

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Actrapid Penfill 100 IE/ml, oplossing voor injectie in een patroon

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Humane insuline, rDNA (geproduceerd met behulp van recombinant-DNA technologie in *Saccharomyces cerevisiae*).

1 ml bevat 100 IE humane insuline.

1 patroon bevat 3 ml equivalent aan 300 IE.

Eén IE (Internationale Eenheid) komt overeen met 0,035 mg watervrije humane insuline.

Voor een volledige lijst van de hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie in een patroon.

Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van diabetes mellitus.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Actrapid is een snelwerkende insuline die gebruikt mag worden in combinatie met langwerkende insulineproducten.

#### Dosering

De dosering is per persoon verschillend en wordt bepaald in overeenstemming met de behoefte van de patiënt. De individuele insulinebehoefte ligt gewoonlijk tussen 0,3 en 1,0 IE/kg/dag. De dagelijkse insulinebehoefte kan hoger zijn bij patiënten met insulineresistentie (bijv. tijdens de puberteit of als gevolg van obesitas) en lager bij patiënten met endogene restproductie van insuline.

Bij patiënten met diabetes mellitus vertraagt een optimale bloedglucoseregulatie het optreden van laattijdige diabetische complicaties. Nauwgezette bloedglucosecontrole wordt bijgevolg aanbevolen.

Een injectie dient binnen 30 minuten te worden gevolgd door een koolhydraatrijke maaltijd of tussendoortje.

#### Aanpassing van de dosering

Bijkomende ziekten, vooral infecties en ziekten die gepaard gaan met koorts, verhogen in het algemeen de insulinebehoefte van de patiënt.

De insulinebehoefte kan afnemen door nier- of leveraandoeningen.

Aanpassing van de dosering kan ook nodig zijn bij veranderingen in de fysieke activiteit of het gebruikelijke dieet. Aanpassing van de dosering kan nodig zijn wanneer patiënten worden overgeschakeld op een ander insulinepreparaat (zie rubriek 4.4).

### Wijze van toediening

Voor subcutaan gebruik.

Actrapid dient alleen in uitzonderingssituaties intraveneus met een pensysteem of een patroon te worden toegediend als injectieflacons niet beschikbaar zijn. In dit geval dient Actrapid in een insulinespuit te worden opgezogen, waarbij opzuigen van lucht moet worden vermeden, of met een infusiesysteem te worden toegediend. Deze verrichting dient alleen te worden uitgevoerd door beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg.

Actrapid wordt subcutaan toegediend in de buikwand. Ook kan in de dij, het gluteaal gebied of in het deltoïdeus gebied worden geïnjecteerd.

Bij subcutane injectie in de buikwand is de absorptie sneller dan bij injecties op andere plaatsen.

Wanneer de injectie in een opgetilde huidplooi wordt toegediend, is het risico van ongeplande intramusculaire injectie minimaal. De naald moet na het injecteren nog ten minste 6 seconden onder de huid blijven om zeker te zijn dat de volledige dosis geïnjecteerd wordt.

Teneinde lipodystrofie te vermijden dient de injectieplaats te worden afgewisseld binnen eenzelfde anatomisch gebied.

De patronen zijn ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk insulinetoedieningssystemen (duurzame hulpmiddelen voor meervoudig gebruik) en NovoFine of NovoTwist naalden. De gedetailleerde aanwijzingen die het toedieningssysteem vergezellen moeten worden opgevolgd.

Bij Actrapid wordt een bijsluiter geleverd met gedetailleerde instructies voor gebruik, die moeten worden opgevolgd.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen (zie rubriek 6.1). Hypoglykemie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Een inadequate dosering of het onderbreken van de behandeling kan, met name bij type 1 diabetes, leiden tot **hyperglykemie**.

Gewoonlijk ontwikkelen de eerste symptomen van hyperglykemie zich geleidelijk over een periode van uren tot dagen. Deze symptomen kunnen zijn: dorst, frequentere mictie, misselijkheid, braken, sufheid, een rode droge huid, een droge mond en gebrek aan eetlust; ook kan de adem naar aceton ruiken.

Onbehandelde hyperglykemie kan bij type 1 diabetes leiden tot diabetische ketoacidose, die de dood tot gevolg kan hebben.

Indien de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte, kan er **hypoglykemie** optreden (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Het overslaan van een maaltijd of onverwachte, zware fysieke inspanning kan leiden tot hypoglykemie.

