

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Humulin N, 100 RÜ/ml süstesuspensioon kolbampullis

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 100 RÜ/ml humaaninsuliini (toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil *E coli* st).

Üks kolbampull sisaldab 3 ml, mis vastab 300 RÜ isofaaninsuliinile.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstesuspensioon kolbampullis.

Humulin N on isotoonilises fosfaatpuhvrts isofaanhumaaninsuliini valge kristalse sadestusega steriilne suspensioon.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Suhkurtõve ravi, kui glükoosi normaalse homöostaasi säilitamiseks on vajalik insuliini manustamine.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

Annuse peab määrama arst vastavalt patsiendi individuaalsele vajadusele.

##### *Lapsed*

Andmed puuduvad.

##### Manustamisviis

Humulin N kolbampullides sobib ainult nahaaluseks süsteks korduvkasutatavast pen-süstlist. Humulin N-i ei tohi manustada veenisiseselt.

Nahaalused süstid tuleb teha õlavarde, reide, tuharasse või kõhunaha alla. Süstimiskohta tuleb muuta, nii et sama kohta ei kasutataks sagedamini kui ligikaudu üks kord kuus, et vähendada lipodüstroofia ja naha amüloidoosi riski (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Mistahes Humulin-tüüpi insuliinipreparaadi süstimisel tuleb olla tähelepanelik, et nõel ei satuks veresoonde. Pärast mistahes insuliini süstimist ei tohi süstimiskohta masseerida. Patsientidele tuleb õpetada õiget süstimistehnikat.

Igas pakendis on pakendi infoleht juhistega, kuidas insuliini süstida.

#### 4.3 Vastunäidustused

Hü�oglükeemia.

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes, välja arvatud siis, kui seda kasutatakse desensibilisatsiooni eesmärgil.

Peale Humulin R'i (lühitoimeline) ei tohi mitte mingil juhul teisi Humulin'i preparaate manustada veeni.

#### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Patsiendi üleviimine mõnele teisele insuliini tüübile või margile peab toimuma range meditsiinilise järelevalve all. Tugevuse, margi (tootja), tüübi (lühitoimeline, isofaan, segu), liigi (loomne insuliin, humaaninsuliin, humaaninsuliini analoog) ja/või tootmismeetodi (rekombinantse DNA tehnoloogia või loomse päritoluga insuliin) muutus võib põhjustada annuse muutmise vajadust.

Mõnedel humaaninsuliinile viidud patsientidel võib vajalikuks osutuda annuse muutmise võrreldes sellega, mida nad kasutasid loomse insuliinil olles. Kui annust on vaja kohandada, võib seda teha esimese annusega või mõne esimese nädala või kuu jooksul.

Mõned patsiendid neist, kellel on pärast humaaninsuliinile üleviimist esinenud hüpoglükeemilised reaktsioonid, on teatanud, et varajased hoiatavad sümptomid ei väljendunud nii selgesti või olid teistsugused kui loomse insuliini kasutamise korral. Patsientidel, kelle vere glükoosisisaldus on tunduvalt paranenud – nt intensiivse insuliinravi tagajärjel – võivad mõned või kõik hüpoglükeemia hoiatavad sümptomid kaduda, millest neid tuleb teavitada. Muudeks olukordadeks, mis võivad hüpoglükeemia varajasi sümptomeid muuta või vähendada nende väljendumist, on pikaajaliselt kestnud diabeet, diabeetiline neuropaatia või mõned ravimid, nt beetablokaatorid. Korrigeerimata hüpoglükeemilised ja hüperglükeemilised reaktsioonid võivad põhjustada teadvuskadu, koomat või surma.

Ebaõigete annuste kasutamine või ravi katkestamine, eriti insuliinsõltuva diabeedi korral, võib esile kutsuda hüperglükeemiat ja diabeetilist ketoatsidoosi, mis võivad lõppeda surmaga.

Ravi humaaninsuliiniga võib esile kutsuda antikehade teket, kuid nende tiitrid on madalamad kui puhastatud loomsest insuliinist tekkinud antikehadel.

Neerupealiste-, hüpofüüsi- või kilpnäärmehaiguste ning neeru- või maksakahjustuse kaasnemisel võib insuliinivajadus oluliselt muutuda.

Haigestumise või emotsionaalse stressi korral võib insuliinivajadus suurenedada.

Insuliini annuse kohandamine võib vajalik olla ka siis, kui patsient muudab oma füüsilise aktiivsuse taset või tavapärasest dieeti.

