

1. Bezeichnungen der Arzneimittel

Produkte der Marke Actrapid®

Insulin Actrapid® HM Penfill®
3 ml 100 I.E./ml (ge)
Insulin Actrapid® HM Penfill®
1,5 ml 100 I.E./ml (ge)
Insulin Actrapid® HM NovoLet®
3 ml 100 I.E./ml (ge)
Insulin Actrapid® HM NovoLet®
1,5 ml 100 I.E./ml (ge)
Insulin Actrapid® HM 40 I.E./ml (ge)

® bedeutet, dass oben genannte Produkt-
namen eingetragene Marken von Novo
Nordisk A/S, Dänemark, sind.

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Wirkstoff:

Humaninsulin, biosynthetisch
gentechnisch aus *Saccharomyces cerevisiae*.

Menge pro ml:

Actrapid Durchstechflasche	40 I.E.
Actrapid Penfill	100 I.E.
Actrapid NovoLet	100 I.E.

Die Insuline Actrapid, Actrapid Penfill,
Actrapid NovoLet sind Insulinlösungen.
Eine I.E. (Internationale Einheit) entspricht
0,035 mg wasserfreiem Humaninsulin.

3. Darreichungsform

Injektionslösung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des Diabetes mellitus (Zu-
ckerkrankheit).

Weiterhin zur initialen Stabilisierung einer
akuten Stoffwechsellage, zur Be-
handlung einer diabetischen Ketoazidose
und eines hyperosmolaren Komats sowie in
Stress-Situationen bei Diabetespatienten,
wie z. B. bei schweren Infektionen und grö-
ßeren chirurgischen Eingriffen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von Insulin Actrapid HM (ge)
wird vom Arzt dem Insulinbedarf des Pati-
enten entsprechend individuell festgelegt.
Die Durchschnittswerte des täglichen Insu-
linbedarfs liegen bei einer Erhaltungsthera-
pie für Typ 1 Diabetiker zwischen 0,5 und
1,0 I.E. pro kg Körpergewicht. Bei präpuber-
tären Kindern liegen die Werte jedoch ge-
wöhnlich zwischen 0,7 bis 1,0 I.E. pro kg Kör-
pergewicht, können aber in der Remissions-
phase viel niedriger sein. Bei einer beste-
henden Insulinresistenz, wie z. B. während
der Pubertät oder bei übergewichtigen Men-
schen, kann der tägliche Insulinbedarf we-
sentlich höher sein.

Die anfängliche Dosierung bei Typ 2 Diabeti-
kern ist oft niedriger und liegt zwischen
0,3 bis 0,6 Einheiten pro kg Körpergewicht
täglich.

Bei Patienten mit Diabetes mellitus werden
das Auftreten und die Progression diabeti-
scher Spätfolgen durch eine optimierte Ein-
stellung des Stoffwechsels verzögert. Des-
wegen ist eine optimierte Einstellung des

Stoffwechsels mit regelmäßigen Blutzucker-
kontrollen empfehlenswert.

Bei älteren Patienten sollten Symptomfrei-
heit und das Vermeiden von Hypoglykämien
primäre Behandlungsziele sein.

Insulin Actrapid HM (ge) wird im Allge-
meinen subkutan in das Unterhautfettgewebe
des Bauches injiziert. Injektionen in den
Oberschenkel, den Gesäßbereich oder den
Oberarm sind auch möglich.

Intramuskuläre Injektionen sind unter Anlei-
tung eines Arztes möglich.

Intravenöse Injektionen sind nur möglich,
wenn Sie Insulin Actrapid HM (ge) aus
Durchstechflaschen benutzen und sollten
nur von einem Arzt vorgenommen werden.

Eine subkutane Injektion in das Unterhaut-
fettgewebe des Bauches ermöglicht eine
schnellere Resorption des Insulins als eine
Injektion in Oberschenkel oder Gesäß. Bei
der Injektion in die angehobene Bauchfalte
wird das Risiko einer intramuskulären Injek-
tion reduziert.

Um eine Lipodystrophie zu verhindern, sollte
die Injektionsstelle bei jeder Injektion inner-
halb der gewählten Körperregion gewech-
selt werden.

Insulin Actrapid HM (ge) ist ein schnell wir-
kendes Insulin und wird oft mit intermediär
oder lang wirkenden Insulinen kombiniert.

