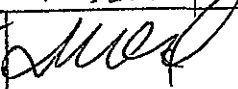


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-12099/01.01.06	
687/13-12.05	

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

**Insuman Comb 25 100 IU/ml suspension for injection in a cartridge**  
**Инсуман Комб 25 100 IU/ml инжекционна суспенсия в патрон**  
Human insulin

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Insuman Comb 25 е бифазна инсулинова суспенсия, съдържаща 25% инсулинов разтвор и 75% кристален протамин инсулин.

Insuman Comb 25–1 ml съдържа 100 IU от активната субстанция човешки инсулин. Всеки патрон съдържа 3 ml, еквивалентни на 300 IU инсулин. Една IU (международна единица) отговаря на 0.035 mg анхидриран човешки инсулин. Човешкият инсулин в Инсуман Комб 25 се произвежда по рекомбинантна ДНК технология използваща щамове K12 на Escherichia coli.

За помощните вещества, виж точка 6.1..

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционна суспенсия

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Захарен диабет, когато е необходимо лечение с инсулин.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Желаните нива на кръвна захар, инсулиновите лекарствени продукти които ще се използват, и дозата на инсулин (дозите и времевите интервали) трябва да се определят индивидуално и да се адаптират за да отговарят на диетата, физическата активност, и начина на живот на пациента.

#### Дневни дози и интервали на прилагане

Няма фиксирани правила за дозирането на инсулин. Средните инсулинови нужди, обаче често са 0.5 до 1.0 I.U. на килограм телесно тегло дневно. Основните метаболитни нужди са 40% до 60% от общите дневни нужди.

Insuman Comb 25 се инжектира подкожно 30 до 45 минути преди хранене.

#### **Преминаване на Insuman Comb 25:**

При прехвърляне на пациенти от един инсулинов лекарствен продукт на друг, може да се наложи регулиране на дозата. Това важи, например, при преминаване от:

-Животински инсулин (особено говежди инсулин) на човешки инсулин.

-Един човешки инсулин на друг.

-Режим само с обикновен инсулин на такъв с по-дълго действащ инсулин.

Необходимостта да се регулира (напр. намали) дозата може да стане очевидна веднага след прехвърлянето. Алтернативно, тя може да се прояви постепенно в продължение на няколко седмици.



След преминаване от животински на човешки инсулин, намаляване на дозата може да се наложи особено при пациенти, които;

- са били преди това контролирани на доста ниски нива на глюкоза.
- са с тенденция за хипогликемия.
- преди това са се нуждаели от високи дози инсулин поради наличието на инсулинови антитела.

По време на преминаването и в първите седмици след него, е необходима програма на особено често метаболитно проследяване. При пациенти нуждаещи се от високи дози инсулин поради наличието на инсулинови антитела, трябва да се обмисли въпроса за преминаване от вид на вид под медицинско наблюдение в болнична или подобна обстановка.

#### **Вторично регулиране на дозата**

Подобреният метаболитен контрол може да доведе до повишена чувствителност към инсулин, което води до намалени инсулинови нужди. Регулиране на дозата може да се наложи, например ако:

- теглото на пациента се промени.
- начинът на живот на пациента се промени.
- възникнат други обстоятелства, които могат да улеснят повишена чувствителност към хипо- или хипергликемия (вж секция 4.4).

#### **Употреба при специфични групи пациенти**

При пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане, както и при по-възрастни, нуждите от инсулин могат да бъдат намалени (вж секция 4.4).

#### **Начин на приложение**

Insuman Comb 25 cartridge (патрон) е предназначен за употреба с инсулинови писалки от серията OptiPen.

Insuman Comb 25 се прилага подкожно. Insuman Basal никога не трябва да се инжектира интравенозно.

Абсорбцията на инсулин, и оттук ефектът на снижаване на кръвната захар могат да се различават в зависимост от мястото на инжектиране (напр. коремна стена в сравнение с бедро). Местата на инжектиране в рамките на една инжекционна област, обаче, трябва да се сменят от една инжекция на следващата.

За повече подробности за работата вж секция 6.6.

