

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Humulin N 100 UI/ml suspensie injectabilă în cartuș

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml suspensie injectabilă conține 100 UI insulină umană (produsă pe *Escherichia coli* prin tehnologie ADN recombinant).

Fiecare cartuș conține 3 ml, echivalent cu 300 UI insulină izofan.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Suspensie injectabilă în cartuș

Humulin N este o suspensie sterilă a unui precipitat alb, cristalin de insulină umană izofan, într-o soluție tampon izotonă de fosfat.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul pacienților cu diabet zaharat, care necesită insulină pentru menținerea homeostaziei glucozei.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza trebuie stabilită de către medic, în funcție de necesitățile pacientului.

Copii și adolescenți

Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Humulin N în cartuș este indicat doar pentru injectare subcutanată cu un stilou injector reutilizabil (pen). Această formă de prezentare nu trebuie administrată intravenos.

Preparatele de insulină se administrează subcutanat la nivelul brațelor, coapselor, feselor sau abdomenului. Locurile de injectare ale preparatului insulenic trebuie schimbate prin rotație, în cadrul aceleiași regiuni anatomice; aceeași regiune nu trebuie folosită mai frecvent decât, aproximativ, o dată pe lună, pentru a reduce riscul de lipodistrofie și de amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4 și 4.8)..

La administrarea injectabilă a oricărui preparat insulenic Humulin trebuie avută grijă să nu se punționeze un vas de sânge. După orice administrare de insulină, locul la nivelul căruia s-a efectuat injectarea nu trebuie masat. Pacienții trebuie instruiți să folosească tehnicile corecte de injectare.

Fiecare cutie conține un prospect cu informații pentru utilizator cu instrucțiuni despre cum se injectează insulina.

4.3 Contraindicații

Hipoglicemie.

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1, cu excepția situațiilor în care insulina este utilizată ca parte a unui program de desensibilizare.

Cu excepția Humulin R, nici un preparat Humulin nu trebuie administrat intravenos, în nici un fel de circumstanțe.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Schimbarea tratamentului unui pacient cu un alt tip sau marcă de insulină trebuie făcută numai sub supraveghere medicală strictă. Schimbările survenite în concentrație, marcă (producător), tip (solubilă, izofan, mixtă etc.), specie (animală, umană, analog de insulină umană) și/sau metodă de fabricație (tehnologie ADN recombinant versus insulină animală) pot necesita modificări ale dozei.

Unii pacienți care își administreză insulină umană pot necesita o modificare a dozei față de doza de insulină animală. Dacă este necesară modificarea dozei, aceasta se poate face de la prima doză sau în timpul primelor săptămâni sau luni de tratament.

Câțiva pacienți care au prezentat reacții hipoglicemice, după ce au fost transferați de pe insulină animală pe insulină umană, au raportat că simptomele precoce de avertizare au fost mai puțin evidente sau au fost diferite față de cele din timpul tratamentului cu insulină animală. Pacienții la care controlul glicemiei este semnificativ îmbunătățit, de exemplu prin tratament intensiv cu insulină, pot prezenta o scădere sau o lipsă de percepție a simptomelor de avertizare obișnuite și trebuie sfătuiți în acest sens. Alte situații care pot face ca simptomele precoce de avertizare în caz de hipoglicemie să se modifice sau să devină mai puțin pronunțate, includ: durata lungă a diabetului zaharat, neuropatia diabetică sau administrarea de medicamente cum sunt beta-blocantele. Reacțiile hipoglicemice și hiperglicemice necorectate pot să determine pierderea conștienței, comă sau deces.

Folosirea unor doze inadecvate sau întreruperea tratamentului, în special în diabetul zaharat insulino-dependent, pot determina hiperglicemie și cetoacidoză diabetică, situații clinice cu potențial letal.

Tratamentul cu insulină umană poate determina formarea de anticorpi, dar titrul anticorpilor este mai mic comparativ cu titrul anticorpilor în cazul administrării de insulină animală purificată.

Necesarul de insulină poate să se modifice semnificativ în afecțiunile suprarenaliene, hipofizare sau tiroidiene și în prezența insuficienței renale sau hepatice.

