

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Actrapid 40 jednostek międzynarodowych/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce.  
Actrapid 100 jednostek międzynarodowych/ml roztwór do wstrzykiwań w fiolce.  
Actrapid Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.  
Actrapid InnoLet 100 jednostek międzynarodowych/ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.  
Actrapid FlexPen 100 jednostek międzynarodowych/ml roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### Actrapid w fiolce (40 jednostek międzynarodowych/ml)

1 fiolka zawiera 10 ml co odpowiada 400 jednostkom międzynarodowym. 1 ml roztworu zawiera 40 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej\* (co odpowiada 1,4 mg).

### Actrapid w fiolce (100 jednostek międzynarodowych/ml)

1 fiolka zawiera 10 ml co odpowiada 1000 jednostkom międzynarodowym. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej\* (co odpowiada 3,5 mg).

### Actrapid Penfill

1 wkład zawiera 3 ml co odpowiada 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej\* (co odpowiada 3,5 mg).

### Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml co odpowiada 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml roztworu zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej\* (co odpowiada 3,5 mg).

\*Insulina ludzka otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt Actrapid zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy, że Actrapid uznaje się za „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przejrzysty, bezbarwny i wodnisty roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Actrapid jest wskazany w leczeniu cukrzycy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie produktu Actrapid ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Produkt może być stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z insuliną o pośrednim czasie działania lub insuliną długodziałającą przed planowanym posiłkiem lub przekąską.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku wystąpienia chorób współistniejących.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku $\geq 65$ lat)*

Produkt Actrapid może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

##### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

##### *Dzieci i młodzież*

Produkt Actrapid może być stosowany u dzieci i młodzieży.

#### Zmiana stosowanych insulinowych produktów leczniczych

W razie zmiany z innych insulinowych produktów leczniczych może być konieczne dostosowanie dawki produktu Actrapid i dawki insuliny bazowej.

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### **Sposób podawania**

Produkt Actrapid jest insuliną ludzką szybko działającą i może być stosowany z insulinowymi produktami leczniczymi o pośrednim czasie działania lub insulinami długodziałającymi.

Actrapid podaje się we wstrzyknięciu podskórnym przez wstrzyknięcie w okolicę brzucha, udo, okolicę pośladkową lub okolicę mięśnia naramiennego. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkty 4.4 i 4.8). Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego.

Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięcia w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.

Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.

W związku z możliwością precypitacji wewnątrz drenów w pompach insulinowych do ciągłego podawania podskórnego, Actrapid nie powinien być stosowany w tego rodzaju urządzeniach.

## Actrapid w fiolce (40 jednostek międzynarodowych/ml)/Actrapid w fiolce (100 jednostek międzynarodowych/ml)

### Podanie dożylnie

Jeśli to konieczne, Actrapid może być podawany dożylnie przez fachowy personel medyczny.

Zestaw do podawania dożylnego, zawierający Actrapid o stężeniu od 0,05 jednostki międzynarodowej/ml do 1,0 jednostki międzynarodowej/ml insuliny ludzkiej w roztworach do wlewu zawierających 0,9% chlorek sodu, 5% dekstrozę i 10% dekstrozę z chlorkiem potasu 40 mmol/l w workach infuzyjnych wykonanych z polipropylenu, jest stabilny w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Mimo, że jest on stabilny przez ten czas, pewna ilość insuliny ulegnie wstępnie adsorpcji przez materiał, z którego wykonany jest worek infuzyjny. Podczas wlewu insuliny należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Szczegółowa instrukcja użycia, patrz ulotka dla użytkownika.

## Actrapid w fiolce (40 jednostek międzynarodowych/ml)/ Actrapid w fiolce (100 jednostek międzynarodowych/ml)

### Podawanie za pomocą strzykawki

Fiolki produktu Actrapid przeznaczone są do stosowania z odpowiednio wyskalowanymi strzykawkami insulinowymi. Kiedy miesza się dwa rodzaje insuliny, należy zawsze mieszać insulinowe produkty lecznicze w tej samej kolejności.

### Actrapid Penfill

#### *Podawanie za pomocą systemu podawania insuliny*

Actrapid Penfill przeznaczony jest do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist. Actrapid Penfill przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych za pomocą wstrzykiwacza wielokrotnego użytku. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki lub we wstrzyknięciu dożylnym, należy korzystać z fiołki.

