

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Huminsulin Normal KwikPen  
100 IE/ml Injektionslösung

Huminsulin Basal (NPH) KwikPen  
100 IE/ml Injektionssuspension

Huminsulin Profil III KwikPen  
100 IE/ml Injektionssuspension

Wirkstoff: Insulin human

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 100 I.E. Insulin human (gentechnisch hergestellt aus *E. coli* K12).

Ein vorgefüllter Fertigpen enthält 3 ml entsprechend 300 I.E. Normalinsulin oder Basalinsulin oder Mischinsulin (30 % Normalinsulin/70 % Basalinsulin).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Huminsulin Normal KwikPen: Injektionslösung in einem Fertigpen.

Huminsulin Basal (NPH) KwikPen und Huminsulin Profil III KwikPen: Injektionssuspension in einem Fertigpen.

Huminsulin Normal ist eine sterile, klare, farblose, wässrige Lösung von Insulin human.

Huminsulin Basal ist eine sterile Suspension eines weißen, kristallinen Präzipitats von humanem Basalinsulin in einem isotonischen Phosphat-Puffer.

Huminsulin Profil III ist eine sterile Suspension von Insulin human in einem Verhältnis von 30 % Normalinsulin zu 70 % Basalinsulin.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung einer normalen Glukosehomöostase benötigen.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung wird vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festgesetzt.

Huminsulin Normal ist subkutan zu applizieren. Es kann auch, obwohl dies nicht empfohlen wird, intramuskulär verabreicht werden. Die intravenöse Gabe ist möglich.

Huminsulin Basal und Huminsulin Profil III sind subkutan zu applizieren. Sie können auch, obwohl dies nicht empfohlen wird, intramuskulär verabreicht werden. Diese Zubereitungen dürfen nicht intravenös angewendet werden.

Die subkutane Verabreichung sollte in Oberarm, Oberschenkel, Gesäß oder Abdomen erfolgen. Die Injektionsstellen sind zu wechseln, so dass dieselbe Einstichstelle nicht öfter als ca. einmal im Monat verwendet wird.

Bei Injektion der Huminsulin-Präparate sollte darauf geachtet werden, dass kein Blutgefäß getroffen wird. Nach der Injektion sollte die Injektionsstelle nicht massiert werden. Um die korrekte Injektionstechnik zu erlernen,

müssen die Patienten entsprechend unterwiesen werden.

Ein Mischinsulin ist eine definierte Fertigmischung aus Normal- und Basalinsulin. Sie wurde entwickelt, um dem Patienten das Mischen der Insulin-Zubereitungen zu ersparen. Das Therapieschema eines Patienten sollte auf der individuellen Stoffwechselsituation basieren.

Jede Packung enthält eine Gebrauchsinformation mit Hinweisen zur Insulin-Injektion.

### 4.3 Gegenanzeigen

Hypoglykämie

Überempfindlichkeit gegen Humaninsulin oder einen der sonstigen Bestandteile der Zubereitung, mit Ausnahme der Verabreichung im Rahmen eines Desensibilisierungsprogrammes.

Unter keinen Umständen darf eine andere Huminsulin-Zubereitung als Huminsulin Normal intravenös appliziert werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder ein Insulin eines anderen Herstellers muss unter strenger ärztlicher Aufsicht erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Marke (Hersteller), Insulintyp (Normal, Basal [NPH], Mischinsuline), Art des Insulins (tierisches Insulin, Humaninsulin, Humaninsulin-Analog) und/oder Herstellungsmethode (rekombinante DNA-Technologie bzw. Insulin tierischer Herkunft) kann eine Veränderung des Insulinbedarfs nach sich ziehen.

Bei manchen Patienten kann eine Veränderung der Humaninsulindosis gegenüber der bisher benötigten Dosis von Insulin tierischen Ursprungs erforderlich sein. Die Notwendigkeit zur Dosisanpassung kann sich mit der ersten Applikation oder allmählich über die ersten Wochen oder Monate ergeben.

