

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Huminsulin „Lilly“ Profil III 100 I.E./ml - Durchstechflaschen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Suspension enthält 100 I.E. Humaninsulin (in *E. coli* über rekombinante DNA-Technologie hergestellt)

Eine Durchstechflasche enthält 10 ml zweiphasige Insulinsuspension - 30 % Insulin Normal und 70 % Insulin Basal - entsprechend 1000 I.E.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension in einer Durchstechflasche.

Huminsulin Profil III ist eine sterile Suspension von Humaninsulin in einem Verhältnis von 30% Normalinsulin und 70% Basalinsulin.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomeostase benötigen.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung wird vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festgesetzt.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Die Mischung Huminsulin Profil III ist subkutan zu applizieren. Sie kann auch, obwohl dies nicht empfohlen wird, intramuskulär verabreicht werden. Diese Zubereitung darf nicht intravenös angewendet werden.

Die subkutane Verabreichung sollte in Oberarm, Oberschenkel, Gesäß oder Bauch erfolgen. Die Injektionsstellen sind zu wechseln, so dass dieselbe Einstichstelle nicht öfter als ca. einmal im Monat verwendet wird, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4. und 4.8).

Bei Injektion der Huminsulin-Präparate sollte darauf geachtet werden, dass kein Blutgefäß getroffen wird. Nach der Injektion des Insulins sollte die Injektionsstelle nicht massiert werden. Um die korrekte Injektionstechnik zu erlernen, müssen die Patienten entsprechend unterwiesen werden.

Ein Kombinationsinsulin (Profil III) ist eine definierte Fertigmischung aus Huminsulin Normal und Huminsulin Basal. Sie wurde entwickelt, um dem Patienten das Mischen der Insulin-Zubereitungen zu ersparen. Das Therapieschema eines Patienten sollte auf der individuellen Stoffwechselsituation basieren.

Jede Packung enthält eine Gebrauchsinformation mit Hinweisen zur Insulin-Injektion.

4.3. Gegenanzeigen

Hypoglykämie

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogramms.

Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder ein Insulin eines anderen Herstellers muss unter strenger ärztlicher Aufsicht erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Marke (Hersteller), Insulintyp (Normal, Basal (NPH), Mischungen), Art des Insulins (tierisches Insulin, Humaninsulin, Humaninsulin-Analogon) und / oder Herstellungsmethode (rekombinante DNA-Technologie bzw. Insulin tierischer Herkunft) kann eine Veränderung des Insulinbedarfs nach sich ziehen.

Bei manchen Patienten kann eine Veränderung der Humaninsulindosis gegenüber der bisher benötigten Dosis von Insulin tierischen Ursprungs erforderlich sein. Die Notwendigkeit zur Dosisanpassung kann sich mit der ersten Applikation oder allmählich über die ersten Wochen oder Monate ergeben.

Einige Patienten, die nach Umstellung auf Humaninsulin hypoglykämische Reaktionen entwickelten, berichteten, dass die Frühwarnsymptome entweder weniger ausgeprägt oder aber anders als bislang bei Gebrauch von Insulin tierischen Ursprungs waren. Bei Patienten mit erheblich verbesserter Blutzuckerkontrolle, z. B. durch intensivierete Insulintherapie, können einige oder alle der Hypoglykämie-Warnsymptome ausfallen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen. Weitere Umstände, die die Frühwarnsymptome einer Hypoglykämie anders als gewohnt oder weniger ausgeprägt erscheinen lassen, sind lange bestehender Diabetes, diabetische Neuropathie oder Begleitmedikation wie z.B. Betablocker. Unbehandelte Hypo- oder Hyperglykämien können zu Bewusstlosigkeit, Koma oder zum Tod führen.

Die Gabe einer unzureichenden Dosis, bzw. die Unterbrechung einer Behandlung, insbesondere bei Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes, kann zu einer Hyperglykämie und einer diabetischen Ketoazidose führen; diese Zustände sind potentiell lebensbedrohlich.

Die Behandlung mit Humaninsulin kann zur Bildung von Antikörpern führen, diese Antikörpertiter liegen dann allerdings niedriger als solche, die sich aufgrund einer Gabe von gereinigtem Insulin tierischen Ursprungs aufbauen.