Necesarul de insulină poate fi crescut în cursul bolilor intercurrente sau al tulburărilor emoționale.

Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate. Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții. S-a raportat că schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicament antidiabetic.

Ajustarea dozelor de insulină poate fi necesară și dacă pacienții își modifică nivelul activității fizice sau își modifică regimul alimentar.

Administrare concomitentă Humulin N cu pioglitazonă

Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona este administrată concomitent cu insulină, în special la pacienții cu factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace. Acest lucru trebuie avut în vedere dacă se ia în considerare tratamentul concomitent cu pioglitazonă și Humulin N. În cazul administrării concomitente, pacienții trebuie să fie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de insuficiență cardiacă, creștere în greutate și edeme. Pioglitazona trebuie întreruptă, dacă apare orice simptom de deteriorare a simptomelor cardiace.

Instrucțiuni de utilizare și manipulare

Pentru a preveni eventuala transmitere a unor boli, fiecare cartuș trebuie utilizat numai de către un singur pacient, chiar dacă este înlocuit acul de la nivelul sistemului de administrare.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic “nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei și, prin urmare, medicul trebuie întrebat în cazul în care pacientul utilizează alte medicamente, suplimentar față de insulina umană (vezi pct.4.4). Medicul trebuie să aibă în vedere interacțiunile posibile și să întrebe întotdeauna pacienții despre alte medicamente pe care și le administrează.

Necesarul de insulină poate fi crescut de substanțele cu acțiune hiperglicemiantă, cum sunt glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, hormon de creștere, danazol, beta 2-simpatomimetice (cum sunt ritodrină, salbutamol, terbutalină), tiazide.

Necesarul de insulină poate să scadă dacă se administrează concomitent substanțe cu acțiune hipoglicemiantă, cum sunt antidiabetice orale, salicilați (de exemplu, acidul acetilsalicilic), anumite antidepresive (inhibitori de monoaminoxidază), anumiți inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (captopril, enalapril), medicamente blocante ale receptorilor angiotensinei II, medicamente beta-blocante neselective și alcool etilic.

Analogii somatostatinei (octreotid, lanreotid) pot fie să scadă, fie să crească, doza necesară de insulină.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Este esențială menținerea unui bun control al pacientei tratate cu insulină (diabet insulino-dependent sau diabet gestațional), pe toată perioada sarcinii. Necesarul de insulină scade, de obicei, în timpul primului trimestru de sarcină și crește în timpul celui de al doilea și al treilea trimestru de sarcină. Pacientele diagnosticate cu diabet trebuie sfătuite să informeze medicul dacă sunt gravide sau intenționează să rămână gravide.

În cazul gravidelor cu diabet este esențială monitorizarea atentă a controlului glicemiei, precum și al stării generale de sănătate.

Pacientele diagnosticate cu diabet care alăptează pot necesita ajustări ale dozelor de insulină și/sau ale regimului alimentar.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capacitatea pacientului de a se concentra și a reacționa poate fi afectată ca urmare a hipoglicemiei. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță specială (de exemplu, conducerea vehiculelor sau folosirea unui utilaj).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii vehiculelor, mai ales cei la care simptomele de avertizare în caz de hipoglicemie sunt absente sau sunt de intensitate mică, precum și cei care au episoade de hipoglicemie frecvente. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor ar trebui reconsiderată.

4.8 Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă a terapiei cu insulină este hipoglicemia. Hipoglicemia severă poate determina pierderea stării de conștiență și, în cazuri extreme, chiar deces. Nu sunt prezentate frecvențe specifice pentru hipoglicemie, deoarece hipoglicemia este rezultatul atât al dozei de insulină administrate, cât și al altor factori, de exemplu regimul alimentar urmat sau exercițiile fizice efectuate de către pacient.

Reacțiile alergice locale sunt frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$). Pot să apară eritem, inflamație și prurit la nivelul locului de administrare. Aceste situații sunt, de obicei, tranzitorii și dispar în câteva zile până la câteva săptămâni. În unele cazuri aceste reacții locale pot avea legătură cu alți factori decât insulina, cum sunt substanțele iritante din soluția folosită pentru dezinfectarea locului de administrare sau o tehnică de injectare greșită.