Einige Patienten, die nach Umstellung auf Humaninsulin hypoglykämische Reaktionen entwickelten, berichteten, dass die Frühwarnsymptome entweder weniger ausgeprägt oder aber anders als bislang bei Gebrauch von Insulin tierischen Ursprungs waren. Bei Patienten mit erheblich verbesserter Blutzuckerkontrolle, z. B. durch intensivierte Insulintherapie, können einige oder alle der Hypoglykämie-Warnsymptome ausfallen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen. Weitere Umstände, die die Frühwarnsymptome einer Hypoglykämie anders als gewohnt oder weniger ausgeprägt erscheinen lassen, sind lange bestehender Diabetes, diabetische Neuropathie oder Begleitmedikation wie z. B. Betablocker. Unbehandelte Hypo- oder Hyperglykämien können zu Bewusstlosigkeit, Koma oder zum Tod führen.

Die Gabe einer unzureichenden Dosis, bzw. die Unterbrechung einer Behandlung, insbesondere bei Patienten mit einem insulinpflichtigen Diabetes, kann zu einer Hyperglykämie und einer diabetischen Ketoazidose führen; diese Zustände sind potentiell lebensbedrohlich.

Die Behandlung mit Humaninsulin kann zur Bildung von Antikörpern führen; diese Antikörpertiter liegen dann allerdings niedriger als solche, die sich aufgrund einer Gabe von gereinigtem Insulin tierischen Ursprungs aufbauen.

Der Insulinbedarf kann sich signifikant ändern bei Erkrankungen der Nebenniere, der Hypophyse oder der Schilddrüse sowie im Fall einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung.

Der Insulinbedarf kann durch Krankheit oder durch seelische Belastungen erhöht sein.

Eine Anpassung der Insulindosis kann ebenfalls notwendig werden, wenn Patienten den Umfang ihrer körperlichen Aktivitäten oder ihre Ernährungsgewohnheiten ändern.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von einigen Arzneimitteln ist bekannt, dass sie den Glukose-Stoffwechsel beeinflussen. Der Arzt sollte mögliche Wechselwirkungen berücksichtigen und sollte den Patienten fragen, welche Arzneimittel er zusätzlich zum Humaninsulin anwendet.

Der Insulinbedarf kann sich durch Arzneimittel mit hyperglykämischer Wirkung wie z. B. Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Wachstumshormon, Danazol oder Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetika (wie Ritodrin, Salbutamol, Terbutalin) und Thiazide erhöhen.

Der Insulinbedarf kann sich durch die zusätzliche Verabreichung von Arzneimitteln mit hypoglykämischer Wirksamkeit wie z. B. orale Antidiabetika (OAD), Salicylate (z. B. Acetylsalicylsäure), bestimmte Antidepressiva (MAO-Hemmer), bestimmte ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril), Angiotensin II Rezeptorblocker, nicht-selektive Betarezeptorenblocker und Alkohol reduzieren.

Somatostatin Analoga (Octreotid, Lanreotid) können die erforderliche Insulindosis sowohl erhöhen als auch senken.

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es ist wichtig, eine gute Kontrolle der mit Insulin behandelten Patientinnen während der Schwangerschaft beizubehalten. Dies gilt sowohl bei insulinpflichtigem als auch bei Gestations-Diabetes. Der Insulinbedarf ist normalerweise während des ersten Trimesters erniedrigt und während des zweiten und dritten Trimesters erhöht. Patientinnen sollte daher geraten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn sie schwanger sind oder eine Schwangerschaft planen.

Eine genaue Blutzuckerkontrolle sowie ein allgemein guter Gesundheitszustand sind bei Schwangeren mit Diabetes besonders wichtig.

Eine Anpassung der Insulindosis und/oder der Ernährungsgewohnheiten während der Stillzeit kann bei Diabetes-Patientinnen erforderlich sein.