Innerhalb von 30 Minuten nach der Injektion
sollte eine Mahlzeit oder eine Zwischen-
mahlzeit mit Kohlenhydraten eingenommen
werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Hypoglykämien
- Überempfindlichkeit gegen Humaninsulin
oder einen der Hilfsstoffe.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaß- nahmen für die Anwendung

Eine unzureichende Dosierung oder das Un-
terbrechen der Therapie kann, insbesondere
beim Typ 1 Diabetes, zu einer Hyperglykämie
und zu einer diabetischen Ketoazidose
führen.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie,
wie Durstgefühl, verstärkter Harndrang,
Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, geröte-
te, trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetit-
verlust sowie nach Aceton riechender Atem,
treten in der Regel allmählich über Stunden
bzw. Tage auf.

Bei Typ 1 Diabetikern können Hyperglykämien,
die nicht behandelt werden, zu einer
diabetischen Ketoazidose (mit diabetischem
Koma als Folge) führen, die tödlich enden
kann.

Begleiterkrankungen, besonders Infektionen
und fiebrige Zustände, erhöhen in der Regel
den Insulinbedarf des Patienten.

Eine Nieren- oder Leberfunktionsstörung
kann den Insulinbedarf des Patienten verrin-
gern.

Eine Anpassung der Dosierung kann auch
bei einer starken körperlichen Belastung
des Patienten oder bei einer Änderung der
Ernährungsgewohnheiten notwendig sein.

Die Umstellung eines Patienten auf einen
anderen Insulintyp oder eine andere Insulin-
marke muss unter strenger ärztlicher Kon-
trolle erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich
Stärke, Marke (Hersteller), Insulintyp (schnell,
intermediär, lang wirkend etc.), Insulinspe-
zies (tierisches Insulin, Humaninsulin oder
Humaninsulin-Analogen) und/oder Herstel-
lungsmethode (rekombinante DNA-Techno-
logie bzw. tierisches Insulin) kann eine Ver-
änderung des Insulinbedarfs nach sich zie-
hen.

Eine Umstellung des Patienten auf Insulin
Actrapid kann im Vergleich zum bisher ver-
wendeten Insulin eine Dosisänderung erfor-
derlich machen.

Falls eine Dosisanpassung erforderlich ist,
kann dies bei der ersten Dosierung oder in
den ersten Wochen oder Monaten nach der
Umstellung notwendig sein.

Einige Patienten, bei denen hypoglykämische
Reaktionen nach einem Wechsel von
tierischem auf menschliches Insulin auftra-
ten, berichteten, dass die frühen Warnsymp-
tome einer Hypoglykämie (Abschnitt 4.8)
weniger ausgeprägt oder anders als bei ih-
rem vorhergehenden Insulin waren.

Patienten, deren Blutzuckereinstellung bei-
spielsweise durch eine intensivierte Insulin-
therapie deutlich verbessert wurde, können
die Hypoglykämie-Symptome verändert
wahrnehmen und sollten dementsprechend
unterrichtet werden.

Aufgrund des Risikos einer Ausflockung in
Pumpenkathetern sollte Insulin Actrapid HM
(ge) nicht als Pumpeninsulin für kontinuierliche
subkutane Insulininfusionen (CSII) be-
nutzt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechsel- wirkungen

Der Glucosestoffwechsel wird von einigen
Arzneimitteln beeinflusst. Der Arzt muss des-
halb mögliche Wechselwirkungen bei der
Therapie berücksichtigen.

Die folgenden Substanzen können den In-
sulinbedarf des Patienten senken:

Orale Antidiabetika (OAD), Octreotid, Mo-
noaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer),
nichtselektive Betarezeptorenblocker, ACE-
Hemmer, Salicylate, Alkohol und Anabolika.

Die folgenden Substanzen können den In-
sulinbedarf des Patienten erhöhen:

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Corticoide,
Schilddrüsenhormone und Sympathomime-
tika, Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symp-
tome einer Hypoglykämie verschleiern. Alko-
hol kann die Blutzucker senkende Wirkung
von Insulin verstärken und verlängern.

4.6 Anwendung während Schwanger- schaft und Stillzeit

Für die Anwendung von Insulin zur Diabe-
tesbehandlung bestehen während der
Schwangerschaft keine Einschränkungen,
da Insulin nicht plazentagängig ist. Frauen,
die an Diabetes erkrankt sind und eine
Schwangerschaft planen bzw. bereits
schwanger sind, sollten eine intensivierte
Therapie erhalten.

Actrapid® HM (ge)

Durchstechflaschen, Penfill®, NovoLet®

Novo Nordisk

Im ersten Trimenon fällt gewöhnlich der Insulinbedarf, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenon wieder an. Nach der Geburt fällt der Insulinbedarf innerhalb kürzester Zeit auf die Werte zurück, wie sie vor der Schwangerschaft bestanden haben.

