

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Humuline 30/70 patroon, suspensie 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. (Humuline 30/70 is een bifasische isofane insuline – 30% oplosbare insuline / 70% isofane insuline.)

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Een suspensie voor injectie in een patroon.

Humuline 30/70 is een steriele suspensie van humane insuline in de volgende verhouding: 30% oplosbare insuline en 70% isofane 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

Dosering

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

Pediatrische patiënten

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Humuline 30/70 in patronen is alleen geschikt voor subcutane injectie met behulp van een voor hergebruik geschikte pen. Deze formulering mag niet intraveneus worden toegediend.

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 om het risico op lipodystrofie en cutane amyloidose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8).

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.

De Humuline mix is een kant-en-klaar mengsel van Humuline Regular en Humuline NPH dat ontwikkeld is om te voorkomen dat de patiënt genoodzaakt is om de insuline preparaten zelf te mengen. Het behandelingschema moet voor iedere patiënt individueel op geleide van de metabole behoefte bepaald worden.

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

4.3 Contra-indicaties

Hypoglykemie.

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, 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 enz.), 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 blijven 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.

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Combinatie van humane insuline met pioglitazon

Gevallen van hartfalen zijn gerapporteerd bij gecombineerd gebruik van pioglitazon en insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Dit moet in gedachte worden gehouden als behandeling met de combinatie van pioglitazon en humane insuline wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, moeten patiënten worden geobserveerd op tekenen en klachten van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. Indien er enige verslechtering in hartklachten optreedt moet de toediening van pioglitazon worden gestopt.

Instructies voor gebruik en omgang

Om de mogelijke overdracht van een ziekte te voorkomen, dient elk patroon door slecht één persoon te worden gebruikt, zelfs als de naald op het toedieningssysteem is vervangen.

Pennen die met Humuline M3 patronen worden gebruikt

De patronen dienen alleen in combinatie met een voor hergebruik geschikte pen van Lilly te worden gebruikt en dienen niet met andere voor hergebruik geschikte pennen te worden gebruikt aangezien de nauwkeurigheid van de dosis met andere pennen niet is vastgesteld.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen in feite “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van een aantal geneesmiddelen is het bekend dat ze inwerken op het glucosemetabolisme en daarom dient de arts geconsulteerd te worden bij gebruik van andere geneesmiddelen naast humane insuline (zie rubriek 4.4). De arts dient daarom rekening te houden met mogelijke interacties en moet zijn patiënten altijd vragen naar alle andere geneesmiddelen die zij gebruiken.

De insulinebehoefte kan verhoogd worden door middelen die een hyperglykemische activiteit hebben, zoals glucocorticoiden, 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 bètablokkers en alcohol.

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

4.6 Vruchtbaarheid, 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 diabetespatiënten.

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 hypoglykemie is niet bekend aangezien hypoglykemie 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 ($\geq 1/100$ 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 ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$).

Huid- en onderhuidaandoeningen: frequentie 'niet bekend': cutane amyloïdose

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Lipodystrofie en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4.).

Er zijn met insuliner therapie gevallen van oedeem gemeld, in het bijzonder als voorafgaande slechte metabole controle verbeterd is door intensieve insuliner therapie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

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 ten gevolge van een overmaat insuline activiteit ten opzichte van de voedselinname en het energieverbruik.

Hypoglykemie kan gepaard gaan met een gevoel van lusteloosheid, verwardheid, palpitaties, 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 hypoglykemie op kan treden nadat het lijkt alsof de patiënt zich klinisch heeft hersteld..

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: insulines en analogen voor injectie, middellang werkend gecombineerd met snelwerkend.

ATC code A10A D01.

Humuline 30/70 is een voorgemengde suspensie van snel- en middellang werkende insuline.

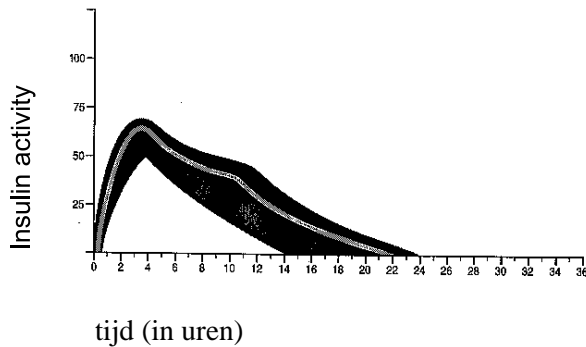
De voornaamste activiteit van insuline is de regulering van het glucosemetabolisme.

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 30/70:



5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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
fenol
protaminesulfaat
dibasisch natriumfosfaat 7H₂O
zinkoxide
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

Niet gebruikte patroon

3 Jaar.

Nadat de patroon is geplaatst

28 dagen

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet gebruikte patroon

Bewaren in een koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Niet blootstellen aan overmatige hitte of direct zonlicht.

Nadat de patroon is geplaatst

Bewaren beneden 30 °C. Niet in de koelkast bewaren. De pen met de geplaatste patroon niet met bevestigde naald bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

3 ml suspensie 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 of 10. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Instructies voor gebruik en omgang

Om de mogelijke overdracht van een ziekte te voorkomen, dient elk patroon door slechts één persoon te worden gebruikt, zelfs als de naald op het toedieningssysteem is vervangen.

De patronen dienen alleen in combinatie met een voor hergebruik geschikte pen van Lilly te worden gebruikt en dienen niet met andere voor hergebruik geschikte pennen te worden gebruikt aangezien de nauwkeurigheid van de dosis met andere pennen niet is vastgesteld.

a) Het voorbereiden van een dosis.

Patronen die Humuline 30/70 formulering bevatten, dienen onmiddellijk voor gebruik 10 maal in de handpalmen te worden gerold en 180° gezwenkt te worden om de insuline te resuspenderen totdat het er homogeen troebel of melkachtig uit ziet. Als dit niet het geval is, dient bovengenoemde procedure te worden herhaald totdat de inhoud gemengd is. De patronen bevatten een kleine glazen kraal om het mengen te vergemakkelijken. Niet krachtig schudden, want dit veroorzaakt schuimen, hetgeen van invloed kan zijn op de instelling van de juiste dosis.

De patronen dienen frequent gecontroleerd te worden en dienen niet gebruikt te worden wanneer er klontjes of deeltjes aanwezig zijn of wanneer er witte vaste deeltjes aan de bodem of wand van de patroon plakken, en een bevroren indruk geven.

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) 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.,
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht

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

Humuline 30/70 patroon is in het register ingeschreven onder RVG 115491

9. DATUM VAN VERLENING VAN DE EERSTE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 december 1990
Datum van laatste verlenging: 11 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.2; 4.4; 4.8: 12 augustus 2020