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

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in

denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z.B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dieses ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeugs überhaupt ratsam ist.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste unerwünschte Wirkung jeder Insulinbehandlung ist die Hypoglykämie. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und im Extremfall zum Tod führen. Eine genaue Häufigkeitsangabe zum Auftreten von Hypoglykämien erfolgt nicht, da das Auftreten einer Hypoglykämie aus dem Zusammenspiel von Insulindosis und anderen Faktoren wie Ernährung und körperlicher Betätigung resultiert.

Lokale allergische Reaktionen kommen bei Patienten häufig vor (1/100 bis <1/10). Hautrötungen, Schwellungen oder Juckreiz können an der Injektionsstelle auftreten. Diese Zustände verschwinden gewöhnlich innerhalb weniger Tage bis weniger Wochen von selbst. In einigen Fällen können diese lokalen Reaktionen durch andere Faktoren als Insulin verursacht werden, z. B. durch Hautdesinfektionsmittel oder mangelhafte Injektionstechnik.

Eine systemische Allergie ist sehr selten (<1/10.000), aber potentiell gefährlicher und stellt eine generalisierte Insulinallergie dar. Sie kann Hautausschlag am ganzen Körper, Kurzatmigkeit, keuchenden Atem, Blutdruckabfall, schnellen Puls oder Schwitzen hervorrufen. Schwere generalisierte allergische Reaktionen können lebensbedrohlich sein.

In dem seltenen Fall einer schweren allergischen Reaktion auf Huminsulin ist eine sofortige Behandlung erforderlich. Ein Insulin-Wechsel oder eine Desensibilisierung können erforderlich sein.

An der Injektionsstelle kann gelegentlich (1/1.000 bis <1/100) eine Lipodystrophie auftreten.

#### 4.9 Überdosierung

Es existiert keine spezielle Definition für eine Überdosierung von Insulin, da die Blutglukosekonzentration das Resultat eines komplexen Wechselspiels von Insulinspiegel, Glukoseverfügbarkeit und anderen metabolischen Prozessen ist. Eine Hypoglykämie kann als Folge eines relativen Insulinüberschusses im Hinblick auf die Nahrungsaufnahme oder den Energieverbrauch auftreten.

Eine Hypoglykämie kann im Zusammenhang stehen mit Teilnahmslosigkeit, Verwirrtheit, Herzklopfen, Kopfschmerzen, Schwitzen und Erbrechen.

Leichte Hypoglykämien reagieren auf orale Aufnahme von Glukose oder zuckerhaltigen Produkten.

Die Behebung von mittelgradig schweren Hypoglykämien kann durch intramuskuläre oder subkutane Glukagoninjektionen erreicht werden, gefolgt von einer oralen Gabe von Kohlenhydraten, sobald sich der Patient ausreichend erholt hat. Den Patienten, die nicht auf Glukagon ansprechen, muss eine Glukoselösung intravenös verabreicht werden.

Ist der Patient komatös, sollte Glukagon intramuskulär oder subkutan verabreicht werden. Ist kein Glukagon vorhanden oder spricht der Patient nicht auf Glukagon an, muss eine Glukoselösung intravenös verabreicht werden. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, sollte er eine Mahlzeit zu sich nehmen.

Es kann notwendig sein, die Kohlenhydrat-Aufnahme und Beobachtung fortzuführen, da eine Hypoglykämie nach nur scheinbarer Genesung nochmals auftreten kann.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

