

HUMULIN N VLOŽKI
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Humulin N 100 i.e./ml suspenzija za injiciranje v vložku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml vsebuje 100 i.e. humanega insulina (izdelanega v *E. coli* s tehnologijo rekombinantne DNA).

En vložek vsebuje 3 ml, kar je ekvivalentno 300 i.e. insulina izofana.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

suspenzija za injiciranje v vložku

Zdravilo Humulin N je sterilna suspenzija bele, kristalinične oborine humanega insulina izofana v izotoničnem fosfatnem pufri.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Za zdravljenje bolnikov z diabetesom mellitusom, ki potrebujejo insulin za vzdrževanje homeostaze glukoze.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje naj določi zdravnik glede na potrebe bolnika.

Pediatrična populacija

Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Humulin N v vložkih je primerno samo za subkutano injiciranje z injekcijskim peresnikom za večkratno uporabo. Te oblike ne smemo dajati intravensko.

Zdravilo subkutano injiciramo v nadlakti, stegna, zadnjico ali trebuh. Mesta injiciranja je treba menjati, tako da istega mesta ne uporabimo več kot približno enkrat mesečno, da se zmanjša tveganje za lipodistrofijo in kožno amiloidozo (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Pri injiciranju kateregakoli insulina zdravila Humulin je potrebna previdnost, da zdravila ne vbrizgamo v žilo. Po injiciranju katerega koli insulina mesta injiciranja ne smemo masirati. Bolnike je treba naučiti uporabe pravih metod injiciranja.

Vsako pakiranje vsebuje informacije za bolnika z navodili, kako injicirati insulin.

4.3 Kontraindikacije

Hipoglikemija.

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, razen ob uporabi zdravila kot dela programa desenzitizacije.

V nobenem primeru se nobene oblike zdravila Humulin z izjemo zdravila Humulin R ne sme dati intravensko.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Prehod bolnika na drugo vrsto ali blagovno znamko insulina mora potekati pod strogim zdravniškim nadzorom. V primeru spremembe jakosti, blagovne znamke (izdelovalca), tipa (R, N, M3), vrste (živalski, humani, analog humanega insulina) in/ali načina izdelave (s pomočjo rekombinantne DNA v primerjavi z insulinom živalskega izvora) bo morda treba spremeniti odmerjanje insulina.

Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo humani insulin, utegne biti potrebna sprememba odmerka glede na tistega, ki se ga uporablja pri insulinih živalskega izvora. Če je prilagoditev potrebna, se jo lahko izvede s prvim odmerkom ali v prvih nekaj tednih ali mesecih.

Maloštevilni bolniki, pri katerih so se pojavile hipoglikemične reakcije po prehodu na humani insulin, so poročali, da so bili zgodnji opozorilni znaki manj izraženi ali drugačni od tistih, ki so se pojavljali pri živalskem insulinu, ki so ga uporabljali predhodno. Možno je, da se pri bolnikih, pri katerih se je krvna raven glukoze zelo izboljšala, npr. zaradi intenzivnejšega zdravljenja z insulinom, nekateri opozorilni znaki hipoglikemije ne pojavijo ali pa se ne pojavi noben od njih in jih je treba o tem poučiti. Druga stanja, ki lahko povzročijo drugačne ali manj izražene zgodnje opozorilne znake hipoglikemije, vključujejo dolgotrajni diabetes, diabetična obolenja živcev ali jemanje zdravil, kot so beta blokatorji. Hipoglikemije ali hiperglikemije, pri katerih ne ukrepamo takoj, lahko povzročijo izgubo zavesti, komo ali smrt.

Posebno pri diabetikih, odvisnih od insulina, lahko uporaba nezadostnih odmerkov ali prenehanje zdravljenja vodi v hiperglikemijo in diabetično ketoacidozo, stanji, ki sta potencialno smrtni.

Zdravljenje s humanim insulinom lahko povzroči tvorbo protiteles, vendar so titri protiteles nižji od titrov protiteles pri prečiščenem insulinu živalskega izvora.

Potrebe po insulinu se lahko znatno spremenijo pri obolenjih nadledvične žleze, hipofize ali ščitnice ter v primeru okvarjenega delovanja ledvic ali jeter.

Potrebe po insulinu se lahko povečajo v času bolezni ali čustvenih težav.

Odmerjanje insulina je morda treba prilagoditi tudi, če bolnik spremeni svojo raven telesne dejavnosti ali običajni način prehrane.

