

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Insuman Comb 25 40 I. E./ml Injektions-suspension in einer Durchstechflasche
 Insuman Comb 25 100 I. E./ml Injektions-suspension in einer Durchstechflasche
 Insuman Comb 25 100 I. E./ml Injektions-suspension in einer Patrone*
 Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml Injektionssuspension in einem Fertigpen*

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Insuman Comb 25 40 I. E./ml in einer Durchstechflasche

Jeder ml enthält 40 I. E. Insulin human (entsprechend 1,4 mg).

Jede Durchstechflasche enthält 10 ml Injektionssuspension, entsprechend 400 I. E. Insulin.

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Durchstechflasche

Jeder ml enthält 100 I. E. Insulin human (entsprechend 3,5 mg).

Jede Durchstechflasche enthält 5 ml Injektionssuspension, entsprechend 500 I. E. Insulin.

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Patrone, Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertigpen

Jeder ml enthält 100 I. E. Insulin human (entsprechend 3,5 mg).

Jede Patrone oder jeder Pen enthält 3 ml Injektionssuspension, entsprechend 300 I. E. Insulin.

Eine I. E. (Internationale Einheit) entspricht 0,035 mg wasserfreiem Insulin human*.

Insuman Comb 25 ist eine biphasische Iso-phan-Insulinsuspension mit 25 % gelöstem Insulin und 75 % kristallinem Protamininsulin.

*Humaninsulin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von *Escherichia coli* hergestellt.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionssuspension.

Nach Resuspension milchig weiße Suspension.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Diabetes mellitus, sofern die Behandlung mit Insulin erforderlich ist.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Die angestrebten Blutglukosespiegel, die zu verwendenden Insulinzubereitungen und das Insulindosierschema (Menge und Applikationszeitpunkte) sind individuell festzulegen und auf die Ernährung des Patienten, seine

körperliche Aktivität und seine Lebensweise abzustimmen.

Tagesdosis und Zeitpunkt der Anwendung

Es gibt keine festen Regeln für das Insulindosierschema. Der durchschnittliche Insulinbedarf liegt jedoch oft bei 0,5 bis 1,0 I. E. pro kg Körpergewicht pro Tag. Der basale Stoffwechselbedarf liegt dabei bei 40 bis 60 % des Tagesbedarfes. Insuman Comb 25 wird 30 bis 45 Minuten vor einer Mahlzeit subkutan injiziert.

Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertigpen

Mit SoloStar kann die Dosis in 1er-Schritten von 1 bis 80 Einheiten eingestellt werden. Jeder Pen enthält genügend Insulin für mehrfache Dosierungen.

Sekundäre Dosisanpassung

Infolge einer verbesserten Stoffwechsellage kann die Insulinempfindlichkeit zu- und der Insulinbedarf abnehmen. Eine Dosisanpassung kann auch dann notwendig werden, wenn sich z. B.

- das Gewicht des Patienten ändert,
- die Lebensweise des Patienten ändert,
- andere Umstände ergeben, die eine verstärkte Neigung zu Hypo- oder Hyperglykämie bedingen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere PatientengruppenÄltere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten kann eine fortschreitende Verschlechterung der Nierenfunktion zu einer stetigen Abnahme des Insulinbedarfs führen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kann der Insulinbedarf infolge des verminderten Insulinabbaus verringert sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kann der Insulinbedarf aufgrund der reduzierten Kapazität zur Glukoneogenese und des verringerten Insulinabbaus vermindert sein.

Art der Anwendung

Insuman Comb 25 darf weder intravenös gegeben noch in Infusionspumpen oder externen oder implantierten Insulinpumpen eingesetzt werden.

Insuman Comb 25 wird subkutan verabreicht. Insuman Comb 25 darf niemals intravenös injiziert werden.

Die Insulinresorption und folglich der blutglukosesenkende Effekt einer Dosis kann von Injektionsbereich zu Injektionsbereich (z. B. von Bauchwand zu Oberschenkel) verschieden sein. Die Injektionsstelle innerhalb eines Injektionsbereiches ist jedes Mal, d. h. von Injektion zu Injektion, zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Insuman Comb 25 40 I. E./ml in einer Durchstechflasche

Es dürfen nur Injektionsspritzen verwendet werden, die für diese Insulinkonzentration (40 I. E. pro ml) bestimmt sind. Die Injektionsspritzen dürfen keine anderen Arzneimittel oder Arzneimittelreste (z. B. Spuren von Heparin) enthalten.