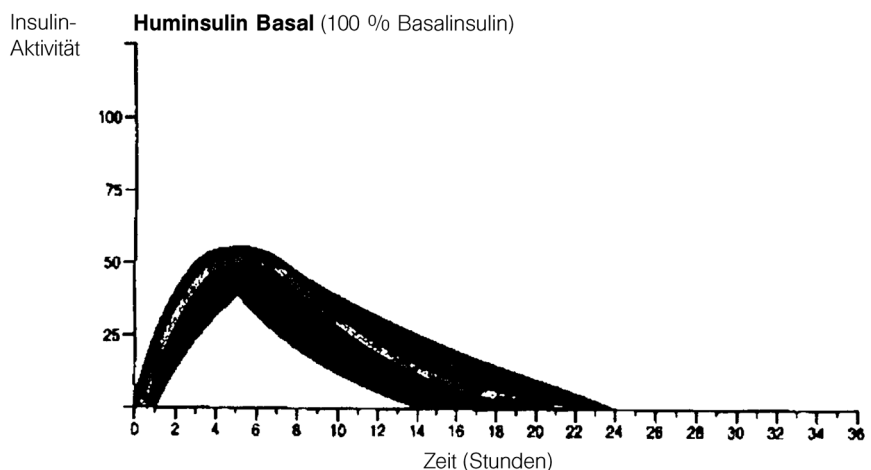
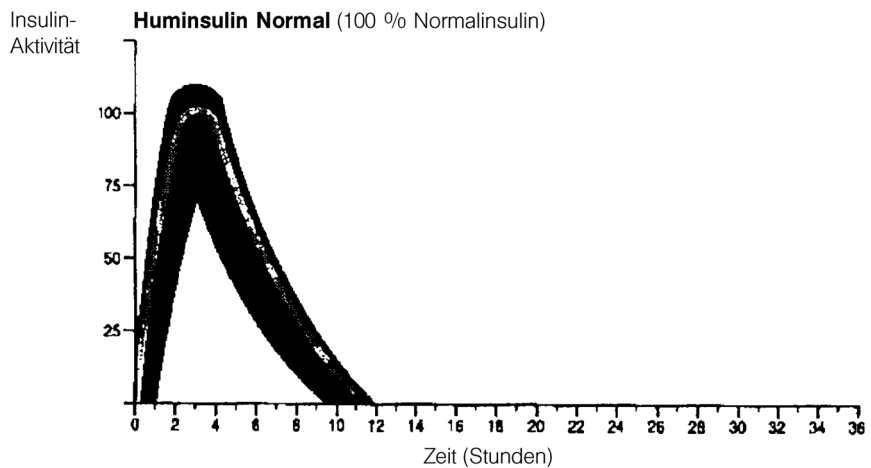
Pharmakotherapeutische Gruppe:  
 Huminsulin Normal: ATC-Code A10AB01  
 Huminsulin Basal (NPH): ATC-Code A10AC01  
 Huminsulin Profil III: ATC-Code A10AD01

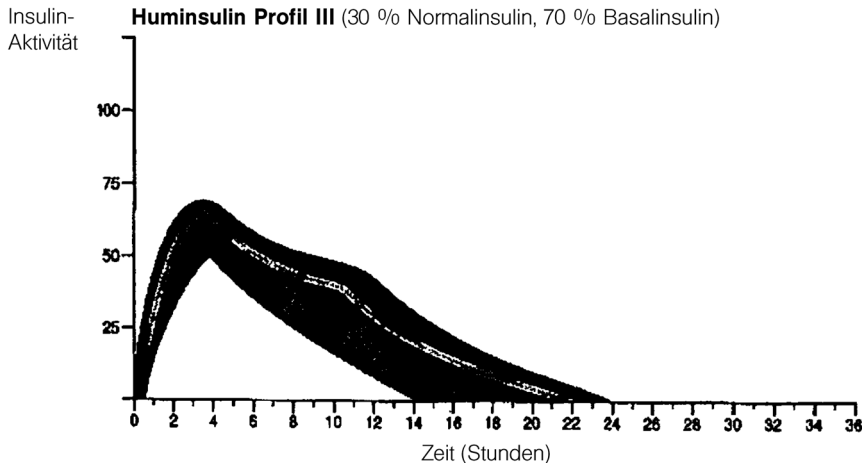
Huminsulin Normal ist eine schnell wirksame Insulin-Zubereitung. Huminsulin Basal und Huminsulin Profil III sind mittellang wirksame Insulin-Zubereitungen.