Der Insulinbedarf kann sich signifikant ändern bei Erkrankungen der Nebenniere, der Hypophyse oder der Schilddrüse, sowie im Fall einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung.

Der Insulinbedarf kann durch Krankheit oder durch seelische Belastungen erhöht sein.

Eine Anpassung der Insulindosis kann ebenfalls notwendig werden, wenn Patienten den Umfang ihrer körperlichen Aktivitäten oder ihre Ernährungsgewohnheiten ändern.

Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel des Injektionsbereichs wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Kombination von Humaninsulin und Pioglitazon

Unter einer Kombinationstherapie von Pioglitazon und Insulin wurden Fälle von Herzinsuffizienz berichtet. Besonders waren Patienten betroffen, bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz bestand. Sollte die Kombination von Pioglitazon und Humalog erwogen werden, ist dies zu beachten. Im Fall einer Kombinationsbehandlung sind bei den Patienten Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödeme zu überwachen. Pioglitazon muss abgesetzt werden, falls sich die kardiale Symptomatik verschlechtert.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, das heißt, es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von einer Reihe von Arzneimitteln ist bekannt, dass sie den Glukose-Stoffwechsel beeinflussen. Daher muss der Arzt konsultiert werden, wenn andere Arzneimittel zusätzlich zu Humaninsulin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4). In Folge dessen muss der Arzt mögliche Wechselwirkungen berücksichtigen und muss den Patienten jedes Mal fragen, welche Arzneimittel er anwendet.

Der Insulinbedarf kann sich durch Arzneimittel mit hyperglykämischer Wirkung wie z. B. Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Wachstumshormone, Danazol, Beta₂-Sympathomimetika (wie Ritodrin, Salbutamol, Terbutalin) und Thiazide erhöhen.

Der Insulinbedarf kann sich durch die zusätzliche Verabreichung von Arzneimitteln mit hypoglykämischer Wirksamkeit wie z.B. orale Antidiabetika (OAD), Salicylate (z.B. Acetylsalicylsäure), bestimmte Antidepressiva (MAO-Hemmer), bestimmte ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Rezeptorblocker, nicht-selektive Beta Blocker und Alkohol reduzieren.

Somatostatin Analoga (Octreotid, Lanreotid) können den Insulinbedarf sowohl erhöhen als auch senken.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist wichtig, eine gute Kontrolle der mit Insulin behandelten Patientinnen während der Schwangerschaft beizubehalten. Dies gilt sowohl bei Insulin-pflichtigem als auch bei Gestations-Diabetes. Der Insulinbedarf ist normalerweise während des ersten Trimenons erniedrigt und während des zweiten und dritten Trimenons erhöht. Patientinnen sollte daher geraten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.

Bei schwangeren Patientinnen mit Diabetes sind eine besonders sorgfältige Blutzuckerkontrolle sowie ein allgemein guter Gesundheitszustand besonders wichtig.

Stillende Patientinnen können eine Anpassung ihrer Insulindosis und/oder der Ernährungsgewohnheiten benötigen.

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Autofahren zu treffen. Dieses ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Autofahren überhaupt ratsam ist.

4.8. Nebenwirkungen

Die häufigste unerwünschte Wirkung jeder Insulinbehandlung eines Patienten mit Diabetes ist die Hypoglykämie. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und im Extremfall zum Tod führen. Für Hypoglykämien wird keine spezifische Häufigkeitsangabe vorgenommen, da diese sowohl von der Insulindosierung als auch von anderen Faktoren wie z.B. der Ernährung des Patienten oder körperlicher Betätigung abhängt.

Lokale Allergien der Patienten sind häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Sie äußern sich als Hautrötungen, Schwellungen oder Juckreiz an der Injektionsstelle. Diese Reaktionen verschwinden gewöhnlich innerhalb weniger Tage bis weniger Wochen von selbst. In einigen Fällen können lokale Reaktionen durch andere Faktoren als Insulin verursacht werden, z.B. durch Hautdesinfektionsmittel oder mangelhafte Injektionstechnik.