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Durchstechflasche

Es dürfen nur Injektionsspritzen verwendet werden, die für diese Insulinkonzentration (100 I. E. pro ml) bestimmt sind. Die Injektionsspritzen dürfen keine anderen Arzneimittel oder Arzneimittelreste (z. B. Spuren von Heparin) enthalten.

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Patrone

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in Patronen ist nur für subkutane Injektionen aus einem wiederverwendbaren Pen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertigpen

Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vor der Anwendung von SoloStar müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden.

Für weitere Hinweise zur Handhabung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungRückverfolgbarkeit

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

Patienten, die überempfindlich auf Insuman Comb 25 reagieren und für die keine besser verträgliche Insulinzubereitung zur Verfügung steht, dürfen die Behandlung nur unter engmaschiger ärztlicher Überwachung und nötigenfalls gleichzeitiger antiallergischer Behandlung fortsetzen.

Bei Patienten mit einer Allergie gegen tierisches Insulin wird vor einer Umstellung auf Insuman Comb 25 eine intradermale Testung empfohlen, da immunologische Kreuzreaktionen auftreten können.

Bei ungenügender Stoffwechseleinstellung oder Neigung zu Hyper- oder Hypoglykämien müssen die Einhaltung des Therapieschemas durch den Patienten, die gewählten Injektionsstellen und die korrekte Injektionstechnik sowie alle anderen relevanten Faktoren überprüft werden, bevor eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen wird.

Umstellung auf Insuman Comb 25

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder eine andere Insulinmarke muss unter strenger ärztlicher Überwachung erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Insulinmarke (Hersteller), Insulintyp (schnell wirkend, NPH, zinkverzögert, lang wirkend usw.), Ursprung (tierisches Insulin, Humaninsulin oder Insulinanalogon)

und/oder Herstellungsmethode kann eine Veränderung der Dosis erforderlich machen.

Die Notwendigkeit zur Dosisanpassung (z. B. Dosisreduktion) kann bereits unmittelbar nach der Umstellung bestehen. Sie kann sich aber auch langsam über mehrere Wochen entwickeln.

Nach Umstellung von tierischem auf Humaninsulin kann eine Anpassung des Dosierschemas (Dosisreduktion) insbesondere bei solchen Patienten erforderlich sein,

- die bereits zuvor auf eher niedrige Blutglukosespiegel eingestellt waren,
- die eine Neigung zu Hypoglykämien haben,
- die infolge von Insulin-Antikörpern zuvor hohe Insulindosen benötigten.

Während der Umstellung und in den ersten Wochen danach wird eine engmaschige Stoffwechselüberwachung empfohlen. Bei Patienten, die infolge von Insulin-Antikörpern hohe Insulindosen benötigen, ist zu erwägen, die Umstellung unter ärztlicher Überwachung und stationären oder vergleichbaren Bedingungen vorzunehmen.

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.

Hypoglykämie

Zur Hypoglykämie kann es kommen, wenn die Insulindosis den Insulinbedarf überschreitet.

Besondere Vorsicht sowie eine verstärkte Überwachung des Blutzuckers ist bei Patienten geboten, bei denen hypoglykämische Episoden von besonderer klinischer Bedeutung sein können, wie z. B. bei Patienten mit signifikanten Stenosen der Koronararterien oder der hirnersorgenden Blutgefäße (Risiko kardialer oder zerebraler Komplikationen bei Hypoglykämie) sowie bei Patienten mit proliferativer Retinopathie, insbesondere wenn diese nicht laserbehandelt ist (Gefahr der vorübergehenden Erblindung infolge einer Hypoglykämie).

Den Patienten muss bewusst gemacht werden, dass es Umstände gibt, bei denen die Warnsymptome einer Hypoglykämie vermindert sein können. Bei bestimmten Risikogruppen können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert oder abgeschwächt sein oder ganz fehlen. Dazu zählen Patienten,

- bei denen sich die Blutzuckereinstellung deutlich verbessert hat,
- bei denen sich eine Hypoglykämie langsam entwickelt,
- die älter sind,
- die von tierischem Insulin auf Humaninsulin umgestellt worden sind,

- bei denen eine autonome Neuropathie vorliegt,
- bei denen die Diabeteserkrankung schon lange besteht,
- die an einer psychiatrischen Erkrankung leiden,
- die gleichzeitig mit bestimmten anderen Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Diese Situationen können zu einer schweren Hypoglykämie führen (und möglicherweise zum Bewusstseinsverlust), bevor der Patient eine hypoglykämische Stoffwechselentgleisung überhaupt bemerkt.

