

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 varhaiset oireet voivat heikentyä tai olla erilaisia myös 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 jäljitettävyuden 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 seerumin 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

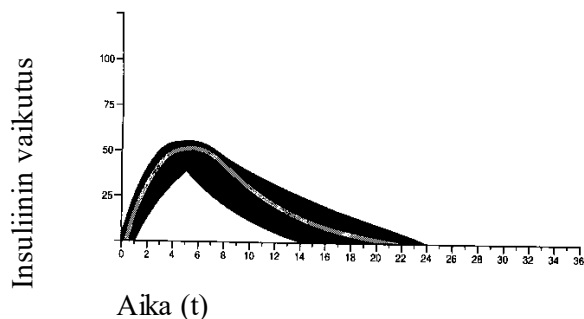
Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet. Insuliinit ja insuliinjohdokset, pitkävaikutteiset, ATC-koodi: A10A C01.

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 rekombinantiteknikalla 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 tai 10 (2 x 5) 3 ml. 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 insuliineja 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 pistoskuntoon, annoksen valintaa ja pistämistä. KwikPen-kynä pitää aina ennen jokaista pistostavalmistella pistoskuntoon 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, Mannerheimintie 117, 00280 Helsinki.

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13194

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 1.6.1998

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 11.3.2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.1.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humulin NPH KwikPen 100 IU/ml injektionsvätska, suspension i förfylld injektionspenna.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml innehåller 100 IU/ml humaninsulin (tillverkat i *E.coli* med rekombinant DNA-teknologi).

En förfylld insulinpenna innehåller 3 ml, vilket motsvarar 300 enheter isofant insulin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i en förfylld injektionspenna.

Humulin NPH är en steril suspension av ett vitt, kristalliniskt precipitat av humant insulin (insulin, isophan.) i en isoton fosfatbuffert.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

För behandling av patienter med diabetes mellitus som fordrar insulin för bibehållande av glukoshomeostas.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är individuell och bestäms av läkaren.

Pediatrisk population

Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Humulin NPH i förfylld injektionspenna ska endast administreras subkutant. Humulin NPH skall ej ges intravenöst.

Subkutan administrering skall ske i överarm, lår, skinkor eller buk. Injektionsstället skall alterneras så att samma injektionsställe inte används mer än ca 1 gång per månad för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Försiktighet bör iakttas så att injektion i blodkärl undviks. Injektionsstället skall ej masseras. Patienterna skall utbildas att använda rätt injektionsteknik.

Varje förpackning innehåller en bipacksedel med instruktioner hur insulinet skall injiceras.

4.3 Kontraindikationer

Hypoglykemi.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 såvida de inte ges till patienter som genomgår desensibilisering.

Under inga omständigheter får Humulinberedningar, förutom Humulin Regular, ges intravenöst.

4.4 Varningar och försiktighet

Byte av insulin skall ske med försiktighet och endast under läkarkontroll. Förändringar av styrka, tillverkare, typ (Regular, NPH, Mix), ursprung (animalt, humant, humananalog) och/eller tillverkningsmetod (rDNA-teknik eller animal källa) kan kräva dosjustering.

Justering av insulindosen kan vara nödvändig vid övergång från insuliner med animalt ursprung till humant insulin. Ändringen i insulinbehov kan visa sig redan vid den första dosen eller först efter flera veckor eller månader.

Några patienter, som fått hypoglykemi efter övergång till humant insulin, har rapporterat att de tidiga varningssymptomen på hypoglykemi var mindre uttalade eller annorlunda jämfört med vad de erfarit med insulin med animalt ursprung. Patienter vars blodsockernivåer förbättrats avsevärt, t ex genom intensifierad insulinbehandling, skall uppmärksammas på att de tidiga symptomen på hypoglykemi kan bli mindre uttalade eller annorlunda. De tidiga symptomen på hypoglykemi kan även bli annorlunda eller mindre uttalade om man haft diabetes under lång tid, vid diabetogen nervsjukdom eller vid behandling med t ex betablockerare. Hypoglykemi eller hyperglykemi som ej åtgärdas kan leda till medvetslöshet, koma eller dödsfall.