Patiënten bij wie de bloedglucosecontrole sterk verbeterd is door bijvoorbeeld een intensieve insulinetherapie, kunnen de gebruikelijke waarschuwingssymptomen van een hypoglykemie anders waarnemen. Zij dienen hierover geïnformeerd te worden. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen kunnen bij patiënten die al lange tijd diabetes hebben verdwijnen.

Het overschakelen van een patiënt op een ander type of merk insuline moet geschieden onder strikte medische begeleiding. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type (snelwerkende, middellangwerkende, langwerkende insuline enz.), soort (dierlijke, humane of insulineanaloog) en/of productiemethode (recombinant-DNA versus insuline van dierlijke oorsprong) kunnen resulteren in

een wijziging van de dosering. Indien bij het overschakelen van een patiënt op Actrapid een aanpassing nodig is, kan dit plaatsvinden bij de eerste dosis of gedurende de eerste weken of maanden.

Net als bij andere insulinebehandelingen kunnen reacties op de injectieplaats optreden zoals pijn, jeuk, urticaria, zwelling en ontsteking. Continu afwisselen van de injectieplaats binnen hetzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen. Deze reacties verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen tot enkele weken. In zeldzame gevallen kunnen reacties op de injectieplaats de stopzetting van Actrapid noodzakelijk maken.

Een klein aantal patiënten bij wie hypoglykemische reacties zijn opgetreden nadat zij waren overgeschakeld van dierlijke insuline, heeft gemeld dat zij de vroege waarschuwingssignalen van hypoglykemie minder goed of anders hebben waargenomen dan toen zij insuline van dierlijke oorsprong gebruikten.

Voordat een patiënt naar een land reist dat een tijdsverschil heeft met zijn eigen land, is het verstandig dat hij zijn arts raadpleegt omdat het nodig kan zijn de insuline en maaltijden op andere dan de gebruikelijke tijden te gebruiken.

Actrapid mag niet worden gebruikt in insulinepompen voor continue subcutane insuline-infusie, aangezien het risico bestaat dat de insuline in pompkatheters precipiteert.

Actrapid bevat metacresol, dat allergische reacties kan veroorzaken.

#### Gebruik van Actrapid in combinatie met pioglitazon

Er zijn gevallen van hartfalen gemeld wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Hiermee dient rekening gehouden te worden als een behandeling met de combinatie van pioglitazon en Actrapid wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, dienen patiënten opgevolgd te worden voor klachten en verschijnselen zoals hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met pioglitazon dient gestaakt te worden als verslechtering van cardiovasculaire symptomen optreedt.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze een interactie hebben met het glucosemetabolisme. De arts moet daarom rekening houden met de mogelijkheid van interacties en de patiënt altijd vragen naar geneesmiddelen die hij gebruikt.

##### **De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte verlagen:**

Orale bloedglucoseverlagende middelen, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), niet-selectieve bètablokkers, angiotensine-converting-enzymremmers (ACE-remmers), salicylaten, alcohol, anabole steroïden en sulfonamiden.

##### **De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte verhogen:**

Orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, schildklierhormonen, bètasymphaticomimetica, groeihormoon en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren en het herstel van hypoglykemie vertragen.

Octreotide/lanreotide kan de insulinebehoefte zowel verhogen als verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemisch effect van insuline versterken en verlengen.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn geen beperkingen voor de behandeling met insuline tijdens de zwangerschap, omdat insuline de placentabarrière niet kan passeren.

Zowel hypoglykemie als hyperglykemie, die beide kunnen optreden wanneer de diabetestherapie niet goed wordt gereguleerd, verhogen het risico van misvorming en prenatale sterfte. Bij behandeling van zwangere vrouwen met diabetes mellitus verdient een intensieve controle aanbeveling gedurende de zwangerschap; dit geldt ook als een patiënte overweegt zwanger te worden.

De insulinebehoefte wordt in het eerste trimester in het algemeen lager en daarna tijdens het tweede en derde trimester hoger.

Na de bevalling zal de insulinebehoefte weer snel terugkeren naar het niveau van vóór de zwangerschap.

De behandeling met insuline van een moeder die borstvoeding geeft houdt geen risico's in voor de baby. Soms is het echter nodig de dosering van Actrapid aan te passen.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan verminderd zijn bij hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar dit vermogen van groot belang is (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Patiënten dient geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden bij het besturen van voertuigen. Dit is met name belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van symptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden dient de raadzaamheid van het besturen van voertuigen te worden overwogen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Net als bij andere insulineproducten is hypoglykemie in het algemeen de meest voorkomende bijwerking. Hypoglykemie kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. In klinische studies en na toelating op de geneesmiddelenmarkt varieert de frequentie met de patiëntenpopulatie en dosisregimes, waardoor geen specifieke frequentie kan worden weergegeven. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewustzijnsverlies en/of convulsies en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs de dood tot gevolg hebben.