Bolnike je treba poučiti, naj nenehno menjavajo mesto injiciranja, da se zmanjša tveganje za pojav lipodistrofije in kožne amiloidoze. Po injiciranju insulina na mesta, kjer se pojavijo ti učinki, obstaja potencialno tveganje za zapoznelo absorpcijo insulina in poslabšan glikemični nadzor. Poročali so, da nenadna sprememba mesta injiciranja na neprizadeto območje privede do hipoglikemije. Po menjavi mesta injiciranja se priporoča spremljanje glukoze v krvi, v poštev pa pride tudi prilagoditev odmerkov antidiabetičnih zdravil.

Kombinacija humanega insulina in pioglitazona

Poročali so o primerih srčnega popuščanja med uporabo pioglitazona v kombinaciji z insulinom, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za srčno popuščanje. To je treba upoštevati pri načrtovanju zdravljenja s kombinacijo pioglitazona in humanega insulina. Pri uporabi te kombinacije je treba pri bolnikih opazovati znake in simptome srčnega popuščanja, pridobivanje telesne mase in prisotnost edema. Če pride do poslabšanja srčnih simptomov, je treba zdravljenje s pioglitazonom prekiniti.

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Da bi preprečili možen prenos bolezni, mora vsak vložek uporabljati en sam bolnik, tudi če zamenjate iglo na dostavnem pripomočku.

Injekcijski peresniki, ki jih je treba uporabljati z vložki zdravila Humulin N

Vložke je treba uporabljati samo z insulinskim injekcijskim peresnikom Lilly za večkratno uporabo in ne s katerim koli drugim injekcijskim peresnikom za večkratno uporabo, saj natančnost odmerjanja pri drugih injekcijskih peresnikih ni bila ugotovljena.

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za številna zdravila je znano, da vplivajo na presnovo glukoze, zato se je treba pri sočasni uporabi humanega insulina in drugih zdravil posvetovati z zdravnikom (glejte poglavje 4.4). Zdravnik mora zato upoštevati možna medsebojna delovanja in bolnike vedno povprašati o zdravilih, ki jih jemljejo.

Potrebe po insulinu lahko povečajo zdravila s hiperglikemičnim delovanjem, kot so glukokortikoidi, hormoni ščitnice, rastni hormon, danazol, beta₂-simpatomimetiki (kot so ritodrin, salbutamol, terbutalin), tiazidi.

Potrebe po insulinu lahko zmanjšajo zdravila s hipoglikemičnim delovanjem, kot so peroralni antidiabetiki (OHA), salicilati (na primer acetilsalicilna kislina), nekateri antidepresivi (zaviralci monoamino oksidaze), nekateri zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE) (kaptopril, enalapril), blokatorji receptorjev angiotenzina II, neselektivni blokatorji receptorjev beta in alkohol.

Analogi somatostatina (oktreotid, lanreotid) lahko znižajo ali zvišajo potrebe po insulinu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Dobra kontrola bolnic, ki se zdravijo z insulinom (od insulina odvisni ali gestacijski diabetes), je bistvenega pomena ves čas trajanja nosečnosti. Potrebe po insulinu običajno upadejo v prvem trimesečju nosečnosti in se povečajo v drugem in tretjem trimesečju. Bolnicam z diabetesom je treba svetovati, naj obvestijo svojega zdravnika, če zanosijo ali načrtujejo zanositev.

Pri nosečnicah z diabetesom je nujno skrbno spremljanje urejenosti glikemije in splošnega zdravstvenega stanja.

Pri doječih materah z diabetesom bo morda potrebna prilagoditev odmerka insulina in/ali sprememba prehrane.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zaradi hipoglikemije se lahko bolnikova sposobnost koncentracije in odzivanja zmanjša. V okoliščinah, v katerih so take sposobnosti še posebej pomembne (npr. vožnja avtomobila ali upravljanje strojev), je to lahko nevarno.

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo varnostne ukrepe za preprečevanje hipoglikemije med vožnjo. To je še posebno pomembno pri tistih, ki se manj ali sploh ne zavedajo opozorilnih znakov hipoglikemije ali imajo pogoste hipoglikemije. V takših okoliščinah je treba razmisliti, ali je sploh priporočljivo, da bolnik vozi motorno vozilo.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja z insulinom pri diabetikih je hipoglikemija. Huda hipoglikemija lahko vodi v izgubo zavesti, v skrajnih primerih pa celo v smrt. Pogostnost hipoglikemije ni navedena, hipoglikemija je namreč rezultat tako odmerka insulina kot drugih faktorjev, kot so bolnikova prehrana in telesna dejavnost.

