

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Humulin NPH KwikPen 100 IU/ml injektioneste, suspensio, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 100 IU ihmisinsuliinia (tuotettu *E. colissa* yhdistelmä-DNA-tekniikalla).

Yksi esitäytetty kynä sisältää 3 ml vastaten 300 yksikköä ihmisinsuliinia (isofaani-insuliinia).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, suspensio, esitäytetty kynä.

Humulin NPH on steriili, vaalea insuliinisuspensio, joka sisältää kiteistä isofaani-insuliinia isotonisessa fosfaattipuskuriliuoksessa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Normaalin glukoositasapainon ylläpitämiseen insuliinihoitoisessa diabeteksessa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Lääkäri määrää annoksen potilaan tarpeen perusteella.

Pediatriset potilaat

Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Humulin NPH esitäytetty kynä soveltuu ainoastaan ihon alle pistämiseen. Ei saa antaa laskimoon.

Ihonalainen injektio annetaan olkavarteen, reiteen, pakaraan tai vatsan alueelle. Pistoskohtaa vaihdellaan siten, että samaan kohtaan pistetään enintään kerran kuukaudessa lipodystrofian ja ihoamyloidoosin vaaran pienentämiseksi (ks. kohta 4.4 ja 4.8).

Humulin insuliinia ihon alle pistettäessä on varottava pistämästä verisuoneen. Pistoskohtaa ei saa hieroa. Potilaille on opetettava oikea pistämistekniikka.

Jokainen pakkaus sisältää pakkausselosteen, jossa on ohjeita insuliinin käytöstä.

4.3 Vasta-aiheet

Hypoglykemia.

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille, paitsi silloin kun sitä käytetään desensitisaatioissa.

Humulin-valmisteista ainoastaan Humulin Regular-insuliinia saa poikkeustapauksissa antaa suonensisäisesti.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Insuliinin vaihtaminen toiseen tai toisen valmistajan insuliiniin on tehtävä lääkärin valvonnassa. Jos muutetaan insuliinivalmisteen vahvuutta, tuotemerkkiä (valmistajaa), insuliinityyppiä (tavallinen, NPH, seos), alkuperää (eläininsuliini, ihmisinsuliini, ihmisinsuliinianalogi) ja/tai eri tavalla valmistettuun insuliiniin (yhdistelmä-DNA-insuliini tai eläininsuliini) annosmuutos saattaa käydä tarpeelliseksi.

Eläinperäisestä insuliinista ihmisinsuliiniin siirtyvien potilaiden insuliinien annoksia saatetaan joutua muuttamaan. Mahdollinen muutostarve tulee ilmi ensimmäisen annoksen yhteydessä tai ensimmäisten hoitoviikkojen tai -kuukausien aikana.

Joillakin potilailla on esiintynyt hypoglykeemisiä kohtauksia, kun he ovat siirtyneet eläininsuliinista ihmisinsuliiniin, ja nämä potilaat ovat kokeneet hypoglykemian varhaisoireet lievempinä ja erilaisina kuin mitä edellisen insuliinin yhteydessä.

Myös jos veren glukoositasapaino on parantunut esim. tehostetun insuliinihoidon ja seurannan tuloksena, saattavat matalasta verensokerista johtuvat oireet tulla vaikeammin havaittaviksi. Hypoglykemiasta varoittavat oireet tai niiden voimakkuus voivat myös heikentyä esim. seuraavissa tapauksissa: pitkään kestänyt diabetes, diabeettinen neuropatia tai muu lääkitys, esim. beetasalpaajat. Hoitamaton hypo- tai hyperglykeeminen tila voi johtaa tajuttomuuteen, koomaan tai kuolemaan.

Väärät insuliiniannokset tai insuliinihoidon keskeyttäminen voivat aiheuttaa etenkin insuliinihoidosta riippuville diabeetikoille hyperglykemian ja diabeettisen ketoasidoosin, jotka molemmat ovat hengenvaarallisia.