Frequenties van bijwerkingen uit klinische studies, die als gerelateerd aan Actrapid zijn beoordeeld zijn hieronder weergegeven. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $< 1/100$ ). Geïsoleerde spontane gevallen met inbegrip van geïsoleerde gevallen worden weergegeven als zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

##### Zenuwstelselaandoeningen

Soms - Perifere neuropathie

Een snelle verbetering in de bloedglucoseregulatie kan gepaard gaan met zogenaamde acute pijnlijke neuropathie, die meestal reversibel is.

##### Oogaandoeningen

Soms - Refractie-aandoeningen

Na het instellen van de insuliner therapie kunnen refractie-anomalieën voorkomen. Deze symptomen zijn meestal van voorbijgaande aard.

Zeer zelden - Diabetische retinopathie

Een verbeterde glykemische regulatie over een langdurige periode vermindert het risico van progressie van diabetische retinopathie. Echter, intensivering van de insulinebehandeling met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie.

##### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms - Lipodystrofie

Op de injectieplaats kan lipodystrofie optreden als gevolg van het niet-afwisselen van de injectieplaats binnen hetzelfde gebied.

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms - Reacties op de injectieplaats

Tijdens de behandeling met insuline kunnen reacties op de injectieplaats (roodheid, zwelling, jeuk, pijn en hematoom op de injectieplaats) optreden. Deze reacties zijn in het algemeen van voorbijgaande aard en verdwijnen gewoonlijk tijdens de behandeling.

Soms - Oedeem

Na het instellen van de insulinetherapie kan oedeem voorkomen. Deze symptomen zijn meestal van voorbijgaande aard.

#### Immuunsysteemaandoeningen

Soms - Urticaria, rash

Zeer zelden - Anafylactische reacties

Symptomen van gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties kunnen zijn: gegeneraliseerde huiduitslag, jeuk, transpireren, gastro-intestinale klachten, angioneurotisch oedeem, ademhalingsproblemen, hartkloppingen, verlaging van de bloeddruk en flauwvallen/bewustzijnsverlies. Gegeneraliseerde overgevoeligheidsreacties kunnen levensbedreigend zijn.

### **4.9 Overdosering**

Voor insuline bestaat er geen specifieke definiëring van overdosering. Er kan echter hypoglykemie ontstaan, die zich in een aantal achtereenvolgende stadia kan ontwikkelen:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of suikerhoudende producten. Het verdient daarom aanbeveling dat diabetespatiënten een aantal suikerklontjes bij zich hebben of een paar snoepjes, koekjes of wat suikerhoudend vruchtensap.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt het bewustzijn verliest, kunnen worden behandeld met glucagon (0,5 tot 1 mg), dat intramusculair of subcutaan wordt toegediend door iemand die daarin is geoefend, of door het intraveneus toedienen van glucose door iemand die medisch is geschoold. Glucose moet eveneens intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen verdient het aanbeveling de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen, wanneer deze weer bij bewustzijn is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: insulines en analogen voor injectie, snelwerkend, insuline (humaan).  
ATC-code: A10A B01.

Het bloedglucoseverlagende effect van insuline is gebaseerd op binding van insuline aan de receptoren op spier- en vetcellen. Hierdoor wordt de opname van glucose bevorderd, terwijl tegelijkertijd de afgifte van glucose uit de lever wordt geremd.

Uit een klinische studie, uitgevoerd in afdeling Intensive Care, waarbij 204 diabetespatiënten en 1344 niet-diabetespatiënten wegens hyperglykemie (bloedglucose hoger dan 10 mmol/l) werden behandeld na een operatie, bleek dat de mortaliteit door een met intraveneus toegediend Actrapid bereikte normoglykemie (bloedglucose 4,4 – 6,1 mmol/l) met 42% afnam (8% versus 4,6%).

Actrapid is een snelwerkende insuline.

De werking treedt binnen ½ uur in, het maximale effect wordt binnen 1,5 tot 3,5 uur bereikt en de totale werkingsduur is ongeveer 7 tot 8 uur.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Insuline in de bloedstroom heeft een halfwaardetijd van slechts enkele minuten. Het werkingsprofiel van een insulinepreparaat wordt dan ook uitsluitend bepaald door de absorptie-eigenschappen.

