

Actrapid

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Actrapid 40 internationale eenheden/ml oplossing voor injectie in injectieflacon.
Actrapid 100 internationale eenheden/ml oplossing voor injectie in injectieflacon.
Actrapid Penfill 100 internationale eenheden/ml oplossing voor injectie in patroon.
Actrapid InnoLet 100 internationale eenheden/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen.
Actrapid FlexPen 100 internationale eenheden/ml oplossing voor injectie in voorgevulde pen.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Actrapid injectieflacon (40 internationale eenheden/ml)

1 injectieflacon bevat 10 ml equivalent aan 400 internationale eenheden. 1 ml oplossing bevat 40 internationale eenheden humane insuline* (equivalent aan 1,4 mg).

Actrapid injectieflacon (100 internationale eenheden/ml)

1 injectieflacon bevat 10 ml equivalent aan 1.000 internationale eenheden. 1 ml oplossing bevat 100 internationale eenheden humane insuline* (equivalent aan 3,5 mg).

Actrapid Penfill

1 patroon bevat 3 ml equivalent aan 300 internationale eenheden. 1 ml oplossing bevat 100 internationale eenheden humane insuline* (equivalent aan 3,5 mg).

Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

1 voorgevulde pen bevat 3 ml equivalent aan 300 internationale eenheden. 1 ml oplossing bevat 100 internationale eenheden humane insuline* (equivalent aan 3,5 mg).

*Humane insuline wordt geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. het is in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

De oplossing is helder, kleurloos en waterig.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Actrapid is geïndiceerd voor de behandeling van diabetes mellitus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De sterkte van humane insuline wordt uitgedrukt in internationale eenheden.

De dosering Actrapid is per persoon verschillend en wordt bepaald in overeenstemming met de behoeften van de patiënt. Actrapid kan afzonderlijk gebruikt worden of in combinatie met middellang- of langwerkende insuline voorafgaand aan een maaltijd of een tussendoortje.

De individuele insulinebehoefte ligt gewoonlijk tussen 0,3 en 1,0 internationale eenheden/kg/dag. Aanpassing van de dosis kan noodzakelijk zijn wanneer patiënten zich lichamelijk meer inspannen, hun gebruikelijke dieet wijzigen of tijdens bijkomende ziekten.

Speciale populaties

Ouderen (≥ 65 jaar)

Actrapid kan worden gebruikt bij oudere patiënten.

Bij oudere patiënten moet de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis insuline individueel aangepast worden.

Nier- en leverinsufficiëntie

Nier- of leverinsufficiëntie kan de behoeften van de patiënt aan insuline verminderen.

Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie moet de bloedglucosespiegel vaker gecontroleerd worden en de dosis insuline individueel aangepast worden.

Pediatrische patiënten

Actrapid kan worden gebruikt bij kinderen en adolescenten.

Overschakelen van andere geneesmiddelen met insuline

Wanneer wordt overgeschakeld van andere geneesmiddelen met insuline, kan het nodig zijn de dosis Actrapid en de dosis van de basale insuline aan te passen.

Nauwkeurige glucosecontrole wordt aanbevolen tijdens de overschakeling en in de eerste weken daarna (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Actrapid is een snelwerkende humane insuline en mag gebruikt worden in combinatie met middellang- of langwerkende geneesmiddelen met insuline.

Actrapid wordt subcutaan toegediend door een injectie in de buikwand, de dij, het gluteale gebied of in het deltoïdeus gebied. De injectieplaatsen dienen altijd te worden afgewisseld binnen eenzelfde gebied om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te beperken (zie rubriek 4.4 en 4.8). Wanneer de injectie in een opgetilde huidplooi wordt toegediend, is het risico op onbedoelde 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 is. Bij subcutane injectie in de buikwand verloopt de absorptie sneller dan bij injecties op andere plaatsen. De werkingsduur zal variëren afhankelijk van de dosis, injectieplaats, doorbloeding, temperatuur en de mate van lichamelijke activiteit.

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

In verband met het risico op neerslag in pompkatheters mag Actrapid niet gebruikt worden in insulinepompen voor continue subcutane insuline infusie.

Actrapid injectieflacon (40 internationale eenheden/ml)/Actrapid injectieflacon (100 internationale eenheden/ml) Intraveneus gebruik

Indien nodig, kan Actrapid intraveneus worden toegediend. Dit moet worden uitgevoerd door medisch personeel.

Voor intraveneuze toediening zijn infusiesystemen met Actrapid met een concentratie van 0,05 internationale eenheden/ml tot 1,0 internationale eenheden/ml humane insuline in de infusievloeistoffen 0,9% natriumchloride, 5% dextrose en 10% dextrose met 40 mmol/l kaliumchloride in een infuuszak van polypropyleen stabiel bij kamertemperatuur gedurende 24 uur. Hoewel de oplossing stabiel is gedurende een bepaalde tijd zal initieel een bepaalde hoeveelheid insuline geabsorbeerd worden door het materiaal van de infuuszak. Het is noodzakelijk de bloedglucosewaarden te

controleren tijdens insuline-infusie.

Zie voor gedetailleerde gebruiksinstructies de bijsluiter.

Actrapid injectieflacon (40 internationale eenheden/ml)/Actrapid injectieflacon (100 internationale eenheden/ml)

Toediening met een spuit

Actrapid injectieflacons moeten worden gebruikt met insulinespuiten met een overeenkomstige schaalverdeling. Wanneer twee soorten insuline gemengd worden, meng geneesmiddelen met insuline dan altijd in dezelfde volgorde.

Actrapid Penfill

Toediening met een insulinetoedieningssysteem

Actrapid Penfill is ontworpen voor gebruik met Novo Nordisk insulinetoedieningssystemen en NovoFine of NovoTwist naalden. Actrapid Penfill is alleen geschikt voor subcutane injecties uit een herbruikbare pen. Als toediening met een injectiespuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

Actrapid InnoLet

Toediening met InnoLet

Actrapid InnoLet is een voorgevulde pen en ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist wegwerpnaalden met een lengte van maximaal 8 mm. InnoLet levert 1-50 eenheden in stappen van 1 eenheid. Actrapid InnoLet is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

Actrapid FlexPen

Toediening met FlexPen

Actrapid FlexPen is een voorgevulde pen en ontworpen voor gebruik met NovoFine of NovoTwist naalden voor eenmalig gebruik met een lengte van maximaal 8 mm. FlexPen geeft 1-60 eenheden vrij in stappen van 1 eenheid. Actrapid FlexPen is alleen geschikt voor subcutane injecties. Als toediening met een injectiespuit of intraveneuze injectie noodzakelijk is, moet een injectieflacon worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De patiënt dient een arts te raadplegen voordat hij/zij reist tussen verschillende tijdzones, omdat dit kan betekenen dat de insuline-injecties en de maaltijden op andere tijdstippen moeten plaatsvinden.

Hyperglykemie

Een inadequade dosering of het onderbreken van de behandeling kan, met name bij diabetes type 1, leiden tot hyperglykemie en diabetische ketoacidose. 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. Bij diabetes type 1 leidt onbehandelde hyperglykemie uiteindelijk tot diabetische ketoacidose, die de dood tot gevolg kan hebben.

Hypoglykemie

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

Hypoglykemie kan optreden indien de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. In geval van hypoglykemie of bij verdenking van hypoglykemie moet Actrapid niet worden geïnjecteerd. Na stabilisatie van de bloedglucosespiegel van de patiënt dient een aanpassing van de dosis te worden overwogen (zie rubrieken 4.8 en 4.9).

Patiënten bij wie de bloedglucoseregulatie sterk verbeterd is door bijvoorbeeld een geïntensiveerde insulinetherapie, kunnen een verandering in de voor hen gebruikelijke waarschuwingssymptomen van een hypoglykemie waarnemen. Zij dienen hierover geïnformeerd te worden. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen kunnen bij patiënten die al lang diabetes hebben, verdwijnen.

Bijkomende ziekten, vooral infecties en ziekten die gepaard gaan met koorts, verhogen in het algemeen de insulinebehoefte van de patiënt. Bijkomende aandoeningen van de nier of de lever of aandoeningen die de werking van de bijnier, de hypofyse of de schildklier beïnvloeden, kunnen wijzigingen van de insulinedosis noodzakelijk maken.