Felaktig dos eller avbruten behandling kan, speciellt för insulinberoende diabetiker, leda till hyperglykemi eller diabetesketoacidosis; tillstånd som kan leda till dödsfall.

Behandling med humant insulin kan orsaka bildning av antikroppar, men titrarna av dessa är lägre än de mot renat, animalt insulin.

Signifikant ändrat insulinbehov kan förekomma vid sjukdomar i binjurarna, hypofysen eller sköldkörteln och vid nedsatt njur- eller leverfunktion.

Vid sjukdom eller emotionella störningar kan insulindosen behöva ökas.

Justering av dosen kan också bli aktuell vid ändrad nivå av fysisk ansträngning eller förändrad diet.

Patienterna måste instrueras att kontinuerligt växla injektionsställe för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidos. Det finns en potentiell risk för fördröjd insulinabsorption och försämrad glykemisk kontroll efter insulininjektioner på ställen där dessa reaktioner förekommer. En plötslig ändring av injektionsställe till ett intakt område har visat sig resultera i hypoglykemi. Övervakning av blodsockervärdena rekommenderas efter ändring av injektionsställe. Justering av dosen diabetesläkemedel kan också behövas.

Kombinationsbehandling av humant insulin 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 humant insulin. 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.

Anvisningar för användning och hantering

För att förebygga risken för överföring av sjukdomar ska varje penna endast användas av en patient, även om kanylen på doseringshjälpmedlet byts ut.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Det är känt att ett antal läkemedel interagerar med glukosmetabolismen och därför bör läkare kontaktas om andra läkemedel används samtidigt med humant insulin (se avsnitt 4.4). Läkaren ska ta eventuella interaktioner i beaktande och bör alltid fråga patienten om samtidigt intag av andra läkemedel.

Insulinbehovet kan öka vid samtidigt intag av läkemedel med blodsockerhöjande effekt t ex glukokortikoider, tyroideahormoner, tillväxthormoner, danazol och beta₂-sympatomimetika (t ex ritodrin, salbutamol och terbutalin) och tiazider.

Insulinbehovet kan minska vid samtidigt intag av andra läkemedel med blodsockersänkande effekt, t ex perorala diabetesmedel, salicylater (t ex acetylsalicylsyra), vissa antidepressiva medel (monoaminoxidashämmare), vissa ACE-hämmare (kaptopril, enalapril), angiotensin II-receptorblockerare, icke-selektiva betareceptorblockerare, och vid intag av alkohol.

Somatostatinanaloger (oktreotid, lanreotid) kan både minska eller öka insulindosbehovet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det är nödvändigt att upprätthålla bra kontroll hos insulinbehandlade patienter (insulinberoende eller graviditetsdiabetes) under graviditeten. Insulinbehovet avtar vanligtvis under första trimestern och ökar under andra och tredje trimestrarna. Patienter med diabetes skall informeras om att de skall rådgöra med sin läkare om de är gravida eller planerar graviditet.

Noggrann kontroll av glukos och allmäntillstånd är nödvändigt under graviditet.

Hos patienter som ammar kan justering av insulindos och/eller diet vara nödvändig.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats vid hypoglykemi. Detta kan utgöra en risk i situationer när denna förmåga är av särskild vikt (t ex vid bilkörning och handhavande av maskiner).

Patienter skall 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.

4.8 Biverkningar

Hypoglykemi är den vanligaste biverkningen en diabetespatient kan drabbas av vid insulinbehandling. Allvarlig hypoglykemi kan leda till medvetslöshet och i extrema fall dödsfall. Ingen specifik frekvens har angivits för hypoglykemi, eftersom hypoglykemi är en följd av insulindosen såväl som andra faktorer som t ex diet och motion.