Bei normalen oder gar erniedrigten Werten für glykosyliertes Hämoglobin muss an wiederholte unerkannte (insbesondere nächtliche) Hypoglykämien gedacht werden.

Das Einhalten des Dosier- und Diätschemas, die korrekte Insulinverabreichung und das Erkennen von Symptomen einer Hypoglykämie durch den Patienten sind von zentraler Bedeutung, um das Risiko einer Hypoglykämie zu senken. Faktoren, die zu einer Verstärkung der Hypoglykämie neigung führen, müssen besonders beachtet werden und können eine Dosisanpassung erfordern. Dazu zählen:

- ein Wechsel des Injektionsgebietes,
- eine Verbesserung der Insulinempfindlichkeit (z. B. wenn Stressfaktoren entfallen),
- eine ungewohnte, stärkere oder längere körperliche Anstrengung,
- interkurrierende Erkrankungen (z. B. Erbrechen, Durchfall),
- eine unzureichende Nahrungsaufnahme,
- ausgelassene Mahlzeiten,
- Alkoholkonsum,
- bestimmte unkompensierte Störungen des endokrinen Systems (z. B. Unterfunktion der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappens oder Nebennierenrindensuffizienz),
- die gleichzeitige Gabe bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Interkurrente Erkrankungen

Interkurrente Erkrankungen erfordern eine verstärkte Stoffwechselüberwachung. In vielen Fällen sind Ketonbestimmungen im Urin angezeigt, und häufig ist eine Anpassung der Insulindosis erforderlich. Oft ist der Insulinbedarf erhöht. Patienten mit einem Typ-1-Diabetes müssen regelmäßig zumindest kleine Mengen Kohlenhydrate zu sich nehmen, auch wenn sie nicht oder nur wenig essen können, erbrechen o. Ä., und sie dürfen das Insulin nie ganz weglassen.

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Patrone

Für Insuman Comb 25 100 I. E./ml in Patronen geeignete Pens

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in Patronen ist nur für subkutane Injektionen aus einem wiederverwendbaren Pen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

Die Insuman-Comb-25-Patronen dürfen nur mit folgenden Insulinpens verwendet werden:

- JuniorStar, der Insuman Comb 25 in Einzeldosissschritten von 0,5 Einheiten abgibt.

- ClikSTAR, TactiPen, Autopen 24, AllStar und AllStar PRO, die Insuman Comb 25 in Einzeldosissschritten von 1 Einheit abgeben.

Da die Dosierungsgenauigkeit nur mit den genannten Pens ermittelt wurde, dürfen diese Patronen nicht mit anderen wiederverwendbaren Pens angewendet werden. Es werden möglicherweise nicht alle der genannten Pens in Ihrem Land in den Verkehr gebracht (siehe Abschnitt 4.2 und 6.6).

Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertipen

Handhabung des Pens

Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertipen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vor der Anwendung von SoloStar müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden. SoloStar muss wie in diesen Hinweisen zur Handhabung beschrieben angewendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Anwendungsfehler

Es wurde von Anwendungsfehlern berichtet, bei denen versehentlich andere Insumanzubereitungen oder andere Insuline verabreicht wurden. Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulin human und anderen Insulinen zu vermeiden.

Kombination von Insuman mit Pioglitazon

Bei der Anwendung von Pioglitazon in Kombination mit Insulin wurden Fälle von Herzinsuffizienz berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Dies muss berücksichtigt werden, wenn eine Behandlung mit Pioglitazon zusammen mit Insuman erwogen wird. Patienten, die mit dieser Kombination behandelt werden, müssen bezüglich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Im Falle einer Verschlechterung der kardialen Symptomatik muss Pioglitazon abgesetzt werden.

Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine Reihe von Substanzen beeinflusst den Glukosestoffwechsel und kann eine Dosisanpassung von Insulin human erforderlich machen.

