

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Humulin NPH 100 IE/ml injektionsvätska, suspension.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

En cylinderampull innehåller 3 ml, vilket motsvarar 300 IE isofant insulin.

Humulin NPH är en suspension av isofant insulin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, suspension i cylinderampull.

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 cylinderampuller ska endast administreras subkutan med en flergångspenna. 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 iaktas så att injektion i blodkärl undviks. Injektionsstället skall ej masseras. Patienterna skall utbildas att använda rätt injektionsteknik.

Humulin NPH kan användas tillsammans med Humulin Regular. (Se avsnitt Anvisningar för användning och hantering – Blandning av insuliner).

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 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 tiazolidindioner 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 cylinderampull endast användas av en patient, även om kanylen på doseringshjälpmedlet byts ut.

Pennor som ska användas med Humulin NPH cylinderampuller

Cylinderampullerna ska endast användas tillsammans med flergångspennor från Lilly och ska inte användas tillsammans med flergångspennor från andra tillverkare eftersom doseringsnoggrannheten inte har fastställts med andra pennor.

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, tyroideahomoner, tillväxthomoner, 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 sällsynta fall vara fatal. Ingen specifik frekvens har angivits för hypoglykemi, eftersom hypoglykemi är en följd av insulindosen såväl som andra faktorer såsom 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 är mycket sällsynt ($< 1/10\ 000$) men kan i allvarliga fall vara livshotande. Detta tillstånd kännetecknas av utslag över hela kroppen, andnöd, väsande andning, blodtrycksfall, snabb puls eller svettning. Allvarlig allergi mot Humulin är mycket ovanlig och kräver 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

I Sverige:

Läkemedelsverket

Box 26

SE-751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Glukoskoncentrationen i serum är ett resultat av komplexa interaktioner mellan insulin- och glukosnivåerna och andra metabola processer. Det finns därför ingen specifik överdos 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 medvetslös 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 tillfrisknandet.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

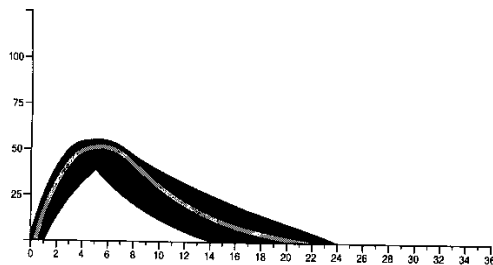
Insulin verkar genom att reglera glukosmetabolismen.

Dessutom har insulin anabol och antikatabol verkan på olika slags vävnader. I muskelvävnad sker en ökning av glykogen, fettsyror, glycerol, proteinsyntes och aminosyrepptag 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

Blodsockersänkande effekt



Tid (timmar)

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

M-kresol
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

Öppnad förpackning

3 år

Öppnad cylinderampull

28 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas. Förvaras i skydd mot extrem värme och direkt solljus.

Öppnad förpackning

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8 °C).

Öppnad cylinderampull

Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras ej i kylskåp. Penna med cylinderampull bör förvaras utan kanyl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml suspension i injektionsflaskor av typ I-glas försedda med gummipropp, aluminiumförslutning och snäpplock av plast alternativt 3 ml suspension i cylinderampuller av typ I-glas försedda med gummikolv i botten och en gummiskiva i toppen.

5 x 3 ml cylinderampuller
10 x 3 ml cylinderampuller

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. Injektionsflaskorna/cylinderampullerna kan användas tills de är tomma och skall därefter kastas enligt lokala rekommendationer. Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för användning och hantering av cylinderampull

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

Cylinderampullerna ska endast användas tillsammans med flergångspennor från Lilly och ska inte användas tillsammans med flergångspennor från andra tillverkare eftersom doseringsnoggrannheten inte har fastställts med andra pennor.

a) Förberedelse

Cylinderampuller 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. Cylinderampullen innehåller en liten glaspärkla för att underlätta blandning. Om innehållet i cylinderampullen inte får rätt utseende upprepas proceduren tills en jämn blandning erhålles. 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 ampullens botten eller väggar och ger ett frostigt utseende.

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

Tillverkarens instruktioner för varje sorts penna hur man sätter i ampullen, fäster kanylen och injicerar måste alltid följas.

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

Eli Lilly Sweden AB
Box 721
169 27 Solna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10564

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 1987-03-31

Datum för den senaste förnyelsen: 2019-03-11

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-08-26

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se