Ihmisinsuliinihoidon aikana saattaa muodostua insuliinivasta-aineita, mutta tällöin vasta-aineiden tasot ovat alhaisempia kuin eläinperäisiä insuliineja käytettäessä muodostuvat.

Insuliinin tarve saattaa muuttua myös, mikäli potilaalla on lisämunuais-, aivolisäke- tai kilpirauhassairaus tai maksan tai munuaisten vajaatoimintaa.

Muu sairaus tai psyyken häiriöt saattavat lisätä insuliinin tarvetta.

Fyysisen rasituksen tai ruokavalion muutos voivat myös vaatia insuliiniannoksen täsmentämistä.

Potilaita on ohjeistettava vuorottelemaan pistoskohtaa jatkuvasti lipodystrofian ja ihoamyloidosisin kehittymisen vaaran vähentämiseksi. Jos insuliinin pistämistä jatketaan niihin kohtiin, joilla esiintyy näitä muutoksia, on olemassa mahdollinen vaara, että insuliinin imeytyminen hidastuu ja verensokerin hallinta heikentyy. Injektiokohdan äkillisestä vaihtamisesta terveelle alueelle on ilmoitettu aiheutuvan hypoglykemiaa. Verensokerin seuranta suositellaan pistoskohdan vaihtamisen jälkeen, ja diabeteslääkkeiden annoksen muuttamista voidaan harkita.

Ihmisinsuliinin ja pioglitatsonin samanaikainen käyttö

Pioglitatsonin ja insuliinin samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu esiintyneen sydämen vajaatoimintatapauksia etenkin potilailla, joilla on sydämen vajaatoiminnalle altistavia riskitekijöitä. Tämä on hyvä pitää mielessä, kun harkitaan pioglitatsonin ja Humalog-valmisteen samanaikaista käyttöä. Jos

yhdistelmää käytetään, potilaita tulee seurata sydämen vajaatoiminnan merkkien ja oireiden sekä painon nousun ja turvotuksen varalta. Pioglitatsonin käyttö pitää lopettaa, jos ilmenee sydämen vajaatoimintaan viittaavia oireita.

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Jokainen kynä on tarkoitettu vain yhden henkilön käyttöön mahdollisten sairauksien leviämisen ehkäisemiseksi, vaikka annosteluvälineen neula olisikin vaihdettu.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia vähemmän kuin 1 mmol (23 mg) annosta kohden eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Joidenkin lääkkeiden tiedetään vaikuttavan glukoosimetaboliaan. Jos potilaalla on ihmisinsuliinin lisäksi muita lääkkeitä, niistä tulee keskustella hoitavan lääkärin kanssa (ks. kohta 4.4). Lääkärin pitää näin ollen ottaa huomioon mahdolliset yhteisvaikutukset ja kysyä aina potilailtaan, mitä muita lääkkeitä he käyttävät insuliinin lisäksi.

Hyperglykeemisesti vaikuttavat lääkevalmisteet, kuten kortikosteroidit tai kilpirauhashormonikorvaushoitoon käytetyt lääkkeet, kasvuhormoni, danatsoli, beeta₂-stimulantit (kuten ritodriini, salbutamoli, terbutaliini) ja tiatsidit voivat lisätä insuliinin tarvetta.

Hypoglykeemisesti vaikuttavat lääkevalmisteet, kuten oraaliset diabeteslääkkeet, salisylaatit (esim. asetyylisalisyylihappo), jotkut masennuslääkkeet (MAO:n estäjät), jotkut angiotensiiniä konvertoivan entsyymin estäjät (kaptopriili, enalapriili), angiotensiini II -reseptorin salpaajat, ei-selektiiviset beetasalpaajat ja alkoholi, voivat vähentää insuliinin tarvetta.

Somatostatiinianalogit (oktreotidi, lanreotidi) voivat sekä vähentää että lisätä insuliinin tarvetta.