Zu den Substanzen, die eine verstärkte Blutzuckersenkung und Hypoglykämie neigung verursachen können, gehören z. B. orale Antidiabetika, Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE)-Hemmer, Disopyramid, Fibrate, Fluoxetin, Monoaminoxidase-(MAO)-Hemmer, Pentoxifyllin, Propoxyphen, Salicylate und Sulfonamid-Antibiotika.

Zu den Substanzen, die den blutzuckersenkenden Effekt abschwächen können, gehören z. B. Kortikosteroide, Danazol,

Diazoxid, Diuretika, Glukagon, Isoniazid, Östrogene und Progestagene (z. B. in oralen Kontrazeptiva), Phenothiazin-Abkömmlinge, Somatotropin, Sympathomimetika (z. B. Epinephrin [Adrenalin], Salbutamol, Terbutalin), Schilddrüsenhormone, Proteaseinhibitoren und atypische Antipsychotika (z. B. Olanzapin und Clozapin).

Betablocker, Clonidin, Lithiumsalze oder Alkohol können sowohl zu einer Verstärkung als auch zu einer Abschwächung der blutzuckersenkenden Wirkung von Insulin führen. Pentamidin kann eine Hypoglykämie verursachen, gelegentlich mit nachfolgender Hyperglykämie.

Zusätzlich können unter der Wirkung von Sympatholytika wie Betablocker, Clonidin, Guanethidin und Reserpin die Symptome der adrenergen Gegenregulation abgeschwächt sein oder fehlen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Insulin human liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Insulin passiert nicht die Plazentaschranke. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Für Patientinnen mit vorbestehender Diabeteserkrankung oder einem Schwangerschaftsdiabetes ist eine gute Stoffwechseleinstellung während der gesamten Schwangerschaft unbedingt erforderlich. Der Insulinbedarf kann während des ersten Trimesters abfallen und steigt in der Regel während des zweiten und dritten Trimesters wieder an. Unmittelbar nach der Entbindung fällt der Insulinbedarf rasch ab (erhöhtes Hypoglykämierisiko). Eine sorgfältige Überwachung des Blutzuckerspiegels ist daher besonders wichtig.

Stillzeit

Es sind keine Auswirkungen auf das gestillte Kind zu erwarten. Insuman Comb 25 kann während der Stillzeit verwendet werden. Bei stillenden Frauen kann eine Anpassung

von Insulindosis und Diät notwendig werden.

Fertilität

Es sind keine klinischen oder tierexperimentellen Daten mit Humaninsulin in Bezug auf die männliche oder weibliche Fertilität verfügbar.

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

Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann aufgrund einer Hypo- oder Hyperglykämie oder z. B. aufgrund von Sehstörungen beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Den Patienten ist zu raten, Vorsichtsmaßnahmen zu treffen, um Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu vermeiden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen oder häufigen Hypoglykämie-Episoden. In diesen Fällen ist zu überlegen, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges oder das Bedienen von Maschinen ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Eine Hypoglykämie, im Allgemeinen die häufigste Nebenwirkung der Insulintherapie, kann auftreten, wenn die Insulindosis den Bedarf überschreitet. Die Häufigkeit des Auftretens variiert in klinischen Studien und während der Anwendung im Markt je nach Patientenpopulation und Dosierschema. Deshalb können keine spezifischen Angaben zur Häufigkeit gemacht werden.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die aus klinischen Studien bekannt gewordenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgelistet, gruppiert nach Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit ihres Auftretens: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100,

< 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen vom Sofort-Typ auf Insulin oder einen der sonstigen Bestandteile können lebensbedrohlich sein.

Die Verabreichung von Insulin kann im Körper die Bildung von Insulin-Antikörpern auslösen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper die Anpassung der Insulindosis erforderlich machen, um eine Neigung zu Hyper- oder Hypoglykämien auszugleichen.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Schwere Hypoglykämien, insbesondere wenn sie wiederholt auftreten, können zu neurologischen Schäden führen. Anhalten- oder schwere Hypoglykämien können lebensbedrohlich sein.

Bei vielen Patienten gehen die Zeichen der adrenergen Gegenregulation denen einer Neuroglukopenie voraus. Im Allgemeinen sind diese Gegenregulation und ihre Symptome umso ausgeprägter, je stärker und schneller der Blutzuckerspiegel fällt.

Insulin kann eine Natriumretention und Ödeme verursachen, insbesondere wenn eine zuvor schlechte Stoffwechseleinstellung durch Intensivierung der Insulintherapie verbessert wird.

