FASS

Humalog KwikPen

MRF

Lilly

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 200 E/ml
(Klar, färglös vattenlösning)

Diabetesmedel, insuliner och analoger för injektion, snabbverkande.

Aktiv substans:
Insulin, lispro

ATC-kod:
A10AB04

Läkemedel från Lilly omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 03 september 2020.

Indikationer

För behandling av vuxna med diabetes mellitus som fordrar insulin för bibehållande av normal glukoshomeostas. För initial stabilisering av diabetes mellitus.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Hypoglykemi.

Dosering

Dosering

Doseringen är individuell och bestäms av läkaren.

Humalog KwikPen givet subkutant verkar snabbt och har en kortare duration (2 till 5 timmar) än lösligt insulin. Den snabbt insättande effekten gör att en Humalog-injektion kan ges i mycket nära anslutning till måltid. Tid-effekt-kurvan kan variera betydligt mellan olika personer och vid olika tidpunkter hos samma person. Humalog har en snabbare insättande effekt oavsett injektionsställe jämfört med kortverkande (regular) insulin. Durationen är beroende på dos, injektionsställe, blodgenomströmning, temperatur och fysisk aktivitet.

Humalog kan användas tillsammans med ett långverkande insulin eller orala sulfonureider enligt läkarens anvisning.

Humalog KwikPen

Humalog KwikPen finns i två styrkor. Humalog 200 enheter/ml KwikPen (och Humalog 100 enheter/ml KwikPen, se separat produktresumé) ger 1-60 enheter i steg om 1 enhet i varje injektion . Antalet insulinenheter visas i pennans doseringsfönster oavsett styrka och ingen dosomvandling ska ske när en patient överförs till ny styrka eller till injektionspenna med andra doseringssteg.

Humalog 200 enheter/ml KwikPen ska reserveras för behandling av patienter med diabetes som kräver dagliga doser på mer än 20 enheter snabbverkande insulin. Insulin lispro lösning innehållande 200 enheter/ml ska inte dras upp ur den förfyllda injektionspennan (KwikPen) eller blandas med något annat insulin (se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Blandbarhet).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion
Minskat insulinbehov kan föreligga vid nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion
Vid försämrad leverfunktion kan minskat insulinbehov föreligga beroende på nedsatt förmåga till glukoneogenes och minskad nedbrytning av insulin. Hos patienter med kronisk leverskada kan emellertid en ökning av insulinresistensen medföra ett ökat insulinbehov.

Administreringssätt
Humalog injektionsvätska, lösning ska ges subkutant.

Subkutan administrering skall ges 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 Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Försiktighet bör iakttas så att injektion i blodkärl undvikes vid subkutan administrering. Injektionsstället skall ej masseras. Patienterna skall utbildas att använda rätt injektionsteknik.

Använd inte Humalog 200 enheter/ml KwikPen injektionsvätska, lösning i en insulininfusionspump.

Humalog 200 enheter/ml KwikPen injektionsvätska, lösning ska inte ges intravenöst.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

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

Byte av insulin eller insulinanalog

Byte av insulin eller insulinanalog skall ske med försiktighet och endast under läkarkontroll. Förändringar av styrka, tillverkare, typ (Regular/lösligt, NPH/isofant, etc.), ursprung (animalt, humant, humananalog) och/eller tillverkningsmetod (rDNA-teknik eller animal källa) kan kräva dosjustering. Patienter som får snabbverkande insulin och även ett basinsulin måste optimera dos en av båda insulinerna för att erhålla glukoskontroll under hela dygnet, särskilt under natten/vid fasta.

Hypoglykemi och hyperglykemi

De tidiga varningssymptomen på hypoglykemi kan bli annorlunda eller mindre uttalade om man haft diabetes under lång tid, vid intensifierad insulinbehandling, vid diabetogen nervsjukdom eller vid behandling med läkemedel typ betablockerare.

Några patienter, som fått hypoglykemi efter övergång från insulin av animalt ursprung till humaninsulin, har rapporterat att de tidiga

varningssymptomen på hypoglykemi var mindre uttalade eller annorlunda än de som de fått efter injektion med sitt tidigare insulin. 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 och diabetisk ketoacidos; tillstånd som kan leda till dödsfall.