Wanneer patiënten worden overgeschakeld tussen verschillende types geneesmiddelen met insuline, kunnen de vroege waarschuwingssymptomen van hypoglykemie veranderen of minder uitgesproken zijn dan die ze ervoeren tijdens hun vorige insuline.

Overschakelen van andere geneesmiddelen met insuline

Het overschakelen van een patiënt op een ander type of merk insuline moet geschieden onder strikte medische begeleiding. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type, soort (dierlijke insuline, humane insuline of insulineanalogue) en/of productiemethode (recombinant-DNA versus insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een wijziging van de dosis noodzakelijk maken. Het is mogelijk dat patiënten die van een ander insulinetype zijn overgeschakeld op Actrapid, dagelijks meer injecties of een andere dosis nodig hebben dan bij de geneesmiddelen met insuline die ze voorheen gebruikten. Indien een aanpassing nodig is, kan deze plaatsvinden bij de eerste dosis of gedurende de eerste paar weken of maanden.

Reacties op de injectieplaats

Zoals bij elke insulinebehandeling kunnen reacties op de injectieplaats optreden zoals pijn, roodheid, netelroos, ontsteking, blauwe plekken, zwelling en jeuk. Continu afwisselen van de injectieplaats binnen hetzelfde gebied verkleint de kans op deze reacties. Reacties verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen tot enkele weken. In zeldzame gevallen kunnen reacties op de injectieplaats de stopzetting van Actrapid noodzakelijk maken.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats telkens af te wisselen om het risico op het ontstaan van lipodystrofie en cutane amyloidose te beperken. Er bestaat een potentieel risico op vertraagde insuline-absorptie en verslechterde glykemische regulatie na insuline-injecties op plaatsen waar deze reacties optreden. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Controle van de bloedglucosespiegel wordt aanbevolen na de verandering van injectieplaats van een aangedaan naar een niet-aangedaan gebied, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

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 gevolgd te worden op klachten en symptomen van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. De behandeling met pioglitazon dient gestaakt te worden als verslechtering van cardiale symptomen optreedt.

Vermijden van onbedoelde verwisselingen/medicatiefouten

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd vóór elke injectie het etiket van de insuline te controleren om onbedoelde verwisselingen tussen Actrapid en andere insulineproducten te vermijden.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

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 volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verlagen:

orale bloedglucoseverlagende middelen, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensine-converterend enzym (ACE)-remmers, salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

De volgende stoffen kunnen de insulinebehoefte van de patiënt verhogen:

orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, schildklierhormoon, sympathicomimetica, groeihormoon en danazol.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Octreotide/lanreotide kan de insulinebehoefte zowel verhogen als verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemisch effect van insuline versterken of verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen beperkingen voor de behandeling van diabetes met insuline tijdens de zwangerschap, omdat insuline de placentabarière niet passeert.

Zowel hypoglykemie als hyperglykemie, die beide kunnen optreden wanneer de diabetestherapie niet goed wordt gereguleerd, verhogen het risico op misvorming en prenatale sterfte. Intensievere bloedglucoseregulatie en controle van zwangere vrouwen met diabetes wordt aanbevolen gedurende de gehele 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 normaal gesproken weer snel terugkeren naar het niveau van vóór de zwangerschap.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

Reproductieonderzoeken met humane insuline bij dieren hebben geen nadelige effecten aangetoond met betrekking tot de vruchtbaarheid.

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

Het concentratie- en reactievermogen van patiënten kan verminderd zijn als gevolg van hypoglykemie. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Aan patiënten dient geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden tijdens het besturen van voertuigen. Dit is vooral belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden dient overwogen te worden of het raadzaam is een voertuig te besturen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent gemelde bijwerking tijdens de behandeling is hypoglykemie. De frequenties van hypoglykemie variëren met de patiëntenpopulatie, de doseringsregimes en het niveau van glykemische regulatie, zie 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen' hieronder.

