

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Insulatard Penfill 100 IE/ml suspensie 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 waterrijke humane insuline.

Insulatard is een suspensie van isofane (NPH) insuline.

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

3. FARMACEUTISCHE VORM

Suspensie voor injectie in een patroon.

Troebele, witte, waterige suspensie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van diabetes mellitus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Insulatard is een langwerkende insuline.

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.

De arts bepaalt of er één of meer dagelijkse injecties nodig zijn. Insulatard mag alleen of gemengd met snelwerkende insuline worden gebruikt. Bij intensieve insulinetherapie mag de suspensie worden gebruikt als basale insuline (voor de injectie 's morgens en/of 's avonds), waarbij de snelwerkende insuline bij de maaltijden wordt toegediend.

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

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. Insulinesuspensies mogen nooit intraveneus worden toegediend.

Insulatard wordt subcutaan toegediend in de dij. Indien dit gemakkelijker is, kan ook in de buikwand, het gluteaal gebied of in het deltoïdeus gebied worden geïnjecteerd.

Bij subcutane injectie in de dij is de absorptie langzamer en minder variabel 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 Insulatard wordt een bijsluiters 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 insulineanaloo) 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 Insulatard 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 Insulatard 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.

Insulinesuspensies mogen niet in insuline-infuuspompen worden gebruikt.

Insulatard bevat metacresol, dat allergische reacties kan veroorzaken.

Gebruik van Insulatard 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 Insulatard 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 placentabarière niet kan passeren.

Zowel hypoglykemie als hyperglykemie, die beide kunnen optreden wanneer de diabetes therapie 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 Insulatard 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 Insulatard 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

Zeer zelden - Perifere neuropathie

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

Oogaandoeningen

Zeer zelden - Refractie-aandoeningen

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

Soms - 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, middellangwerkend, insuline (humaan). ATC-code: A10A C01.

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.

Insulatard is een langwerkende insuline.

De werking treedt binnen 1½ uur in, het maximale effect wordt binnen 4 tot 12 uur bereikt en de totale werkingsduur is ongeveer 24 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 van de insuline wordt binnen 2 tot 18 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 enkel 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 5 tot 10 uur aangetoond.

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
Fenol
Dinatriumfosfaat dihydraat
Natriumhydroxide (voor pH-instelling)
Zoutzuur (voor pH-instelling)
Protaminesulfaat
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

Insulinesuspensies mogen niet worden toegevoegd aan infusievloeistoffen.

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. De patroon bevat een glazen bolletje om het resuspenderen te vergemakkelijken.

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

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.

Insulatard 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.

Nadat Insulatard Penfill uit de koelkast is genomen, wordt het aanbevolen Penfill de kamertemperatuur (beneden 25°C) te laten bereiken alvorens de insuline te resuspenderen volgens de gebruiksaanwijzing voor het eerste gebruik.

Insulinesuspensies mogen niet gebruikt worden als ze niet gelijkmatig wit en troebel zijn na het resuspenderen.

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/1/02/233/005-007

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