Patsientidele peab õpetama süstekoha pidevat vahetamist, et vähendada lipodüstroofia ja naha amüloidoosi tekkeriski. Selliste reaktsioonide tekkekohtades võib insuliinisüste järel esineda insuliini viivitusega imendumise ja halvenenud glükeemilise kontrolli risk. Süstekoha järsul vahetamisel kahjustamata piirkonna vastu on teatatud hüpoglükeemia tekkest. Süstekoha vahetuse järel on soovitatav jälgida vere glükoosisisaldust ja kaaluda võib diabeediravimite annuste kohandamist.

#### Humaaninsuliini kombineerimine pioglitazoniga

Pioglitazoni kasutamisel koos insuliiniga on teatatud südamepuudulikkuse tekkest, eriti südamepuudulikkuse tekkeks kõrgendatud riskifaktoritega patsientidel. Sellega peab arvestama, kui kaalutakse pioglitazoni ja humaaninsuliini koosmanustamise vajadust. Selle kombinatsiooni

kasutamisel tuleb patsiente südamepuudulikkuse sümptomite, kehakaalu suurenemise ja tursete tekke suhtes jälgida. Mistahes kardiaalsete sümptomite ägenemise korral tuleb ravi pioglitazoniga lõpetada.

#### Kasutamise ja käsitlemise juhised

Haiguste leviku ärahoidmiseks tohib igat kolbampulli kasutada ainult üks patsient, isegi kui süstevahendil nõel ära vahetatakse.

#### Humulin N kolbampullidega kasutatavad pen-süstlid

Kolbampulle tohib kasutada ainult Lilly korduvkasutatavas insuliini pen-süstlis ja neid ei tohi kasutada teistes korduvkasutatavates pen-süstlites, sest teiste pen-süstlite puhul ei ole annuse täpsus tagatud.

#### Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes annuses, see tähendab põhimõtteliselt "naatriumivaba".

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

On teada, et mõned ravimid mõjutavad glükoosi ainevahetust ja seetõttu tuleb enne teiste ravimite kasutamist koos humaaninsuliiniga arstiga nõu pidada (vt lõik 4.4). Arst peab võimalikke koostoimeid arvesse võtma ning küsima alati patsientidelt, kas nad kasutavad peale humaaninsuliini ka teisi ravimeid.

Hüperglükeemilise toimega ravimite, nt glükokortikosteroidide, türeoidhormoonide, kasvuhormoonide, danasooli, beeta2-sümptomimeetikumide (nt ritodriin, salbutamool, terbutaliin) ja tiasiidide kasutamisel võib insuliinivajadus suurenedada.

Hüpopglükeemilise toimega ainete, nt suukaudsete hüpopglükeemikumide, salitsülaatide (nt atsetüülsalitsüülhape), teatud antidepressantide (MAO inhibiitorid), teatud angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorite (kaptopriil, enalapriil), angiotensiin II retseptori blokaatorite, mitteselektiivsete beetablokaatorite või alkoholi manustamisel võib insuliinivajadus väheneda.

Somatostatiini analoogid (oktreotiid, lanreotiid) võivad nii vähendada kui ka suurendada insuliinivajadust.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

Raseduse ajal on oluline säilitada insuliiniga ravitava (insuliinsõltuv või rasedusdiabeeti põdev) patsiendi kontroll. Insuliinivajadus langeb tavaliselt raseduse esimesel ning tõuseb teisel ja kolmandal trimestril. Diabeetikut peab teavitama, et ta informeeriks oma raviarsti sellest, kui ta on rase või plaanib rasestumist.

Rasedate diabeedipatsientide puhul on oluline hoolikalt jälgida nii vereglükoosi regulatsiooni kui tervist üldiselt.

Imetavatel diabeedipatsientidel võib vajalikuks osutuda insuliini annuse ja/või dieedi korrigeerimine.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Hüpopglükeemia võib kahjustada patsiendi kontsentratsiooni- ja reaktsioonivõimet. See võib kujutada endast ohtu sellistes olukordades, kus need võimed omavad erilist tähtsust (nt autojuhtimine või liikuvate masinate käsitlemine).

Patsientidele tuleb öelda, et autojuhtimise ajal tuleb hüpodükeemia nähtude suhtes olla eriti tähelepanelik. See kehtib eriti selliste patsientide kohta, kes ei tunne endal hüpodükeemia hoiatavaid sümptomeid või sümptomid ei väljendu selgesti või kellel esinevad sagedased hüpodükeemia episoodid. Sellistel juhtudel tuleb kaaluda autojuhtimise lubatavust.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Hüpodükeemia on kõige sagedasemaks insuliinraviga kaasnevaks kõrvaltoimeks, mis võib diabeedipatsientidel esineda. Raske hüpodükeemiaga võib kaasneda teadvuskadu ning isegi surm. Hüpodükeemia esinemises erilist sageduse muutust ei ole täheldatud, kuna hüpodükeemia on nii insuliini annuse kui ka teiste faktorite, nt patsiendi dieedi ja füüsilise aktiivsuse tulemus.

