Insulin Human Winthrop Comb 25 40 I.E./ml-Injektionssuspension in einer Durchstechflasche

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml enthält 40 I.E. Insulin human (entsprechend 1,4 mg).
Jede Durchstechflasche enthält 10 ml Injektionssuspension, entsprechend 400 I.E. Insulin. Eine I.E. (Internationale Einheit) entspricht 0,035 mg wasserfreiem Insulin human.
Insulin Human Winthrop Comb 25 ist eine biphasische Isophan-Insulin-Suspension mit 25% gelöstem Insulin und 75% kristallinem Protamin-Insulin.
Humaninsulin wird mittels gentechnologischer Methoden unter Verwendung von Escherichia coli hergestellt.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Injektionssuspension in einer Durchstechflasche.
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 Anwendung

Dosierung

Die angestrebten Blutglukosespiegel, die zu verwendenden Insulin-Zubereitungen 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 – 60% des Tagesbedarfes. Insulin Human Winthrop Comb 25 wird 30 – 45 Minuten vor einer Mahlzeit subkutan injiziert.

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 Patientengruppen

Ältere Patieten (≥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

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.
Insulin Human Winthrop Comb 25 wird subkutan verabreicht. Insulin Human Winthrop 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.
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 Anwendung

Patienten, die überempfindlich auf Insulin Human Winthrop Comb 25 reagieren und für die keine besser verträgliche Insulin-Zubereitung 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 Insulin Human Winthrop 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 Insulin Human Winthrop 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 können eine Veränderung der Dosierung 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.

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 hirnversorgenden 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 Hypoglykämieneigung 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 Nebennierenrindeninsuffizienz),
– die gleichzeitige Gabe bestimmter anderer Arzneimittel.

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 Koh-

lenhydrate zu sich nehmen, auch wenn sie nicht oder nur wenig essen können, erbrechen o.Ä. und sie dürfen das Insulin nie ganz weglassen.

Anwendungsfehler

Es wurde von Anwendungsfehlern berichtet, bei denen versehentlich andere Insulin-Human-Winthrop-Zubereitungen 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 Insulin Human Winthrop 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 Insulin Human Winthrop 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.

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 Hypoglykämieneigung 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 aus kontrollierten klinischen Studien vor.Insulin passiert die Plazentaschranke, wenngleich auch nicht in klinisch signifikantem Umfang. Eine begrenzte Datenmenge bezüglich schwangerer Frauen (weniger als 300 berichtete Schwangerschaftsverläufe), die Insulin human erhalten hatten, wies nicht auf Sicherheitsprobleme während der Verwendung in der Schwangerschaft hin. 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. Insulin Human Winthrop 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 tierexperimentelle Daten mit Human Insulin in Bezug auf die 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.
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.

MedDRA System Organklassen	***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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Einstichstelle	Urtikaria an der Einstichstelle	Entzündung, Schmerz, Juckreiz, Rötung, Schwellung an der Injektionsstelle

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. Anhaltende 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 Quellungszustandes und damit der Brechkraft der Augenlinse bedingt sind.
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 kommen, die die Insulinresorption im betroffenen Bereich verzögert. Ein ständiger Wechsel der Einstichstelle im gegebenen Injektionsbereich kann helfen, diese Reaktionen abzuschwächen oder zu vermeiden.
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.

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 Dosierschemas, 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, Insulin und Analoga, mittellang wirksam kombiniert mit schnell wirksam
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 Aminosäurenaufnahme in Zellen und fördert die Proteinsynthese,
- fördert die Kaliumaufnahme in die Zellen.

Pharmakodynamische Wirkung

Insulin Human Winthrop Comb 25 (eine biphasische Isophan-Insulin-Suspension 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 – 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.
Es ist darauf zu achten, dass weder Alkohol noch andere Desinfektionsmittel in die Insulin-Suspension 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.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht angebrochene Durchstechflaschen

Im Kühlschrank lagern (2° C – 8° C).
Nicht einfrieren.
Legen Sie Insulin Human Winthrop Comb 25 nicht in die Nähe des Gefrierfachs oder eines Kühlelements.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Angebrochene Durchstechflaschen:

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Suspension in einer Durchstechflasche (farbloses Glas, Typ 1) mit einer Bördelkappe (Aluminium), einem Stopfen (Chlorbutylgummi (Typ 1)) und einem Abreißdeckel (Polypropylen).
Es sind Packungen mit 1 und 5 Durchstechflaschen verfügbar.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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 Insulin Human Winthrop 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.
Es ist zu berücksichtigen, dass
– sich die Insulin-Protamin-Kristalle im sauren pH-Bereich auflösen,
– der lösliche Insulin-Anteil 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

Insulin Human Winthrop Comb 25 kann mit allen Humaninsulin-Zubereitungen 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.

7. Inhaber der Zulassung

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

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/368/007-008

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. Jänner 2007 / 17. Jänner 2012

10. Stand der Information

September 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.