nie ma ściśle ustalonych zasad dawkowania insuliny. Średnie zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle 0,5 do 1,0 j.m./kg mc./dobę. Podstawowe zapotrzebowanie metaboliczne stanowi 40% do 60% całkowitej dawki dobowej.

Preparat Insuman Comb 25 wstrzykuje się podskórnie 30 do 45 minut przed posiłkiem.

Dalsze dostosowywanie dawek

W wyniku dokładnej kontroli metabolizmu glukozy może się okazać, że wrażliwość na insulinę jest zwiększona, a zatem zapotrzebowanie na nią zmniejszone. Zmiana dawki może być potrzebna, np. w przypadku:

- zmiany masy ciała pacjenta,
- zmiany trybu życia pacjenta,
- pojawienia się innych okoliczności, które mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia hipo- lub hiperglikemii (patrz punkt 4.4).

Stosowanie w poszczególnych grupach pacjentów

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek, a także u pacjentów w podeszłym wieku zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone (patrz punkt 4.4).

Sposób podania

Preparat Insuman Comb 25 podaje się podskórnie. Preparatu Insuman Comb 25 nie należy nigdy podawać dożylnie.

Wchłanianie insuliny, a co za tym idzie, jej działanie obniżające stężenie glukozy we krwi różni się w zależności od okolic wstrzyknięcia (np. wchłanianie ze ściany brzucha w porównaniu z wchłanianiem z uda). Miejsce wstrzykiwania insuliny w obrębie danej okolicy należy zmieniać po każdym wstrzyknięciu.

W celu uzyskania szczegółów dotyczących przygotowania leku do stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych preparatu.

Preparat Insuman Comb 25 nie może być podawany dożylnie. Preparatu Insuman Comb 25 nie należy stosować w pompach infuzyjnych, a także w pompach insulinowych zewnętrznych lub w postaci implantu.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z nadwrażliwością na preparat Insuman Comb 25 mogą, w przypadku braku lepiej przez nich tolerowanego preparatu insuliny, kontynuować leczenie wyłącznie pod ścisłą kontrolą lekarza i w razie konieczności z jednoczesnym stosowaniem leków przeciwalergicznymi.

W przypadku pacjentów z nadwrażliwością na insulinę pochodzenia zwierzęcego zaleca się wykonanie testu śródskórnego przed rozpoczęciem stosowania preparatu Insuman Comb 25, ze względu na możliwość wystąpienia krzyżowych reakcji alergicznych.

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek zapotrzebowanie na insulinę może być mniejsze, ze względu na zmniejszony metabolizm insuliny. U pacjentów w podeszłym wieku postępujące pogorszenie czynności nerek może prowadzić do stałego zmniejszania się zapotrzebowania na insulinę.

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby zapotrzebowanie na insulinę może być zmniejszone z powodu zmniejszonego procesu glukoneogenezy oraz zmniejszonego metabolizmu insuliny.

W przypadku niedostatecznej kontroli stężenia glukozy we krwi lub tendencji do występowania hiper- lub hipoglikemii, zanim zaczniesz się rozważać konieczność zmiany dawki, należy sprawdzić czy pacjenci stosują lek zgodnie z zaleceniami, sprawdzić miejsca i sposób wstrzykiwania leku, a także uwzględnić inne czynniki wpływające na skuteczność leczenia.

Zmiana innego preparatu insuliny na Insuman Comb 25

Zmiana insuliny na inny typ lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórca), typu (zwykła, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (ludzka, zwierzęca, analog insuliny ludzkiej), a także metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawkowania.

Konieczność skorygowania (np. zmniejszenia) dawki może być wyraźnie widoczna od razu po wprowadzeniu zmiany. Może też pojawiać się stopniowo w ciągu kilku tygodni.

Po zmianie z insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką zmniejszenie dawek bywa konieczne szczególnie u pacjentów, u których:

- wcześniej uzyskano już odpowiednią kontrolę ze stosunkowo małym stężeniem glukozy we krwi,
- występuje tendencja do hipoglikemii,
- wcześniej niezbędne były duże dawki insuliny z powodu obecności przeciwciał przeciwko insulinie.

Ścisłe monitorowanie parametrów metabolicznych jest zalecane w okresie zmiany oraz w ciągu pierwszych kilku tygodni po jej dokonaniu. U pacjentów, którzy z powodu obecności przeciwciał przeciwko insulinie stosowali duże dawki insuliny należy rozważyć wprowadzenie zmiany pod nadzorem lekarza w szpitalu lub w podobnych warunkach.

Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić po podaniu zbyt dużej dawki insuliny.

Szczególnie wnikliwej obserwacji i monitorowania stężenia glukozy wymagają pacjenci, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne. Należą do nich pacjenci z istotnym zwężeniem naczyń wieńcowych lub mózgowych (ryzyko wystąpienia powikłań kardiologicznych lub mózgowych spowodowanych hipoglikemią), a także pacjenci z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przemijającej utraty wzroku spowodowane hipoglikemią).

Pacjentów należy poinformować w jakich okolicznościach początkowe objawy hipoglikemii mogą być mniej nasilone. Pierwsze objawy hipoglikemii mogą mieć nietypowy charakter, być mniej wyraźne lub mogą nie wystąpić wcale, jeżeli:

- występują u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę glikemii,
- hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- pacjenci są w podeszłym wieku,
- zmieniono insulinę pochodzenia zwierzęcego na insulinę ludzką,
- występuje neuropatia układu autonomicznego,
- cukrzyca trwa od wielu lat,
- współistnieje choroba psychiczna,
- pacjenci przyjmują inne leki (patrz punkt 4.5).

W takich przypadkach może dojść do ciężkiej hipoglikemii (niekiedy z utratą przytomności), zanim pacjent uświadomi sobie jej wystąpienie.

Jeżeli wartość stężenia hemoglobiny glikowanej jest prawidłowa lub obniżona, można się spodziewać występowania w nocy nawracającej, nie rozpoznawanej hipoglikemii.

Zasadniczy wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii ma przestrzeganie przez pacjentów zaleceń dotyczących dawkowania i podawania insuliny, ustalonej diety i umiejętność rozpoznawania początkowych objawów hipoglikemii. Wiele czynników, które mogą zwiększyć zagrożenie hipoglikemią wymaga starannego monitorowania i ewentualnego dostosowania dawki. Należą do nich:

- zmiana miejsca wstrzyknięcia,
- zwiększenie wrażliwości na insulinę (np. poprzez wyeliminowanie czynników wywołujących stres),
- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny,
- współwystępujące choroby (np. biegunka, wymioty),
- nie przestrzeganie diety,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre nie wyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, przedniego płata przysadki lub niewydolność kory nadnerczy),

- jednoczesne stosowanie niektórych innych leków.

Współwystępujące choroby

Współwystępujące choroby wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczna jest zmiana dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach często wzrasta. Pacjenci z cukrzycą typu 1. powinni przyjmować regularnie chociażby małe ilości węglowodanów, nawet jeśli mogą spożywać tylko niewielkie ilości pokarmów lub w ogóle nie przyjmują pokarmów, np. z powodu wymiotów itp. Nigdy nie należy zaprzestać podawania insuliny.

Wstrzykiwacze do stosowania z wkładami zawierającymi insulinę Insuman Comb 25

Wkłady zawierające insulinę Insuman Comb 25 powinny być stosowane wyłącznie we wstrzykiwaczach: OptiPen, KlikSTAR, Tactipen i Autopen 24 i nie powinny być stosowane w innych wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku. Dokładność podawania dawek insuliny została ustalona wyłącznie dla wymienionych wstrzykiwaczy.

Błędy związane ze stosowaniem insuliny

Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w których inne postacie insuliny Insuman lub inne insuliny zostały przypadkowo podane. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny ludzkiej i innych insuliny.

Jednoczesne stosowanie leku Insuman Comb 25 z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny Insuman Comb 25 z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego stosowania insuliny Insuman Comb 25 z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wiele substancji może zmienić metabolizm glukozy i wpływać na konieczność zmiany dawki insuliny.

Do substancji, które mogą nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny i zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii, powodując konieczność zmiany dawki, należą: doustne środki przeciwcukrzycowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), dizopiryamid, pochodne kwasu fibrynowego, fluoksetyna, inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO), pentoksyfilina, propoksyfen, salicylany i sulfonamidy.

Do substancji, które mogą zmniejszać działanie hipoglikemizujące insuliny należą: kortykosteroidy, danazol, diazoksyd, leki moczopędne, glukagon, izoniazyd, estrogeny i progestageny (np. w doustnych środkach antykoncepcyjnych), pochodne fenotiazyny, somatropina, leki z grupy sympatykomimetyków np. epinefryna (adrenalina), salbutamol, terbutalina, hormony tarczycy, inhibitory proteazy i nietypowe leki przeciwpsychotyczne (np. olanzapina i kłozapina).