Eine systemische Allergie ist sehr selten ($< 1/10\ 000$), aber potentiell gefährlicher und stellt eine generalisierte Insulinallergie dar. Sie kann Hautausschlag am ganzen Körper, Kurzatmigkeit, keuchenden Atem, Blutdruckabfall, schnellen Puls oder Schwitzen hervorrufen. Schwere generalisierte allergische Reaktionen können lebensbedrohlich sein. In diesem seltenen Fall einer schweren allergischen Reaktion auf Huminsulin ist eine sofortige Behandlung erforderlich. Ein Insulin-Wechsel oder eine Desensibilisierung können erforderlich sein.

An der Injektionsstelle tritt gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) eine Lipodystrophie auf.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Häufigkeit „nicht bekannt“: Kutane Amyloidose

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Lipodystrophie und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Durch einen regelmäßigen Wechsel der Injektionsstelle innerhalb des

jeweiligen Injektionsbereichs können diese Reaktionen reduziert oder verhindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Im Zusammenhang mit Insulin-Therapie wurde über Ödeme berichtet, insbesondere wenn eine schlechte metabolische Kontrolle durch intensivierte Insulintherapie verbessert wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9. Überdosierung

Es existiert keine spezielle Definition für eine Überdosierung von Insulin, da die Blutglukosekonzentration das Resultat eines komplexen Wechselspiels von Insulinspiegel, Glukoseverfügbarkeit und anderen metabolischen Prozessen ist. Eine Hypoglykämie kann als Folge eines relativen Insulinüberschusses in Bezug auf die Nahrungsaufnahme oder den Energieverbrauch auftreten.

Eine Hypoglykämie kann von Teilnahmslosigkeit, Verwirrtheit, Herzklopfen, Kopfschmerzen, Schwitzen und Erbrechen begleitet sein.

Leichte Hypoglykämien können durch orale Aufnahme von Glukose oder zuckerhaltigen Produkten behoben werden.

Die Behebung von mittelgradig schweren Hypoglykämien kann durch intramuskuläre oder subkutane Glukagoninjektionen erreicht werden, gefolgt von einer oralen Gabe von Kohlehydraten, sobald sich der Patient ausreichend erholt hat. Den Patienten, die nicht auf Glukagon ansprechen, muss eine Glukoselösung intravenös verabreicht werden.

Ist der Patient komatös, sollte Glukagon intramuskulär oder subkutan verabreicht werden. Ist kein Glukagon vorhanden oder spricht der Patient nicht auf Glukagon an, muss eine Glukoselösung intravenös verabreicht werden. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, sollte er Nahrung zu sich nehmen.

Eine Aufrechterhaltung der Kohlenhydrataufnahme und Überwachung kann notwendig sein, da eine Hypoglykämie nach sichtbarer klinischer Erholung auftreten kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkend, ATC-Code: A10A D01.

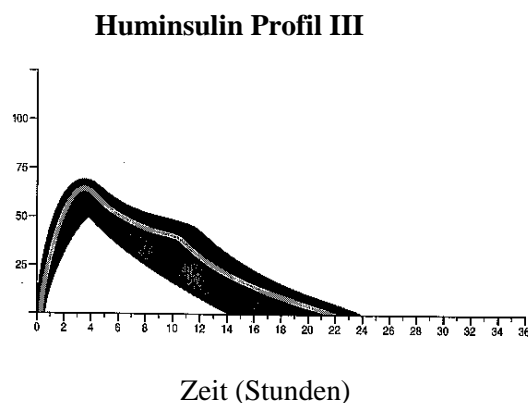
Huminsulin Profil III ist eine vorgemischte Suspension aus schnell und intermediär wirkendem Insulin.

Die Hauptwirkung des Insulins ist die Regulierung des Glucosestoffwechsels.

Außerdem haben Insuline zahlreiche anabole und anti-katabole Wirkungen in einer Vielzahl unterschiedlicher Gewebe. Im Muskelgewebe umfasst dies eine Steigerung der Glykogen-, Fettsäure-, Glycerol- und Proteinsynthese sowie der Aminosäureaufnahme; gleichzeitig werden die Glykogenolyse, die Glukoneogenese, die Ketogenese, die Lipolyse, der Proteinkatabolismus und der Aminosäuretransport aus der Zelle vermindert.