4.6 Fertilitaetti, raskaus ja imetys

Insuliinihoitoa raskauden aikana tarvitsevaa potilasta (joka sairastaa joko nuoruustyyppin diabetesta tai gestatiidiabetesta) on seurattava huolellisesti koko raskausajan. Insuliinin tarve vähenee yleensä raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana, mutta kasvaa toisen ja kolmannen kolmanneksen aikana. Diabetespotilaan kannalta on tärkeää, että hoitava lääkäri saa tiedon raskaudesta tai sen suunnittelusta.

Verensokerin ja yleistilan huolellinen seuranta on olennaista raskaana olevalle diabetespotilaalle.

Insuliinin tarve saattaa muuttua imetyksen aikana. Myös ruokavalioon tulee kiinnittää huomiota.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaan keskittymis- ja reaktiokyky saattavat heiketä hypoglykemian vuoksi. Tästä voi koitua vaara tilanteissa, joissa näitä kykyjä erityisesti tarvitaan (esim. autolla ajettaessa tai käytettäessä koneita).

Potilaita on varoitettava hypoglykemian vaarasta autolla ajettaessa etenkin silloin, kun hypoglykemiasta varoittavat oireet ovat heikkoja tai niitä ei tule ollenkaan tai, jos potilaalla on usein hypoglykemiaa. Näissä tilanteissa autolla ajoon on syytä suhtautua harkitusti.

4.8 Haittavaikutukset

Hypoglykemia on yleisin insuliinihoidon mahdollisista haittavaikutuksista.

Vaikea hypoglykemia voi johtaa tajunnan menetykseen ja ääritapauksessa kuolemaan. Hypoglykemian esiintyvyyksiä ei ilmoiteta, koska hypoglykemia johtuu sekä insuliiniannoksesta että muista tekijöistä, kuten potilaan ruokavaliosta ja fyysisestä toiminnasta.

Paikallinen lääkeyliherkkyys on yleistä ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Se saattaa ilmetä insuliinin pistokohdan punoituksena, turvotuksena ja kutinana. Oireet häviävät yleensä muutamassa päivässä tai viikossa. Joskus tila voi johtua jostakin muusta tekijästä kuin insuliinista, esim. ihonpuhdistusaineen sisältämistä ärsyttävistä aineista tai huonosta pistotekniikasta.

Insuliini voi myös aiheuttaa systeemistä allergiaa, joka on hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), mutta mahdollisesti vaarallinen yliherkkyysreaktio insuliinille. Se voi aiheuttaa kokovartaloihottumaa, hengenahdistusta, hengityksen vinkumista, verenpaineen laskua, sykkeen nopeutumista tai hikoilua. Vaikea-asteinen yleistynyt allergia voi olla hengenvaarallinen. Harvinaisessa, vaikea-asteisessa Humulin-allergiassa potilas vaatii välitöntä hoitoa. Desensitisaatio tai insuliinivalmisteen vaihtaminen saattavat käydä välttämättömäksi.

Lipodystrofia, jota voi ilmetä injektio kohdassa, on melko harvinaista ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$).

Iho ja ihonalainen kudos: Yleisyys ”tuntematon”: Ihoamyloidoosi

Iho ja ihonalainen kudos:

Lipodystrofiaa ja ihoamyloidoosia voi ilmaantua pistoskohtaan. Ne viivästyttävät insuliinin paikallista imeytymistä. Pistoskohdan jatkuva vuorottelu sovitulla pistosalueella saattaa vähentää tai ehkäistä näitä muutoksia (ks. kohta 4.4).

Insuliinihoidon yhteydessä on ilmoitettu turvotustapauksia, etenkin jos alunperin huonoa diabetestasapainoa on tehostettu intensiivisellä insuliinihoidolla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Insuliiniannoksille ei ole määrättyä ylärajaa, koska veren glukoosipitoisuus on monimutkainen insuliinipitoisuuden, glukoosin saannin ja muiden aineenvaihduntaprosessien kokonaistulos. Hypoglykemia voi olla seurauksena liian suuresta insuliinin annoksesta suhteessa ruokamäärään ja energian kulutukseen.