### Actrapid InnoLet

#### *Podawanie za pomocą wstrzykiwacza InnoLet*

Actrapid InnoLet jest fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem przeznaczonym do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Wstrzykiwacz InnoLet umożliwia wybór dawki w zakresie od 1 do 50 jednostek w odstępach co 1 jednostkę. Actrapid InnoLet przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki lub we wstrzyknięciu dożylnym, należy korzystać z fiołki.

### Actrapid FlexPen

#### *Podawanie za pomocą wstrzykiwacza FlexPen*

Actrapid FlexPen jest fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem przeznaczonym do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Wstrzykiwacz FlexPen umożliwia wybór dawki w zakresie od 1 do 60 jednostek w odstępach co 1 jednostkę. Actrapid FlexPen przeznaczony jest wyłącznie do podawania we wstrzyknięciach podskórnych. Jeśli konieczne jest podanie za pomocą strzykawki lub we wstrzyknięciu dożylnym, należy korzystać z fiołki.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

## Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: zwiększone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

## Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać produktu Actrapid w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny (patrz punkty 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których kontrola stężenia glukozy we krwi znacznie się poprawiła, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy, może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

## Zmiana stosowanych insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia, rodzaju (wytwórcy), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, insulina ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Actrapid mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

## Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić reakcje, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą powodować konieczność przerwania leczenia produktem Actrapid.

## Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej. Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich odczynów, może być opóźnione wchłanianie insuliny i pogorszona możliwość

kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia z obszaru występowania takich odczynów na obszar niedotknięty zmianami, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi; można też rozważyć dostosowanie dawki leków przeciwcukrzycowych.

#### Stosowanie insuliny Actrapid w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane były przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną, które dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Actrapid. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

#### Unikanie przypadkowego podania niewłaściwego rodzaju insuliny/błędu medycznego

Pacjenci muszą zostać poinstruowani, że zawsze przed każdym wstrzyknięciem muszą sprawdzić etykietę w celu uniknięcia przypadkowego podania innej insuliny niż Actrapid.

#### Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące produkty mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminoooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące produkty mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.

Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i monitorowanie ich stanu zdrowia. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego

trymestru ciąży. Po porodzie zapotrzebowanie na insulinę zazwyczaj szybko wraca do wartości sprzed okresu ciąży.

### Karmienie piersią

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu Actrapid w okresie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza zagrożenia dla dziecka. Jednakże, może być konieczne dostosowanie dawki produktu Actrapid.

### Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu insuliny ludzkiej na reprodukcję nie wykazały żadnego niepożądanego wpływu na płodność.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do osłabienia zdolności koncentracji i zwolnienia czasu reakcji, co może stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia samochodu lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni zostać poinformowani o sposobach zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i stopnia kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z przemijającym nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*

Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często – neuropatia obwodowa (neuropatia bólowa)
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji
	Bardzo rzadko – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
	Częstość nieznana – amyloidoza skórna*†
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

\* patrz Opis wybranych działań niepożądanych

† na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje anafilaktyczne*

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

#### *Hipoglikemia*

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym i może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenie, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i stopnia kontroli glikemii.

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

### Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych



Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do przedawkowania, hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- w leczeniu łagodnej hipoglikemii można stosować glukozę lub produkty zawierające cukier podawane doustnie. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez fachowy personel medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu.

Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, szybko działające, insulina (ludzka). Kod ATC: A10AB01.

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Badanie kliniczne, przeprowadzone w jednym z oddziałów intensywnej opieki medycznej zajmującym się leczeniem hiperglikemii (stężenie glukozy powyżej 10 mmol/l) u 204 pacjentów z cukrzycą i 1344 pacjentów bez cukrzycy poddanych dużym zabiegom operacyjnym, wykazało, że normoglikemia (stężenie glukozy 4,4 - 6,1 mmol/l) osiągnięta po dożylnym podaniu produktu Actrapid zmniejszyła śmiertelność o 42% (z 8% do 4,6%).

Actrapid jest insuliną szybko działającą.

Początek działania występuje w ciągu ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 1,5 a 3,5 godziny, a całkowity czas działania utrzymuje się około 7-8 godzin.

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut. Działanie preparatu insuliny jest zatem określone wyłącznie przez charakterystykę wchłaniania.