Sageli ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ) võib esineda paikne allergia. Paikne allergia võib avalduda punetuse, turse ja sügelusena insuliini süstekohas. See olukord laheneb tavaliselt mõne päeva kuni mõne nädalaga. Mõnedel juhtudel võivad sellised seisundid olla seotud mitte insuliini, vaid muude faktorite, nt puhastusaines sisalduvate ärritavate komponentide või vale süstimistehnikaga.

Süsteemne allergia, mis on väga harva esinev ( $< 1/10\ 000$ ), kuid võib olla palju tõsisem, on generaliseerunud insuliiniallergia. Sellega võib kaasneda kogu keha lööve, õhupuudus, kähisev hingamine, vererõhu langus, pulsi kiirenemine või higistamine. Generaliseerunud allergia rasked juhtumid võivad olla eluohtlikud. Humulin'i raske allergia harvadel juhtudel on vaja rakendada kohest ravi. Vajalikuks võib osutada insuliini vahetamine või desensibilisatsioon.

Aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ) võib esineda süstekoha lipodüstroofiat.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused: Esinemissagedus „teadmata“: naha amüloidoos.

##### Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Süstekohas võivad tekkida lipodüstroofia ja naha amüloidoos ning need võivad viivitada insuliini lokaalset imendumist. Süstekoha pidev vahetamine teatud süsteapiirkonnas võib aidata neid reaktsioone vähendada või ennetada (vt lõik 4.4).

Insuliinraviga seoses on teatatud ödeemi juhtudest, eriti siis, kui intensiivistatud insuliinravi tulemusel on paranenud eelnevalt nõrk metaboolne kontroll.

##### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### 4.9 Üleannustamine

Insuliini kohta puuduvad spetsiifilised üleannuse määratlused, kuna glükoosi kontsentratsioonid seerumis on tingitud insuliinisalduse, tsirkuleeriva/vaba glükoosi ja teiste metaboolsete protsesside keerukatest koosmõjudest. Insuliini liigne kogus söödud toiduhulga või kulutatud energia suhtes võib põhjustada hüpodükeemiat.

Hüpodükeemiaga kaasnevateks sümptomiteks võivad olla loidus, segasus, südamepekslemine, peavalu, higistamine ja oksendamine.

Kerged hüpodükeemia episoodid alluvad glükoosi või suhkrutoodete suukaudsele manustamisele.

Mõõduka raskusega hüpodükeemiat saab korrigeerida glükagooni lihasesisese või nahaaluse manustamise abil, millele järgneb pärast patsiendi piisavat toibumist süsivesikute manustamine suu kaudu. Patsientidele, kes ei reageeri glükagooni manustamisele, tuleb manustada glükoosilahust veeni.

Kui patsient on koomas, tuleb glükagooni manustada lihasesse või naha alla. Kui glükagooni ei ole käepärast või patsiendil ei teki sellele vastust, tuleb manustada glükoosilahust veeni. Niipea kui patsiendil on teadvus taastunud, peab ta sööma.

Vajalikuks võib osutada korduv süsivesikute manustamine ja jälgimine, sest pärast näilist kliinilist paranemist võib hüpoglükeemia taastuda.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Keskmise toimeajaga insuliinid ja nende analoogid süstimiseks, ATC-kood: A10AC01.

Humulin N on keskmise toimeajaga insuliinipreparaat.

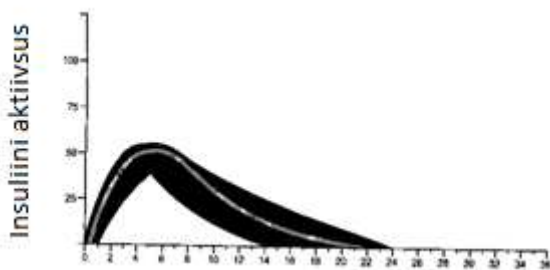
Insuliini tähtsaimaks toimeks on glükoosiainevahetuse reguleerimine.

Peale selle omab insuliin mitut anaboolset ja antikataboolset toimet mitmele erinevale koele.

Lihaskoes kaasneb sellega glükogeeni, rasvhapete, glütserooli ja valkude sünteesi ning aminohapete sidumise suurenemine, samas aga väheneb glükogenolüüs, glükoneogenees, ketogenees, lipolüüs, valkude katabolism ja aminohapete vabanemine.

Tüüpiline toimeprofiil (glükoosi utilisatsioonikõver) pärast nahaalust süsti on kujutatud allpool oleval joonisel tugeva joone abil. Varjutatud alaga on tähistatud erinevused, nagu näiteks insuliini toimeaeg ja/või tugevus, mis patsiendil võivad esineda. Individuaalne erinevus sõltub niisugustest asjaoludest, nagu annuse suurus, süstekoha temperatuur ja patsiendi füüsiline aktiivsus.