Augenerkrankungen

Eine deutliche Veränderung der Blutzuckereinstellung kann vorübergehende Sehstörungen verursachen, die durch eine vorübergehende Veränderung des Quellungs-zustandes und damit der Brechkraft der Augenlinse bedingt sind.

MedDRA-Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Schock	allergische Reaktionen vom Sofort-Typ (Blutdruckabfall, Angioödem, Bronchospasmus, generalisierte Hautreaktionen), Insulin-Antikörper
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Ödeme		Hypoglykämie, Natriumretention
Augenerkrankungen			proliferative Retinopathie, diabetische Retinopathie, Sehstörungen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Lipodystrophie, kutane Amyloidose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Einstichstelle	Urtikaria an der Einstichstelle	Entzündung, Schmerz, Juckreiz, Rötung, Schwellung an der Injektionsstelle

Eine über einen längeren Zeitraum verbesserte Blutzuckereinstellung mindert das Risiko des Fortschreitens einer diabetischen Retinopathie. Eine Intensivierung der Insulintherapie mit abrupter Verbesserung des Blutzuckerspiegels kann jedoch zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer Retinopathie führen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

An der Injektionsstelle kann es zu einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose kommen, die die Insulinresorption im betroffenen Bereich verzögert. Ein ständiger Wechsel der Einstichstelle im gegebenen Injektionsbereich kann helfen, diese Reaktionen abzuschwächen oder zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Die meisten leichteren Reaktionen auf Insulin an der Injektionsstelle bilden sich in der Regel innerhalb von wenigen Tagen oder Wochen zurück.

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 aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

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

4.9 Überdosierung

Symptomatik

Eine Überdosierung von Insulin kann zu einer schweren, unter Umständen lang anhaltenden und lebensbedrohlichen Hypoglykämie führen.

Maßnahmen

Leichte hypoglykämische Episoden können in der Regel durch die orale Zufuhr von Kohlenhydraten ausgeglichen werden. Es kann aber auch eine Anpassung des Dosischemas, der Ess- oder Sportgewohnheiten erforderlich werden.

Schwerere Hypoglykämien mit diabetischem Koma, Krampfanfällen oder neurologischen Ausfällen können mit intramuskulären/subkutanen Glukagongaben oder intravenösen Gaben von konzentrierter Glukoselösung behandelt werden. Wiederholte Kohlenhydrataufnahme und eine Überwachung können erforderlich sein, da die Hypoglykämie

nach scheinbarer klinischer Erholung wieder auftreten kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär wirkend kombiniert mit schnell wirkend, ATC-Code: A10AD01.

Wirkungsmechanismus

Insulin

- senkt die Blutglukose und bewirkt eine Zunahme anaboler sowie eine Abnahme kataboler Stoffwechseleffekte,
- steigert den Glukosetransport in die Zellen sowie die Glykogenbildung in Muskulatur und Leber und verbessert die Pyruvatutilisation; es hemmt Glykogenolyse und Glukoneogenese,
- steigert die Lipogenese in Leber und Fettgewebe und hemmt die Lipolyse,
- steigert die Aminosäureaufnahme in Zellen und fördert die Proteinsynthese,
- fördert die Kaliumaufnahme in die Zellen.

Pharmakodynamische Wirkung

Insuman Comb 25 (eine biphasische Isophan-Insulinsuspension mit 25 % gelöstem Insulin) ist ein Insulin mit allmählichem Wirkungseintritt und langer Wirkdauer. Bei subkutaner Gabe beginnt die Wirkung innerhalb von 30 bis 60 Minuten, liegt die Phase maximaler Wirkung 2 bis 4 Stunden nach Injektion und die Wirkdauer zwischen 12 und 19 Stunden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Stoffwechselgesunden beträgt die Serumhalbwertszeit des Insulins etwa 4 bis 6 Minuten. Sie ist bei schwerer Niereninsuffizienz verlängert. Die Pharmakokinetik von Insulin spiegelt jedoch nicht seine Stoffwechselwirkung wider.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität wurde nach subkutaner Gabe an Ratten untersucht. Es wurden keine Hinweise auf toxische Wirkungen gefunden. Bei der Untersuchung der pharmakodynamischen Effekte nach subkutaner Gabe an Kaninchen und Hunden zeigten sich die erwarteten hypoglykämischen Reaktionen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Protaminsulfat,
Metacresol (Ph. Eur.),
Phenol,
Zinkchlorid,
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,
Glycerol,
Natriumhydroxid,
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung),
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Insuman Comb 25 darf nicht mit Lösungen gemischt werden, die reduzierende Substanzen enthalten, wie Thiole und Sulfite.