Für die Anwendung von Insulin zur Diabetesbehandlung während der Stillzeit bestehen keine Einschränkungen, da die Insulinbehandlung der stillenden Mutter kein Risiko für das Neugeborene darstellt. Es kann jedoch erforderlich werden, die Insulindosis zu reduzieren.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dieses ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder veringert oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeuges überhaupt ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste unerwünschte Nebenwirkung einer Insulinbehandlung ist die Unterzuckerung (Hypoglykämie). Die Symptome einer Hypoglykämie treten gewöhnlich plötzlich auf. Warnsymptome können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit und Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, großer Hunger, vorübergehende Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit führen und mit vorübergehenden oder dauerhaften Störungen der Gehirnfunktion und sogar dem Tod enden.

Zu Beginn einer Insulintherapie können Ödeme und Refraktionsanomalien auftreten, die aber in der Regel wieder abklingen.

Bei der Insulintherapie können lokale Überempfindlichkeitsreaktionen (Rötungen, Schwellungen und Juckreiz an der Injektionsstelle) auftreten, die jedoch in der Regel wieder abklingen und im Laufe der Behandlung verschwinden.

In seltenen Fällen wird eine generalisierte Überempfindlichkeitsreaktion beobachtet. Dies kann möglicherweise ernsthafter sein und zu generalisiertem Hautausschlag, Juckreiz, Schweißausbrüchen, Magenverstimmungen, angioneurotischen Ödemen, Schwierigkeiten bei der Atmung, Herzklopfen und niedrigem Blutdruck führen. Generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen können lebensbedrohlich sein.

Versäumt der Patient, die Einstichstelle innerhalb des Injektionsbereiches regelmäßig zu wechseln, kann eine Lipodystrophie an der Injektionsstelle auftreten.

4.9 Überdosierung

Für Insuline gibt es keine spezifische Definition einer Überdosierung. Eine Hypoglykämie kann sich jedoch stufenweise entwickeln:

- Leichte Hypoglykämien können durch die orale Zufuhr von Glucose bzw. zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Ein Diabetiker sollte deshalb immer Traubenzucker oder z. B. einige Kekse bei sich haben.
- Schwere Hypoglykämien mit Bewusstlosigkeit werden mit einer intramuskulären oder subkutanen Injektion von Glucagon (0,5 bis 1,0 mg) durch eine geübte Hilfsperson behandelt oder durch eine intravenöse Injektion von Glucose durch den Arzt. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf die Glucagongabe an, dann muss vom Arzt unbedingt eine Glucoselösung intravenös verabreicht werden. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich eine Verabreichung von Kohlenhydraten, um den Blutzucker zu stabilisieren.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Code: A 10 A B 01

Die Blutzucker senkende Wirkung von Insulin beruht auf der Fähigkeit des Moleküls, durch Bindung an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen die Aufnahme von Glucose zu erhöhen. Gleichzeitig wird die Freisetzung von Glucose aus der Leber inhibiert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Insulin hat im Blutkreislauf eine Halbwertszeit von nur wenigen Minuten. Daraus ergibt sich, dass bei Insulinen das zeitliche Wirkprofil nur durch die Resorptionseigenschaften bestimmt wird. Dieser Prozess wird von einigen Faktoren beeinflusst (z. B. Insulindosierung, Art der Injektion und Injektionsstelle), wodurch große intra- und interindividuelle Schwankungen beobachtet werden.

Da Insulin Actrapid HM (ge) als Lösung vorliegt, wird es schnell resorbiert.

Das durchschnittliche Wirkprofil nach einer subkutanen Injektion sieht folgendermaßen aus:

Wirkeintritt:
innerhalb 30 Min. nach der Injektion
Wirkmaximum:
1 bis 3 Stunden nach der Injektion
Wirkdauer:
etwa 8 Stunden

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es wurden präklinische Studien an verschiedenen Spezies durchgeführt. Unerwartete oder bemerkenswerte Befunde wurden nicht berichtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Glycerol
m-Cresol

Zinkchlorid
Natriumhydroxid
Salzsäure
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Generell sollte Insulin Actrapid HM (ge) nur mit Präparaten gemischt werden, mit denen es nachweislich kompatibel ist. Wenn Insulin zusammen mit anderen Arzneimitteln verabreicht wird, kann dies zur Degradierung des Insulinmoleküls führen, z. B. wenn diese Arzneimittel Thiole oder Sulfite enthalten. Falls Insulin Actrapid HM (ge) mit Infusionslösungen gemischt wird, kann eine unbestimmte Menge Insulin an das Infusionsmaterial adsorbiert werden. Es wird deshalb empfohlen, den Blutzuckerspiegel der Patienten während einer Infusion zu kontrollieren.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

In Gebrauch befindliches Insulin Actrapid HM (ge) in Durchstechflaschen kann bei Zimmertemperatur (unter +25 °C) bis zu 6 Wochen aufbewahrt werden.