#### **Смесване на видове инсулин**

Insuman Comb 25 може да се смесва с всички човешки инсулини на Aventis Pharma, но **не** и с тези, предназначени специално за приложение с инсулинови помпи. Също така, **не** трябва да се смесва с инсулини от животински произход или инсулинови аналози.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към която и да е от съставките (вж секция 6.1).

Insuman Comb 25 не трябва да се прилага интравенозно и в инфузионни помпи или външни или имплантирани инсулинови помпи.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Пациенти, свръхчувствителни към Insuman Comb 25, за които липсва по-добре поносим лекарствен продукт трябва да продължат лечението само под строго медицинско наблюдение и когато е необходимо, в комбинация с анти-алергично лечение.

При пациенти, алергични към животински инсулин се препоръчва интрадермален кожен тест преди преминаването на Insuman Comb 25, тъй като може да възникнат имунологично-кръстосани реакции.



При пациенти с бъбречно увреждане, нуждите от инсулин могат да бъдат намалени, в резултат на намаления метаболизъм на инсулина. У по-възрастни, прогресивното отслабване на бъбречната функция може да доведе до стабилно намаляване на инсулиновите нужди.

При пациенти с тежко чернодробно увреждане, нуждите от инсулин могат да бъдат намалени, в резултат на намален капацитет за глюконеогенеза и намален метаболизъм на инсулина.

В случаи на недостатъчен глюкозен контрол или тенденция към хипер- или хипогликемични епизоди, трябва да се обсъди спазването на предписания режим от пациента, инжекционните места, правилната инжекционна техника и всички свързани фактори преди да се вземе пред вид промяна на дозата.

### **Хипогликемия**

Хипогликемия може да възникне ако дозата инсулин е прекалено висока спрямо нуждата от инсулин.

Трябва да се обърне специално внимание и да се провежда интензивно проследяване на кръвната глюкоза при пациенти, у които хипогликемичните епизоди могат да бъдат от особено клинично значение, като например пациенти със значителна стеноза на коронарните артерии или съдовете на мозъка (риск от сърдечни или мозъчни усложнения на хипогликемията), също и пациенти с пролиферативна ретинопатия, особено нелекувани с фотокоагулация (риск от преходна амавроза поради хипогликемия).

Пациентите трябва да са запознати с обстоятелствата, при които предупредителните симптоми на хипогликемията са слабо изразени. Предупредителните симптоми на хипогликемия могат да бъдат променени, да са по-слабо подчертани, или да липсват при определени рискови групи. Те включват пациенти:

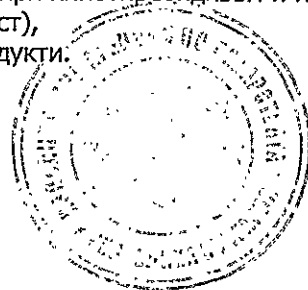
- чийто контрол на кръвната захар се е подобрил подчертано,
- при които хипогликемията се развива постепенно,
- в напреднала възраст,
- когато е налице автономна невропатия,
- с дългогодишен диабет,
- страдащи от психиатрично заболяване,
- получаващи едновременно лечение с някои други лекарства (вж секция 4.5).

Подобни състояния могат да доведат до тежка хипогликемия (с възможна загуба на съзнание), която се дължи на нечувствителността на пациентите към хипогликемия.

Ако бъдат отбелязани снижени стойности на гликиран хемоглобин, трябва да се има предвид възможността за повтарящи се, неразпознати, особено нощни епизоди на хипогликемия.

Придържането на пациента към дозовия и диетичния режим, правилното приложение на инсулина и чувствителността към хипогликемичните симптоми са съществени за намаляването на риска от хипогликемия. Факторите, увеличаващи податливостта към хипогликемия изискват особено стриктно проследяване и могат да наложат регулиране на дозата. Те включват:

- промяна на инжекционното място,
- подобрена чувствителност към инсулин, напр. чрез премахване на стресовите фактори,
- липса на навиги, увеличено или удължено физическо натоварване,
- интеркурентни заболявания (напр. повръщане, диария),
- недостатъчен прием на храна,
- пропускане на хранения,
- консумация на алкохол,
- някои некомпенсирани ендокринни нарушения (напр. при хипотиреоидизъм и при предна хипофизарна или адренална недостатъчност),
- едновременно лечение с някои други лекарствени продукти.