Mischen von Insulinen

Insuman Comb 25 40 I. E./ml in einer Durchstechflasche, Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Durchstechflasche

Insuman Comb 25 darf nicht mit Humaninsulinzubereitungen gemischt werden, die speziell für die Verwendung in Insulinpumpen bestimmt sind.

Insuman Comb 25 darf auch nicht mit tierischen Insulinen oder mit Insulinaloga gemischt werden.

Insuline unterschiedlicher Konzentration (z. B. 100 I. E. pro ml und 40 I. E. pro ml) dürfen nicht gemischt werden.

Es ist darauf zu achten, dass weder Alkohol noch andere Desinfektionsmittel in die Insulinsuspension gelangen.

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Patrone

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in Patronen darf nicht mit tierischen Insulinen oder mit Insulinaloga gemischt werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 6.6).

Es ist darauf zu achten, dass weder Alkohol noch andere Desinfektionsmittel in die Insulinsuspension gelangen.

Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertigpen

Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertigpen darf nicht mit tierischen Insulinen oder mit Insulinaloga gemischt werden (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 6.6).

Es ist darauf zu achten, dass weder Alkohol noch andere Desinfektionsmittel in die Insulinsuspension gelangen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Dauer der Haltbarkeit nach der ersten Verwendung der Durchstechflasche

Das Arzneimittel kann maximal 4 Wochen lang bei einer Temperatur von nicht über 25 °C, vor direkter Hitzeeinwirkung und Licht geschützt, aufbewahrt werden.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Es empfiehlt sich, das Datum der ersten Verwendung der Durchstechflasche auf dem Etikett zu vermerken.

Dauer der Haltbarkeit nach der ersten Verwendung der Patrone, des Pens

Die in Gebrauch befindliche (im Insulinpen) oder als Vorrat mitgeführte Patrone, der in Gebrauch befindliche oder als Vorrat mitgeführte Pen kann maximal 4 Wochen lang bei einer Temperatur von nicht über 25 °C, vor direkter Hitzeeinwirkung und Licht geschützt, aufbewahrt werden.

Den Pen mit eingelegter Patrone oder in Gebrauch befindliche Pens nicht im Kühlschrank aufbewahren.

Die Pen-Kappe muss nach jeder Injektion wieder auf den Pen gesetzt werden, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht angebrochene Durchstechflaschen, nicht angebrochene Patronen, noch nicht verwendete Pens

Im Kühlschrank lagern (2 °C– 8 °C).

Nicht einfrieren.

Legen Sie Insuman Comb 25 nicht in die Nähe des Gefrierfachs oder eines Kühlelements.

Die Durchstechflasche, die Patrone oder den Fertigpen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Angebrochene Durchstechflaschen, verwendete Patronen, verwendete Pens

Hinweise zur Aufbewahrung des Arzneimittels nach der ersten Verwendung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Insuman Comb 25 40 I. E./ml in einer Durchstechflasche

10 ml Suspension in einer Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ 1) mit einer Bördelkappe (Aluminium), einem Stopfen (Chlorbutylgummi (Typ 1)) und einem Abreibdeckel (Polypropylen).

Es sind Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Durchstechflasche

5 ml Suspension in einer Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ 1) mit einer Bördelkappe (Aluminium), einem Stopfen (Chlorbutylgummi (Typ 1)) und einem Abreibdeckel (Polypropylen).

Es sind Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Patrone, Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertigpen

3 ml Suspension in einer Patrone (farbloses Glas, Typ 1) mit einem Kolben (Brombutylgummi (Typ 1)) und einer Bördelkappe (Aluminium) mit einem Stopfen (Brombutyl- oder Polyisopren-Brombutylgummi (Typ 1)). Jede Patrone enthält 3 Kugeln (rostfreier Stahl).

Fertigpen

Die Patrone ist fest verbunden mit einem Einwegpeninjektor.

Injektionsnadeln sind nicht in der Packung enthalten.

Packungsgröße

Es sind Packungen mit 3, 4, 5, 6, 9 oder 10 Patronen verfügbar.