Insulin Actrapid HM (ge) in Penfill-Zylinderampullen und NovoLet-Fertigspritzen kann (bei Lagerung unter +25 °C) bis zu 4 Wochen benutzt werden.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank bei +2 °C bis +8 °C lagern; nicht in oder in der Nähe von Gefrierfächern lagern. Einmal gefrorenes Insulin darf nicht mehr verwendet werden.

Insulin vor starker Hitze und Sonnenlicht schützen. Nicht einfrieren.

Insulinlösungen dürfen nicht mehr benutzt werden, falls die Lösung nicht durchsichtig und farblos ist.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche

Die 10 ml Durchstechflasche besteht aus Glas. Die Durchstechflasche ist mit einem Gummistopfen verschlossen und in einem Karton verpackt.

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 10 ml Injektionslösung

Packung mit 5 Durchstechflaschen mit je 10 ml Injektionslösung

Penfill

Die Zylinderampulle (1,5 und 3 ml) besteht aus Glas, ist mit einem Gummikolben versehen und einem Gummistopfen verschlossen. Die Zylinderampulle ist in einem Karton verpackt.

Packung mit 5 Zylinderampullen mit je 1,5 ml bzw. 3 ml Injektionslösung

Packung mit 20 Zylinderampullen mit je 1,5 ml Injektionslösung

Packung mit 10 Zylinderampullen mit je 3 ml Injektionslösung

NovoLet

Die Fertigspritze (Mehrdosen-Einwegspritze) besteht aus einem Injektionsgerät mit einer Zylinderampulle (1,5 und 3 ml). Die Zylinderampulle besteht aus Glas, ist mit einem Gummikolben versehen und einem Gummistopfen verschlossen. Die Fertigspritze ist in einem Karton verpackt. Das Injektionsgerät ist aus Plastik. Die Fertigspritze ist recycelbar.

Packung mit 5 Fertigspritzen mit je 1,5 ml bzw. 3 ml Injektionslösung
 Packung mit 20 Fertigspritzen mit je 1,5 ml Injektionslösung
 Packung mit 10 Fertigspritzen mit je 3 ml Injektionslösung

6.6 Hinweise für die Handhabung

Die Verpackung enthält einen Beipackzettel mit Anweisungen für die Handhabung und die Verwendung. Im Beipackzettel für die Penfill-Zylinderampulle wird auf eine separate Gebrauchsanweisung zur Handhabung eines passenden Injektionsgerätes (NovoPen®) hingewiesen.

Insulin aus Insulin Actrapid HM (ge) Durchstechflaschen wird in Spritzen mit einer entsprechenden Dosierskala aufgezogen.

Insulin Actrapid HM (ge) Zylinderampullen und Insulin Actrapid HM (ge) Fertigspritzen dürfen nur von einer Person benutzt und nicht nachgefüllt werden.

Penfill-Zylinderampullen wurden zum Gebrauch mit NovoPen Injektionsgeräten und NovoFine® Injektionskanülen entwickelt. NovoFine Kanülen wurden zum Gebrauch mit NovoPen Injektionsgeräten und NovoLet entwickelt.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Novo Nordisk Pharma GmbH
 Postfach 28 40, 55018 Mainz
 Brucknerstraße 1, 55127 Mainz
 Tel.: 06131/903-0
 Fax: 06131/903-250

8. Zulassungsnummern

Insulin Actrapid® HM NovoLet®	
1,5 ml 100 I.E./ml (ge)	22810.00.00
Insulin Actrapid® HM NovoLet®	
3 ml 100 I.E./ml (ge)	22810.01.00
Insulin Actrapid® HM Penfill®	
1,5 ml 100 I.E./ml (ge)	23052.00.00
Insulin Actrapid® HM Penfill®	
3 ml 100 I.E./ml (ge)	23052.01.00
Insulin Actrapid® HM 40 I.E./ml (ge)	15981.00.00

**9. Datum der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Verlängerung der Zulassung:
 01.02.1999

10. Stand der Information

Oktober 2002

**11. Verschreibungspflicht/
Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

FachInfo-Service

Postfach 12 55
 88322 Aulendorf