

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Humalog 100 E/ml, oplossing voor injectie in patronen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2.1 Algemene beschrijving

Humalog is een steriele, heldere, kleurloze, waterige oplossing.

2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

Één ml bevat 100 E (overeenkomend met 3,5 mg) insuline lispro (van recombinant DNA oorsprong, geproduceerd in E. Coli). Iedere patroon bevat 3 ml overeenkomend met 300 E insuline lispro.

Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

De Humalog producten dienen te worden toegediend via subcutane injectie of via continue subcutane infusiepomp (zie rubriek 4.2), en kunnen, hoewel dat niet aanbevolen wordt, ook via intramusculaire injectie toegediend worden. Indien noodzakelijk kan Humalog ook intraveneus worden toegediend, bijvoorbeeld voor het onder controle houden van de bloedglucosespiegels tijdens ketoacidose, acute ziekten of in perioden gedurende of na operaties.

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.

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 te worden gemasseerd. De patiënten moeten worden geïnstrueerd om de juiste injectietechniek toe te passen.

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, bloeddorstrooming, temperatuur en fysieke inspanning.

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

Het gebruik van Humalog in een insuline infusiepomp

Slechts bepaalde CE geaarmerkte 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 worden bestudeerd om zich te verzekeren van onder andere de geschiktheid voor de betreffende pomp. Lees en volg de bij de infusiepomp meegeleverde aanwijzingen. Gebruik het juiste reservoir en catheter voor de pomp. Vervang de infusieset iedere 48 uren. Gebruik aseptische technieken wanneer de infusieset wordt ingebracht. In geval van een hypoglykemie, dient de infusie te worden stopgezet totdat deze voorbij is. Indien herhaaldelijk of ernstige lage bloedglucose waarden optreden, meld dit dan aan uw arts of verpleegkundige en overweeg de noodzaak de 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, en meld het zonodig aan uw arts of verpleegkundige. Humalog mag niet met andere insuline gemengd worden indien het gebruikt wordt in een insuline-infusiepomp

Intraveneuze toediening van insuline

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 E/ml en 1,0 E/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 insuline lispro of een van de andere bestanddelen.

Hypoglykemie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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, langwerkend, 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.

Conditie die de vroege waarschuwingssignalen van hypoglykemie kunnen veranderen of minder duidelijk merkbaar kunnen maken zijn een langdurige periode van diabetes, een intensievere insulinetherapie, 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.

Ten gevolge van nierinsufficiëntie kan de insulinebehoefte verminderd zijn.

De insulinebehoefte kan afnemen bij patiënten met een leverfunctiestoornis vanwege een verminderde capaciteit voor de gluconeogenesis en een verminderde insuline-afbraak. Bij patiënten met een chronische leverfunctiestoornis kan een verhoging van de insulineresistentie echter leiden tot een verhoogde insulinebehoefte.

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.

Indien gewoonlijk een flacon van 40 E/ml wordt voorgeschreven, neem dan geen insuline uit een patroon van 100 E/ml met een 40 E/ml spuit.

Humalog dient alleen aan kinderen te worden toegediend wanneer een voordeel te verwachten is in vergelijking met oplosbare insulinen. Bijvoorbeeld, het tijdstip van injecteren in relatie tot de maaltijd.

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.

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, corticosteroiden of thyroid substitutie 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

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 dient te worden geadviseerd hun arts te informeren omtrent zwangerschap of indien zwangerschap wordt overwogen. Een zorgvuldige controle van de glucose-instelling, alsmede van de algemene gezondheid, is essentieel bij zwangere diabetespatiënten.

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

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

Hypoglykemie is de meest frequent optredende bijwerking van insuliner therapie 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.

Vaak (1/100 tot < 1/10) treden lokale overgevoeligheidsreacties 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, dat zelden (1/10.000 tot < 1/1.000) 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.

Lipodystrofie kan soms (1/1.000 tot < 1/100) optreden op de injectieplaats.

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

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 tengevolge van een overmaat insuline activiteit ten opzichte van de voedselinname en het energieverbruik.

Hypoglykemie kan gepaard gaan met een gevoel van lusteloosheid, verwardheid, palpitaties, 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: Snelwerkend humane insuline analogon. ATC code A10AB04

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

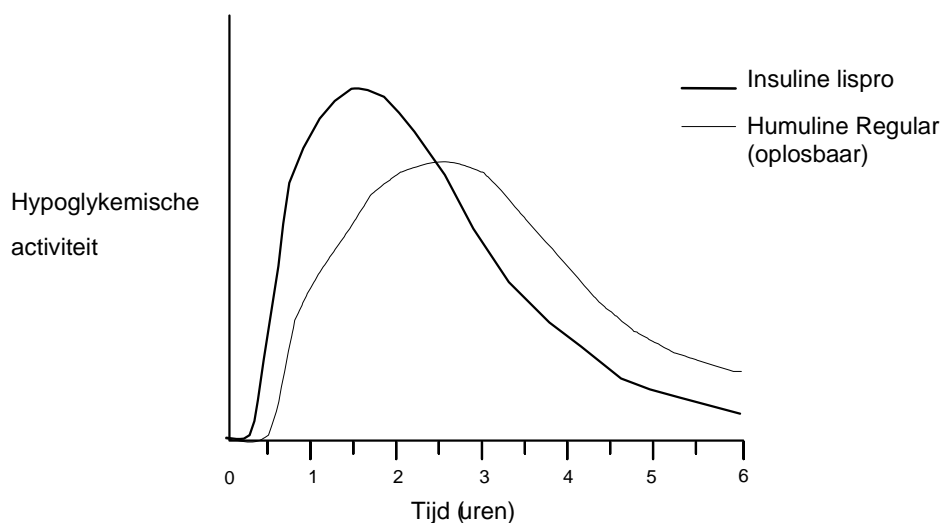
Verder heeft insuline nog verschillende andere anabole en anti-katabole werkingen op verschillende weefsels. In spierweefsel veroorzaakt insuline: toegenomen synthese van glycogeen, vetzuren, glycerol en eiwit, een verhoogde opname van aminozuren, afgenomen glycogenolyse, gluconeogenese, ketogenese, 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 hypoglykemie verlaagt in vergelijking met oplosbare humane insuline.

Het tijdsverloop van de werkzaamheid van iedere insuline kan zeer variëren tussen verschillende personen of op verschillende tijdstippen in dezelfde persoon. Zoals met alle insulinepreparaten is de werkingsduur van insuline lispro afhankelijk van de dosis, injectieplaats, bloeddorstrooming, temperatuur en fysieke inspanning.

Het typische activiteitsprofiel na subcutane toediening staat hierna weergegeven.



Deze 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 met een leeftijd van 9 tot 19 jaar), waarin insuline lispro werd vergeleken met oplosbare humane insuline. Het farmacodynamische profiel van insuline lispro in kinderen is gelijk aan dat van volwassenen.

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

Studies met patiënten met type II diabetes die zijn ingesteld op een maximale doses sulfonyleureumderivaten hebben aangetoond dat toevoeging van insuline lispro de HbA1c significant reduceert in vergelijking met sulfonyleureumderivaten 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 piekplasmaspiegel 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 (3,15 mg/ml)

glycerol

dibasisch natriumfosfaat. 7 H₂O

zinkoxide

water voor injectie

Zoutzuur en natriumhydroxide kunnen zijn gebruikt om de pH in te stellen op 7,0-7,8.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Humalog mag niet worden gemengd met insulines gemaakt door andere producenten of met insuline van dierlijke oorsprong.

6.3 Houdbaarheid

Ongebruikte patronen

3 Jaar.

Nadat de patroon in een pen is geplaatst

28 dagen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ongebruikte patronen

Bewaren in de koelkast (2°C- 8°C). Niet bevroren. Niet blootstellen aan overmatige hitte of direct zonlicht.

Nadat de patroon in een pen is geplaatst

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigheden voor gebruik, toediening of implantatie

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

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

5 x 3 ml Humalog patronen voor een 3 ml pen.

2 x (5 x 3 ml) Humalog patronen voor een 3 ml pen

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Instructies voor gebruik en hantering

Patronen Humalog moeten worden gebruikt met een CE-gewaardeerde pen zoals aanbevolen in de informatie verstrekt door de fabrikant van het hulpmiddel.

a) Het gereedmaken van een dosis

Inspecteer de Humalog oplossing. Deze dient helder en kleurloos te zijn. Gebruik de Humalog niet wanneer de oplossing troebel, visceus, of licht verkleurd is, of als er vaste deeltjes zichtbaar zijn.

De volgende beschrijving is algemeen. De aanwijzingen van de fabrikant bij elke afzonderlijke pen dienen gevolgd te worden voor het plaatsen van de patroon, het bevestigen van de naald en de toediening van de insuline.

b) Het injecteren van een dosis

- 1 Was de handen.
- 2 Kies een injectieplaats.
- 3 Reinig de huid volgens voorschrift.
- 4 Verwijder de buitenste naaldbeschermer.
- 5 Stabiliseer de huid door deze plat te duwen of een groter gedeelte samen te knijpen. Injecteer volgens de gegeven aanwijzingen.
- 6 Druk de doseerknop helemaal in.
- 7 Trek de naald recht uit de huid en druk zachtjes op de injectieplaats gedurende enkele seconden, zonder te wrijven.
- 8 Draai met behulp van de buitenste naaldbeschermer de naald van de pen en gooi het op veilige wijze weg.
- 9 De injectieplaats dient te worden gewisseld, zodat dezelfde plaats niet vaker dan eens per maand gebruikt wordt.

c) Het mengen van insulines

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

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

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Nederland

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

EU/1/96/007/004 5 x 3 ml Humalog patronen voor een 3 ml pen

EU/1/96/007/023 2 x (5 x 3 ml) Humalog patronen voor een 3 ml pen

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

Datum van eerste vergunning: 30 april 1996

Datum van laatste hernieuwing: 30 april 2006

10.DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

18 april 2011