Lokalna alergijska reakcija je pogost ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) neželen učinek. Na mestu injiciranja insulina se lahko pojavijo rdečina, otekanje in srbenje. Takšno stanje običajno mine v nekaj dneh do nekaj tednih. V nekaterih primerih je lokalna reakcija lahko povezana z drugimi dejavniki in ne z insulinom samim, na primer z dražili v sredstvih za čiščenje kože ali z nepravilno tehniko injiciranja.

Sistemska alergijska reakcija, ki je zelo redka ($< 1/10.000$), a potencialno nevarnejša, je generalizirana alergija na insulin. Povzroči lahko izpuščaj po vsem telesu, težko dihanje, piskanje v pljučih, padec krvnega tlaka, tahikardijo ali znojenje. V najhujših primerih je lahko generalizirana alergija smrtno nevarna.

V redkih primerih hude alergije na zdravilo Humulin je potrebno takojšnje zdravljenje. Lahko bo potrebna sprememba insulina ali desenzitizacija.

Na mestu injiciranja občasno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) pride do lipodistrofije.

Bolezni kože in podkožja

Neznana pogostnost: Kožna amiloidoza

Bolezni kože in podkožja:

Na mestu injiciranja se lahko pojavi lipodistrofija in kožna amiloidoza in upočasnita lokalno absorpcijo insulina. Stalno menjavanje mesta injiciranja znotraj določenega predela injiciranja lahko pripomore k zmanjšanju ali preprečevanju teh učinkov (glejte poglavje 4.4).

Pri zdravljenju z insulinom so poročali o primerih edema, sploh če je bil predhodno slab nadzor presnove izboljššan s povečano uporabo insulina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila.

Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Za insulinska zdravila nimamo specifične opredelitve prevelikega odmerjanja, ker so serumske koncentracije glukoze rezultat kompleksnih medsebojnih vplivov med ravnmi insulina, razpoložljivostjo glukoze in drugimi presnovnimi procesi. Hipoglikemija lahko nastopi kot posledica prekomerne količine insulina glede na vnos hrane in porabo energije.

Hipoglikemija se lahko kaže z nemirom, zmedenostjo, palpitacijami, glavobolom, znojenjem in bruhanjem.

Blago hipoglikemijo lahko odpravimo že s peroralnim dajanjem glukoze ali sladkih živil.

Zmerno hipoglikemijo lahko odpravimo z intramuskularnim ali subkutanem dajanjem glukagona, po katerem naj bolnik, ko si zadosti opomore, zaužije ogljikove hidrate. Bolnikom, ki se ne odzovejo na glukagon, je treba dati intravensko raztopino glukoze.

Če je bolnik komatozen, damo glukagon intramuskularno ali subkutano. Če nimamo glukagona ali se bolnik na glukagon ne odzove, je treba dati raztopino glukoze intravensko. Kakor hitro je bolnik spet pri zavesti, mu damo obrok hrane.

Morda bosta potrebna vzdrževan vnos ogljikovih hidratov in opazovanje, ker se lahko hipoglikemija po navideznem kliničnem okrevanju ponovno pojavi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Insulini in analogi za injiciranje, s srednje dolgim delovanjem, oznaka ATC: A10A C01.

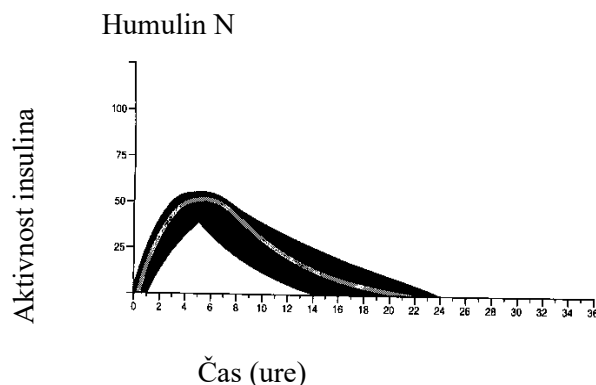
Zdravilo Humulin N je srednje dolgo delujoči pripravek insulina.

Primarno delovanje insulina je uravnavanje presnove glukoze.