Humulin N



Aeg (tundides)

### 5.2 Farmakokineetilised omadused

Insuliini farmakokineetika ei kajasta selle hormooni metaboolset toimet. Seega on insuliini aktiivsuse määramiseks sobivaim uurida glükoosi utilisatsioonikõveraid (vastavalt ülaltoodule).

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Humulin on rekombinantse tehnoloogia abil toodetud humaaninsuliin. Subkroonilise toksikoloogia uuringutes ei ole registreeritud tõsiseid kõrvalnähte. *In vitro* ja *in vivo* geneetilise toksilisuse analüüside seeriast nähtus, et humaaninsuliin ei ole mutageenne.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Metakresool  
Glütserool  
Fenool  
Protamiinsulfaat  
Dinaatriumvesinikfosfaatheptahüdraat  
Tsinkoksiid  
Süstevesi

pH reguleerimiseks võidakse kasutada vesinikkloriidhapet ja/või naatriumhüdroksiidi.

## 6.2 Sobimatus

Humulin'i preparaate ei tohi segada teiste tootjate poolt valmistatud insuliinidega või loomsete insuliinidega.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

### Kasutusele võtmata kolbampull

3 aastat.

### Pärast kolbampulli pen-süstlisse paigaldamist

28 päeva.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

### Kasutusele võtmata kolbampull

Hoida külmkapis (2°C...8°C). Mitte lasta külmuda. Kolbampulle tuleb hoida otsese päikesevalguse ja liigse kuumuse eest kaitstult.

### Pärast kolbampulli pen-süstlisse paigaldamist

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Mitte hoida külmkapis. Paigaldatud kolbampulliga pen-süstlit ei tohi hoida sellele kinnitatud nõelaga.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml süstesuspensiooni kolbampullis (I tüüpi klaas), mille alaosas on kummist kolb ja ülaosas kattega ketasplohm (kummist). Pakendi suurused: 5 või 10 kolbampulli. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Nõelu teist korda mitte kasutada. Hävitada nõelad vastutustundlikult. Nõelu ja pen-süstleid ei tohi teistega ühiselt kasutada. Kolbampulle on võimalik kasutada seni, kuni need tühjaks saavad, misjärel need tuleb nõuetekohaselt hävitada. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

### Kasutamise ja käsitlemise juhised

Haiguste leviku ärahoidmiseks tohib igat kolbampulli kasutada ainult üks patsient, isegi kui süstevahendil nõel ära vahetatakse.

Kolbampulle tohib kasutada ainult Lilly korduvkasutatavas insuliini pen-süstlis ja neid ei tohi kasutada teistes korduvkasutatavates pen-süstlites, sest teiste pen-süstlite puhul ei ole annuse täpsus tagatud.

#### a) Annuse ettevalmistamine

Vahetult enne kasutamist veeretatakse Humulin N kolbampulli kümme korda peopesade vahel ja pööratakse 180° võrra kümme korda üles-alla, et insuliin täielikult seguneks ja lahus oleks ühtlaselt

hägune ning piimjas. Kui seda ei juhtu, tuleb protseduuri korrata, kuni ained on omavahel segunenud. Kolbampulli sees on väike klaaskuul, mis aitab insuliinil seguneda. Liiga jõuliselt ei tohi ampulli raputada, kuna see võib insuliini ajada vahule, mis omakorda takistab annuse õiget mõõtmist.

Kolbampulle peab aeg-ajalt kontrollima ning neid ei tohi kasutada, kui seal leidub aine kogumeid või kui kolbampulli põhja või seina külge on kinnitunud tahkeid valgeid osakesi, mille tõttu näib, nagu oleks ampulli sisu külmunud.

Kolbampullid ei ole valmistatud selle jaoks, et seal segada mõnda teist insuliini. Kolbampullid ei ole mõeldud uuesti täitmiseks.

Iga üksiku pen-süstli puhul peab järgima tootja juhiseid kolbampulli pen-süstlisse paigaldamisel, nõela kinnitamisel, eeltäitmisel ja insuliinisüsti tegemisel.

#### b) Annuse süstimine

Süstida insuliini täpne annus, nii nagu raviarst või diabeediõde on õpetanud. Süstimiskohta tuleb muuta, nii et sama kohta ei kasutataks sagedamini kui ligikaudu üks kord kuus.

Igas pakendis sisaldub pakendi infoleht, millel on õpetatud, kuidas insuliini süstida.

### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Eli Lilly Nederland B.V.,  
Papendorpseweg 83,  
3528 BJ Utrecht,  
Holland

### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

326600

### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.01.2018

### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

august 2020