Hypoglykemiaan voi liittyä haluttomuutta, sekavuutta, sydämentykytystä, päänsärkyä, hikoilua ja oksentelua.

Lievä hypoglykemia korjaantuu, kun potilas nauttii glukoosia tai muita sokeri- tai sokeroituja tuotteita.

Keskivaikea hypoglykemia voidaan hoitaa antamalla potilaalle ensin glukagonia lihakseen tai ihon alle ja sitten hiilihydraattia suun kautta, kun potilas on toipunut riittävästi. Jos glukagonille ei saada vastetta, on potilaalle annettava glukoosiliuosta laskimoon.

Jos potilas on hypoglykeemisessä sokissa, annetaan glukagoni lihakseen tai ihon alle. Potilaalle on kuitenkin annettava glukoosiliuosta laskimoon, jos glukagonia ei ole saatavilla tai jos potilas ei vastaa glukagoniin. Potilaalle on tarjottava ruokaa heti kun hän on palannut tajuihinsa.

Hiilihydraattien saannin jatkuminen ja potilaan seuranta voivat olla tarpeen, koska hypoglykemia voi ilmaantua uudelleen, vaikka potilas näyttäisi toipuneen kliinisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

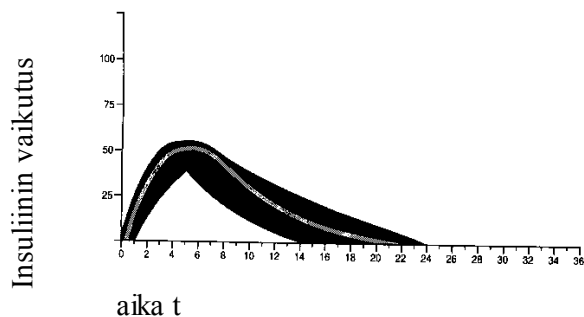
Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet. Insuliinit ja insuliinjohdokset, pitkävaikutteiset, ATC-koodi: A10A C01.

Insuliinia tarvitaan ensisijaisesti sokeritasapainon säätelyssä.

Lisäksi insuliinilla on erilaisia anabolisia ja antikatabolisia vaikutuksia eri kudoksissa. Lihaksissa insuliini lisää glykogeenin, rasvahappojen, glyserolin ja proteiinien synteesiä ja parantaa aminohappojen kulkeutumista kudokseen. Toisaalta insuliini vähentää glykogenolyysiä, glukoneogeneesia, ketogeneesia, lipolyysiä, proteiinikataboliaa ja aminohappojen poistumista elimistöstä.

Ihon alle annetun NPH-insuliinin tyypillinen vaikutusprofiili on esitetty alla olevassa kuvassa. Yksilölliset vaihteluerot insuliinivaikutuksessa ajoituksen ja/tai voimakkuuden suhteen on kuvattu varjostettuna alueena. Yksilöllinen vaihtelu riippuu tekijöistä kuten annos, pistospaikka, lämpötila ja potilaan fyysinen aktiivisuus.

Humulin NPH



5.2 Farmakokinetiikka

Koska insuliinin farmakokinetiikka ei heijasta insuliinin aineenvaihdunnallista aktiivisuutta, on mielekkäämpää suhteuttaa insuliinin farmakologiset vaikutukset ajan suhteen veren glukoosipitoisuuden muutoksiin (ks edellä).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Humulin on rekombinanttitekniikalla valmistettua ihmisen insuliinia. Subkroonisten toksisuustutkimusten yhteydessä ei ole raportoitu vakavia haittavaikutuksia. Ihmisinsuliini ei ollut mutageeninen genotoksisuutta tutkivissa *in vitro* ja *in vivo* kokeissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Metakresoli,
glyseroli,
fenoli,
protamiinisulfaatti,
dinatriumfosfaatti (7H₂O),
sinkkioksidi,
injektionesteisiin käytettävä vesi.