Dit proces wordt beïnvloed door verschillende factoren (bv. de insulinedosering, de toedieningswijze, de injectieplaats, de dikte van de subcutane vetlaag en het type diabetes). De farmacokinetische eigenschappen van insulineproducten worden dan ook beïnvloed door belangrijke intra- en interindividuele variaties.

### Absorptie

De maximale plasmaconcentratie wordt binnen 1,5 tot 2,5 uur na subcutane toediening bereikt.

### Distributie

Er is geen sterke binding aan plasmaproteïnen waargenomen, met uitzondering van binding aan circulerende insulineantistoffen (indien aanwezig).

### Metabolisme

Gemeld is dat humane insuline wordt afgebroken door insulineprotease of insulineafbrekende enzymen en mogelijk door proteïnedisulfide-isomerase. Er zijn veronderstellingen gemaakt ten aanzien van een aantal splitsingsplaatsen (hydrolyseplaatsen) op het humane insulinemolecule; geen enkele van de na de splitsing gevormde metabolieten is actief.

### Eliminatie

De uiteindelijke halfwaardetijd wordt bepaald door de absorptiesnelheid vanuit het subcutane weefsel. De uiteindelijke halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) is derhalve eerder een maat voor de absorptie dan voor de eliminatie *per se* van insuline uit het plasma (insuline in de bloedstroom heeft een  $t_{1/2}$  van slechts enkele minuten). Onderzoeken hebben een  $t_{1/2}$  van ongeveer 2 tot 5 uur aangetoond.

### Kinderen en adolescenten

Het farmacokinetisch profiel van Actrapid is onderzocht bij een klein aantal ( $n=18$ ) kinderen met diabetes (leeftijd 6-12 jaar) en adolescenten (leeftijd 13-17 jaar). Er is slechts een beperkt aantal gegevens beschikbaar, maar deze duiden erop dat het farmacokinetisch profiel bij kinderen en adolescenten gelijk kan zijn aan dat bij volwassenen. Bij  $C_{max}$  waren er echter verschillen tussen de leeftijdsgroepen, wat nogmaals het belang benadrukt van individuele doseringstitratie.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductietoxiciteit.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Zinkchloride  
Glycerol  
Metacresol  
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)  
Zoutzuur (voor pH-instelling)  
Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Insulineproducten mogen uitsluitend toegevoegd worden aan producten waarvan bekend is dat ze ermee verenigbaar zijn.

Geneesmiddelen die aan de insulineoplossing worden toegevoegd, kunnen de insuline afbreken, bv. als de geneesmiddelen thiolen of sulfieten bevatten.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden indien bewaard bij 2°C – 8°C.

6 weken indien in gebruik of als reserve meegenomen (beneden 30°C).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor gebruik: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

Niet in of te dicht bij het vriesvak of het koelelement bewaren.

Niet in de vriezer bewaren.

Tijdens gebruik: niet in de koelkast bewaren. Bewaren beneden 30°C.

De patroon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Beschermen tegen extreme hitte en zonlicht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Glazen patroon (type 1) van 3 ml met een rubber zuiger van broombutyl en een rubber stop van broombutyl/polyisopreen.

Verpakkingsgrootten: 1, 5 en 10 patronen x 3 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voor intraveneus gebruik: Infusiesystemen met Actrapid in een concentratie van 0,05-1,0 IE/ml humane insuline in een infusievloeistof van: 0,9% natriumchloride, 5% glucose of 10% glucose met 40 mmol/l kaliumchloride, in een infusiezak uit polypropyleen zijn stabiel bij kamertemperatuur gedurende 24 uur. Alhoewel de oplossing stabiel is in de tijd zal initieel een bepaalde hoeveelheid insuline worden geadsorbeerd aan het materiaal van de infusiezak. Het is noodzakelijk de bloedglucosewaarden te controleren tijdens insuline-infusie.

De patronen dienen uitsluitend te worden gebruikt in combinatie met producten die ermee verenigbaar zijn en ervoor zorgen dat de patronen veilig en effectief functioneren.

Actrapid Penfill mag maar door één persoon worden gebruikt. De patroon mag niet opnieuw worden gevuld.

Insulinepreparaten die bevroren zijn geweest mogen niet meer worden gebruikt.

Insulineoplossingen mogen niet gebruikt worden als ze niet kristalhelder en kleurloos zijn.

Actrapid mag niet worden gebruikt in insulinepompen voor continue subcutane insuline-infusie.

Alle ongebruikte producten en afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd

Denemarken

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/02/230/005-007

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 oktober 2002

Datum van hernieuwing van de vergunning: 18 september 2007

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

04/2011