Poleg tega ima insulin številne anabolične in antikatabolične učinke na različna tkiva. V mišičnem tkivu povečuje sintezo glikogena, maščobnih kislin, glicerola in beljakovin ter privzem aminokislin, medtem ko zmanjšuje glikogenolizo, glukoneogenezo, ketogenezo, lipolizo, razgradnjo beljakovin in sproščanje aminokislin.

Značilni profil delovanja (krivulja porabe glukoze) po subkutanem injiciranju je prikazan spodaj z debelo črto. Razlike, ki jih lahko izkusi bolnik v časovnem razporedu in/ali jakosti aktivnosti insulina, so prikazane z osenčenim območjem. Razlike pri posamezniku so odvisne

od dejavnikov, kot so velikost odmerka, mesto injiciranja, temperatura in telesna dejavnost bolnika.



5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika insulina ne kaže presnovnega delovanja tega hormona. Zato je za oceno aktivnosti insulina bolj primerno upoštevati krivulje utilizacije glukoze (kot je navedeno zgoraj).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Humulin je humani insulin, izdelan z rekombinantno tehnologijo. V študijah subkronične toksičnosti niso poročali o resnih dogodkih. Humani insulin ni bil mutagen v serijah *in vitro* ter *in vivo* preizkusov genetske toksičnosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

metakrezol
glicerol
fenol
protaminijev sulfat
natrijev hidrogenfosfat heptahidrat
cinkov oksid
voda za injekcije

Za uravnavanje pH sta lahko dodana: klorovodikova kislina in/ali natrijev hidroksid.

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila Humulin ne smemo mešati z insulini drugih izdelovalcev ali z insulini živalskega izvora.

6.3 Rok uporabnosti

Neuporabljen vložek

Tri leta.

Po vstavitvi vložka

28 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Neuporabljen vložek

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte. Ne izpostavljajte preveliki toploti ali neposredni sončni svetlobi.

Po vstavitvi vložka

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne shranjujte v hladilniku. Injekcijskega peresnika z vstavljenim vložkom ne shranjujte s pritrjeno iglo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

3 ml suspenzije v vložku (steklo tipa I) z batom na dnu (iz gume) in diskasto zaporko na vrhu (iz gume). Pakiranje po 5 ali 10. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Igel ne uporabljajte ponovno. Zavržite jih na ustrezen način. Igel in injekcijskih peresnikov ne smete deliti z nikomer drugim. Vložke se lahko uporablja, dokler niso prazni, nato jih ustrezno zavržite. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodila za uporabo in ravnanje z zdravilom

Da bi preprečili možen prenos bolezni, mora vsak vložek uporabljati en sam bolnik, tudi če zamenjate iglo na dostavnem pripomočku.

Vložke je treba uporabljati samo z insulinskim injekcijskim peresnikom Lilly za večkratno uporabo in ne s katerim koli drugim injekcijskim peresnikom za večkratno uporabo, saj natančnost odmerjanja pri drugih injekcijskih peresnikih ni bila ugotovljena.

a) Pripravljanje odmerka

Vložke zdravila Humulin N je treba tik pred uporabo desetkrat zavrteti med dlanmi in desetkrat obrniti za 180°, da ponovno suspendirate insulin, dokler ni enakomerno motnega ali mlečnega videza. Če ni takega videza, ponavljajte zgoraj opisani postopek, dokler sestavine niso zmešane. Vložki vsebujejo majhno stekleno kroglico, ki je v pomoč pri mešanju. Ne stresajte močno, ker lahko to povzroči penjenje, ki lahko ovira pravilno odmerjanje odmerka.

Vložke morate pogosto pregledovati in jih ne smete uporabiti, če so navzoči strdki snovi ali če se trdni beli delci držijo dna ali stene vložka, kar daje videz zamrznjenosti.

Vložki so oblikovani tako, da onemogočajo mešanje kakih drugih insulinov v vložku. Vložki niso namenjeni za ponovno polnjenje.

Pri vstavitvi vložka, pritrjevanju igle in dajanju injekcije insulina je treba upoštevati navodila izdelovalca, ki so priložena posameznim injekcijskim peresnikom.

b) Injiciranje odmerka

Injicirajte pravilni odmerek insulina v skladu z navodili zdravnika ali medicinske sestre za sladkorne bolnike.

Mesta injiciranja je treba menjati, tako da istega mesta ne uporabite več kot približno enkrat na mesec.

Vsako pakiranje vsebuje informacije za bolnika z navodili kako injicirati insulin.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02453/008-009

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 5. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 19. 8. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 8. 2020