Injektionsteknik
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.

Insulinbehov och dosjustering
Vid sjukdom eller emotionella störningar kan insulindosen behöva ökas.
Justering av dosen kan också bli aktuell vid ökad fysisk ansträngning eller förändrad diet. Fysiskt arbete eller träning omedelbart efter måltid kan öka risken för hypoglykemi. En följd av farmakodynamiken hos snabbverkande insulinanaloger är, att om hypoglykemi inträffar, kommer det att ske tidigare efter injektionen än jämfört med kortverkande (regular) humaninsulin.

Kombinationsbehandling av Humalog med pioglitazon

Fall av hjärtsvikt har rapporterats när pioglitazon använts i kombination med insulin, särskilt hos patienter som är i riskzonen för att drabbas av hjärtsvikt. Detta bör man ha i åtanke då kombinationsbehandling med pioglitazon och Humalog är aktuell. Om kombinationen används skall patienterna observeras med avseende på tecken och symtom på hjärtsvikt, viktökning och ödem. Behandlingen med pioglitazon skall avbrytas om hjärtstatus försämras.

Att undvika felmedicinering vid bruk av insulin lispro (200 enheter/ml) i en förfylld penna:
Insulin lispro lösning för injektion som innehåller 200 enheter/ml får inte överföras från den förfyllda pennan, KwikPen, till en spruta. Markeringarna på insulinsprutan mäter inte dosen korrekt. Överdos kan orsaka allvarlig hypoglykemi. Insulin lispro lösning för injektion som innehåller 200 enheter/ml får inte överföras från KwikPen till någon annat doseringshjälpmedel för insulin, inklusive insulininfusionspumpar.
Patienter ska instrueras att alltid kontrollera insulinetiketten före varje injektion för att undvika att de två olika styrkorna av Humalog blandas ihop av misstag eller att man blandar ihop andra insulinläkemedel.

Patienterna måste visuellt verifiera de inställda enheterna på dosräknaren i pennan. Därför måste patienter som injicerar själv kunna läsa av dosen på pennan. Patienter som är blinda eller synskadade måste ha hjälp av en annan person som har god syn och har fått träning i att använda pennan.

Hjälpämnen

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

Interaktioner

Insulinbehovet kan öka vid samtidigt intag av läkemedel med blodsockerhöjande effekt, t ex perorala antikonceptionella medel, kortikosteroider, tyroideahormoner, danazol och $beta_2$ receptorstimulerande medel (t ex ritodrin, salbutamol, terbutalin).

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

Läkare skall kontaktas före samtidigt intag av andra läkemedel förutom Humalog 200 enheter/ml KwikPen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Graviditet

Graviditet

Data från ett stort antal exponerade graviditeter tyder inte på någon skadlig effekt av insulin lispro på graviditet eller fosters/nyfödds hälsa.

Det är väsentligt att upprätthålla bra kontroll hos insulinbehandlade patienter (insulinberoende eller graviditetsdiabetes) under graviditet. 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 viktigt under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Insulin lispro orsakade ingen nedsättning av fertiliteten i djurstudier (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämras 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.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Hypoglykemi är den vanligaste biverkan av insulin lispro-behandling som en diabetespatient kan drabbas av. 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 av andra faktorer som t ex diet och motion.

Lista över biverkningar i tabellform

Biverkningar från kliniska prövningar finns listade nedan som MedDRA-termer, ordnade utifrån organklass och avtagande incidens (mycket vanliga: ≥1/10; vanliga: ≥1/100, <1/10; mindre vanliga: ≥1/1,000, <1/100; sällsynta: ≥1/10,000, <1/1,000; mycket sällsynta: <1/10,000), har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare).

Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande ordning, med de allvarligaste först.

MedDRA klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Har rapporterats
Immunsystemet						
Lokal allergi		X				
Systemisk allergi				X		
Hud och subkutan vävnad						
Lipodystrofi			X			
Kutan amyloidos						X

Beskrivning av utvalda biverkningar

Lokal allergi

Lokal allergi är vanlig. 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

Systemisk allergi är sällsynt men kan i allvarliga fall vara livshotande. Detta tillstånd kännetecknas av utslag över hela kroppen, andnöd, väsande andning, blodtrycksfall, snabb puls eller svettning.

Hud och subkutan vävnad

Lipodystrofi och kutan amyloidos kan utvecklas vid injektionsstället och därmed fördöja insulin upptaget. Kontinuerlig växling av injektionsställe inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Ödem

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 till

Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Glukoskoncentrationen i serum är ett resultat av komplexa interaktioner mellan insulin- och glukosnivåerna och andra metaboliska processer. Det finns därför ingen specifik överdos för insulin. För hög insulinaktivitet 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 peroral tillförsel av glukos, annat socker 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 glukagon behandlingen 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.

Farmakodynamik

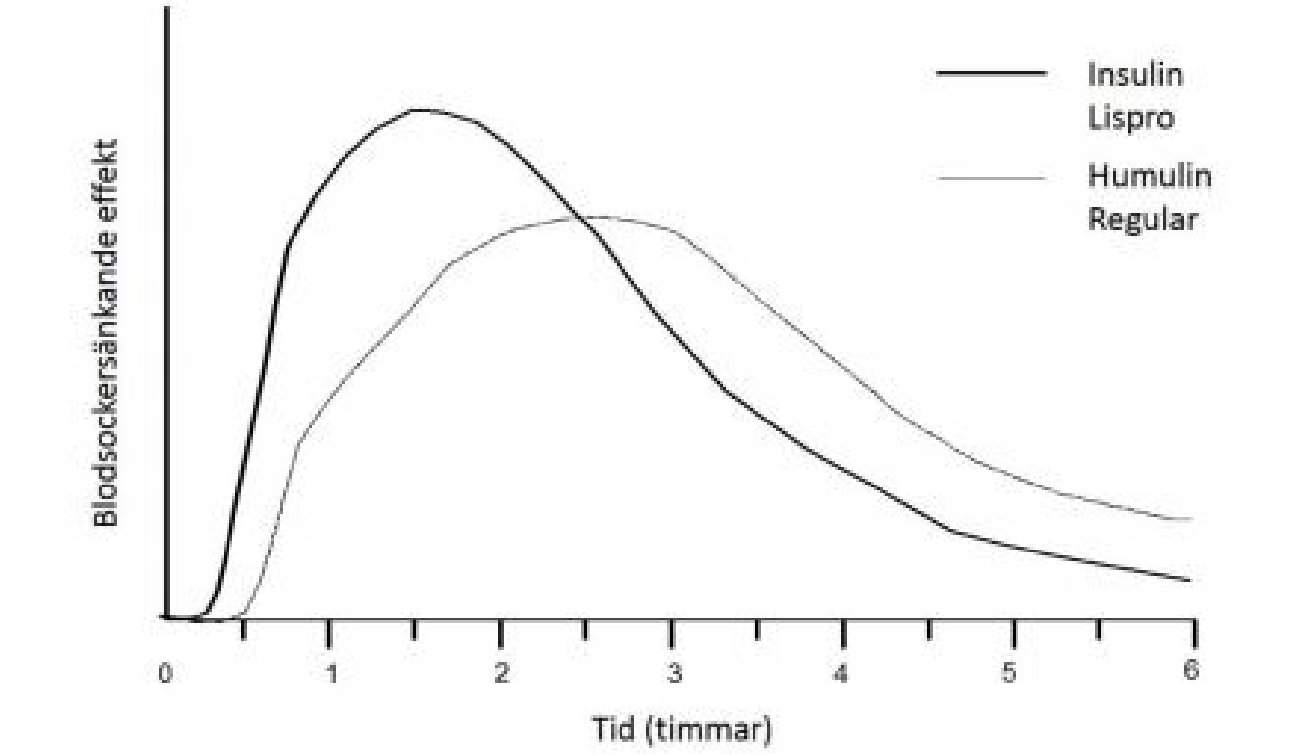
Insulin lispro verkar genom att reglera glukosmetabolismen.

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

Insulin lispro har en snabbt insättande effekt (ca 15 minuter) och kan därför ges närmare måltid (inom 0 till 15 minuter) jämfört med lösligt insulin (30 till 45 minuter före måltid). Insulin lispro har snabbare insättande effekt och kortare duration (2 till 5 timmar) än vanligt insulin.

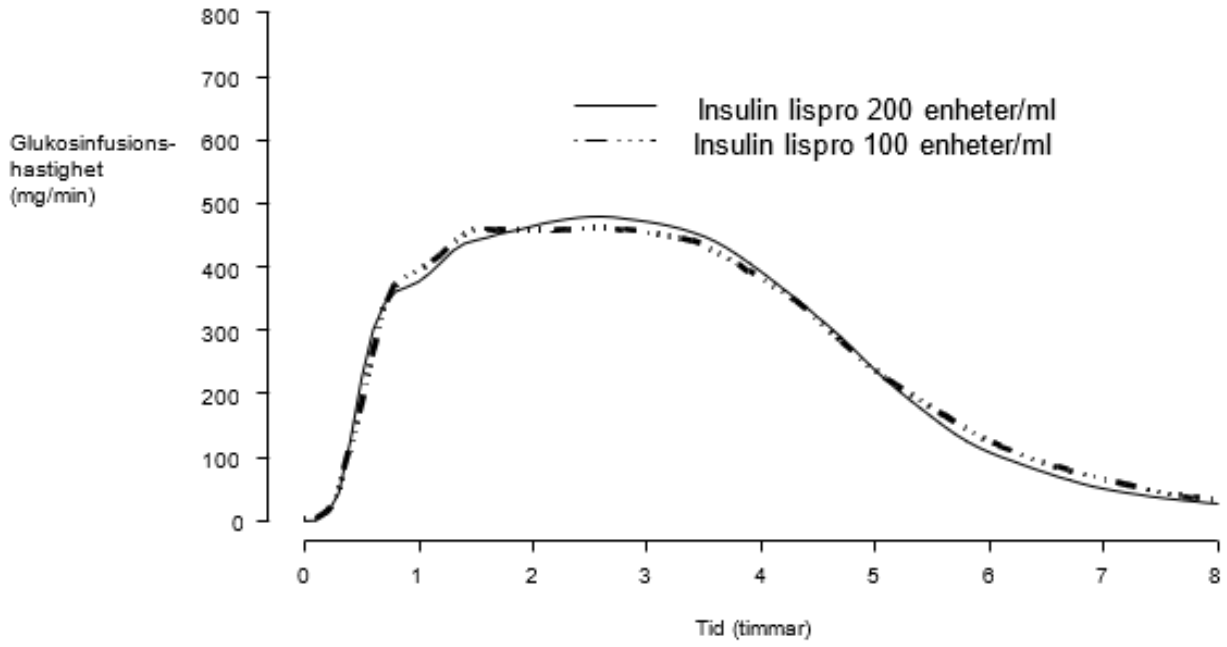
Kliniska prövningar på patienter med typ 1 och typ 2 diabetes visade minskad postprandiell hyperglykemi med insulin lispro jämfört med kortverkande (regular) insulin.

Tid-effekt-kurvan för insulin lispro kan variera mellan olika individer och vid olika tidpunkter hos samma individ beroende på dos, injektionsställe, blodgenomströmning, temperatur och fysisk aktivitet. Den typiska tid-effekt-kurvan av insulin lispro och Humulin Regular, efter subkutan injektion illustreras nedan.
Figur 1:



Diagrammet (figur 1) visar den relativa mängd glukos, mätt över tiden, som krävs för att hålla den totala blodsockernivån så nära fastenivån som möjligt. Detta är en indikator på effekten av insulin erna (100 enheter/ml) på glukosmetabolismen mätt över tiden.

De farmakodynamiska svaren av insulin lispro för 200 enheter/ml för injektion liknar de som setts för 100 enheter/ml lösning för injektion efter subkutan administrering av en singeldos på 20 enheter hos friska frivilliga såsom visas i grafen nedan (figur 2).



Figur 2: Medelhastigheten för glukosinfusion aritmetiskt över tid, efter subkutan administrering av 20 enheter insulin 200 enheter/ml eller insulin lispro 100 enheter/ml.

Studier av patienter med typ 2 diabetes som behandlas med maximal dos sulfonureider har visat att tillägg av insulin lispro sänker HbA1c signifikant i jämförelse med enbart sulfonureider. Sänkning av HbA1c förväntas också med andra insulinprodukter t ex kortverkande (regular) insulin och NPH-insulin.

Kliniska prövningar på patienter med typ 1 och typ 2 diabetes visade ett minskat antal episoder med nattlig hypoglykemi med insulin lispro jämfört med kortverkande (regular) insulin. I några studier sågs ett samband mellan minskad nattlig hypoglykemi och ökat antal hypoglykemi-episoder under dagtid.

Insulin lispros effekt på blodsockernivån påverkas inte av nedsatt njur- eller leverfunktion. Skillnaderna i blodsockerreglerande effekt mellan insulin lispro och kortverkande (regular) humaninsulin, mätt

med glukosclampteknik, var oförändrad vid en rad olika njurfunktionsnivåer.

Insulin lispro är ekvipotent med humant insulin på molär basis, men dess effekt kommer snabbare och har en kortare duration.

Farmakokinetik

Insulin lispro absorberas snabbt och når maximala plasmanivåer 30 till 70 minuter efter subkutan injektion. Inverkan på glukosmetabolismen, som beskrivits i diagrammet i punkt Farmakodynamik ovan, är ett kliniskt mer relevant sätt att studera farmakokinetiken.

Insulin lispro bibehåller en snabbare absorption vid jämförelse med kortverkande (regular) humaninsulin hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos patienter med typ 2 diabetes och olika grader av njurpåverkan kvarstod vanligen skillnaderna i farmakokinetik mellan insulin lispro och kortverkande (regular) humaninsulin och visade sig vara oberoende av njurfunktion. Insulin lispro bibehåller en snabbare absorption och elimination jämfört med kortverkande (regular) humaninsulin hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Insulin lispro 200 enheter/ml lösning för injektion var bioekvivalent mot insulin lispro 100 enheter/ml lösning för injektion efter subkutan administrering av en singeldos på 20 enheter till friska frivilliga. Tiden till maximal koncentration uppnåddes var också jämförbar mellan formuleringarna.

Prekliniska uppgifter

Insulin lispro uppvisar *in vitro* samma mönster som humaninsulin, vad avser bindningen till insulinreceptorer och effekten på växande

celler. Även dissociationen från insulinreceptorn har visats sig vara densamma som för humaninsulin. Varken engångstillförsel eller upprepad dosering under 1 månad resp 12 månader gav upphov till några signifikanta toxicitetsfynd.

Insulin lispro framkallade ingen fertilitetsnedsättning, embryotoxicitet eller teratogenicitet i djurförsök.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En ml innehåller 200 enheter insulin lispro* (motsvarande 6,9 mg). Varje förfylld penna innehåller 600 enheter insulin lispro i 3 ml lösning.

En KwikPen ger 1-60 enheter i steg om 1 enhet.

* Producerat i *E. coli* genom rekombinant DNA ursprung.

Förteckning över hjälpämnen

m-kresol
Glycerol
Trometamol
Zinkoxid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra och natriumhydroxid kan ha tillsatts för att justera pH.

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med något annat insulin eller något annat läkemedel. Lösningen för injektion ska inte spädas.

Miljöpåverkan

Insulin, lispro

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

According to the European Medicines Agency guideline on environmental
risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins,
electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines
and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to
result in significant risk to the environment.
Even though biomolecules, such as vaccines and hormones, are exempted
they should still be regarded as biologically active.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Före användning

3 år.

När pennan börjat användas

28 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas. Förvaras i skydd för stark värme och direkt solljus.

Före användning
Förvaras i kylskåp (2ºC-8ºC).

När pennan börjat användas
Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Förvara inte pennan med kanylen påsatt.

Särskilda anvisningar för destruktion

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. Patienten ska kasta kanylen efter varje injektion.

Humaloglösningen ska vara klar och färglös. Humalog ska inte användas om den är grumlig, segflytande eller svagt färgad eller om det finns partiklar i den.

Hantering av den förfyllda pennan
Läs bruksanvisningen som följer med bipacksedeln noggrant innan du börjar använda KwikPen. KwikPen ska användas så som beskrivs i manualen.

Pennan ska inte användas om någon del ser trasig eller skadad ut.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna 200 E/ml Klar, färglös vattenlösning

5 x 3 milliliter förfylld injektionspenna, 592:07, F