Lokal allergi är vanlig ($\geq 1/100$ till $< 1/10$). Rodnad, svullnad och klåda kan uppträda på injektionsstället. Detta försvinner vanligen inom några dagar eller veckor. I vissa fall kan dessa symptom bero på andra faktorer än insulinbehandlingen, som t ex hudrengöringsmedel eller dålig injektionsteknik.

Systemisk allergi, som är mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) men potentiellt allvarligare, är generaliserad allergi mot insulin. Detta tillstånd kännetecknas av utslag över hela kroppen, andnöd, väsande andning, blodtrycksfall, snabb puls eller svettning. Allvarliga fall av generaliserad allergi kan vara livshotande. I de sällsynta fall av allvarlig allergi mot Humulin kräver patienten omedelbar behandling. Ett byte av insulin eller desensibilisering kan vara nödvändigt.

Lipodystrofi på injektionsstället är mindre vanlig ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$).

Hud och subkutan vävnad: Ingen känd frekvens: Kutan amyloidos

Hud och subkutan vävnad:

Lipodystrofi och kutan amyloidos kan förekomma vid injektionsstället och fördröja den lokala insulinabsorptionen. Kontinuerlig växling av injektionsställe inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt 4.4).

Fall av ödem har rapporterats vid insulinbehandling, i synnerhet då tidigare dålig metabolisk kontroll förbättrats genom intensifierad insulinbehandling.

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 via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Glukoskoncentrationen i serum är ett resultat av komplexa interaktioner mellan insulinnivåer, glukostillgänglighet och andra metaboliska processer. Det finns därför ingen specifik överdosdefinitioner för insulin. För mycket insulin i förhållande till födointag och energiförbrukning kan orsaka hypoglykemi.

Symptomen vid hypoglykemi är håglöshet, förvirring, hjärtklappning, huvudvärk, svettning och kräkning.

Milda hypoglykemiska reaktioner hävs med oral tillförsel av glukos eller sockerinnehållande livsmedel.

Måttligt svåra attacker av hypoglykemi kan hävas med intramuskulär eller subkutan injektion av glukagon, följt av oral tillförsel av kolhydrater då patientens tillstånd förbättrats tillräckligt. Patienter som inte svarar på glukagoninjektion, skall ges glukoslösning intravenöst.

Om patienten är djupt medvetlös skall glukagon ges intramuskulärt eller subkutant. Om glukagon inte finns till hands eller om patienten ej svarar på glukagonbehandlingen skall glukoslösning ges intravenöst. Då patienten åter är vid medvetande skall föda intas så snart som möjligt.

Det kan vara nödvändigt med fortsatt kolhydratintag och observation eftersom hypoglykemi kan återkomma efter uppenbar kliniskt tillfrisknandet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

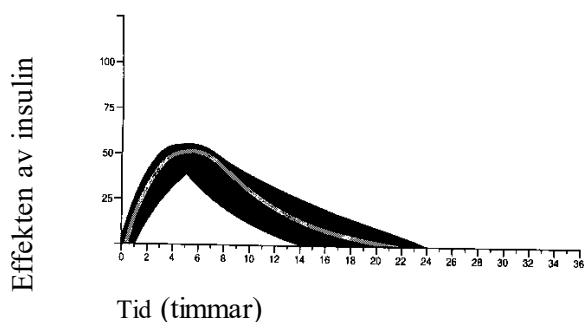
Farmakoterapeutisk grupp: Insuliner och analoger för injektion, medellångverkande, insulin (humant).
ATC kod: A10AC01.

Insulin verkar genom att reglera glukosmetabolismen.

Dessutom har insulin anabol och antikatabol verkan på olika slags vävnader. I muskelvävnad sker en ökning av glykogen, fettsyror, glycerol, proteinsyntes och aminosyreupptag medan glykogenolys, glykoneogenes, ketogenes, lipolys, proteinkatabolism och aminosyreproduktion avtar.

Den typiska tid-effekt kurvan (inverkan på glukosmetabolismen) efter subkutan injektion illustreras nedan av den feta linjen. Det skuggade området visar skillnader i insulinaktivitet som en patient kan erfara vad gäller tid och/eller intensitet. Individuella skillnader beror på faktorer som dosstorlek, injektionsställe, kroppstemperatur och patientens fysiska aktivitet.