Es sind Packungen mit 3, 4, 5, 6, 9 oder 10 Pens verfügbar.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Insuman Comb 25 40 I. E./ml in einer Durchstechflasche, Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Durchstechflasche

Vor der ersten Entnahme von Insulin wird die Sicherheits-Plastikkappe entfernt.

Unmittelbar vor dem Aufziehen in die Injektionsspritze muss das Insulin resuspendiert werden. Dies wird am besten erreicht, indem man die Durchstechflasche schräg zwischen den Handflächen hin und her rollt. Nicht heftig schütteln, da dies zu Veränderungen der Suspension (kann zu einem „frostigen“ Aussehen der Durchstechflasche führen; siehe unten) und zur Schaumbildung führen kann. Schaum kann das Aufziehen der richtigen Dosis erschweren.

Nach Resuspension muss die Flüssigkeit gleichmäßig milchig weiß sein. Lässt sich dies nicht erreichen, d. h., bleibt die Flüssigkeit z. B. klar oder finden sich z. B. Klümpchen, Partikel oder Ausflockungen in der Flüssigkeit oder an Glaswand oder -boden, so darf Insuman Comb 25 nicht verwendet werden. Solche Veränderungen geben der Durchstechflasche manchmal ein „frostiges“ Aussehen. In solchen Fällen muss eine neue Durchstechflasche genommen werden, die eine homogene Suspension zeigt. Ein Wechsel auf eine neue Durchstechflasche ist auch dann erforderlich, wenn sich der Insulinbedarf deutlich ändert.

Insuman Comb 25 darf weder intravenös gegeben noch in Infusionspumpen oder externen oder implantierten Insulinpumpen eingesetzt werden.

Es ist zu berücksichtigen, dass

- sich die Insulin-Protamin-Kristalle im sauren pH-Bereich auflösen,
- der lösliche Insulinanteil bei pH-Werten von etwa 4,5 bis 6,5 ausfällt.

Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulin human und anderen Insulinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Mischen von Insulinen

Insuman Comb 25 kann mit allen Humaninsulinzubereitungen gemischt werden, außer mit solchen, die speziell für den Einsatz in Insulinpumpen bestimmt sind. Hinsichtlich der Inkompatibilität mit anderen Insulinen siehe Abschnitt 6.2.

Müssen zwei verschiedene Insuline in eine einzige Injektionsspritze aufgezogen werden, so empfiehlt es sich, das kürzer wirkende Insulin zuerst aufzuziehen, um zu vermeiden, dass lang wirkendes Insulin in die Durchstechflasche mit dem kurz wirkenden gelangt. Es ist ratsam, die Injektion unmittelbar nach dem Mischen vorzunehmen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in einer Patrone

Insulinpen

Insuman Comb 25 100 I. E./ml in Patronen ist nur für subkutane Injektionen aus einem wiederverwendbaren Pen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden.

Die Insuman-Comb-25-Patronen sind nur in Verbindung mit den Pens CliKSTAR, Autoopen 24, TactiPen, AllStar, AllStar PRO oder JuniorStar anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4). Es werden möglicherweise nicht

alle dieser Pens in Ihrem Land in den Verkehr gebracht.

Der Pen muss entsprechend den Empfehlungen des jeweiligen Pen-Herstellers verwendet werden.

Die in der Bedienungsanleitung des Pens gegebenen Anweisungen zum Einlegen der Patrone, Befestigen der Nadel und Verarbeiten der Insulininjektion müssen gewissenhaft befolgt werden.

Wenn der Insulinpen beschädigt ist oder (aufgrund eines mechanischen Defekts) nicht richtig funktioniert, muss er entsorgt und ein neuer Insulinpen verwendet werden.

Patrone

Vor dem Einsetzen in den Pen muss Insuman Comb 25 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt und dann zur visuellen Überprüfung resuspendiert werden. Dies geschieht am besten durch langsames Kippen (hin und her, mindestens 10-mal) der Patrone in der Hand. Um die Resuspension zu erleichtern, befinden sich in der Patrone 3 kleine Metallkügelchen.

Auch später, wenn die Patrone in den Pen eingelegt ist, muss vor jeder Injektion erneut resuspendiert werden. Dies geschieht am besten durch langsames Kippen (hin und her, mindestens 10-mal) des Pens in der Hand.