Kloorivetyhappoa ja/tai natriumhydroksidia on voitu käyttää valmistuksen aikana pH:n tasaukseen.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Humulin-insuliinia ei saa sekoittaa muiden valmistajien insuliinien kanssa eikä eläinperäisten insuliinien kanssa.

6.3 Kesto aika

Avaamaton esitötetty kynä
3 vuotta.

Käyttöön otettu esitötetty kynä

28 päivää.

6.4 Säilytys

Avaamaton esitötetty kynä

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäättyä. Suojattava suoralta auringonvalolta ja voimakkaalta lämmöltä.

Käyttöön otettu esitötetty kynä

Säilytä alle 30 °C:ssa. Älä säilytä jääkaapissa. Esitötettyä insuliinikynää ei pidä säilyttää neula kiinnitettynä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

3 ml suspensiota sylinteriampullissa (tyypin 1 lasia), jossa esitäytetyn kynän alaosassa on mäntä (kumia) ja yläosassa suljin (kumia). Pakkauskoot 5, 6 ja 10 (2 x 5). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jokaista pistosta varten otetaan uusi neula, joka hävitetään pistoksen jälkeen asianmukaisesti. Neuloja ja kyniä ei saa antaa muiden käyttöön. Kun esitäytetty kynä on tyhjä, se hävitetään asianmukaisesti. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttö- ja käsittelyohjeet

Jokainen kynä on tarkoitettu vain yhden henkilön käyttöön mahdollisten sairauksien leviämisen ehkäisemiseksi, vaikka annosteluvälineen neula olisikin vaihdettu.

Esitäytetty, kertakäyttöinen kynä, joka sisältää 3 ml:n insuliiniampullin. KwikPen-kynällä voi pistää insuliinia yhden yksikön tarkkuudella kerralla enintään 60 yksikköä insuliinia.

a) Annoksen valmistelu

Ennen pistämistä Humulin NPH KwikPen-kynää pyöritetään varovasti kämmenien välissä 10 kertaa ja käännellään sitten ylös alas (180°) samoin 10 kertaa, jotta insuliini sekoittuu täysin ja pistettävästä annoksesta tulee tasa-aineista. Sekoituksen jälkeen insuliinin tulee olla tasalaatuisen sameaa tai maitomaista. Tarvittaessa pyörittely ja kääntely toistetaan, kunnes saadaan tasa-aineinen maitomainen suspensio. Sylinteriampullin sisällä on pieni lasipallo, joka auttaa insuliinin sekoittumista. Voimakasta ravistelua on vältettävä, se voi aikaansaada vaahtoa ja aiheuttaa virheellisen annoksen.

Esitäytetty kynä on syytä tarkistaa säännöllisesti. Esitäytettyä kynää ei saa käyttää, jos insuliinissa näkyy saostumia, ampullin pohjalla on sakkaa tai jos sen seinämiin on kiinnittynyt valkoisia hiukkasia.

Sylinteriampulleihin ei saa sekoittaa muita insulijneja eikä niitä saa täyttää uudelleen.

Esitäytettyjen kynien pakkauksessa on ohjeet neulan kiinnittämisestä kynään sekä kynällä pistämisestä.

Neula täytyy olla kiinnitettynä kynään aina ennen kynän valmistelua pistoskuuntoon, annoksen valintaa ja pistämistä. KwikPen-kynä pitää aina ennen jokaista pistostavalmistella pistoskuuntoon ohjeiden mukaan. Ohjeiden noudattamatta jättäminen voi johtaa väärään insuliiniannokseen.

b) Annoksen pistäminen

Insuliini pistetään lääkärin tai diabeteshoitajan antamien ohjeiden mukaan. Pistoskohtaa on vaihdettava siten, että samaa pistoskohtaa käytetään vain noin kerran kuukaudessa.

Jokainen pakkaus sisältää pakkausselosteen, jossa on ohjeita insuliinin käytöstä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Eli Lilly Finland Ab, Laajalahdentie 23, 00330 Helsinki.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13194

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.6.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.3.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

9.6.2020