

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

Humalog Mix25 100 E/ml suspensie voor injectie in patronen

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

### **2.1 Algemene beschrijving**

Humalog Mix25 is een witte,steriele suspensie.

### **2.2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling**

Eén 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.

Humalog Mix25 bestaat voor 25 % uit insuline lispro oplossing en voor 75 % uit insuline lispro protamine suspensie.

Voor hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Suspensie voor injectie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Humalog Mix25 is aangewezen voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus die insuline nodig hebben voor de handhaving van normale glucose-homeostase.

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

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

Humalog Mix25 kan kort voor de maaltijd toegediend worden en indien nodig kort na de maaltijd..

Humalog Mix25 dient alleen te worden toegediend via subcutane injectie. Humalog Mix25 dient onder geen enkele omstandigheid intraveneus te worden toegediend.

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 Mix25 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.

De vlotte intrede en vroege piek activiteit van Humalog zelf wordt gezien na subcutane toediening van Humalog Mix25. Dit maakt het mogelijk om Humalog Mix25 zeer dichtbij een maaltijd te geven. De werkingsduur van de insuline lispro protamine suspensie (BASAL) component in de Humalog Mix25 is vergelijkbaar met die van basaal insuline (isofaan).

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 Humalog Mix25 afhankelijk van de dosis, injectieplaats, bloeddoorstroming, temperatuur en fysieke inspanning.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor insuline lispro of een van de bestanddelen.

Hypoglykemie.

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

Humalog Mix25 dient onder geen enkele omstandigheid intraveneus toegediend te worden.

Overschakelen van een patiënt naar een ander type of merk insuline dient alleen onder strikt medische supervisie te geschieden. Veranderingen in sterkte, merk (fabrikant), type (oplosbaar, isofaan, langwerkend, etc), oorsprong (dierlijk, humaan, humane insuline-analoon) en/of methode van fabricage (recombinant-DNA t.o.v. insuline van dierlijke oorsprong) kunnen een verandering in dosering nodig maken.

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

Toediening van onjuiste doseringen of onderbreken van de behandeling kan, met name bij insuline-afhankelijke diabetici leiden tot hyperglykemie en diabetische keto-acidose; deze toestanden zijn in potentie dodelijk.

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

De insulinebehoefte kan toegenomen zijn gedurende ziekte 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.

Toediening van insuline lispro aan kinderen onder de 12 jaar dient alleen overwogen te worden indien er een te verwachten voordeel is in vergelijking met oplosbare insuline.

#### Combinatie van Humalog Mix25 met pioglitazon:

Gevallen 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 Mix25 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 substanties 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 substanties 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, alcohol.

Het mengen van Humalog Mix25 met andere insulines is niet onderzocht.

De arts dient geraadpleegd te worden als andere geneesmiddelen gebruikt worden naast Humalog Mix25 (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, alsook 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 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.

Vaak (1/100 tot < 1/10) 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, 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 glucose-concentraties 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 of insuline lispro 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 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: ATC code: A10A D04.

Humalog Mix25 is een gerede suspensie bestaande uit insuline lispro (snelwerkend humane insuline analogon) en insuline lispro protamine suspensie (middellang werkend humane insuline analogon).

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

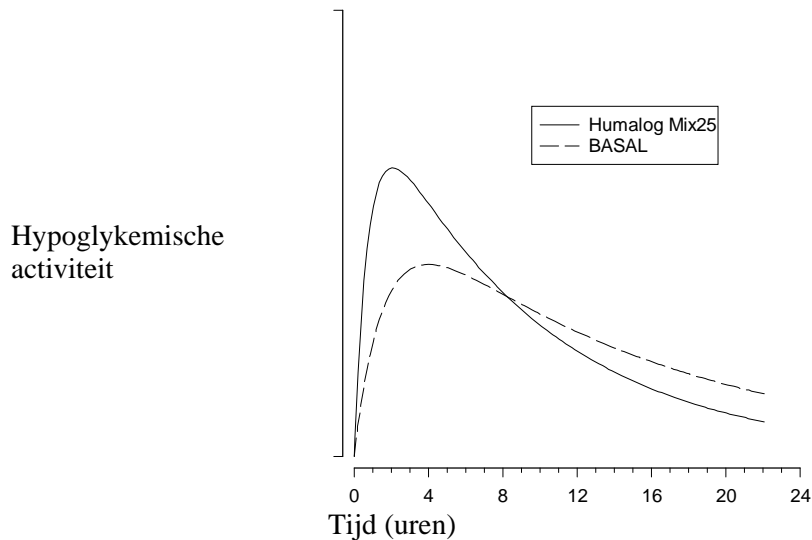
Verder heeft insuline nog verschillende andere anabole en anti-katabole werkingen op verschillende weefsels. In spierweefsel omvatten deze een toename van glycogeen, vetzuren, glycerol en eiwitsynthese en een verhoogde opname van aminozuren, terwijl er een afname is van glycogenolyse, glyconeogenese, 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). De snelle intrede en vroege piek-activiteit van insuline lispro worden gezien na subcutane toediening van Humalog Mix25. Humalog BASAL heeft een activiteitsprofiel dat erg vergelijkbaar is met die van basaal insuline (isofaan) over een periode van ongeveer 15 uur.

