

Actrapid[®] Penfill[®]

! M R F

Novo Nordisk

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull 100 IE/ml
(klar, färglös lösning)

Humant insulin med snabbt insättande effekt och kort duration

Aktiv substans:

Insulin, humant (lösligt)

ATC-kod:

A10AB01

Läkemedel från Novo Nordisk omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 07/2019

Indikationer

Actrapid är indicerat för behandling av diabetes mellitus.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något
hjälpämne.

Dosering

Dosering

Styrkan hos humant insulin anges i internationella enheter.

Doseringen av Actrapid är individuell och fastställs med hänsyn till patientens behov. Det kan användas ensamt eller i kombination med medellång- eller långverkande insulin före en måltid eller ett mellanmål.

Det individuella insulinbehovet är vanligen mellan 0,3–1,0 internationella enheter/kg och dag. Justering av dosen kan bli aktuellt vid ökad fysisk ansträngning, förändrad diet eller i samband med annan sjukdom.

Särskilda populationer

Äldre (≥ 65 år)

Actrapid kan användas av äldre patienter.

För äldre patienter gäller att glukoskontrollen bör intensifieras och insulindosen justeras individuellt.

Nedsatt njur- och leverfunktion

Nedsatt njur- eller leverfunktion kan minska patientens behov av insulin.

För patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion gäller att glukoskontrollen bör intensifieras och dosen av humant insulin justeras individuellt.

Pediatrik population

Actrapid kan användas till barn och ungdomar.

Övergång från andra insulinpreparat

Vid övergång från andra insulinpreparat kan justering av dosen Actrapid och basinsulinet erfordras.

Noggrann kontroll av glukosvärden rekommenderas under övergången och de första veckorna därefter.

Administreringsätt

Actrapid är ett snabbverkande humant insulin och kan användas i kombination med medellång- eller långverkande insulinpreparat.

Actrapid injiceras subkutan i bukväggen, låret, glutealregionen eller deltoideusregionen. Injektion i ett upplyft hudveck minimerar risken för oavsiktlig intramuskulär injektion.

Injektionsnålen ska hållas kvar under huden i minst 6 sekunder för att säkerställa att hela dosen injiceras. Injektionsstället bör alltid varieras inom samma område, för att minska risken för lipodystrofi. Subkutan injektion i bukväggen ger en snabbare absorption än andra injektionsställen. Verkningstiden varierar med dos, injektionsställe, blodflöde, temperatur och fysisk aktivitetsnivå.

En injektion bör inom 30 minuter följas av en måltid eller ett mellanmål som innehåller kolhydrater.

P g a risken för utfällning i pumpkatetrar bör Actrapid inte användas i infusionspumpar för kontinuerlig subkutan infusion av insulin.

Intravenös användning

Vid behov kan Actrapid också administreras intravenöst. Detta ska utföras av läkare eller sjuksköterska.

För intravenös användning är följande infusionsvätskor innehållande 0,05–1,0 internationella enheter/ml humant insulin efter tillsats av Actrapid hållbara vid rumstemperatur i 24 timmar: 0,9% natriumklorid, 5% glukos och 10% glukos med 40 mmol/l kaliumklorid förpackade i infusionsbehållare av polypropen. Även om insulinet är hållbart under angiven tid kommer en viss mängd insulin initialt att adsorberas till infusionsbehållaren. Blodglukosnivån måste följas under infusionen.

För detaljerad bruksanvisning, se bipacksedeln.

Actrapid injektionsflaska (40 internationella enheter/ml)/Actrapid injektionsflaska (100 internationella enheter/ml)

Administrering med injektionsspruta

Actrapid injektionsflaskor ska användas tillsammans med injektionssprutor för injicering av insulin med motsvarande enhetsskala. När två typer av insulin blandas, ska insulinpreparaten alltid blandas i samma ordningsföljd.

Actrapid Penfill

Administrering med injektionshjälpmedel

Actrapid Penfill är utformad för att användas med injektionshjälpmedel från Novo Nordisk och med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar.

Actrapid InnoLet

Administrering med InnoLet

Actrapid InnoLet är en förfylld injektionspenna utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar för engångsbruk med en längd upp till 8 mm.

InnoLet kan ställas in för doser om 1-50 enheter i steg om 1 enhet.