### **Интеркурентни заболявания**

Интеркурентните заболявания налагат по-интензивно метаболитно проследяване. В много случаи са показани изследвания на урината за кетонни тела, и често се налага корекция на дозата инсулин. Често инсулиновите нужди са повишени. Въглехидратния внос трябва да се поддържа при пациенти с диабет тип 1, дори ако пациентите приемат съвсем малко или не приемат никаква храна, или повръщат и т.н., като инсулинът не бива да се пропуска напълно.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Голям брой субстанции повлияват глюкозния метаболизъм и могат да наложат регулиране на дозата.

Субстанции, които могат да усилят понижавания кръвната захар ефект и да увеличат податливостта към хипогликемия включват перорални противодиабетни средства; АСЕ инхибитори; дизопирамид; фибрати; флуоксетин; MAO инхибитори; пентоксифилин; пропоксифен; салицилати и сулфонамидни антибиотици.

Субстанции, които могат да намалят понижавания кръвната захар ефект включват кортикостероиди; даназол; диазоксид; диуретици; глюкагон; изониазид; естрогени и прогестогени; фенотиазинови деривати; соматропин; симпатикомиметични агенти (напр. епинефрин/адреналин/, салбутамол, тербуталин) и тироидни хормони.

Бета-блокери, клонидин, литиеви соли и алкохол могат или да потенцират, или да отслабят понижавания кръвната захар ефект на инсулина. Пентамидин може да предизвика хипогликемия, която понякога може да бъде последвана от хипергликемия.

Под въздействието на симпатиколитични лекарства като напр. бета-блокери, клонидин, гванетидин и резерпин, признаците на адренергична контрарегулация могат да бъдат редуцирани или да липсват.

### **4.6 Употреба по време на бременност и кърмене**

Няма натрупан клиничен опит с употребата на Insuman Comb 25 при бременни жени. Инсулинът не преминава плацентарната бариера.

Съществено за пациентите със съществуващ или гестационен диабет е да поддържат добър метаболитен контрол през цялата бременност. По време на първия триместър от бременността нуждите от инсулин спадат, и се повишават през втория и третия триместър. Непосредствено след раждане, инсулиновите нужди спадат рязко (повишена опасност от хипогликемия). Съществено е внимателното проследяване на глюкозния контрол.

При кърмещи жени няма ограничения в употребата на Insuman Comb 25. Може да се наложи корекция в дозата на инсулин и диета при кърмещи жени.

### **4.7 Влияние върху способността за шофиране и управляване на машини**

Вследствие хипогликемия или хипергликемия, способността на пациентите за концентрация и реагиране може да бъде нарушена или например в резултат на зрително увреждане. Това може да представлява опасност в ситуации, когато тези способности са от особена важност (напр. шофиране и работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат съветвани да вземат мерки за избягване на хипогликемия по време на шофиране, това е особено важно при тези, които са с нарушен или липсващ усет за предупредителни признаци за хипогликемия, или имат чести епизоди на хипогликемия. В такива случаи трябва да се обсъди доколко е препоръчително да се шофира:



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Хипогликемия

По принцип хипогликемията, най-честата нежелана реакция на инсулиновата терапия може да възникне ако дозата инсулин е прекалено висока в сравнение с нуждите от инсулин. Тежките хипогликемични атаки, особено ако се повтарят могат да доведат до неврологично увреждане. Продължителни или тежки хипогликемични епизоди могат да бъдат животозастрашаващи.

При много пациенти признаците и симптомите на хипогликемията се предхождат от признаци на адренергична контрарегулация. По принцип колкото понижението на кръвната захар е по-голямо и по-бързо, толкова по-изразен е феноменът на контрарегулация и симптомите и.

### Зрителни смущения

Значителна промяна в гликемичния контрол овладяването на гликемията може да предизвика временно влошаване на зрението поради временна промяна в тургора, и оттук на индекса на рефракция на лещата.

Дълготрайно подобрения гликемичен контрол намалява риска от прогресия на диабетната ретинопатия. Обаче интензивната инсулинова терапия и рязката нормализация на гликемията може да предизвика временно влошаване на диабетната ретинопатия. При пациенти с пролиферативна ретинопатия, особено ако последната не е била третирана с лазер, тежките пристъпи на хипогликемия могат да предизвикат амавроза.

### Липодистрофия

Както при всяка инсулинова терапия липодистрофия може да възникне на мястото на инжектиране и да забави локалната абсорбция на инсулин. Непрекъснатата смяна на мястото на инжектиране в рамките на дадена област може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции.

### Инжекционно място и реакции на свръхчувствителност

В редки случаи на мястото на инжектиране могат да възникнат леки реакции. Такива реакции включват зачервяване, болка, сърбеж, мравучкане, подуване или възпаление. Най-незначителните реакции към инсулините на инжекционното място преминават за няколко дни до няколко седмици.

Реакции на свръхчувствителност от бърз тип са много редки. Такива реакции към инсулин или към помощните вещества например могат да бъдат свързани с генерализирани кожни реакции, ангиоедема, бронхоспазъм, хипотензия и шок и могат да бъдат животозастрашаващи.

### Други реакции

Прилагането на инсулин може да предизвика образуването на инсулинови антитела. В редки случаи наличието на такива инсулинови антитела може да наложи корекция в дозата на инсулин за да се коригира тенденцията към хипергликемия или хипогликемия.

Инсулинът може да предизвика натриева задръжка и едем, особено ако лошия преди това метаболитен контрол е подобрен чрез интензифициране на инсулиновата терапия.

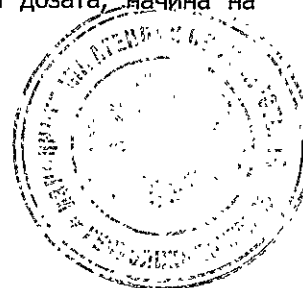
## 4.9 Предозиране

### **Симптоми**

Предозирането на инсулин може да доведе до тежка и понякога дълготрайна и животозастрашаваща хипогликемия.

### **Овладяване**

Леките епизоди на хипогликемия обикновено могат да бъдат третирани с прием на въглехидрати през устата. Може да бъде необходимо промяна на дозата, начина на хранене и физическата активност.



По-тежките епизоди с кома, удар или неврологично увреждане могат да бъдат третирани интрамускулно/подкожно с глюкагон или с концентрирана глюкоза интравенозно. Може да е необходимо поддържане на въглехидратния внос и наблюдение, защото хипогликемията може да възникне отново след явно клинично възстановяване.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

**Фармакотерапевтична група: Противодиабетно средство. Инсулин и аналози, интермедиерно действащ, комбиниран с бързо действащ.**

**АТС код: A10AD01.**

#### Начин на действие

Инсулинът:

- снижава кръвната захар и потенцира анаболните ефекти, както и снижава катаболните ефекти;
- увеличава транспорта на глюкоза в клетките, както и образуването на гликоген в мускулите и черния дроб, и подобрява усвояването на пируват. Той инхибира гликогенолизата и глюконеогенезата;
- усилва липогенезата в черния дроб и мастната тъкан и инхибира липолизата.
- подобрява поемането на аминокиселини в клетките и усилва синтеза на белтъци;
- улеснява поемането на калий в клетките.

#### Фармакодинамични характеристики

Insuman Comb 25 (бифазна изофан-инсулинова суспензия с 25% инсулинов разтвор) е инсулин с постепенно начало и голяма продължителност на действие. След подкожно инжектиране, началото на действие е в рамките на 30-60 минути, фазата на максимално действие е между 2 и 4 часа след инжектиране и продължителността на действие е 12 до 19 часа.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

При здрави индивиди, серумният полуживот на инсулин е приблизително 4 до 6 минути. Той е по-дълъг при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност. Трябва да се отбележи, обаче, че фармакокинетиката на инсулин не отразява метаболитното му действие.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Острата токсичност беше изследвана след подкожно инжектиране на плъхове. Не бяха открити данни за токсични ефекти. Изследванията на фармакодинамичните ефекти след подкожно приложение при зайци и кучета показаха очакваните реакции на хипогликемия.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Протамин сулфат, М-крезол, фенол, цинков хлорид, натриев дихидроген фосфат дихидрат, глицерол, натриев хидроокис, солна киселина, вода за инжекции.



## 6.2 Несъвместимости

Както всички инсулинови лекарствени продукти, Insuman Comb 25 не трябва да се смесва с разтвори съдържащи редуциращи агенти, като тиоли и сулфати. Трябва да се помни също, че:

- инсулин протаминовите кристали се разтварят при кисели стойности на рН,
- разтворимата инсулинова част преципитира при рН приблизително между 4,5 и 6,5.

По отношение на смесването и несъвместимостта с други инсулини вж секция 4.2. Трябва да се внимава никакъв алкохол или други дезинфектанти да не попадат в инсулиновата суспензия.

## 6.3 Срок на годност

Две години.

Веднъж започнат да се употребява, патронът може да се изразходва най-много за четири седмици. Зависи дали патроните се поставят в веднага в писалката или първоначално се носят като резерва за известно време.

## 6.4 Специални условия на съхранение

Съхранение от +2°C до +8°C. Дръжте патрона в оригиналната опаковка. Да не се замразява; уверете се, че опаковката не се допира пряко до отделението на охладителя или на охлаждащите пакети.

Веднъж започнат да се употребява, патронът да не се съхранява при температура над +25°C и да се пази от директна светлина или топлина.

## 6.5 Вид и състав на опаковката

3 ml, безцветен патрон от стъкло тип I с бромобутилова гума (тип I), бутало и алуминиева капачка, с поставена запушалка от бромобутилова гума (тип I).

Всеки патрон съдържа 3 топчета (неръждаема стомана).

Всеки патрон съдържа 3 ml суспензия (300 IU човешки инсулин). Опаковката съдържа 4,5 или 10 патрона.

## 6.6 Указания за употреба и работа

### Инсулинова писалка

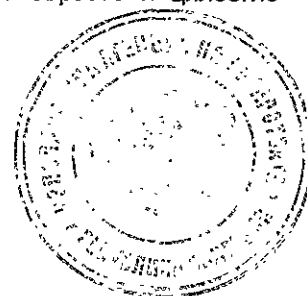
Патроните трябва да се използват само с писалка ОптиПен и с други писалки приспособени за Insuman патрони, както е препоръчано от производителя в информацията за пациента.

Инструкциите на производителя за употреба на писалката трябва внимателно да се спазват по отношение на зареждане на патрона, поставяне на иглата и прилагане на инсулиновата инжекция.

Ако инсулиновата писалка е повредена или не работи правилно (поради механични дефекти), тя трябва да бъде изхвърлена и да се използва нова.

### Патрони

Преди да се зареди в писалката Insuman Comb 25 трябва да се остави на стайна температура 1 до 2 часа и след това да се ресуспендира, за да се провери съдържанието. Това става най-добре като бавно се наклони патрона назад-напред (поне десет пъти). Всеки патрон съдържа 3 малки метални топчета, които улесняват бързото и цялостно размесване на съдържанието.



По-късно, когато патронът е поставен в писалката инсулинът трябва да се ресуспендира отново преди всяка инжекция. Това става най-добре като бавно се наклони патрона назад-напред (поне десет пъти).

След ресуспендиране течността трябва да бъде равномерно млекообразна. Insuman Comb 25 не трябва да се използва, ако тези условия не могат да бъдат постигнати, т.е. ако суспензията остане бистра или ако например, има бучки, частици или парцалестта утайка в инсулина, или той залепва по стените и дъното на патрона. Тези промени понякога придават на патрона вид на замръзнал. В такива случаи се налага да се използва нов патрон с равномерна суспензия. Необходимо е също да се използва нов патрон ако изискванията, на които трябва да отговаря инсулина са се променили.

Въздушните мехурчета трябва да бъдат отстранени от патрона преди инжектиране (виж инструкциите за употреба на писалката).

Празните патрони не трябва да се пълнят отново.

Insuman Comb 25 патроните не са пригодени за смесване с други инсулини.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**Aventis Pharma Deutschland GmbH,  
D-65926 Frankfurt am Main, Germany**

## **8. НОМЕР(А) В ОБЩЕСТВЕНИЯ РЕГИСТЪР НА ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ**

20000329

## **9. ДАТА НА ПЪРВАТА РЕГИСТРАЦИЯ / ПОДНОВЯВАНЕ НА РЕГИСТРАЦИЯТА**

08.06.2000

## **10. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА**

Декември 2004 г.