Nach Resuspension muss die Flüssigkeit gleichmäßig milchig weiß sein. Lässt sich dies nicht erreichen, d. h., bleibt die Flüssigkeit z. B. klar oder finden sich z. B. Klümpchen, Partikel oder Ausflockungen in der Flüssigkeit oder an Glaswand oder -boden, so darf Insuman Comb 25 nicht verwendet werden. Solche Veränderungen geben der Patrone manchmal ein „frostiges“ Aussehen. In solchen Fällen muss eine neue Patrone genommen werden, die eine homogene Suspension zeigt. Ein Wechsel auf eine neue Patrone ist auch dann erforderlich, wenn sich der Insulinbedarf deutlich ändert.

Luftblasen in der Patrone sind vor der Injektion zu entfernen (siehe Bedienungsanleitung des Pens). Leere Patronen dürfen nicht wieder gefüllt werden.

Insuman Comb 25 darf weder intravenös gegeben noch in Infusionspumpen oder externen oder implantierten Insulinpumpen eingesetzt werden.

Es ist zu berücksichtigen, dass

- sich die Insulin-Protamin-Kristalle im sauren pH-Bereich auflösen,
- der lösliche Insulinanteil bei pH-Werten von etwa 4,5 bis 6,5 ausfällt.

Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulin human und anderen Insulinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Mischen von Insulinen

Die Insuman-Comb-25-Patronen eignen sich nicht zum Mischen unterschiedlicher Insuline.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertigpen

Insuman Comb 25 SoloStar 100 I. E./ml in einem Fertigpen ist nur für subkutane Injektionen geeignet. Falls die Anwendung einer Spritze notwendig ist, sollte eine Durchstechflasche verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Vor dem ersten Gebrauch muss Insuman Comb 25 1 bis 2 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt und dann zur visuellen Überprüfung resuspendiert werden. Dies geschieht am besten durch langsames Kippen (hin und her, mindestens 10-mal) des Pens in der Hand. Um die Resuspension zu erleichtern, befinden sich in der Patrone 3 kleine Metallkügelchen. Auch später muss vor jeder Injektion das Insulin erneut resuspendiert werden.

Nach Resuspension muss die Flüssigkeit gleichmäßig milchig weiß sein. Lässt sich dies nicht erreichen, d. h., bleibt die Flüssigkeit z. B. klar oder finden sich z. B. Klümpchen, Partikel oder Ausflockungen in der Flüssigkeit oder an Glaswand oder -boden, so darf Insuman Comb 25 nicht verwendet werden. Solche Veränderungen geben der Patrone manchmal ein „frostiges“ Aussehen. In solchen Fällen muss ein neuer Pen genommen werden, der eine homogene Suspension zeigt. Ein Wechsel auf einen neuen Pen ist auch dann erforderlich, wenn sich der Insulinbedarf deutlich ändert.

Leere Pens dürfen nicht wiederverwendet werden und müssen vorschriftsgemäß entsorgt werden.

Zur Vermeidung einer möglichen Übertragung von Krankheiten darf jeder Pen nur von ausschließlich einem Patienten benutzt werden.

Es ist zu berücksichtigen, dass

- sich die Insulin-Protamin-Kristalle im sauren pH-Bereich auflösen,
- der lösliche Insulinanteil bei pH-Werten von etwa 4,5 bis 6,5 ausfällt.

Die Bezeichnung des Insulins muss stets vor jeder Injektion überprüft werden, um Verwechslungen zwischen Insulin human und anderen Insulinen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Vor der Anwendung von SoloStar müssen die Hinweise zur Handhabung in der Packungsbeilage sorgfältig gelesen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/97/030/043
EU/1/97/030/044
EU/1/97/030/045
EU/1/97/030/046
EU/1/97/030/047
EU/1/97/030/061
EU/1/97/030/062
EU/1/97/030/088

EU/1/97/030/093
EU/1/97/030/098
EU/1/97/030/158
EU/1/97/030/159
EU/1/97/030/160
EU/1/97/030/161
EU/1/97/030/162
EU/1/97/030/163

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Februar 1997
Datum der letzten Verlängerung:
21. Februar 2007

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2020_2

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland

Verschreibungspflichtig.

Österreich

Rezept- und apothekenpflichtig.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den Zulassungsinhaber oder den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:

Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010

Telefon aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Turm A, 29. OG

Wienerbergstraße 11

A-1100 Wien

Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt