

SAMENVATTING VAN DE PRODUCT KENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Humalog 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in injectieflacon
Humalog 100 eenheden/ml oplossing voor injectie in patroon
Humalog 100 eenheden/ml KwikPen oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Humalog 100 eenheden/ml Junior KwikPen oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Humalog 100 eenheden/ml Tempo Pen oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml bevat 100 eenheden insuline lispro* (overeenkomend met 3,5 mg)

Injectieflacon

Iedere injectieflacon bevat 1000 eenheden insuline lispro in 10 ml oplossing.

Patroon

Iedere patroon bevat 300 eenheden insuline lispro in 3 ml oplossing.

KwikPen en Tempo Pen

Iedere voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline lispro in 3 ml oplossing.
Iedere voorgevulde pen geeft 1-60 eenheden af in stappen van 1 eenheid.

Junior KwikPen

Iedere voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline lispro in 3 ml oplossing.
Iedere Junior KwikPen geeft 0,5 – 30 eenheden af in stappen van 0,5 eenheid.

*geproduceerd in *E. coli* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere, kleurloze, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van volwassenen en kinderen met diabetes mellitus die insuline nodig hebben voor handhaving van normale glucoshomeostase. Humalog is ook geïndiceerd voor de initiële stabilisatie van diabetes mellitus.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering dient door de arts te worden bepaald, volgens de behoefte van de patiënt.

Junior KwikPen

Humalog 100 eenheden/ml Junior KwikPen is geschikt voor patiënten die profijt kunnen hebben van fijnere aanpassingen van de dosis insuline.

Humalog kan kort voor de maaltijd toegediend worden en indien nodig kort na de maaltijd.

Subcutaan toegediende Humalog heeft een snel effect en heeft een kortere werkingsduur (2 tot 5 uur) in vergelijking met oplosbare insuline. Deze vlotte intrede van werking maakt het mogelijk om een Humalog injectie (of in het geval van toediening via continue subcutane infusie, een Humalog bolus) zeer kort voor een maaltijd te geven. Het tijdsverloop van de werkzaamheid van iedere insuline kan zeer variëren tussen verschillende personen of op verschillende tijdstippen in dezelfde persoon. Onafhankelijk van de injectieplaats blijft de snellere aanvang van werking behouden vergeleken met oplosbare insuline. Zoals met alle insulinepreparaten is de werkingsduur van Humalog afhankelijk van de dosis, injectieplaats, bloeddoorstroming, temperatuur en fysieke inspanning.

Humalog mag op advies van de arts worden gebruikt in combinatie met een langerwerkend insuline of orale sulfonyleureumderivaten.

Speciale patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

De insulinebehoefte kan verminderd zijn in aanwezigheid van nierfunctiestoornissen.

Leverfunctiestoornis

De insulinebehoefte kan verminderd zijn bij patiënten met een leverfunctiestoornis vanwege een verminderde capaciteit voor de gluconeogenese en een verminderde insulineafbraak. Bij patiënten met een chronische leverfunctiestoornis kan een verhoging van de insulineresistentie echter leiden tot een verhoogde insulinebehoefte.

Pediatrische patiënten

Humalog kan gebruikt worden bij adolescenten en kinderen (zie rubriek 5.1)

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik

De Humalog preparaten dienen te worden toegediend via subcutane injectie.

De KwikPen, Junior KwikPen en Tempo Pen zijn alleen geschikt voor subcutane injectie. Humalog in patronen is alleen geschikt voor subcutane injectie via een voor hergebruik geschikte pen van Lilly of via compatibele pompsystemen voor continue subcutane insuline infusie (CSII).

Subcutane toediening dient plaats te vinden in de bovenarm, de dijen, de billen of de buik. De injectieplaats dient te worden afgewisseld, zodat dezelfde injectieplaats niet vaker wordt gebruikt dan ongeveer eens per maand. 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).

Er dient zorgvuldigheid te worden betracht wanneer Humalog subcutaan wordt toegediend, om er zeker van te zijn dat er niet in een bloedvat wordt geïnjecteerd. Na de injectie dient de injectieplaats niet gemasseerd te worden. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de juiste injectietechniek toe te passen.

Humalog KwikPennen

Humalog KwikPen is beschikbaar in twee sterktes. De Humalog 100 eenheden/ml KwikPen (en Humalog 200 eenheden/ml KwikPen, zie de afzonderlijke SmPC) geeft 1-60 eenheden af in stappen van 1 eenheid per enkelvoudige injectie. De Humalog 100 eenheden/ml Junior KwikPen geeft 0,5-30 eenheden af per enkelvoudige injectie in stappen van 0,5 eenheid. **Het aantal eenheden insuline wordt getoond in het doseervenster van de pen, onafhankelijk van de sterkte en er dient geen dosisomzetting plaats te vinden bij het overzetten van een patiënt op een nieuwe sterkte of op een pen met een andere dosisstap.**

Humalog Tempo Pen

De Humalog 100 eenheden/ml Tempo Pen geeft 1-60 eenheden af in stappen van 1 eenheid per enkelvoudige injectie. Het aantal eenheden insuline wordt getoond in het doseervenster van de pen ongeacht de sterkte en er dient geen dosisomzetting plaats te vinden bij het overzetten van

een patiënt op een nieuwe sterkte of op een pen met een andere dosisstap. De Tempo Pen kan worden gebruikt met de Tempo Smart Button, een optionele module voor gegevensoverdracht (zie rubriek 6.6).

Patiënten moeten, als zij de Tempo Pen, de Tempo Smart Button en de mobiele applicatie gebruiken worden geïnstrueerd om, als zij onzeker zijn hoeveel zij hebben geïnjecteerd, hun bloedsuikerspiegels te controleren als zij nog een injectie overwegen of hiertoe een besluit nemen, net zoals bij elke insuline-injectie.

Het gebruik van Humalog in een insuline-infusiepomp

Voor subcutane injectie van Humalog waarbij gebruik wordt gemaakt van een infusiepomp voor continue toediening, kunt u het reservoir van de pomp vullen met behulp van een injectieflacon van 100 eenheden/ml. Sommige pompen zijn compatibel met patronen die in hun geheel in de pomp kunnen worden geplaatst.

Slechts bepaalde CE gewaarmerkte insuline-infusiepompen kunnen gebruikt worden voor de infusie van insuline lispro. Voordat de infusie van insuline lispro wordt gestart, moeten de aanwijzingen van de fabrikant van de pomp worden bestudeerd om zich te verzekeren van de geschiktheid van de betreffende pomp. Gebruik het juiste reservoir en katheter voor de pomp. Bij het vullen van het pompreservoir dient beschadiging hiervan te worden voorkomen door gebruik van de juiste naaldlengte op het vulsysteem. De infusieset (slang en canule) moet worden vervangen conform de instructies die zijn vermeld in de productinformatie die bij de infusieset wordt geleverd. In geval van een hypoglykemie, dient de infusie te worden stopgezet totdat deze voorbij is. Indien herhaaldelijk of ernstige lage bloedglucose waarden optreden, overweeg dan de noodzaak een insuline infusie te verminderen of te stoppen. Een pompdefect of verstopping van de infusieset kan leiden tot een snelle toename van glucosespiegels. Wanneer een onderbreking van de insulinedoorstroming wordt vermoed, volg de aanwijzingen in de productinformatie van de pomp. Humalog mag niet met andere insuline gemengd worden indien het gebruikt wordt in een insuline-infusiepomp.

Intraveneuze toediening van insuline

Indien noodzakelijk kan Humalog ook intraveneus worden toegediend, bijvoorbeeld voor de controle van bloedglucosespiegels tijdens een ketoacidose, acute ziektes of tijdens intra- en post-operatieve periodes.

Humalog 100 eenheden/ml is beschikbaar in injectieflacons als toediening via een intraveneuze injectie noodzakelijk is.

Intraveneuze injectie van insuline lispro moet worden uitgevoerd volgens de normale klinische praktijk voor intraveneuze injecties, bijvoorbeeld door middel van een intraveneuze bolusinjectie of met een infusiesysteem. Het frequent controleren van de bloedglucosespiegels is noodzakelijk.

Infusiesystemen met concentraties van insuline lispro tussen 0,1 eenheid/ml en 1,0 eenheid/ml in 0,9 % natriumchloride of 5 % dextrose zijn gedurende 48 uur stabiel bij kamertemperatuur. Het wordt aanbevolen het systeem helemaal klaar te maken voor gebruik voordat met de infusie naar de patiënt begonnen wordt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

Hypoglykemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

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

Overschakelen van een patiënt naar een ander type of merk insuline

Overschakelen van een patiënt naar een ander type of merk insuline dient onder strikt medische supervisie te geschieden. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type (oplosbaar, isofaan, etc), oorsprong (dierlijk, humaan, humane insuline analogon) en/of methode van fabricage (recombinant-DNA t.o.v. insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een verandering in dosering nodig maken. Voor snelwerkende insulines moet elke patiënt, ook al staat deze op basale insuline, de dosis van beide insulines optimaliseren om de glykemische controle gedurende de hele dag onder controle te houden; voornamelijk nachtelijke/nuchtere bloedglucosespiegels.

Injectieflacon

Als Humalog wordt gemengd met een langer werkend insuline, dient de korter werkende Humalog eerst met de spuit te worden opgetrokken om contaminatie van de flacon door een langerwerkend insuline te voorkomen. Het vooraf mengen van insulines of vlak voor de injectie dient te worden geadviseerd door de arts. Een vaste routine dient hierbij echter te worden gevolgd.

Hypoglykemie en hyperglykemie

Conditie die de vroege waarschuwingssignalen van hypoglykemie kunnen veranderen of minder duidelijk merkbaar kunnen maken zijn een langdurige periode van diabetes, een intensievere insulinentherapie, een diabetische zenuwaandoening of geneesmiddelen zoals bèta-blokkers.

Door een aantal patiënten die hypoglykemische reacties ondervonden na omzetting van insuline van dierlijke oorsprong naar humane oorsprong, werd gemeld dat zij na overschakeling op humane insuline de vroege waarschuwingssignalen van een hypoglykemie minder duidelijk of anders ervoeren dan bij het door hen voorheen gebruikte insuline. Niet gecorrigeerde hypoglykemische en hyperglykemische reacties kunnen leiden tot bewusteloosheid, coma en overlijden.

Het gebruik van inadequate doseringen of stopzetting van de behandeling kan, met name bij insuline-afhankelijke diabetes, leiden tot hyperglykemie en diabetische ketoacidose; situaties die potentieel levensbedreigend zijn.

Injectietechniek

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, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Insulinebehoefte en aanpassing van de dosering

De insulinebehoefte kan toegenomen zijn gedurende ziektes of in het geval van emotionele stoornissen.

Aanpassing van de insulinedosering kan ook nodig zijn bij verhoogde fysieke inspanning van de patiënt of bij verandering van het gebruikelijke dieet. Inspanning die direct na de maaltijd wordt verricht, kan de kans op hypoglykemie vergroten. Een consequentie van de farmacodynamiek van kortwerkende insuline analoga is dat in geval een hypoglykemie ontstaat, deze na een injectie eerder kan optreden in vergelijking tot oplosbare humane insuline.

Combinatie van Humalog met pioglitazon:

Gevalen van hartfalen zijn gerapporteerd bij gecombineerd gebruik van pioglitazon en insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van hartfalen. Dit moet in gedachte worden gehouden als behandeling met de combinatie van pioglitazon en Humalog wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, moeten patiënten worden geobserveerd op tekenen en klachten van hartfalen, gewichtstoename en oedeem. Indien er enige verslechtering in hartklachten optreedt moet de toediening van pioglitazon worden gestopt.

Vermijden van medicatiefouten

Patiënten moeten geïnstrueerd worden om altijd het insuline etiket te controleren vóór iedere injectie om toevallige verwisseling tussen de twee verschillende sterktes van de Humalog KwikPen of andere insulineproducten te voorkomen.

Patiënten moeten het aantal gekozen eenheden visueel controleren op de dosisteller van de pen. Daarom is de vereiste dat patiënten die zichzelf injecteren de dosisteller op de pen kunnen aflezen. Blinde patiënten of patiënten met een slecht gezichtsvermogen moeten worden geïnstrueerd om altijd hulp/assistentie te vragen van een andere persoon met een goed gezichtsvermogen en die getraind is in het gebruik van het insuline hulpmiddel.

Tempo Pen

De Tempo Pen bevat een magneet (zie rubriek 6.5) die de functie van een implanteerbaar elektronisch medisch hulpmiddel zoals een pacemaker kan verstoren. De reikwijdte van het magnetisch veld is ongeveer 1,5 cm.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De insulinebehoefte kan toegenomen zijn als gevolg van het gebruik van geneesmiddelen met hyperglykemische activiteit zoals orale anticonceptiva, corticosteroïden of schildkliersubstitutie-therapie, danazol, bèta-2-stimulantia (zoals ritodrine, salbutamol, terbutaline).

De insulinebehoefte kan verminderd zijn bij gelijktijdig toedienen van geneesmiddelen met hypoglykemische activiteit, zoals orale bloedglucoseverlagende geneesmiddelen, salicylaten (bijvoorbeeld acetylsalicylzuur), sulfonamiden, bepaalde antidepressiva (monoamine-oxidaseremmers, selectieve serotonineheropnameremmers), bepaalde ACE-remmers (captopril, enalapril), angiotensine II receptor blokkers, bèta-blokkers, octreotide, of alcohol.

De arts dient geraadpleegd te worden als andere geneesmiddelen gebruikt worden als toevoeging aan Humalog (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gegevens over een groot aantal blootgestelde zwangerschappen geven geen aanwijzingen voor bijwerkingen van insuline lispro bij zwangerschap of voor de gezondheid van de foetus/pasgeborene.

Het is van groot belang een goede instelling te handhaven bij met insuline behandelde patiënten (insuline-afhankelijke of zwangerschapsdiabetes) gedurende de zwangerschap. De insulinebehoefte daalt in het algemeen gedurende het eerste trimester en neemt toe gedurende het tweede en derde trimester. Patiënten met diabetes dient te worden geadviseerd hun arts te informeren over een zwangerschap of indien zwangerschap wordt overwogen. Een zorgvuldige controle van de glucose-instelling, alsmede van de algemene gezondheid, is essentieel bij zwangere diabetespatiënten.

Borstvoeding

Bij diabetici die borstvoeding geven kan het nodig zijn de insulinedosering en/of het dieet aan te passen.

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek induceerde insuline lispro geen vruchtbaarheidsstoornissen (zie rubriek 5.3).

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

Het vermogen van patiënten zich te concentreren en te reageren kan verslechteren door een hypoglykemie. Dit kan een risico zijn in situaties waar deze van specifiek belang zijn (bijvoorbeeld autorijden of bedienen van machines).

Patiënten dient te worden geadviseerd maatregelen te nemen om een hypoglykemie tijdens het autorijden te vermijden, dit is vooral belangrijk bij patiënten die minder of niet bewust zijn van de waarschuwingssignalen van een hypoglykemie of bij patiënten met frequente episoden van hypoglykemie. Het afraden van autorijden moet onder deze omstandigheden in overweging worden genomen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hypoglykemie is de meest frequent optredende bijwerking van insulinetherapie waar een diabeet last van kan hebben. Ernstige hypoglykemie kan leiden tot bewusteloosheid, en in extreme gevallen tot overlijden. Geen specifieke frequentie voor hypoglykemie is gerapporteerd aangezien hypoglykemie een resultaat is van zowel insulinedosering als andere factoren zoals bijvoorbeeld mate van dieet en lichaamsbeweging van de patiënt.

Tabel met bijwerkingen

De volgende verwante bijwerkingen uit klinische studies zijn hieronder ingedeeld naar de MedDRA-voorkeurstterminologie voor systeem/orgaanklassen en in volgorde van afnemende incidentie (zeer vaak: $\geq 1/10$; vaak: $\geq 1/100$, $< 1/10$; soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$; zeer zelden: $< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

MedDRA systeem orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen						
Locale allergie		X				
Systemische allergie				X		
Huid- en onderhuidaandoeningen						
Lipodystrofie			X			
Cutane amyloïdose						X

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Lokale allergie

Vaak treden lokale overgevoelighedsreacties op. Roodheid, zwelling en jeuk kunnen voorkomen op de injectieplaats. Deze reactie gaat meestal in een paar dagen tot paar weken over. In sommige gevallen kan deze reactie gerelateerd worden aan andere factoren dan de insuline, zoals irriterende stoffen in het huidreinigingsmiddel, of een slechte injectietechniek.

Systemische allergie

Systemische allergie, dat zelden optreedt maar potentieel meer ernstig, is een gegeneraliseerde allergie voor insuline. Het kan rash over het gehele lichaam, kortademigheid, piepende ademhaling, bloeddrukdaling, snelle pols, of transpiratie veroorzaken. Ernstige gevallen van gegeneraliseerde allergie kunnen levensbedreigend zijn.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lipodystrofie 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).

Oedeem

Er zijn met insulinetherapie gevallen van oedeem gemeld, in het bijzonder als voorafgaande slechte metabole controle verbeterd is door intensieve insulinetherapie.

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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er is geen specifieke definitie van insuline-overdosering, omdat serum glucoseconcentraties het resultaat zijn van een complex samenspel van insulinespiegels, de beschikbaarheid van glucose en andere metabole processen. Hypoglykemie kan optreden ten gevolge van een overmaat insuline activiteit ten opzichte van de voedselinname en het energieverbruik.

Hypoglykemie kan gepaard gaan met een gevoel van lusteloosheid, verwardheid, palpities, hoofdpijn, zweten en overgeven.

Milde hypoglykemische episodes kunnen worden gecorrigeerd door het eten van enkele suikerklontjes of glucose of suiker-bevattende producten.

De correctie van matig-ernstige hypoglykemie kan worden bereikt door intramusculair of subcutaan glucagon toe te dienen, gevolgd door het eten van koolhydraten nadat de patiënt voldoende is hersteld. Patiënten die niet reageren op glucagon dienen glucose-oplossing intraveneus toegediend te krijgen.

Indien de patiënt comateus is, dient glucagon intramusculair of subcutaan te worden toegediend. Glucose-oplossing dient intraveneus te worden toegediend indien glucagon niet beschikbaar is of als de patiënt niet reageert op glucagon. Zodra het bewustzijn is teruggekeerd, dient de patiënt een maaltijd gegeven te worden.

Voortgezette inname van koolhydraten en observatie kunnen noodzakelijk zijn omdat hypoglykemie kan terugkeren na een duidelijk klinisch herstel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, insulines en analogen voor injectie, snelwerkend. ATC code A10AB04

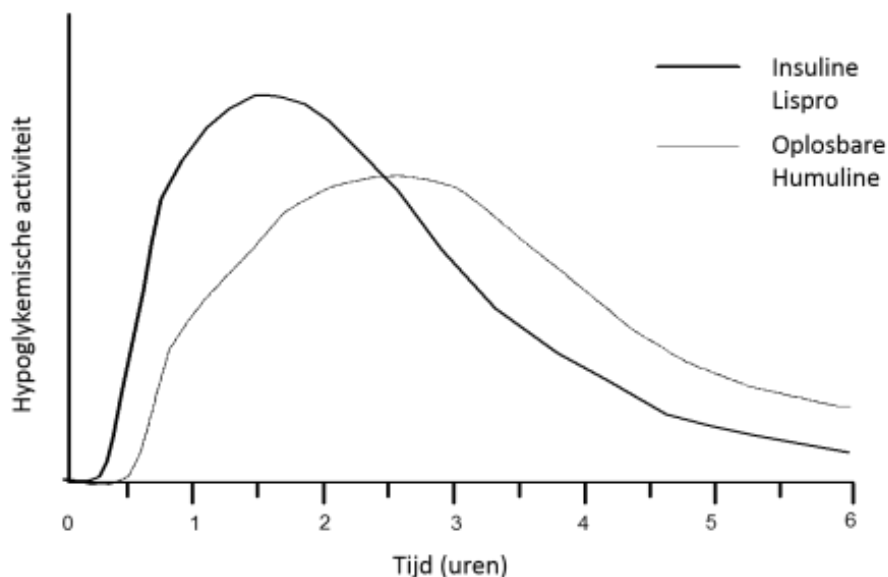
De voornaamste activiteit van insuline lispro is de regulering van het glucosemetabolisme.

Verder heeft insuline nog verschillende andere anabole en anti-katabole werkingen op verschillende weefsels. In spierweefsel veroorzaakt insuline toegenomen synthese van glycogeen, vetzuren, glycerol en eiwit, een verhoogde opname van aminozuren, afgenomen glycogenolyse, gluconeogenese, ketogenese, lipolyse en eiwitkatabolisme, en aminozuuruitscheiding.

Insuline lispro heeft een snelle intrede van effect (ongeveer 15 minuten), waardoor het dichterbij de maaltijd gegeven kan worden (van 0 tot 15 minuten) in vergelijking met oplosbare insulinepreparaten (30 tot 45 minuten voor de maaltijd). Insuline lispro werkt snel en heeft een kortere duur van werkzaamheid (2 tot 5 uur) vergeleken met oplosbare insuline.

Klinische studies met type I en type II diabetische patiënten hebben aangetoond dat insuline lispro de postprandiale hyperglykemie verlaagt in vergelijking met oplosbare humane insuline.

Zoals met alle insulinepreparaten kan het tijdsverloop van de werkzaamheid van insuline lispro variëren tussen verschillende personen of op verschillende tijdstippen in dezelfde persoon en is afhankelijk van de dosis, injectieplaats, bloeddoorstroming, temperatuur en fysieke inspanning. Het karakteristieke werkingsprofiel na subcutane injectie wordt hieronder weergegeven.



Bovenstaande afbeelding weerspiegelt de relatieve hoeveelheid glucose die nodig is gedurende een bepaalde tijd, om de bloedglucosespiegel van iemand dichtbij de nuchtere waarde te houden, en is een indicator voor het effect van deze insulines op het glucosemetabolisme in de tijd.

Klinische studies zijn uitgevoerd met kinderen (61 patiënten met een leeftijd van 2 tot 11 jaar) en kinderen en adolescenten (481 patiënten met een leeftijd van 9 tot 19 jaar), waarin insuline lispro werd vergeleken met oplosbare humane insuline. Het farmacodynamische profiel van insuline lispro bij kinderen is gelijk aan dat bij volwassenen.

Bij toepassing in subcutane infusiepompen is aangetoond dat de behandeling met insuline lispro in lagere geglycosyleerde hemoglobinespiegels resulteert in vergelijking met oplosbare insuline. In een dubbelblinde, cross-over studie was de reductie in de geglycosyleerde hemoglobinespiegel na 12 weken toediening 0,37 procentpunten voor insuline lispro vergeleken met 0,03 procentpunten voor oplosbare insuline ($p=0,004$).

Studies met patiënten met type II diabetes die zijn ingesteld op een maximale doses sulfonyleumderivaten hebben aangetoond dat toevoeging van insuline lispro de HbA1c significant reduceert in vergelijking met sulfonyleumderivaten alleen. De reductie van HbA1c zou ook worden verwacht met andere insulineproducten bijvoorbeeld oplosbare of isofane insulines.

Klinische studies met type I en type II diabetische patiënten hebben aangetoond dat insuline lispro het aantal episodes van nachtelijke hypoglykemieën verlaagt in vergelijking met oplosbare humane insuline. In enkele studies was de reductie van nachtelijke hypoglykemieën geassocieerd met toegenomen episodes van hypoglykemie overdag.

De glucodynamische respons op insuline lispro wordt niet beïnvloed door nier- of leverfunctiestoornissen. Glucodynamische verschillen tussen insuline lispro en oplosbare humane insulines, zoals gemeten tijdens 'glucose clamp procedure', bleven gehandhaafd bij een grote variatie in nierfunctie activiteiten.

Het is aangetoond dat insuline lispro op molaire basis equipotent is aan humane insuline maar het effect treedt sneller op en heeft een kortere duur van werking.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van insuline lispro weerspiegelt een stof die snel geabsorbeerd wordt en een piekplasma-spiegel bereikt 30 tot 70 minuten na subcutane injectie. Gelet op de klinische relevantie van deze kinetiek is het meer aangewezen het activiteitsprofiel (zie 5.1 hierboven) te bestuderen.

In patiënten met een nierfunctiestoornis behoudt insuline lispro een snellere absorptie vergeleken met oplosbare humane insulines. In patiënten met een type II diabetes, met een grote variatie in nierfunctie activiteiten, werden de farmacokinetische verschillen tussen insuline lispro en kortwerkende humane insulines in het algemeen gehandhaafd en waren onafhankelijk van de nierfunctie. In patiënten met een leverfunctiestoornis behoudt insuline lispro een snellere absorptie en eliminatie vergeleken met oplosbare humane insulines.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In *in vitro* testen, waaronder binding aan insulinerceptoren en effecten op cellen in groei, gedroeg insuline lispro zich op een wijze die erg lijkt op humane insuline. Studies toonden eveneens aan dat de dissociatie van de binding aan de insuline-receptor van insuline lispro gelijkwaardig is aan die van humane insuline. Acute, 1-maand en 12-maanden toxicologische studies vertoonden geen significante toxische effecten.

In dierstudies induceert insuline lispro geen verslechtering van de fertiliteit, embryotoxiciteit of teratogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

m-Cresol
glycerol
dibasisch natriumfosfaat.7H₂O
zinkoxide
water voor injectie
Zoutzuur en natriumhydroxide kunnen worden gebruikt om de pH aan te passen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Injectieflacon

Dit geneesmiddel moet niet worden gemengd met andere geneesmiddelen, behalve die genoemd in rubriek 6.6.

Patroon, KwikPen, Junior KwikPen en Tempo Pen

Deze geneesmiddelen mogen niet gemengd worden met een andere insuline of enig ander geneesmiddel.

6.3 Houdbaarheid

Vóór gebruik

3 Jaar.

Na het eerste gebruik / na plaatsing van een patroon

28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bevriezen. Niet blootstellen aan overmatige hitte of direct zonlicht.

Vóór gebruik

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Na het eerste gebruik / na plaatsing van een patroon

Injectieflacon

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C) of beneden + 30°C.

Patroon

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. De pen met de geplaatste patroon dient niet met de bevestigde naald bewaard te worden.

KwikPen, Junior KwikPen en Tempo Pen

Bewaren beneden 30°C. Niet in de koelkast bewaren. De voorgevulde pen dient niet met bevestigde naald bewaard te worden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon

De oplossing is afgevuld in type I flintglazen injectieflacons, afgesloten met butyl of halobutyl stopjes en verzegeld met aluminium afdekstopjes. Dimeticon of een siliconen emulsie kan gebruikt worden om de stopjes van de injectieflacons te behandelen.

10 ml-injectieflacon: verpakking van 1 of 2 of een multipack van 5 (5 verpakkingen van 1). Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Patroon

De oplossing is afgevuld in type I flintglazen patronen, afgesloten met butyl of halobutyl stopjes en zuigerkoppen, en verzegeld met aluminium afdekstopjes. Dimeticon of een siliconen-emulsie kan gebruikt worden om de zuigers van de patronen, en/of het glas van de patronen te behandelen.

3 ml-patroon: verpakkingen van 5 of 10. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

KwikPen

De oplossing is afgevuld in type I flintglazen patronen, afgesloten met butyl of halobutyl stopjes en zuigerkoppen, en verzegeld met aluminium afdekstopjes. Dimeticon of een siliconen-emulsie kan gebruikt worden om de zuigers van de patronen, en/of het glas van de patronen te behandelen. De 3 ml-patronen zijn ingesloten in een wegwerpinjectiepen, genaamd de "KwikPen". Naaldjes worden niet meegeleverd.

3 ml-KwikPen: verpakkingen van 5 of een multipack van 10 (2 verpakkingen van 5). Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

Junior KwikPen

Type I glazen patronen, afgesloten met halobutyl stopjes, verzegeld met aluminium afdekstopjes en broombutyl plunjerkoppen. Dimeticon of een siliconen emulsie kan gebruikt worden om de plunjer van de patronen te behandelen. De 3 ml-patronen zijn ingesloten in een wegwerpinjectiepen genaamd de "Junior KwikPen". Naaldjes worden niet meegeleverd.

3 ml-Junior KwikPen: verpakkingen van 1 voorgevulde pen, 5 voorgevulde pennen of een multipack van 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde pennen. Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht

Tempo Pen

Type I glazen patronen, afgesloten met halobutyl stopjes, verzegeld met aluminium afdekstopjes en broombutyl plunjerkoppen. Dimeticon of een siliconen emulsie kan gebruikt worden om de plunjer van de patronen te behandelen. De 3 ml-patronen zijn ingesloten in een wegwerpinjectiepen genaamd de "Tempo Pen". De Tempo Pen bevat een magneet (zie rubriek 4.4). Naaldjes worden niet meegeleverd.

3 ml-Tempo Pen: verpakkingen van 5 voorgevulde pennen of een multiverpakking van 10 (2 verpakkingen van 5) voorgevulde pennen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor gebruik en hantering

Om de mogelijke overdracht van ziekte te voorkomen, dient elke patroon of voorgevulde pen door slechts één patiënt te worden gebruikt, zelfs als de naald op het toedieningssysteem is vervangen. Patiënten die injectieflacons gebruiken, mogen nooit naaldjes of injectiespuiten met elkaar delen. De patiënt dient de naald na elke injectie weg te gooien.

De Humalog-oplossing dient helder en kleurloos te zijn. Humalog dient niet gebruikt te worden wanneer het troebel, viskeus of licht verkleurd is, of als er vaste deeltjes zichtbaar zijn.

Meng insuline in injectieflacons niet met insuline in patronen. Zie rubriek 6.2.

Het gereedmaken van een dosis.

Injectieflacon

De injectieflacon moet worden gebruikt in combinatie met een geschikte spuit (met markering van 100 eenheden).

i) Humalog

- 1 Was de handen.
- 2 Als er een nieuwe injectieflacon gebruikt wordt, wip de plastic beschermkap eraf, maar **verwijder het stopje niet**.
- 3 Als het behandelingsschema de gelijktijdige toediening van basale insuline en Humalog vereist, kunnen die twee gemengd worden in de spuit. Als insulines gemengd dienen te worden, zie dan de aanwijzingen voor menging (rubriek "ii") en rubriek 6.2.
- 4 Zuig evenveel lucht in de spuit als de voorgenomen doses Humalog. Veeg de bovenzijde van de injectieflacon schoon met een doekje. Prik met de naald door het rubberstopje van de Humalog injectieflacon, en spuit de lucht in de injectieflacon.
- 5 Draai de injectieflacon en spuit ondersteboven. Houd de injectieflacon en spuit stevig in een hand.
- 6 Controleer of de punt van de naald in de Humalog oplossing is, en zuig de juiste dosis op de spuit in.
- 7 Controleer of er luchtbelletjes in de spuit zitten, die de gewenste hoeveelheid Humalog reduceren, voordat de naald uit de injectieflacon wordt getrokken. Als er luchtbelletjes in zitten, houd dan de spuit rechtop en tik voorzichtig op de zijkant zodat de luchtbelletjes loslaten en naar boven drijven. Duw de luchtbelletjes eruit met de zuiger en zuig de juiste dosis op.
- 8 Trek de naald uit de injectieflacon, en leg de spuit neer, zodanig dat de naald niets aanraakt.

ii) Het mengen van Humalog met langerwerkende humane insulines (zie rubriek 6.2)

- 1 Humalog mag alleen op advies van een arts met langerwerkende insulines gemengd worden.
- 2 Zuig zoveel lucht op in de spuit als het volume van de benodigde langerwerkende insuline. Breng de naald in de injectieflacon met langerwerkende insuline en spuit de lucht erin. Trek de naald terug.
- 3 Breng nu op dezelfde wijze lucht in de Humalog injectieflacon, maar trek de naald **niet** terug.
- 4 Draai de injectieflacon en de spuit ondersteboven.
- 5 Zorg ervoor dat de punt van de naald in de Humalog zit, en trek de juiste dosis op in de spuit.
- 6 Controleer of er luchtbelletjes in de spuit zitten, die de gewenste hoeveelheid Humalog reduceren, voordat de naald uit de injectieflacon wordt getrokken. Als er luchtbelletjes in zitten, houd dan de spuit rechtop en tik voorzichtig op de zijkant zodat de luchtbelletjes loslaten en naar boven drijven. Duw de luchtbelletjes eruit met de zuiger en zuig de juiste dosis op.
- 7 Verwijder de naald uit de injectieflacon Humalog en breng hem in de injectieflacon langerwerkende insuline. Draai de injectieflacon en de spuit ondersteboven. Houd de injectieflacon en spuit stevig vast in een hand, schud voorzichtig. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de insuline is, en trek de hoeveelheid van de langerwerkende insuline op.
- 8 Verwijder de naald uit de injectieflacon, en leg de spuit neer, zodanig dat de naald niets aanraakt.

Patroon

Humalog-patronen dienen te worden gebruikt met een voor hergebruik geschikte insulinepen van Lilly en dienen niet met een andere, voor hergebruik geschikte pen te worden gebruikt, aangezien de nauwkeurigheid van de dosis met andere pennen niet is vastgesteld.

Voor elke afzonderlijke pen geldt dat de instructies moeten worden gevolgd met betrekking tot het plaatsen van de patroon, het aanbrengen van het naaldje en het toedienen van de insuline-injectie.

KwikPen, Junior KwikPen en Tempo Pen

Voordat de voorgevulde pen wordt gebruikt, moet de gebruikershandleiding, vermeld in de bijsluiters, aandachtig worden gelezen. De voorgevulde pen moet worden gebruikt zoals aangegeven in de gebruikershandleiding.

Pennen dienen niet te worden gebruikt als een onderdeel er kapot of beschadigd uit ziet.

Het injecteren van een dosis

Als een voorgevulde pen of een voor hergebruik geschikte pen wordt gebruikt, wordt verwezen naar de gedetailleerde instructies voor het voorbereiden van de pen en het injecteren van de dosis; de navolgende informatie is een algemene beschrijving.

1. Was de handen
2. Kies een injectieplaats.
3. Reinig de huid volgens de instructies.
4. Stabiliseer de huid door deze plat te duwen of een groter gedeelte samen te knijpen. Breng de naald in en injecteer volgens de gegeven aanwijzingen.
5. Trek de naald recht uit de huid en druk zachtjes op de injectieplaats gedurende enkele seconden, zonder te wrijven.
6. Ruim de spuit en naald veilig op. Bij een injectietoedieningssysteem, gebruik de buitenste naaldbeschermer, schroef het naaldje los en gooi het op veilige wijze weg.
7. De injectieplaats dient te worden gewisseld, zodat dezelfde plaats niet vaker dan eens per maand gebruikt wordt.

Humalog Tempo Pen

De Tempo Pen is ontworpen voor gebruik met de Tempo Smart Button. De Tempo Smart Button is een optioneel product dat kan worden aangebracht op de doseerknop van de Tempo Pen en de overdracht van informatie over de dosis Humalog van de Tempo Pen naar een compatible mobiele applicatie mogelijk maakt. De Tempo Pen injecteert insuline met of zonder aangebrachte Tempo Smart Button. Voor de overdracht van gegevens naar de mobiele applicatie, volg de instructies geleverd bij de Tempo Smart Button en de instructies voor de mobiele applicatie.

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

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

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Nederland

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

EU/1/96/007/002
EU/1/96/007/004
EU/1/96/007/020
EU/1/96/007/021
EU/1/96/007/023
EU/1/96/007/031
EU/1/96/007/032
EU/1/96/007/043
EU/1/96/007/044
EU/1/96/007/045
EU/1/96/007/046
EU/1/96/007/047

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 april 1996
Datum van laatste verlenging: 30 april 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03 september 2020.

AFLEVERINGSWIJZE Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

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