Das typische Aktivitätsprofil (Glukoseverwertungs-Kurve) nach einer subkutanen Injektion ist in der nachstehenden Graphik als ausgezogene Linie dargestellt. Abweichungen, die sich bei einem Patienten in Bezug sowohl auf die zeitliche Abfolge als auch auf die Intensität der Insulinaktivität zeigen können, werden durch die schattierte Fläche dargestellt. Individuelle Abweichungen hängen von Faktoren wie Höhe der Dosis, der Injektionsstelle, der Temperatur sowie der körperlichen Aktivität des Patienten ab.

Insulin-
Aktivität



5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik des Insulins gibt nicht die Auswirkungen dieses Hormons auf den Stoffwechsel wieder. Es ist daher sinnvoller, die Glukoseverwertungs-Kurven (wie oben diskutiert) zur Beschreibung der Insulinaktivität zu betrachten.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Huminsulin ist rekombinant hergestelltes Humaninsulin. Aus subchronischen Toxizitätsstudien wurden keine schwerwiegenden Ereignisse gemeldet. Humaninsulin zeigte in einer Reihe *in vitro* und *in vivo* gentoxikologischer Untersuchungen keine mutagenen Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

m-Kresol,
Glycerol,
Phenol,
Protaminsulfat,
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O,
Zinkoxid,
Wasser für Injektionszwecke.

Folgende sonstige Bestandteile können zur pH-Einstellung verwendet werden:
Salzsäure und / oder Natriumhydroxid

6.2. Inkompatibilitäten

Huminsulin-Zubereitungen dürfen nicht mit Humaninsulin anderer Hersteller oder mit Insulinen tierischen Ursprungs gemischt werden.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen

3 Jahre.

Nach dem ersten Gebrauch

28 Tage.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren. Nicht starker Hitze oder direktem Sonnenlicht aussetzen.

Ungeöffnete Durchstechflaschen

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nach der ersten Verwendung

Unter 30°C lagern.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Suspension in Durchstechflaschen (Typ I Glas) mit einem Gummistopfen verschlossen und mit Aluminiumkappen in Verbindung mit einem Plastik „Flip Top“ gesichert. Packungsgrößen: 1 oder 2 oder 5 (5x1) Durchstechflasche(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nadel nicht wiederverwenden. Entsorgen Sie die Nadeln verantwortungsbewusst. Verwenden Sie nur Ihre eigenen Nadeln. Die Durchstechflaschen können verwendet werden, bis sie leer sind und sind dann sachgerecht zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Hinweise für die Handhabung

Injektionssuspension in einer 10ml Durchstechflasche, die mit einer entsprechenden Spritze (mit 100 I.E./ml Markierung) zu verwenden ist.

a) Vorbereitung einer Dosis

Durchstechflaschen, die Huminsulin „Lilly“ Profil III enthalten, sollen vor Verwendung mehrmals zwischen den Handflächen gerollt werden, um das Insulin zu einem einheitlichen milchigen oder wolkigen Aussehen zu resuspendieren. Falls dies nicht der Fall ist, muss dieser Vorgang so lange wiederholt werden, bis der gesamte Inhalt gemischt ist. Nicht zu heftig schütteln, da dies zu einer Schaumbildung führen kann und damit die korrekte Einstellung der Dosis beeinträchtigen kann.

Die Durchstechflaschen sind regelmäßig zu überprüfen und bei Anwesenheit von Klümpchen oder festen, weißen Teilchen am Boden oder an den Wänden des Fläschchens, die ein „frostiges“ Aussehen verleihen, nicht mehr zu verwenden.

Bereiten Sie Ihre Spritze zur Injektion vor, wie Sie es von Ihrem Arzt oder Ihrer Diabetesberaterin erlernt haben. Verwenden Sie eine Spritze, die für die Stärke des zu verabreichenden Insulins markiert ist.

b) Injektion einer Dosis

Injizieren Sie die korrekte Insulindosis, wie Sie es von Ihrem Arzt oder Ihrer Diabetesberaterin erlernt haben. Die Injektionsstelle sollte immer wieder gewechselt werden, so dass dieselbe Stelle nicht öfter als ca. einmal im Monat benutzt wird.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Ges.m.b.H., Erdberger Lände 26A, 1030 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18605

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

28. Februar 1989 / 24. April 2006

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2020

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

2 x 10 ml Durchstechflaschen