Leki beta-adrenolityczne, klonidyna, sole litu lub alkohol mogą zarówno nasilać jak i osłabiać hipoglikemizujące działanie insuliny. Pentamidyna może spowodować hipoglikemię, po której niekiedy może nastąpić hiperglikemia.

Pod wpływem leków sympatykolytycznych, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna lub rezerpina wyrównawcze reakcje adrenergiczne mogą być zmniejszone lub wcale nie występować.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania insuliny ludzkiej w czasie ciąży. Insulina nie przenika przez barierę łożyskową. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom ciąży.

U pacjentek z cukrzycą istniejącą przed ciążą lub pacjentek z cukrzycą ciężarnych szczególnie ważna jest kontrola glikemii i utrzymania prawidłowych parametrów metabolicznych przez cały okres ciąży. W pierwszym trymestrze ciąży zapotrzebowanie na insulinę ulega na ogół zmniejszeniu, natomiast w drugim i trzecim trymestrze na ogół wzrasta. Bezpośrednio po porodzie zapotrzebowanie na insulinę szybko maleje (wzrasta ryzyko wystąpienia hipoglikemii). Duże znaczenie ma w tym okresie kontrola stężenia glukozy we krwi.

Laktacja

Nie obserwowano wpływu na karmione piersią dziecko. Insuman Comb 25 może być stosowany w czasie karmienia piersią. Dawkowanie insuliny i dieta kobiet karmiących może wymagać zmian.

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

Zdolność do koncentracji i szybkość reakcji pacjentów może ulec zaburzeniu w następstwie hipoglikemii lub hiperglikemii. Stwarza to zagrożenie w sytuacjach, gdy zachowanie tej zdolności jest szczególnie istotne (np. prowadzenie samochodu czy obsługiwanie urządzeń mechanicznych).

Pacjenta należy poinformować, że podczas prowadzenia samochodu powinien unikać sytuacji mogących powodować hipoglikemię. Ma to szczególne znaczenia dla pacjentów, u których objawy początkowe hipoglikemii są słabe lub nie występują i dla pacjentów, u których często występuje hipoglikemia. W takich przypadkach należy rozważyć czy prowadzenie pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych przez pacjenta jest wskazane.

4.8 Działania niepożądane

Hipoglikemia, która jest na ogół najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. W badaniach klinicznych oraz podczas obserwacji po wprowadzeniu leku do obrotu stwierdzano różną częstość występowania hipoglikemii w różnych populacjach pacjentów i przy różnych schematach dawkowania. Dlatego nie można przedstawić szczegółowych danych dotyczących częstości występowania tego działania niepożądanego.

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może powodować uszkodzenia neurologiczne. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może być zagrożeniem życia.

U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół im większe i szybsze jest obniżenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej nasilone.

Poniżej wymienione działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych podzielono według układów i narządów oraz zmniejszającej się częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$); nieznana częstość (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: wstrząs.

Nieznana częstość: reakcje nadwrażliwości typu wczesnego (hipotonia, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, uogólnione reakcje skórne), przeciwciała przeciwko insulinie.

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę lub substancje pomocnicze mogą stanowić zagrożenie życia.

Podawanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał może stwarzać konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiper- lub hipoglikemii.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: obrzęk.

Nieznana częstość: zatrzymanie sodu.

Insulina może powodować zatrzymanie sodu i obrzęki, szczególnie, gdy uprzednio występujące niewłaściwe wyrównanie metaboliczne uległo poprawie po zastosowaniu intensywnej terapii insuliną.

Zaburzenia oka

Nieznana częstość: retinopatia proliferacyjna, retinopatia cukrzycowa, zaburzenia widzenia.

Znaczone zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, spowodowane pogorszeniem turgoru oraz wskaźnika refrakcji soczewki.

Długotrwała poprawa wyrównania glikemii zmniejsza ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej. Jednakże poprawa kontroli glikemii w przebiegu intensywnej insulinoterapii może wiązać się z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Nieznana częstość: lipodystrofia.