Die Hauptwirkung des Insulins ist die Regulierung des Glukose-Stoffwechsels. Außerdem haben Insuline zahlreiche anabole und anti-katabole Wirkungen in einer Vielzahl unterschiedlicher Gewebe. Im Muskelgewebe umfasst dies eine Steigerung der Glykogen-, Fettsäure-, Glycerol- und Proteinsynthese sowie der Aminosäureaufnahme; gleichzeitig werden die Glykogenolyse, die Glukoneogenese, die Ketogenese, die Lipolyse, der Proteinkatabolismus und der Aminosäuretransport aus der Zelle vermindert.

Das typische Aktivitätsprofil (Glukoseverwertungs-Kurve) nach einer subkutanen Injektion ist in der nachstehenden Graphik illustriert. Abweichungen, die sich bei einem Patienten in Bezug sowohl auf die zeitliche Abfolge als auch auf die Intensität der Insulinaktivität zeigen können, werden durch die schattierte Fläche dargestellt. Individuelle Abweichungen hängen von Faktoren wie Dosishöhe, der Injektionsstelle, der Temperatur sowie der körperlichen Aktivität des Patienten ab.

Siehe Abbildungen unten und auf Seite 3





### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik des Insulins gibt nicht die Auswirkungen dieses Hormons auf den Stoffwechsel wieder. Es ist daher sinnvoller, die Glukoseverwertungs-Kurven (wie oben diskutiert), zur Beschreibung der Insulinaktivität zu betrachten.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Huminsulin ist Humaninsulin, das über eine Rekombinationstechnologie hergestellt wurde. Aus subchronischen Toxizitätsstudien wurden keine schwerwiegenden Ereignisse gemeldet. Humaninsulin zeigte in einer Reihe genotoxikologischer *in vitro* und *in vivo* Untersuchungen keine mutagenen Effekte.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Huminsulin Normal:  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Glycerol  
Wasser für Injektionszwecke

Huminsulin Basal (NPH) und Huminsulin Profil III:  
Metacresol (Ph.Eur.)  
Glycerol  
Phenol  
Protaminsulfat  
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H<sub>2</sub>O  
Zinkoxid  
Wasser für Injektionszwecke

Folgende Hilfsstoffe können zur pH-Einstellung verwendet worden sein: Salzsäure und/oder Natriumhydroxid.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Huminsulin-Zubereitungen dürfen nicht mit Humaninsulin anderer Hersteller oder mit Insulinen tierischen Ursprungs gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Huminsulin Normal KwikPen:  
2 Jahre

Huminsulin Basal (NPH) KwikPen und Huminsulin Profil III KwikPen:  
3 Jahre

Nach Anbruch des Huminsulin KwikPens muss die Lösung oder Suspension innerhalb von 28 Tagen aufgebraucht werden. Nach Ablauf dieses Zeitraums nicht mehr anwenden. Nach Anbruch des Huminsulin

KwikPen nicht oberhalb von +30 °C aufbewahren.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (zwischen 2 °C und 8 °C). Nicht einfrieren. Nicht starker Hitze oder direktem Sonnenlicht aussetzen. Fertigpens in der Faltschachtel aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

3 ml Lösung oder Suspension in einer Patrone (Typ I Klarglas) mit einem Gummi-Patronenkolben am unteren Ende der Patrone und mit einer Gummi-Scheibenkappe am oberen Ende der Patrone in einem Fertigpen.

Packungsgrößen zu 5 und 2 × 5 Pens. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nadel nicht wiederverwenden. Entsorgen Sie die Nadeln verantwortungsbewusst. Verwenden Sie nur Ihre eigenen Nadeln und Ihre eigenen Pens. Der Huminsulin KwikPen kann verwendet werden, bis er leer ist und ist dann sachgerecht zu entsorgen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

#### Hinweise zur Anwendung und für die Handhabung

Injektionslösung oder Injektionssuspension in einem nicht-wiederverwertbaren Fertigpen, der eine vorgefüllte 3 ml Patrone enthält. Die maximal einstellbare Dosiermenge beträgt beim Huminsulin KwikPen 60 Einheiten, die Einstellung erfolgt in Schritten zu einer Einheit.

