

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Humuline Regular patroon, oplossing voor injectie 100 IE/ml, 3,0 ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml bevat 100 IE/ml humane insuline (geproduceerd in *E.coli* met behulp van recombinant DNA-technologie)

Een patroon bevat 3 ml overeenkomend met 300 IE oplosbaar insuline.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Een oplossing voor injectie in een patroon.

Humuline Regular is een steriele, heldere, kleurloze, waterige oplossing van humane insuline.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus die insuline nodig hebben voor de handhaving van de glucose homeostase.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De dosering moet door de arts worden bepaald, volgens de behoefte van de patiënt.

Humuline Regular dient subcutaan te worden toegediend, maar, hoewel niet aanbevolen, mag ook intramusculair worden toegediend. Humuline Regular mag ook intraveneus worden gegeven.

Subcutane injectie moet plaatsvinden in de bovenarm, de dijen, de billen of de buik. De plaats van injectie moet worden afgewisseld, zodat dezelfde injectieplaats niet vaker wordt gebruikt als ongeveer eens per maand.

Er dient zorgvuldigheid te worden betracht wanneer een Humuline preparaat wordt toegediend, om er zeker van te zijn dat er niet in een bloedvat wordt geïnjecteerd. Na iedere insuline injectie dient de injectieplaats niet te worden gemasseerd. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de juiste injectietechniek toe te passen.

Elke verpakking bevat informatie voor de patiënt met instructies over de manier van injecteren van insuline.

4.3 Contra-indicaties

Hypoglykemie.

Overgevoeligheid voor Humuline of een van de bestanddelen, tenzij het wordt gebruikt als onderdeel van een desensitisatieprogramma.

Humuline NPH en Humuline 30/70 mogen nooit intraveneus worden gegeven.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overschakelen van een patiënt naar een ander type of merk insuline dient onder strikt medische supervisie te geschieden. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type (oplosbare, NPH, Mix 30/70 etc), oorsprong (dierlijk, humaan, humane insuline analogon) en/of methode van fabricage (recombinant-DNA t.o.v. insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een verandering in dosering nodig maken.

Bij sommige patiënten die humane insuline gebruiken, kan een aanpassing van de dosering nodig zijn t.o.v. hun gebruikelijke insuline van dierlijke afkomst. Als een aanpassing nodig is, kan dit nodig blijken bij de eerste dosis, of tijdens de eerste paar weken of maanden.

Door enkele patiënten werd gemeld dat zij na overschakeling op menselijke insuline de vroege waarschuwingssignalen van een hypoglykemie minder duidelijk of anders ervoeren dan bij door hen vroeger gebruikte insuline. Patiënten die een sterk verbeterde bloedglucose controle hebben, bijvoorbeeld door intensievere insulinetherapie, kunnen een aantal of alle waarschuwingssignalen van hypoglykemie verliezen. Deze patiënten dienen op dit gevaar te worden gewezen. Andere situaties die de vroege waarschuwingssignalen van een hypoglykemie veranderen of minder duidelijk maken omvatten een lange historie van diabetes, diabetische zenuwaandoening, of medicatie zoals bètablokkers. Niet gecorrigeerde hypoglykemische en hyperglykemische reacties kunnen leiden tot bewusteloosheid, coma en de dood.

Het gebruik van inadequate doseringen of stopzetting van de behandeling kan, met name bij insuline-afhankelijke diabetes, leiden tot hyperglykemie en diabetische ketoacidose; situaties die potentieel levensbedreigend zijn.

De behandeling met humane insuline kan vorming van antilichamen veroorzaken, maar de titers van de antilichamen zijn lager dan die van gezuiverde insuline van dierlijke afkomst.

De insulinebehoefte kan significant veranderen ten gevolge van ziekte van de bijnieren, hypofyse of schildklier en in geval van nier- of leverinsufficiëntie.

De insulinebehoefte kan toenemen gedurende ziektes of in het geval van emotionele stoornissen.

Aanpassing van de insulinedosering kan ook nodig zijn bij verhoogde fysieke inspanning van de patiënt of indien van het gebruikelijke dieet wordt afgeweken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van sommige geneesmiddelen is het bekend dat ze inwerken op het glucosemetabolisme. De arts dient rekening te houden met mogelijke interacties en de patiënten te vragen naar hun andere geneesmiddelen naast humane insuline.

De insulinebehoefte kan verhoogd worden door middelen die een hyperglykemische activiteit hebben, zoals glucocorticoïden, thyroïd hormonen, groeihormoon, danazol, beta₂-sympatomimetica (zoals ritodrine, salbutamol, terbutaline), thiaziden.

De insulinebehoefte kan verlaagd worden in aanwezigheid van stoffen die een hypoglykemische activiteit hebben, zoals orale bloedsuikerverlagende geneesmiddelen (OHA), salicylaten (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur), bepaalde antidepressiva (monoamineoxidase remmers), bepaalde angiotensine converterend enzym (ACE-) remmers (captopril, enalapril), angiotensine II-receptor blokkers, niet-selectieve bèta-blokkers en alcohol.