Podobnie jak w przypadku stosowania innych rodzajów insulin, w miejscu wstrzyknięcia może wystąpić lipodystrofia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięcia, w obrębie ustalonego obszaru, mogą zapobiec lub zmniejszyć częstość występowania takich reakcji.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często: pokrzywka w miejscu wstrzyknięcia.

Nieznana częstość: zapalenie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia.

Większość mniej nasilonych reakcji na insulinę w miejscu wstrzyknięcia ustępuje zwykle w ciągu kilku dni do kilku tygodni.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie insuliny może prowadzić do ciężkiej hipoglikemii, niekiedy długotrwałej i zagrażającej życiu.

Postępowanie w przedawkowaniu

Łagodne objawy hipoglikemii można leczyć podając doustnie węglowodany. Może zajść konieczność zmiany dawkowania insuliny, schematu przyjmowania posiłków lub zmiany aktywności fizycznej.

W ciężkiej hipoglikemii ze śpiączką, drgawkami lub zaburzeniami neurologicznymi należy podać domięśniowo lub podskórnie glukagon lub dożylnie stężony roztwór glukozy. Pacjent powinien być monitorowany mimo ustąpienia objawów klinicznych hipoglikemii i otrzymać posiłek zawierający węglowodany, ponieważ hipoglikemia może się powtórzyć.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Insuliny ludzkie i analogi do wstrzykiwań, połączenie umiarkowanie i szybko działających insulin. Kod ATC: A10AD01

Sposób działania

Insulina

- obniża stężenie glukozy, wywiera działanie anaboliczne i antykataboliczne,
- zwiększa transport glukozy do komórek i nasila syntezę glikogenu w tkance mięśniowej i wątrobie, poprawia wykorzystanie pirogronianów. Zmniejsza glikogenolizę i glikoneogenezę,
- zwiększa lipogenezę w wątrobie i tkance tłuszczowej, hamuje lipolizę,
- zwiększa wychwyt aminokwasów i syntezę białek,
- wzmacnia wychwyt potasu do komórek.

Charakterystyka farmakodynamiki

Preparat Insuman Comb 25 (dwufazowa zawiesina insuliny izofanowej – 75% insuliny protaminowej i 25% insuliny zwykłej) zawiera insulinę o umiarkowanie szybkim początku i długim czasie działania. Po wstrzyknięciu podskórnym początek działania następuje w ciągu 30 do 60 min, maksymalne działanie występuje w okresie od 2 do 4 godzin. Czas działania wynosi od 12 do 19 godzin.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania insuliny wynosił u zdrowych ochotników około 4 do 6 minut. Jest on dłuższy u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek. Należy jednak pamiętać o tym, że farmakokinetyka insulin nie odzwierciedla ich działania metabolicznego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności ostrej przeprowadzono na szczurach po podaniu insuliny podskórnie. Nie stwierdzono działań toksycznych preparatu.

Badania właściwości farmakodynamicznych przeprowadzono podając preparat podskórnie królikom i psom i obserwując spodziewane działanie obniżające stężenie glukozy we krwi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Siarczan protaminy,
metakrezol,
fenol,
chlorek cynku,
sodu diwodorofosforan dwuwodny,
glicerol,
sodu wodorotlenek,
kwas solny (do ustalenia pH),

woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

Dane o mieszaniu i niezgodnościach z innymi preparatami insuliny znajdują się w punkcie 6.6. Należy zwrócić szczególną uwagę, aby alkohol lub inny środek dezynfekcyjny nie dostał się do roztworu insuliny.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym użyciu wkładu:

Wkład używany (we wstrzykiwaczu do insuliny) lub zapasowy może być przechowywany maksymalnie 4 tygodnie w temperaturze nie przekraczającej 25°C i z daleka od bezpośredniego źródła ciepła lub światła.

Wstrzykiwacza z umieszczonym wkładem nie wolno przechowywać w lodówce.

W celu ochrony przed światłem, po każdej wykonanej iniekcji należy nakładać na wstrzykiwacz nasadkę wstrzykiwacza.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Wkłady nieużywane:

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C).

Nie zamrażać.

Unikać bezpośredniego kontaktu produktu Insuman Comb 25 z zamrażalnikiem lub pojemnikiem zawierającym substancją zamrażającą.