Bij de start van de insulinebehandeling kunnen zich refractiefwijkingen, oedeem en reacties op de injectieplaats (pijn, roodheid, netelroos, ontsteking, blauwe plekken, zwelling en jeuk op de injectieplaats) voordoen. Deze reacties zijn meestal van een voorbijgaande aard. Een snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie kan gepaard gaan met acute pijnlijke neuropathie, die meestal omkeerbaar is. Intensivering van de insulinebehandeling met een abrupte verbetering in de glykemische regulatie kan gepaard gaan met tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, terwijl een langdurige verbeterde glykemische regulatie het risico op progressie van diabetische retinopathie vermindert.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hierna vermelde bijwerkingen zijn gebaseerd op gegevens uit klinische studies en geclassificeerd naar frequentie en systeem/orgaanklassen volgens MedDRA. Frequentiecategorieën zijn gedefinieerd aan de hand van de volgende regel: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Immuunsysteemaandoeningen	Soms – Urticaria, rash
	Zeer zelden – Anafylactische reacties*
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak – Hypoglykemie*
Zenuwstelselaandoeningen	Soms – Perifere neuropathie (pijnlijke neuropathie)
Oogaandoeningen	Soms – Refractiestoornissen
	Zeer zelden – Diabetische retinopathie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms – Lipodystrofie*
	Niet bekend – Cutane amyloïdose*†
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Soms – Reacties op de injectieplaats
	Soms – Oedeem

*zie Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

† ADR (*Adverse Drug Reaction*) afkomstig van postmarketing bronnen.

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Anafylactische reacties

Gegeneraliseerde overgevoelighedsreacties (waaronder gegeneraliseerde huiduitslag, jeuk, transpireren, gastro-intestinale klachten, angioneurotisch oedeem, ademhalingsproblemen, hartkloppingen en een verlaging van de bloeddruk) komen zeer zelden voor, maar kunnen levensbedreigend zijn.

Hypoglykemie

De meest frequent gemelde bijwerking is hypoglykemie. Deze bijwerking kan optreden wanneer de insulinedosis te hoog is ten opzichte van de insulinebehoefte. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewustzijnsverlies en/of insulten en kan een tijdelijke of permanente stoornis in de hersenfunctie of zelfs de dood tot gevolg hebben. De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op en kunnen onder andere bestaan uit koud zweet, een koele bleke huid, vermoeidheid, zenuwachtigheid of beven, angstgevoelens, ongewone moeheid of zwakte, verwardheid, concentratiestoornissen, sufheid, overmatig hongergevoel, visusstoornissen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen.

In klinische studies varieerde de frequentie van hypoglykemie met de patiëntenpopulatie, de doseringsregimes en de mate van glykemische regulatie.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continue afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Gebaseerd op postmarketingbronnen en klinische studies wijzen de frequentie, soort en ernst van bijwerkingen die zijn waargenomen bij pediatrie patiënten niet op verschillen met de uitgebreidere ervaring bij de algemene populatie.

Andere speciale populaties

Gebaseerd op postmarketingbronnen en klinische studies wijzen de frequentie, soort en ernst van bijwerkingen die zijn waargenomen bij oudere patiënten en patiënten met nier- of leverinsufficiëntie niet op verschillen met de uitgebreidere ervaring bij de algemene populatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

EUROSTATION II

Victor Hortaplein, 40/40

B-1060 Brussel

Website: www.fagg.be

e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Voor insuline bestaat er geen specifieke definitie van overdosering. Er kan echter hypoglykemie ontstaan, die zich in een aantal achtereenvolgende stadia kan ontwikkelen als te hoge doses worden toegediend in verhouding tot de behoeften van de patiënt:

- Episoden van milde hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of suikerhoudende producten. Het wordt daarom aanbevolen dat diabetespatiënten altijd suikerhoudende producten bij zich hebben.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt het bewustzijn heeft verloren, 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 medisch personeel. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen, wordt aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen, wanneer deze weer bij bewustzijn is.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diabetesmiddelen. Insulines en analogen voor injectie, snelwerkend, insuline (humaan). ATC-code: A10AB01.