Reacția de alergie sistemică, foarte rară ($< 1/10000$), dar potențial mai gravă, este o reacție alergică generalizată la insulină. Aceasta poate produce erupții cutanate tranzitorii generalizate, dispnee, respirație șuierătoare, scăderea tensiunii arteriale, puls accelerat sau transpirații. Cazurile severe de hipersensibilitate generalizată pot pune viața în pericol.

În cazurile rare de hipersensibilitate severă la Humulin este necesară instituirea imediată a tratamentului adecvat. Poate fi necesară înlocuirea tratamentului cu insulină sau instituirea unui tratament de desensibilizare.

Lipodistrofia care poate să apară la nivelul locului de administrare este mai puțin frecventă ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: Cu frecvență necunoscută: Amiloidoză cutanată

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:

La locul injectării pot să apară lipodistrofie și amiloidoză cutanată, care pot întârzia absorbția insulinei. Alternarea continuă a locurilor de injectare din cadrul unei anumite zone de injectare poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

În timpul tratamentului cu insulină s-a raportat apariția edemelor, în special când controlul metabolic anterior slab, este ameliorat prin tratament intensiv cu insulină.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu se poate defini precis supradozajul cu insulină, deoarece glicemia este rezultatul unor interacțiuni complexe între concentrația plasmatică a insulinei, disponibilitatea glucozei și alte procese metabolice. Hipoglicemia poate să apară ca rezultat al unui exces de insulină, în relație cu aportul de alimente și consumul de energie.

Hipoglicemia poate fi asociată cu letargie, confuzie, palpitații, cefalee, transpirații și vărsături.

Episoadele hipoglicemice ușoare răspund la administrarea orală de glucoză sau produse ce conțin zahăr.

Episoadele hipoglicemice severe pot fi tratate prin administrarea intramusculară sau subcutanată de glucagon, urmată de administrarea orală de carbohidrați, după ce pacientul își revine suficient. Dacă pacientul nu răspunde la glucagon, trebuie să se administreze intravenos soluție de glucoză.

Dacă pacientul este comatos, glucagonul va fi administrat intramuscular sau subcutanat. Cu toate acestea, dacă glucagonul nu este disponibil sau dacă pacientul nu răspunde la administrarea de glucagon, se va administra intravenos soluție de glucoză. Pacientului i se va administra o masă imediat ce își recapătă starea de conștiință.

Poate fi necesară administrarea orală susținută de carbohidrați și menținerea pacientului sub observație deoarece, după o aparentă recuperare clinică, se poate reinstala hipoglicemia.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabetul zaharat, insuline și analogi cu acțiune intermediară, injectabile, cod ATC: A10AC01

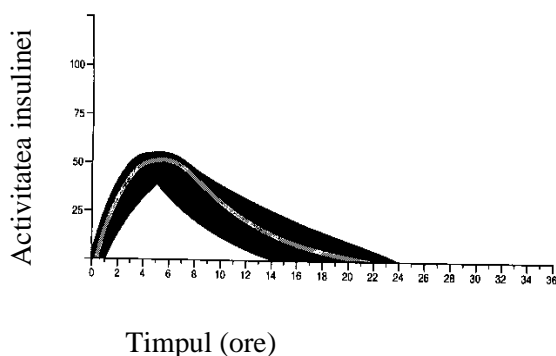
Humulin N este o insulină cu acțiune intermediară.

Activitatea principală a insulinei este reglarea metabolismului glucozei.

În plus, insulina are și câteva acțiuni anabolice și anti-catabolice în diferite țesuturi. La nivelul țesutului muscular, acestea includ creșterea sintezei de glicogen, acizi grași, glicerol și proteine, creșterea captării de aminoacizi, cu scăderea glicogenolizei, gluconeogenezei, cetogenezei, lipolizei, catabolismului proteic și a eliminării de aminoacizi.

După administrarea subcutanată, profilul tipic al activității (curba de utilizare a glucozei) este ilustrat mai jos. Variațiile în timp și/sau intensitate ale activității insulinei care se pot întâlni la pacienți sunt ilustrate prin suprafața umbrată. Variabilitatea inter-individuală depinde de factori cum sunt mărimea dozei, temperatura la nivelul locului de administrare și activitatea fizică a pacientului.