Przechowywać wkład w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Wkłady używane:

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Zawiesina we wkładzie o pojemności 3 ml (ze szkła bezbarwnego typu 1), z tłokiem (z gumy bromobutyłowej (typu 1)), a z drugiej strony otoczonym nasadką (aluminiową) korkiem (z gumy bromobutyłowej lub z gumy bromobutyłowej i warstwy poliizoprenu (typu 1)).

Każdy wkład zawiera 3 kulki (z nierdzewnej stali).

Dostępne są opakowania po 3, 4, 5, 6, 9 lub 10 wkładów.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wstrzykiwacz do insuliny

Wkłady zawierające insulinę Insuman Comb 25 należy używać wyłącznie we wstrzykiwaczach OptiPen, KlikSTAR, Tactipen lub Autopen 24 (patrz punkt 4.4). Nie wszystkie z wymienionych wstrzykiwaczy mogą być dopuszczone do obrotu w danym kraju.

Należy postępować zgodnie z zaleceniami wytwórcy wstrzykiwacza.

Zakładając wkład i igłę oraz podając insulinę należy postępować zgodnie z instrukcjami użycia wstrzykiwaczy.

Jeżeli wstrzykiwacz do insuliny jest uszkodzony lub nie działa prawidłowo (z powodu uszkodzeń mechanicznych) nie należy go używać. Należy użyć nowego wstrzykiwacza do insuliny.

W przypadku nieprawidłowego działania wstrzykiwacza (patrz instrukcja użycia wstrzykiwacza), należy pobrać zawiesinę z wkładu strzykawką (przeznaczoną dla insuliny 100 j.m./ml) i wykonać iniekcję.

Wkłady

Przed włożeniem do wstrzykiwacza wkładu z lekiem Insuman Comb 25 należy przechowywać przez 1 do 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie wymieszać i sprawdzić wygląd zawiesiny. Najlepiej uczynić to delikatnie obracając wkład wzdłuż jego osi (co najmniej dziesięć razy). Każdy wkład zawiera trzy małe metalowe kulki, które ułatwiają mieszanie zawiesiny.

Po umieszczeniu wkładu we wstrzykiwaczu, przed wykonaniem wstrzyknięcia, insulinę należy ponownie wymieszać. Najlepiej uczynić to delikatnie obracając wstrzykiwacz wzdłuż jego osi (co najmniej dziesięć razy).

Po zmieszaniu zawiesina powinna być jednolicie rozproszona, o mlecznobiałej barwie. Nie należy stosować leku Insuman Comb 25, jeżeli po zmieszaniu zawiesina pozostaje przezroczysta lub znajdują się w niej grudki, płatki, cząstki, kłaczkki albo osad na ściankach lub na dnie wkładu. Zmiany takie wyglądają czasami tak, jakby wkład był oszroniony. W takich przypadkach, a także w przypadku, gdy zapotrzebowanie na insulinę zmienia się, należy użyć nowego wkładu, tworzącego prawidłową zawiesinę.

Przed wstrzyknięciem insuliny należy usunąć pęcherzyki powietrza (patrz instrukcja użycia wstrzykiwacza). Nie należy ponownie napełniać pustych wkładów.

Tak jak wszystkich insulin, preparatu Insuman Comb 25 nie należy mieszać z roztworami zawierającymi związki o własnościach redukujących, takie jak siarczyny lub mające w swej budowie grupy tiolowe. Należy również pamiętać, że:

- kryształy insuliny protaminowej rozpuszczają się w roztworze o kwaśnym pH,
- część składowa zawiesiny – insulina zwykła ulega wytrąceniu w pH od około 4,5 do 6,5.

Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu insuliny ludzkiej i innych insulin (patrz punkt 4.4).

Mieszanie insulin

Preparat Insuman Comb 25 może być mieszany z wszystkimi preparatami insuliny ludzkiej produkowanymi przez firmę Sanofi-Aventis, ale NIE z preparatami przeznaczonymi do stosowania w pompach insulinowych. Preparatu Insuman Comb 25 NIE wolno mieszać z preparatami insuliny pochodzenia zwierzęcego lub z analogami insuliny.

We wkładzie do wstrzykiwacza nie należy mieszać preparatu Insuman Comb 25 z innymi insulinami.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Niemcy

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

EU/1/97/030/088
EU/1/97/030/045
EU/1/97/030/061
EU/1/97/030/093
EU/1/97/030/098
EU/1/97/030/062

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

Data pierwszego pozwolenia: 21 luty 1997
Data ostatniego przedłużenia: 21 luty 2007

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

Luty 2011