Werkingsmechanisme en farmacodynamische effecten

Het bloedglucoseverlagende effect van insuline is het gevolg van een verbeterde opname van glucose na binding van insuline aan de receptoren van spier- en vetcellen en de gelijktijdige remming van de glucoseafgifte vanuit de lever.

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

Dit proces wordt beïnvloed door verschillende factoren (bijv. de insulinedosis, de toedieningswijze, de injectieplaats, de dikte van de subcutane vetlaag en het type diabetes). De farmacokinetische eigenschappen van geneesmiddelen met insuline 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 insulinemolecuul; 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 daarom eerder een maat voor de absorptie dan voor de eliminatie *per se* van insuline uit het plasma (insuline in de bloedbaan heeft een $t_{1/2}$ van enkele minuten). Onderzoeken hebben een $t_{1/2}$ van ongeveer 2 tot 5 uur aangetoond.

Pediatrische patiënten

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 die nogmaals het belang benadrukken 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, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geneesmiddelen met insuline mogen uitsluitend toegevoegd worden aan producten waarvan bekend is dat ze ermee verenigbaar zijn. Geneesmiddelen die aan de insulineoplossing worden toegevoegd, kunnen leiden tot afbraak van de insuline, bijv. als de geneesmiddelen thiolen of sulfieten bevatten.

6.3 Houdbaarheid

Voor ingebruikname: 30 maanden.

Actrapid injectieflacon (40 internationale eenheden/ml)

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: het product mag maximaal 4 weken bewaard worden. Bewaren beneden 25°C.

Actrapid injectieflacon (100 internationale eenheden/ml)

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: het product mag maximaal 6 weken bewaard worden. Bewaren beneden 25°C.

Actrapid Penfill/Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: het product mag maximaal 6 weken bewaard worden. Bewaren beneden 30°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor ingebruikname: bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

Actrapid injectieflacon (40 internationale eenheden/ml)/Actrapid injectieflacon (100 internationale eenheden/ml)

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Actrapid Penfill

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. De patroon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

Tijdens gebruik of wanneer meegenomen als reserve: bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren. Houd de pendop op pen ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Actrapid injectieflacon (40 internationale eenheden/ml)/Actrapid injectieflacon (100 internationale eenheden/ml)

Injectieflacon (type 1 glas) afgesloten met een schijfje van broombutyl/poly-isopreenrubber en een tegen misbruik bestand kunststof beschermkapje met 10 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 1 en 5 injectieflacons van 10 ml of een multiverpakking met 5 verpakkingen van 1 x een 10 ml injectieflacon. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Actrapid Penfill

Patroon (type 1 glas) met een zuiger (broombutyl) en een rubberen sluiting (broombutyl/poly-isopreen) met 3 ml oplossing.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 en 10 patronen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

Patroon (type 1 glas) afgesloten met een zuiger (broombutyl) en een rubberen sluiting (broombutyl/poly-isopreen) met 3 ml oplossing in een voorgevulde wegwerpen voor meervoudig gebruik gemaakt van polypropyleen.

Verpakkingsgrootten van 1, 5 en 10 voorgevulde pennen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat de oplossing niet helder, kleurloos en waterig is.

Actrapid die bevroren is geweest, mag niet worden gebruikt.

De patiënt moet worden aangeraden de naald en spuit na elke injectie weg te gooien.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Naalden, spuiten, patronen en voorgevulde pennen mogen niet met anderen gedeeld worden.

De patroon mag niet opnieuw worden gevuld.

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

Actrapid injectieflacon (40 internationale eenheden/ml)
EU/1/02/230/001
EU/1/02/230/002
EU/1/02/230/016

Actrapid injectieflacon (100 internationale eenheden/ml)
EU/1/02/230/003
EU/1/02/230/004
EU/1/02/230/017

Actrapid Penfill
EU/1/02/230/005
EU/1/02/230/006
EU/1/02/230/007

Actrapid InnoLet
EU/1/02/230/010
EU/1/02/230/011
EU/1/02/230/012

Actrapid FlexPen
EU/1/02/230/013
EU/1/02/230/014
EU/1/02/230/015

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 oktober 2002

Datum van laatste verlenging: 18 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.