Actrapid FlexPen

Administrering med FlexPen

Actrapid FlexPen är en förfylld injektionspenna utformad för att användas med NovoFine eller NovoTwist injektionsnålar för engångsbruk med en längd upp till 8 mm. FlexPen kan ställas in för doser om 1-60 enheter i steg om 1 enhet.

Varningar och försiktighet

Före resa mellan olika tidszoner ska patienten rådfråga läkare eftersom detta kan innebära att patienten måste ta insulin och måltider vid andra tidpunkter.

Hyperglykemi

Otillräcklig dosering eller avbruten behandling kan, speciellt vid typ 1-diabetes, leda till hyperglykemi och diabetisk ketoacidosis. De första symtomen på hyperglykemi utvecklas vanligen gradvis, under några timmar eller dagar. De omfattar törst, ökad miktionsfrekvens, illamående, kräkningar, dåsighet, rodnad och torr hud, muntorrhet, nedsatt aptit samt acetonlukande andedräkt. Vid typ 1-diabetes leder obehandlad hyperglykemi så småningom till diabetisk ketoacidosis, som är potentiellt letal.

Hypoglykemi

En överhoppad måltid eller en oplanerad större fysisk ansträngning kan leda till hypoglykemi.

Hypoglykemi kan uppträda om insulindosen är för hög i förhållande till insulinbehovet. Vid hypoglykemi eller misstänkt hypoglykemi ska Actrapid inte injiceras. Efter att patientens blodglukos stabiliserats bör dosjustering övervägas.

Patienter med väsentligt förbättrad blodglukoskontroll, t ex genom intensifierad insulinbehandling, kan uppleva att deras vanliga varningssymtom vid hypoglykemi förändras och bör instrueras med hänsyn till detta. De vanliga varningssymtomen kan utebli hos patienter som haft diabetes under lång tid.

Samtidig sjukdom, särskilt infektioner och febersjukdomar, ökar vanligtvis patientens behov av insulin. Samtidig njur- eller leversjukdom eller sjukdom med påverkan på binjurar, hypofys eller sköldkörteln kan kräva förändring av insulindosen.

Vid byte mellan olika typer av insulinpreparat kan de tidiga varningssymtomen på hypoglykemi vara mindre uttalade eller annorlunda än de symtom som patienten fått med tidigare använt insulin.

Övergång från andra insulinpreparat

En övergång till en ny typ eller ett nytt märke av insulin måste ske under noggrann medicinsk övervakning av patienten. Dosjusteringar kan krävas vid förändringar av styrka, märke

(tillverkare), typ, ursprung (animalt insulin, humant insulin eller insulinanalog) och/eller tillverkningsmetod (rekombinant DNA-teknik eller animalt ursprung). För patienter som går över till Actrapid från en annan typ av insulin kan antalet injektioner per dag behöva ökas eller dosen behöva justeras jämfört med deras tidigare insulinpreparat. Om dosjustering erfordras, kan detta visa sig vid första dosen eller under de första veckorna eller månaderna.

Reaktioner på injektionsstället

I likhet med annan insulinbehandling kan reaktioner på injektionsstället uppträda och ge smärta, rodnad, urticaria, inflammation, blåmärken, svullnad och klåda. Att hela tiden välja nytt injektionsställe inom injektionsområdet minskar risken för uppkomst av dessa reaktioner. Reaktionerna försvinner normalt inom några få dagar eller veckor. I sällsynta fall kan reaktionerna leda till att behandlingen med Actrapid måste upphöra.

Kombination av Actrapid med pioglitazon

Fall av hjärtsvikt har rapporterats när pioglitazon använts i kombination med insulin, särskilt hos patienter med riskfaktorer för att utveckla hjärtsvikt. Detta ska beaktas om man överväger kombinationsbehandling med pioglitazon och Actrapid. Om kombinationen används ska patienten observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning och ödem. Behandlingen med pioglitazon ska avbrytas om försämring av hjärtsymtomen inträffar.

Undvika oavsiktlig förväxling/felmedicinering

Patienter måste instrueras att alltid kontrollera insulinetiketten före varje injektion för att undvika oavsiktlig förväxling mellan Actrapid och andra insulinprodukter.

Interaktioner

Ett antal läkemedel kan påverka glukosmetabolismen.

Följande substanser kan minska patientens insulinbehov:

Perorala diabetesmedel, MAO-hämmare, beta-receptorblockerande medel, ACE-hämmare, salicylater, anabola steroider och sulfonamider.