Somatostatine analogen (octreotide, lanreotide) kunnen de insulinedosisbehoefte zowel verlagen als verhogen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Het is van groot belang een goede instelling te handhaven bij met insuline behandelde patiënten (insuline-afhankelijke of zwangerschapsdiabetes) gedurende de zwangerschap. De insulinebehoefte daalt in het algemeen gedurende het eerste trimester en neemt toe gedurende het tweede en derde trimester. Patiënten dienen te worden geadviseerd hun arts te informeren omtrent zwangerschap of indien zwangerschap wordt overwogen.

Een zorgvuldige controle van de glucose-instelling, alsook van de algemene gezondheid, is essentieel bij zwangere diabetes-patiënten.

Bij patiënten met diabetes die borstvoeding geven kan het nodig zijn de insulinedosering en/of het dieet aan te passen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Het vermogen van patiënten zich te concentreren en te reageren kan verslechteren door een hypoglykemie. Dit kan een risico zijn in situaties waar deze van specifiek belang zijn (bijvoorbeeld autorijden of bedienen van machines).

Patiënten dienen te worden geadviseerd maatregelen te nemen om een hypoglykemie tijdens het autorijden te vermijden, dit is vooral belangrijk bij patiënten die minder of niet bewust zijn van de waarschuwingssignalen van een hypoglykemie of bij patiënten met frequente episoden van hypoglykemie. Onder deze omstandigheden moet het in overweging worden genomen of het aan te raden is auto te rijden.

4.8 Bijwerkingen

Hypoglykemie is de meest frequent optredende bijwerking van insulinetherapie waar een diabeet last van kan hebben. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewusteloosheid, en in extreme gevallen tot de dood.

De frequentie van optreden van hypoglycemie is niet bekend aangezien hypoglycemie het resultaat is van zowel de insuline dosering als andere factoren zoals de mate van dieet en beweging van de patiënt.

Lokale overgevoeligheidsreacties bij patiënten treden vaak op (1/100 tot <1/10). Roodheid, zwelling, en jeuk kunnen optreden op de plaats van injectie. Deze reactie gaat meestal in een paar dagen tot een paar weken over. In sommige gevallen kunnen lokale reacties gerelateerd worden aan andere factoren dan de insuline, zoals irriterende stoffen in het huidreinigingsmiddel, of een slechte injectietechniek.

Systemische allergie, wat zeer zelden optreedt (<1/10.000) maar potentieel meer ernstig, is een gegeneraliseerde allergie voor insuline. Het kan rash over het gehele lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling, bloeddrukdaling, snelle pols, of transpiratie veroorzaken. Ernstige gevallen van gegeneraliseerde allergie kunnen levensbedreigend zijn. In het zeldzame geval van een ernstige allergische reactie op Humuline is een onmiddellijke behandeling noodzakelijk. Een verandering van insuline of desensitisatie kan noodzakelijk zijn.

Lipodystrofie op de plaats van injectie treedt soms op (1/1.000 tot <1/100).

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke definitie van insuline-overdosering, omdat serum glucoseconcentraties het resultaat zijn van een complex samenspel van insulinespiegels, de beschikbaarheid van glucose en andere metabole processen. Hypoglykemie kan optreden tengevolge van een overmaat insuline activiteit ten opzichte van de voedselinname en het energieverbruik.

Hypoglykemie kan gepaard gaan met een gevoel van lusteloosheid, verwardheid, palpitations, hoofdpijn, zweten en overgeven.

Milde hypoglykemische episodes kunnen worden gecorrigeerd door het eten van enkele suikerklontjes of glucose of suiker-bevattende producten.

De correctie van matig ernstige hypoglykemie kan worden bereikt door intramusculair of subcutaan glucagon toe te dienen, gevolgd door het eten van koolhydraten nadat de patiënt voldoende is hersteld. Patiënten die niet reageren op glucagon dienen glucose-oplossing intraveneus toegediend te krijgen.

Indien de patiënt comateus is, dient glucagon intramusculair of subcutaan te worden toegediend. Glucose-oplossing dient intraveneus te worden toegediend indien glucagon niet beschikbaar is of als de patiënt niet reageert op glucagon. Zodra het bewustzijn is teruggekeerd, dient de patiënt een maaltijd gegeven te worden.

Verlengde inname van koolhydraten en observatie kan nodig zijn omdat hypoglycemie op kan treden nadat het lijkt alsof de patiënt zich klinisch heeft hersteld..