Humulin N



5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetica insulinei nu reflectă acțiunea metabolică a acestui hormon. În consecință, este mai utilă examinarea curbelor de utilizare a glucozei (așa cum s-a discutat mai sus), atunci când se ia în considerare activitatea insulinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Humulin este o insulină umană produsă prin tehnologie ADN recombinant. În studiile de toxicitate subcronică nu s-au raportat evenimente grave. Într-o serie de teste de toxicitate genetică efectuate *in vitro* și *in vivo*, insulina umană nu a prezentat efect mutagen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Metacrezol

Glicerol

Fenol

Sulfat de protamină

Hidrogenofosfat de disodiu heptahidrat

Oxid de zinc

Apă pentru preparate injectabile

Următorii excipienți pot fi utilizați pentru ajustarea pH-ului: acid clorhidric și/sau hidroxid de sodiu.

6.2 Incompatibilități

Preparatele de Humulin nu trebuie amestecate cu insuline ale altor producători sau cu insuline de origine animală.

6.3 Perioada de valabilitate

Cartuș neutilizat

3ani

După introducerea cartușului într-un stilou injector (pen)

28 zile

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Cartuș neutilizat

A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A nu se expune la căldură excesivă sau la lumina directă a soarelui.

Cartușul introdus într-un stilou injector (pen)

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A nu se congela. Stiloul injector (pen-ul) cu cartușul introdus nu trebuie păstrat cu acul atașat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 sau 10 cartușe din sticlă tip I, cu dop-piston din cauciuc la un capăt și disc din cauciuc prevăzut cu capsă din Al la celălalt capăt, a câte 3 ml suspensie injectabilă. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Acele nu se refolesc. Se aruncă acele cu grijă. Acele și stilourile injectoare (pen-urile) trebuie folosite numai de către o singură persoană. Cartușele se pot folosi până la golire, după care se vor arunca într-un mod adecvat. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni pentru utilizare și manipulare

Pentru a preveni eventuala transmitere a unor boli, fiecare cartuș trebuie utilizat numai de către un singur pacient, chiar dacă este înlocuit acul de la nivelul sistemului de administrare.

Humulin cartuș este destinat utilizării cu un stilou injector reutilizabil (pen) Lilly și nu trebuie utilizat cu niciun alt stilou injector reutilizabil (pen), întrucât acuratețea dozei nu a fost stabilită în cazul altor stilouri injectoare.

a) Prepararea unei doze

Cartușele care conțin Humulin N trebuie rotite între palme de zece ori și răsturnate cu 180° de zece ori, imediat înainte de utilizare, pentru refacerea suspensiei, până când suspensia are un aspect uniform, tulbure sau lăptos. Dacă acest lucru nu se întâmplă, se repetă procedura de mai sus, până când conținutul se amestecă. Cartușele conțin o mică bilă de sticlă, care ajută amestecarea. A nu se agita puternic, deoarece acest lucru poate să producă spumare, care poate să interfere cu măsurarea corectă a dozei.

Cartușele trebuie examinate frecvent și nu trebuie folosite dacă sunt prezente flocoane sau dacă particule solide, albe, aderă de baza sau peretele cartușului, conferindu-i un aspect de „flori de gheață”.

Cartușele nu au fost prevăzute să permită amestecarea în cartuș a nici unei alte forme de insulină. Cartușele nu au fost prevăzute pentru a fi reumplute.

Pentru montarea cartușului, atașarea acului și administrarea de insulină se vor respecta instrucțiunile fabricantului fiecărui pen.

b) Injectarea unei doze

A se administra doza corectă de insulină, conform indicațiilor medicului sau asistentei medicale. Locurile de administrare ale injecției trebuie utilizate prin rotație, astfel încât același loc de administrare să nu fie folosit mai des de aproximativ o dată pe lună.

Fiecare cutie conține un prospect cu instrucțiuni referitoare la modul de administrare al insulinei.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lilly France S.A.S.
24 Boulevard Vital Bouhot, CS 50004
92521, Neuilly Sur Seine Cedex,
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11725/2019/01
11725/2019/02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2021