Följande substanser kan öka patientens insulinbehov:

Perorala antikonceptionsmedel, tiazider, glukokortikoider, tyreoidhormoner, sympatomimetika, tillväxthormon och danazol.

Beta-receptorblockerande medel kan maskera symtomen på hypoglykemi.

Oktreotid/lanreotid kan antingen öka eller minska insulinbehovet.

Alkohol kan intensifiera eller reducera den hypoglykemiska effekten av insulin.

Graviditet

Kategori A.

Det finns inga restriktioner gällande insulinbehandling av diabetes under graviditet eftersom insulin inte passerar placentabarriären.

Både hypoglykemi och hyperglykemi, vilket kan uppträda vid otillräckligt kontrollerad diabetesbehandling, ökar risken för missbildningar och fosterdöd. Intensifierad blodglukoskontroll och övervakning av gravida kvinnor med diabetes rekommenderas under hela graviditeten och när graviditet planeras. Insulinbehovet minskar i regel under den första trimestern och ökar därefter under andra och tredje trimestrarna. Efter förlossningen återgår insulinbehovet i normalfallet snabbt till nivån före graviditeten.

Amning

Grupp IVa.

Det finns ingen begränsning för behandling med Actrapid under amning. Insulinbehandling av den ammande modern medför inte någon risk för spädbarnet. Dosen Actrapid kan dock behöva justeras.

Fertilitet

Reproduktionsstudier med humant insulin har inte visat på någon negativ inverkan på fertilitet.

Trafik

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi. Detta kan utgöra en risk i situationer där denna förmåga är av särskild vikt (t ex när man kör bil eller hanterar maskiner).

Patienter ska rådas att försöka undvika hypoglykemi vid bilkörning. Detta gäller särskilt patienter som ofta drabbas av hypoglykemi eller har svårt att känna igen de tidiga varningssignalerna på hypoglykemi. I dessa fall bör man överväga lämpligheten av bilkörning.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste rapporterade biverkningen under behandling är hypoglykemi. Frekvensen hypoglykemi varierar med patientpopulation, doseringsregim och nivå av glykemisk kontroll, se Beskrivning av utvalda biverkningar nedan.

I början av insulinbehandlingen kan refraktionsanomalier, ödem och reaktioner på injektionsstället (smärta, rodnad, urticaria, inflammation, blåmärken, svullnad och klåda vid injektionsstället) uppstå. Dessa symtom är i regel övergående. Snabb förbättring i blodglukoskontrollen kan medföra akut smärtsam neuropati, som vanligtvis är reversibel. En intensifierad insulinbehandling med en plötslig förbättring av den glykemiska kontrollen kan vara förenad med en tillfällig försämring av diabetisk retinopati, medan förbättrad glykemisk kontroll under lång tid minskar risken för vidareutveckling av diabetisk retinopati.

Biverkningslista i tabellform

Biverkningarna uppställda nedan är baserade på data från kliniska prövningar och klassificerade efter frekvens och organsystem enligt MedDRA. Frekvenskategorier definieras enligt följande konvention: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Immunsystemet	Mindre vanliga - Urticaria, rodnad
---------------	------------------------------------

	Mycket sällsynta - Anafylaktiska reaktioner*
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga - Hypoglykemi*
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanliga - Perifer neuropati (smärtsam neuropati)
Ögon	Mindre vanliga - Refraktionsrubbingar
	Mycket sällsynta - Diabetisk retinopati
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga - Lipodystrofi*
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanliga - Reaktioner på injektionsstället
	Mindre vanliga - Ödem

* se Beskrivning av utvalda biverkningar

Beskrivning av utvalda biverkningar

Anafylaktiska reaktioner

Uppträdande av allmänna överkänslighetsreaktioner (inkluderande generaliserade hudutslag, klåda, svettning, gastrointestinala besvär, angioneurotiskt ödem, andningssvårighet, palpitation och sänkt blodtryck) är mycket sällsynt men kan vara potentiellt livshotande.

Hypoglykemi

Den vanligast rapporterade biverkningen är hypoglykemi. Detta tillstånd kan uppstå om insulindosen är för hög i förhållande till insulinbehovet. Allvarlig hypoglykemi kan leda till medvetslöshet och/eller konvulsioner och kan orsaka tillfällig eller permanent nedsättning av hjärnfunktionen eller till och med dödsfall.

Symtomen på hypoglykemi uppträder vanligtvis plötsligt. De kan omfatta kallsvettning, sval blek hy, matthet, nervositet eller tremor, oro, ovanlig trötthet eller svaghet, förvirring, koncentrationssvårigheter, dåsighet, uttalad hunger, synförändringar, huvudvärk, illamående och hjärtklappning.

I kliniska prövningar varierade frekvensen hypoglykemi med patientpopulation, doseringsregim och nivå av glykemisk kontroll.

Lipodystrofi

Lipodystrofi (inklusive lipohypertrofi, lipoatrofi) kan uppträda på injektionsstället. Att hela tiden välja nytt injektionsställe inom injektionsområdet minskar risken för uppkomst av dessa reaktioner.

Pediatrik population

Uppföljning efter marknadsföring samt kliniska prövningar tyder inte på att biverkningar i den pediatrika populationen skiljer sig med avseende på frekvens, typ och svårighetsgrad vid jämförelse med den bredare erfarenhet som finns från den allmänna populationen.

Övriga speciella populationer

Uppföljning efter marknadsföring samt kliniska prövningar tyder inte på att biverkningar hos äldre patienter och patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion skiljer sig med avseende på frekvens, typ och svårighetsgrad vid jämförelse med den bredare erfarenhet som finns från den allmänna populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

För insulin finns ingen specifik överdos definierad. Hypoglykemi kan utvecklas gradvis om för hög dos administreras i förhållande till patientens behov:

- Episoder med lindrig hypoglykemi kan behandlas genom peroral administrering av glukos eller produkter med socker i. Det rekommenderas därför att patienter med diabetes alltid bär med sig sockerhaltiga produkter.
- Allvarlig hypoglykemi, där patienten förlorat medvetandet kan behandlas med glukagon (0,5–1 mg), som ges intramuskulärt eller subkutant av en person, som lärt sig tekniken, eller med glukos som ges intravenöst av läkare eller sjuksköterska. Glukos måste ges intravenöst om patienten inte svarar på glukagon inom 10–15 minuter. När patienten återfår medvetandet rekommenderas att kolhydrater ges peroralt för att förhindra återfall.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism och farmakodynamisk effekt

Den blodglukossänkande effekten hos insulin beror på att glukosupptaget underlättas då insulin binds till receptorer på muskel- och fettceller samt på att glukosfrisättning från levern samtidigt hämmas.

En klinisk prövning gjord på en intensivvårdsavdelning där man behandlade hyperglykemi (blodglukos på över 10 mmol/l) på 204 patienter med diabetes och 1344 utan diabetes, som alla genomgick större kirurgiska ingrepp, visade att normoglykemi (blodglukos på 4,4–6,1 mmol/l), som åstadkommit med hjälp av intravenös tillförsel av Actrapid, reducerade dödligheten med 42% (8% mot 4,6%).

Actrapid är ett snabbverkande insulin.

Effekten sätter in inom en halvtimme, når sitt maximum inom 1,5–3,5 timmar och hela effektdurationen är cirka 7–8 timmar.

Farmakokinetik

Insulin i blodomloppet har en halveringstid på några minuter. Följaktligen bestäms tid-responsprofilen för en insulinberedning endast av dess absorptionsegenskaper.

Detta förlopp påverkas av flera faktorer (t ex insulindosering, injektionsväg och injektionsställe, tjocklek på underhudsfettet samt typ av diabetes). Farmakokinetiken för olika insulinpreparat påverkas därför avsevärt av intra- och interindividuella variationer.

Absorption

Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1,5–2,5 timmar efter subkutan administration.

Distribution

Ingen mer uttalad bindning till plasmaproteiner har observerats, bortsett från bindning till eventuella cirkulerande insulinantikroppar.

Metabolism

Det har rapporterats att humant insulin bryts ned av insulinproteas eller insulinnedbrytande enzymer och eventuellt proteindisulfidisomeras. Ett antal klyvningsställen (hydrolysställen) har föreslagits på den humana insulinmolekylen; ingen av de metaboliter som bildas vid klyvning har någon aktivitet.