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

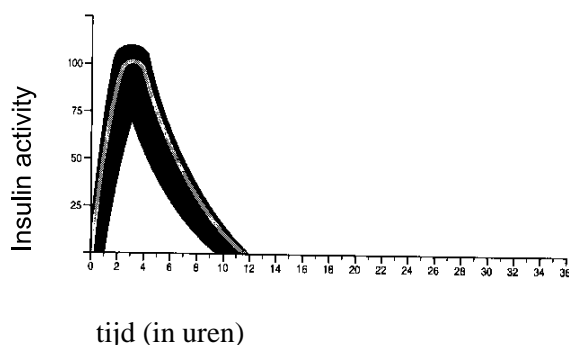
Farmacotherapeutische groep: Humuline Regular: ATC code A10A B01
Humuline Regular is een snelwerkend insuline preparaat.

De voornaamste activiteit van insuline is de regulering van het glucosemetabolisme.

Verder heeft insuline nog verschillende andere anabole en anti-katabole werkingen op een verscheidenheid van verschillende weefsels. In spierweefsel veroorzaakt insuline: toegenomen synthese van glycogeen, vetzuren, glycerol en eiwit, een verhoogde opname van aminozuren, terwijl de glucogenolyse, glyconeogenese, ketogenese, lipolyse en eiwitkatabolisme, en aminozuuruitscheiding afneemt.

Het typische werkingsprofiel (glucose-utilisatiecurve) na subcutane injectie is hieronder aangegeven door de witte lijnen. De afwijkingen die patiënten kunnen ervaren in tijd en/of intensiteit of insuline activiteit, worden geïllustreerd door de zwarte gebieden. De individuele spreiding hangt af van factoren als de dosisgrootte, de injectieplaats, de temperatuur en de fysieke activiteit van de patiënt.

Humuline Regular:



5.2 Farmacokinetische gegevens

De farmacokinetiek van insuline geeft niet de metabole werking weer van dat hormoon. Het is daarom meer aangewezen de glucose-utilisatiecurves (zie hierboven) te bestuderen indien men de insulineactiviteit overweegt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Humuline is een humane insuline geproduceerd door recombinant DNA technologie. Er zijn geen ernstige gebeurtenissen gemeld in sub-chronische toxicologische studies. Humane insuline was niet mutageen in een serie van *in vitro* en *in vivo* genetische toxiciteitsbepalingen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

m-cresol

glycerol

water voor injectie

Het volgende kan zijn toegevoegd om de pH in te stellen: natriumhydroxide en/of zoutzuur.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Humuline preparaten moeten niet worden gemengd met insulines gemaakt door andere producenten of met preparaten van dierlijke insulines.

6.3 Houdbaarheid

2 Jaar.

Na het plaatsen van de patroon in de pen, dient de oplossing binnen 28 dagen gebruikt te worden. Na deze periode niet meer gebruiken.

Wanneer de patroon in gebruik is, deze niet bewaren boven 30 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in een koelkast (2°C-8°C).

Niet bevriezen. Niet blootstellen aan overmatige hitte of direct zonlicht.

Bewaar de patronen in de buitenste verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml oplossing in een patroon (type I glas), afgesloten met rubberen stopjes bestaande uit een zuigerkop aan de onderkant en een afdekdopje aan de bovenkant van de patroon. Verpakkingsgrootte van 5.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Gebruik de naald niet nog een keer. Gooi de naald op een verantwoorde wijze weg. Naalden en pennen mogen niet door verschillende personen gebruikt worden.

De patronen kunnen worden gebruikt totdat deze leeg zijn, daarna kunnen ze op een verantwoorde wijze worden weggegooid.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik en verwerking

Een oplossing voor injectie in een 3 ml patroon voor gebruik samen met een CE-gewaardeerde pen, zoals aanbevolen in de gebruiksaanwijzingen van de penfabrikant.

a) Het voorbereiden van een dosis.

Patronen die Humuline Regular formulering bevatten hoeven niet te worden geresuspendeerd en dienen alleen te worden gebruikt als de oplossing helder en kleurloos is zonder zichtbare vaste deeltjes en als het er waterachtig uitziet.

De patronen zijn niet ontworpen om enig ander insuline in de patroon te mengen. Patronen zijn niet ontwikkeld om opnieuw gevuld te worden.

U dient de instructies van de fabrikant voor iedere pen op te volgen voor het vullen van de patroon, het bevestigen van de naald en het toedienen van de insuline-injectie.

b) Het injecteren van een dosis.

Injecteer de juiste dosis insuline zoals aangegeven door uw arts of diabetesverpleegkundige. De plaats van injectie dient te worden afgewisseld zodat dezelfde plaats niet vaker gebruikt wordt dan ca. 1 maal per maand.

Elke verpakking bevat informatie voor de patiënt met instructies over de manier van injecteren van insuline.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eli Lilly Nederland B.V.,
Grootslag 1-5,
3991 RA Houten

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Humuline Regular patroon is in het register ingeschreven onder RVG13040

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

23 November 1990 / 24 April 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum laatste gedeeltelijke herziening, betreft rubrieken 3, 4.1, 4.2, 4.5, 6.3 en 6.6: 30 juni 2010