Klinische studies met type I en type II diabetische patiënten hebben aangetoond dat Humalog Mix25 de postprandiale hypoglykemie verlaagt in vergelijking met het humane insuline mengsel 30/70. In

één klinische studie was er 's nachts (3.00 uur) een kleine (0,38 mmol/l) toename van de bloedglucosespiegel.

De farmacodynamiek van Humalog Mix25 en Humalog BASAL staat in de volgende afbeelding 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.

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

In twee, 8 maanden durende, open label crossover studies werden type 2 diabetes patiënten die ofwel voor het eerst met insuline werden behandeld danwel al eerder één tot twee injecties insuline gebruikten, gedurende 4 maanden behandeld met Humalog Mix25 (tweemaal daags toegediend in combinatie met metformine) en insuline glargine (éénmaal daags toegediend in combinatie met metformine) in een gerandomiseerde volgorde.

Gedetailleerde informatie wordt gegeven in de onderstaande tabel.

	Niet eerder met insuline behandelde patiënten n = 78	Wel eerder met insuline behandelde patiënten n = 97
Gemiddelde totale dagelijkse insuline dosis op eindpunt	0,63 E/kg	0,42 E/kg
Hemoglobine A1c – afname <sup>1</sup>	1,30 % (baseline gemiddelde = 8,7 %)	1,00 % (baseline gemiddelde = 8,5 %)
Afname van het gemiddelde van de gecombineerde ochtend / avond 2-uur postprandiale bloedglucose <sup>1</sup>	3,46 mmol	2,48 mmol
Afname van het gemiddelde nuchtere bloedglucose gehalte <sup>1</sup>	0,55 mmol	0,65 mmol

Incidentie hypoglykemie op eindpunt	25 %	25 %
Gewichtstoename <sup>2</sup>	2,33 kg	0,96 kg

<sup>1</sup> van baseline tot einde in de behandelingsarm met Humalog Mix25

<sup>2</sup> bij patiënten gerandomiseerd voor Humalog Mix25 gedurende de eerste crossover periode

## 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. De farmacokinetiek van insuline lispro protamine suspensie komen overeen met die van een middellangwerkend insuline zoals isofaan. De farmacokinetiek van Humalog Mix25 weerspiegelt de farmacokinetische eigenschappen van de 2 componenten. Gelet op de klinische relevantie van deze kinetiek is het meer aangewezen de glucose-gebruikscurven te bestuderen (zoals besproken in rubriek 5.1).

In patiënten met een nierfunctiestoornis behoudt insuline lispro een snellere absorptie vergeleken met kortwerkende humane insulines. In patiënten met een type II diabetes met een grootte 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 kortwerkende 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

Protaminesulfaat

m-cresol (1,76 mg/ml)

fenol (0,80 mg/ml)

glycerol

dibasisch natriumwaterstoffosfaat. 7 H<sub>2</sub>O

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

Menging van Humalog Mix25 met andere insulines is niet bestudeerd. Door het ontbreken van studies naar verenigbaarheid, moet dit geneesmiddel niet worden gemengd met een ander geneesmiddel.

### **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 bevriezen. Niet blootstellen aan overmatige hitte en direct zonlicht.

#### Nadat de patroon in een pen is geplaatst

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

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie**

De suspensie bevindt zich in type I glazen patronen, verzegeld met een halobutyl stop en een zuiger en de sluitingen worden 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 Mix25 patronen voor een 3 ml pen.

2 x (5 x 3 ml) Humalog Mix25 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 Mix25 moeten worden gebruikt met een CE-gewaarmerkte pen zoals aanbevolen in de informatie verstrekt door de fabrikant van het hulpmiddel.

#### a) Het gereedmaken van een dosis

Patronen met Humalog Mix25 dienen in de handpalmen 10 maal gerold te worden en 10 maal 180° gezwenkt te worden onmiddellijk voor gebruik om de insuline te resuspenderen totdat deze er homogeen troebel of melkachtig uitziet. Indien dit niet het geval is, herhaal dan de voorgaande procedure totdat de inhoud gemengd is. De patronen bevatten een klein glazen kogeltje om het mengen te bevorderen. Niet krachtig schudden, want dit veroorzaakt schuimen, hetgeen de instelling van de juiste dosis kan verhinderen.

De patronen dienen frequent gecontroleerd te worden en dienen niet gebruikt te worden wanneer er klontjes of deeltjes aanwezig zijn of wanneer er witte vaste deeltjes aan de bodem of wand van de patroon plakken, en een bevroren indruk geven.

Humalog Mix25 patronen zijn niet ontworpen om ander insuline in de patroon te mengen. Patronen zijn niet ontwikkeld om opnieuw gevuld te worden.

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 de instructies.
- 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.

**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/1/96/007/008 5 x 3 ml Humalog Mix25 patronen voor een 3 ml pen.

EU/1/96/007/024 2 x (5 x 3 ml) Humalog Mix25 patronen voor een 3 ml pen.

**9. DATUM VAN EERSTE 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