Eliminering

Den terminala halveringstiden bestäms av absorptionshastigheten från den subkutana vävnaden. Den terminala halveringstiden ($t_{1/2}$) är därför snarare ett mått på absorptionen än på den egentliga elimineringen av insulin från plasma (insulin i blodomloppet har en $t_{1/2}$ på några minuter). Studier pekar på en $t_{1/2}$ på cirka 2-5 timmar.

Pediatrik population

Den farmakokinetiska profilen för Actrapid har studerats på ett litet antal ($n=18$) barn (6-12 år) och ungdomar (13-17 år) med diabetes. Kliniska data är begränsade, men tyder på att den farmakokinetiska profilen hos barn och ungdomar kan likna den hos vuxna. Det finns dock skillnader i C_{max} mellan

åldersgrupperna, vilket understryker vikten av att ställa in doseringen individuellt.

Prekliniska uppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmän toxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Actrapid injektionsflaska (40 internationella enheter/ml)

1 injektionsflaska innehåller 10 ml motsvarande 400 internationella enheter. 1 ml lösning innehåller 40 internationella enheter humant insulin* (motsvarande 1,4 mg).

Actrapid injektionsflaska (100 internationella enheter/ml)

1 injektionsflaska innehåller 10 ml motsvarande 1000 internationella enheter. 1 ml lösning innehåller 100 internationella enheter humant insulin* (motsvarande 3,5 mg).

Actrapid Penfill

1 cylinderampull innehåller 3 ml motsvarande 300 internationella enheter. 1 ml lösning innehåller 100 internationella enheter humant insulin* (motsvarande 3,5 mg).

Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

1 förfylld injektionsspenna innehåller 3 ml motsvarande 300 internationella enheter. 1 ml lösning innehåller 100 internationella enheter humant insulin* (motsvarande 3,5 mg).

*Humant insulin är framställt i *Saccharomyces cerevisiae* med rekombinant DNA-teknik.

Hjälpämne med känd effekt:

Actrapid innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d v s Actrapid är i huvudsak "natriumfritt".

Förteckning över hjälpämnen

Zinkklorid

Glycerol

Metakresol

Natriumhydroxid (för pH-justering)

Saltsyra (för pH-justering)

Vatten för injektionsvätskor

Blandbarhet

Insulinpreparat bör endast sättas till sådana beredningar, som man vet är kompatibla med insulin.

Preparat som sätts till insulinlösningen kan medföra att insulinet bryts ned, t ex om preparaten innehåller tioler eller sulfiter.

Miljöpåverkan

Insulin, humant (lösligt)

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser

(EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Obruten förpackning: 30 månader.

Actrapid injektionsflaska (40 internationella enheter/ml)

Under användning eller medtagen som reserv: Kan förvaras i högst 4 veckor. Förvaras vid högst 25°C.

Actrapid injektionsflaska (100 internationella enheter/ml)

Under användning eller medtagen som reserv: Kan förvaras i högst 6 veckor. Förvaras vid högst 25°C.

Actrapid Penfill/Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

Under användning eller medtagen som reserv: Kan förvaras i högst 6 veckor. Förvaras vid högst 30°C.

Särskilda förvaringsanvisningar

Obruten förpackning: Förvaras i kylskåp (2°C–8°C). Får ej frysas.

Actrapid injektionsflaska (40 internationella enheter/ml)/Actrapid injektionsflaska (100 internationella enheter/ml)

Under användning eller medtagen som reserv: Förvaras vid högst 25°C. Förvaras ej i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Actrapid Penfill

Under användning eller medtagen som reserv: Förvaras vid högst 30°C. Förvaras ej i kylskåp. Får ej frysas.

Förvara cylinderampullen i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

Under användning eller medtagen som reserv: Förvaras vid högst 30°C. Förvaras ej i kylskåp. Får ej frysas.

Förvaras med huven påsatt på pennan. Ljuskänsligt.

Särskilda anvisningar för destruktions

Använd inte detta läkemedel om lösningen inte är klar, färglös och vattenaktig.

Actrapid som varit fryst får ej användas.

Patienten bör instrueras att kassera injektionsnålen och injektionssprutan efter varje injektion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Injektionsnålar, injektionssprutor, cylinderampuller och förfyllda injektionsspennor ska inte delas med andra.

Cylinderampullen får ej återfyllas.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i cylinderampull 100 IE/ml (klar, färglös lösning)

5 x 3 milliliter cyl.-amp., 258:57, F