Na proces ten wpływa wiele czynników (np. dawka insuliny, droga i miejsce podania, grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, typ cukrzycy). Farmakokinetyka insulinowych produktów leczniczych podlega zatem zmienności wewnątrz- i międzypersonicznej.

#### Wchłanianie

Maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 1,5 do 2,5 godzin po podaniu podskórnym.

### Dystrybucja

Nie stwierdzono całkowitego wiązania z białkami osocza, z wyjątkiem krążących przeciwciał insulinowych (o ile są obecne).

### Metabolizm

Insulina ludzka jest rozkładana przez proteazę insulinową lub enzymy rozkładające insulinę i prawdopodobnie białkową izomerazę dwusiarczkową. Poznano wiele miejsc rozpadu (hydrolizy) cząsteczki insuliny ludzkiej; żaden z metabolitów pochodzący z procesu rozpadu nie jest aktywny.

### Eliminacja

Końcowy okres półtrwania insuliny jest zależny od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) jest więc raczej miarą wchłaniania niż eliminacji *per se* insuliny z osocza (okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut). Badania wykazały, że  $t_{1/2}$  wynosi około 2-5 godzin.

### Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne produktu Actrapid badano w niewielkiej grupie (n=18) dzieci (w wieku 6-12 lat) i młodzieży (w wieku 13-17 lat) z cukrzycą. Wyniki są ograniczone, ale sugerują, że profil farmakokinetyczny u dzieci i młodzieży może być podobny do profilu farmakokinetycznego u dorosłych. Natomiast  $C_{max}$  było różne w obu grupach wiekowych, wskazując na znaczenie indywidualnego dawkowania.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Chlorek cynku  
Glicerol  
Metakrezol  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Insulinowe produkty lecznicze mogą być dodawane tylko do tych związków, o których wiadomo, że nie powodują z nimi niezgodności. Produkty lecznicze dodane do roztworu insuliny mogą powodować degradację insuliny, np. jeśli zawierają związki tiolowe lub siarczyny.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 30 miesięcy.

#### Actrapid w fiolce (40 jednostek międzynarodowych/ml)

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 4 tygodnie. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

#### Actrapid w fiolce (100 jednostek międzynarodowych/ml)

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

#### Actrapid Penfill/Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.

#### Actrapid w fiolce (40 jednostek międzynarodowych/ml)/Actrapid w fiolce (100 jednostek międzynarodowych/ml)

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

#### Actrapid Penfill

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

#### Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

#### Actrapid w fiolce (40 jednostek międzynarodowych/ml)/Actrapid w fiolce (100 jednostek międzynarodowych/ml)

Fiolka (szkło typu 1) zamknięta dyskiem (gumowym, wykonanym z bromobutyli/poliizoprenu) i zabezpieczona plastikowym kapslem ochronnym, zawierająca 10 ml roztworu.

Wielkości opakowań to: 1 i 5 fiolek o pojemności 10 ml lub opakowanie zbiorcze: 5 opakowań po 1 fiolce o pojemności 10 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### Actrapid Penfill

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (z bromobutyli) i gumowe zamknięcie (z bromobutyli/poliizoprenu), zawierający 3 ml roztworu.

Wielkości opakowań to: 1, 5 i 10 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### Actrapid InnoLet/Actrapid FlexPen

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (z bromobutyli) i gumowe zamknięcie (z bromobutyli/poliizoprenu), zawierający 3 ml roztworu, w fabrycznie napełnionym, wielodawkowym, wstrzykiwaczu jednorazowego użytku wykonanym z polipropylenu.

Wielkości opakowań to: 1, 5 i 10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli roztwór nie jest przezroczysty, bezbarwny i wodnisty.

Nie wolno stosować produktu Actrapid, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności wyrzucenia igły i strzykawki po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Igieł, strzykawek, wkładów oraz fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy nie wolno udostępniać innym osobom.

Nie napełniać wkładu ponownie.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Novo Nordisk A/S  
Novo Allé  
DK-2880 Bagsværd  
Dania

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

### Actrapid w fiolce (40 jednostek międzynarodowych/ml)

EU/1/02/230/001  
EU/1/02/230/002  
EU/1/02/230/016

### Actrapid w fiolce (100 jednostek międzynarodowych/ml)

EU/1/02/230/003  
EU/1/02/230/004  
EU/1/02/230/017

### Actrapid Penfill

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

### Actrapid InnoLet

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

### Actrapid FlexPen

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7 października 2002

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

09/2020

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.