Humulin NPH



5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Insulins farmakokinetik speglar inte dess metabola effekt. Inverkan på glukosmetabolismen är ett kliniskt mera relevant sätt att studera farmakokinetiken (se ovan).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Humulin är humant insulin producerat med rekombinant teknik. Inga allvarliga toxiska effekter har rapporterats i subkroniska toxicitetsstudier. Humant insulin visade ingen mutagen effekt i *in-vitro* och *in-vivo* genotoxicitetstester.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metakresol
glycerol
fenol
protaminsulfat
dibasisk natriumfosfat, 7H₂O
zinkoxid
vatten för injektionsvätskor

Saltsyra och/eller natriumhydroxid kan ha tillsatts för att justera pH.

6.2 Inkompatibiliteter

Humulin-preparat får ej blandas med insulin som producerats av andra tillverkare eller av animalt ursprung.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad förfylld penna

3 år.

Förfylld penna i bruk

28 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Oöppnad förfylld penna

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C). Får ej frysas. Förvaras i skydd mot extrem värme och direkt solljus.

När den förfyllda pennan börjat användas

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras ej i kylskåp. Den förfyllda pennan bör förvaras utan kanyl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

3 ml suspension i cylinderampuller av typ I-glas försedda med gummikolv i botten och en gummiskiva i toppen i en förfylld injektionspenna.

Förfyllda injektionspennor 5 x 3 ml, 6 x 3 ml eller 10 (2 x 5) x 3 ml.
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kanyler skall inte återanvändas och skall kastas på ett säkert sätt. Dela inte kanyler och pennor med andra. Humulin NPH KwikPen kan användas tills den är tom och skall därefter kastas enligt lokala rekommendationer. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för användning och hantering

För att förebygga risken för överföring av sjukdomar ska varje penna endast användas av en patient, även om kanylen på doseringshjälpmedlet byts ut.

Humulin NPH KwikPen är en injektionsvätska, suspension i en förfylld injektionspenna för engångsbruk som innehåller en 3 ml cylinderampull. Humulin NPH KwikPen administrerar upp till 60 enheter per dos. Dosinställningen ökas stegvis med en enhet per steg.

a) Förberedelse

Förfyllda injektionspennor som innehåller Humulin NPH skall rullas fram och tillbaka mellan handflatorna tio gånger och vändas 180° tio gånger omedelbart före användning så att insulinsuspensionen blandas ordentligt och blir jämnt grumlig eller mjölkaktig. Om innehållet i ampullen inte får rätt utseende upprepas proceduren tills en jämn blandning erhålles. Ampullen innehåller en liten glaspärkla för att underlätta blandning. Skaka inte kraftigt, då kan det bildas skum vilket kan påverka doseringsnoggrannheten.

Cylinderampullerna skall kontrolleras ofta och skall inte användas om de innehåller klumpar eller om fasta, vita partiklar fastnar på flaskans botten eller väggar och ger ett frostigt utseende.

Cylinderampullerna är inte utformade så att andra insuliner kan blandas däri eller för att återfyllas.

Följ noga bruksanvisningen för Humulin NPH KwikPen angående hur man sätter på en kanyl och utför insulininjektionen.

En kanyl måste alltid sättas på innan kontroll av insulinflöde, inställning av dos och injektion. Insulinflödet skall kontrolleras före varje injektion, annars kan fel dos erhållas.

b) Injektion

Korrekt dos enligt läkarens/sköterskans rekommendationer skall injiceras. Injektionsstället skall varieras så att inte samma ställe används mer än ca 1 gång per månad.

Varje förpackning innehåller en bipacksedel med instruktioner hur insulinet skall injiceras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oy Eli Lilly Finland Ab, Mannerheimvägen 117, 00280 Helsingfors

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13194

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1.6.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 11.3.2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1.1.2024