#### a) Vorbereitung einer Dosis

Huminsulin KwikPens, die Huminsulin Normal enthalten, erfordern kein Resuspendieren. Sie sollen nur dann benutzt werden, wenn die Lösung klar und farblos ist, keine sichtbaren festen Partikel enthält und wenn es von einer wasserartigen Erscheinung ist.

Huminsulin KwikPens, die Huminsulin Basal oder Huminsulin Profil III enthalten, sollen unmittelbar vor Verwendung zwischen den Handflächen 10 × gerollt und 10 × um 180 ° gedreht werden, um das Insulin bis zu einem

einheitlich milchigen oder wolkigen Aussehen zu resuspendieren. Falls das nicht gelingt, muss der Vorgang so lange wiederholt werden, bis der gesamte Inhalt gemischt ist. Die Patronen enthalten ein kleines Glaskügelchen, um das Mischen zu erleichtern. Es darf nicht zu stark geschüttelt werden, da dies zu einer Schaumbildung führen und damit die korrekte Einstellung einer Dosis beeinträchtigen kann.

Der Fertigpen ist regelmäßig zu überprüfen und bei Anwesenheit von Klümpchen oder von festen, weißen Teilchen am Boden oder an den Wänden der Patronen, die ein „frostiges“ Aussehen verleihen, nicht mehr zu verwenden.

Die Patronen sind so konstruiert, dass sie eine Mischung mit anderen Insulinen in der Patrone nicht erlauben. Die Patronen sind nicht zum Wiederauffüllen geeignet.

Befolgen Sie die Instruktionen für den Huminsulin KwikPen hinsichtlich des Aufsetzens der Nadel und der Gabe der Insulin-Injektion.

Beim Huminsulin KwikPen muss vor Entlüftung, Dosiseinstellung und Injektion einer Insulindosis eine Nadel aufgesetzt werden. Entlüften Sie den Huminsulin KwikPen vor jeder Injektion (Überprüfung des Insulinflusses). Eine fehlerhafte Entlüftung des Huminsulin KwikPens kann zu einer falschen Dosierung führen.

#### b) Injektion einer Dosis

Injizieren Sie die korrekte Insulindosis, wie Sie es von Ihrem Arzt oder Ihrer Diabetesberaterin erlernt haben. Die Injektionsstelle sollte immer wieder gewechselt werden, so dass dieselbe Stelle nicht öfter als ca. einmal im Monat benutzt wird.

Jede Packung enthält eine Gebrauchsinformation mit Hinweisen zur Insulin-Injektion.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Lilly Deutschland GmbH  
Teichweg 3  
35396 Gießen

Medizinisch-wissenschaftliche Abteilung:  
Werner-Reimers-Str. 2–4  
61352 Bad Homburg

Telefon: 06172-273 2222  
Telefax: 06172-273 2030

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Huminsulin Normal KwikPen:  
67329.00.00

Huminsulin Basal (NPH) KwikPen:  
41584.00.00

Huminsulin Profil III KwikPen:  
67330.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Huminsulin Normal KwikPen:  
02. Oktober 2007

Huminsulin Basal (NPH) KwikPen:  
08. Juli 1998/24. April 2006

Huminsulin Profil III KwikPen:  
02. Oktober 2007

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2010

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/  
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**12. ANGABEN LAUT GESETZ ZUR VER-  
BESSERUNG DER BEKÄMPFUNG DES  
DOPINGS IM SPORT**

Die Anwendung von Huminsulin Normal, Basal (NPH) und Profil III KwikPen kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Ein Fehlgebrauch zu Dopingzwecken kann eine Gesundheitsgefährdung verursachen.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin