Humalog Mix50 KwikPen

Lilly

Injektionsvätska, suspension i förfylld injektionspenna 100 E/ml
(Vit suspension.)

Diabetesmedel, insuliner och analoger för injektion, medellång- eller långverkande i kombination med snabbverkande.

Aktiva substanser (i bokstavsordning):
Insulin, lispro (lösligt)
Insulin, lispro, protamin

ATC-kod:
A10AD04

Läkemedel från Lilly omfattas av Läkemedelsförsäkringen.
Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:
Humalog® Mix 50 injektionsvätska, suspension, cylinderampull 100 E/ml;
Humalog Mix50 KwikPen injektionsvätska, suspension i förfylld injektionspenna 100 E/ml

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

Texten är baserad på produktresumé: 03 september 2020.

Indikationer

Humalog Mix50 används för behandling av patienter med diabetes mellitus som fordrar insulin för bibehållande av normal glukoshomeostas.

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 Mix50 kan ges strax före måltid. När så krävs kan Humalog Mix50 administreras alldeles efter måltid.

Humalog Mix50 skall endast administreras genom subkutan injektion. Humalog Mix50 får under inga omständigheter ges intravenöst.

Efter subkutan injektion av Humlog Mix50 ses den snabbt insättande och tidigt maximala effekt som erhålles vid injektion av rent Humalog. Det innebär att Humalog Mix50 kan ges i mycket nära anslutning till en måltid. Den del av Humalog Mix50 som består av insulin lispro protaminsuspension har liknande verkningsduration som basinsulin (Humulin NPH). Tid-effekt-kurvan kan variera betydligt mellan olika personer och vid olika tidpunkter hos samma person. På samma sätt som för andra insulinpreparat är durationen beroende på dos, injektionsställe, blodgenomströmning, temperatur och fysisk aktivitet.

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.

Pediatrisk population
Att ge Humalog Mix50 till barn under 12 år skall övervägas endast ifall man förväntar sig en fördel jämfört med lösligt insulin.

Administreringssätt

Subkutan administrering skall ske i överarm, lår, skinkor eller buk. Samma injektionsställe skall inte användas 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 efter injektion. Patienterna skall utbildas att använda rätt injektionsteknik.

KwikPen
KwikPen ger 1–60 enheter i steg om 1 enhet i varje injektion. Dosen ställs in i enheter. Antalet enheter visas i pennans doseringsfönster.

Varningar och försiktighet

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

Humalog Mix50 får under inga omständigheter ges intravenöst.

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/isofan, etc.), ursprung (animalt, humant, humananalog) och/eller tillverkningsmetod (rDNA-teknik eller animal källa) kan kräva dosjustering.

Hypoglykemi eller 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 eller 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 dosjusteringar
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.

Kombinationsbehandling av Humalog Mix50 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 Mix50 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 medicineringsfel

Patienter ska instrueras att alltid kontrollera insulinetiketten före varje injektion för att undvika förväxling mellan de två olika styrkorna av Humalog KwikPen och mellan olika insulinläkemedel. Patienterna måste visuellt verifiera de inställda enheterna på dosräknaren i injektionspennan. Därför måste patienter som själva injicerar läkemedlet kunna läsa av dosen på injektionspennan. Patienter som är blinda eller synskadade måste instrueras att alltid ta hjälp av en annan person, som har god syn och som har fått träning i att använda pennan.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, d.v.s. läkemedlet är 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 andra 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.

Effekterna av att blanda Humalog Mix50 med andra insuliner har ej studerats.

Läkare skall kontaktas före samtidigt intag av andra läkemedel (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 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 väsentligt under graviditet.

Amning

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

Fertilitet

Insulin lispro framkallade ingen fertilitetsnedsättning i djurförsök (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 allvarligaste biverkan av insulinbehandling 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 som inte har samband med insulinbehandlingen, som t ex hudrengöringsmedel eller dålig injektionsteknik.

Systemisk allergi

Systemisk allergi är sällsynt (1/10 000 till <1/1 000) 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 glukagonbehandlingen skall glukoslösning ges intravenöst. Då patienten åter är vid medvetande skall föda intas så snart som möjligt.

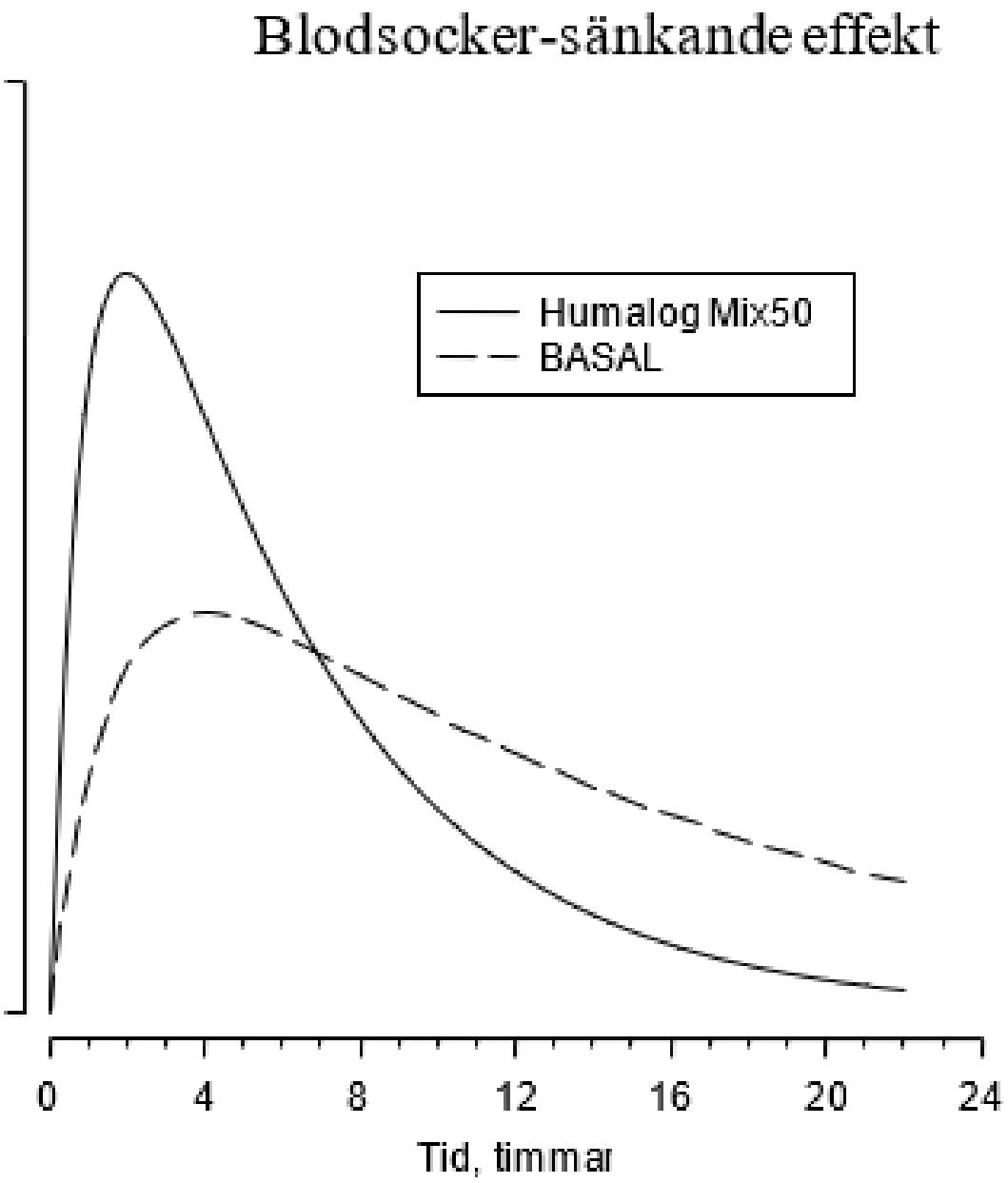
Det kan vara nödvändigt med fortsatt kolhydratintag och observation eftersom hypoglykemi kan återkomma efter tillfrisknandet.

Farmakodynamik

Insulin lispro verkar genom att reglera glukosmetabolismen.

Dessutom har insuliner anabol 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.

Insulin lispro har en snabbt insättande effekt (ca 15 minuter) och kan därför ges närmare måltid (inom 0 till 15 minuter) jämfört med vanligt insulin (30 till 45 minuter före måltid). Den snabbt insättande och tidigt maximala effekten av insulin lispro ses efter subkutan injektion av Humalog Mix50. Humalog BASAL har en tid-effekt-kurva som är mycket lik den som erhålles med basinsulin (Humulin NPH) under en period av ca 15 timmar. I nedanstående diagram illustreras farmakodynamiken hos Humalog Mix50 och BASAL (NPL).



Diagrammet 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 insulinerna på glukosmetabolismen mätt över tiden.

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. Farmakokinetiken av insulin lispro protaminsuspension överensstämmer med den hos ett medellångverkande insulin som Humulin NPH. Farmakokinetiken hos Humalog Mix50 är ett resultat av farmakokinetiken hos de ingående komponenterna. 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.

Prekliniska uppgifter

Insulin lispro uppvisar *in vitro* samma mönster som humaninsulin, vad avser bindningen till insulinreceptorn 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 100 enheter insulin lispro* (motsvarande 3,5 mg).

Humalog Mix50 består av 50 % insulin lispro lösning och 50 % insulin lispro protaminsuspension.

Cylinderampull
Varje cylinderampull innehåller 300 enheter insulin lispro i 3 ml suspension.

KwikPen

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin lispro i 3 ml suspension.
En KwikPen ger 1-60 enheter i steg om 1 enhet.

* producerad i E.coli med reckmbinant DNA-teknologi

Förteckning över hjälpämnen
Protaminsulfat
m-kresol
Fenol
Glycerol
Dinatriumfosfat $7H_2O$
Zinkoxid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra och natriumhydroxid kan ha tillsatts för att justera pH

Blandbarhet

Effekterna av att blanda Humalog Mix50 med andra insuliner har ej studerats.

Detta läkemedel skall inte blandas med andra läkemedel eftersom blandbarhetsstudier saknas.

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.

Insulin, lispro, protamin

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.

Efter första användning / när cylinderampullen satts in i injektionspennan
28 dagar.

Särskilda förvaringsanvisningar

Före användning
Förvaras i kylskåp (2ºC-8ºC). Får ej frysas. Förvaras i skydd för stark värme och direkt solljus.

Efter första användning / när cylinderampullen satts in i injektionspennan
Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Förvara inte pennan med kanylen påsatt.

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

KwikPen
Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i skydd mot kyla. Förvara inte den förfyllda injektionspennan med kanylen påsatt.

Särskilda anvisningar för destruktion

Anvisningar för användning och hantering

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

Humalog Mix50 skall kontrolleras ofta och skall inte användas om de innehåller klumpar eller om fasta, vita partiklar fastnar på botten eller väggarna i ampullen och ger ett frostigt utseende.

Förberedelse

Cylinderampuller eller KwikPen som innehåller Humalog Mix50 skall rullas fram och tillbaka mellan handflatorna 10 gånger och vändas 180° 10 gånger omedelbart före användning så att insulinet 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 glaspärla för att underlätta blandning.

Skaka inte kraftigt, då kan det bildas skum vilket kan påverka doseringsnoggrannheten.

Cylinderampull

Humalog Mix50 ska användas med Lillys flergångspenna och ska inte användas med andra flergångspennor då doseringsnoggranheten inte har säkerställts med andra injektionspennor.

Tillverkarens instruktioner för varje enskild injektionspenna avseende hur man sätter i ampullen, fäster kanylen och injicerar måste alltid följas.

KwikPen

Bruksanvisningen som följer med bipacksedeln ska läsas noggrant före användning av KwikPen. KwikPen ska användas så som beskrivs i manualen.

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

Injektion

Vid användning av förfylld injektionspenna eller flergångspenna måste tillverkarens instruktioner för förberedelse och injektion av dosen alltid följas. Följande är en generell beskrivning:

1. Tvätta händerna
2. Välj injektionsställe.
3. Tvätta huden enligt anvisning.
4. Grip tag i huden och stick in kanylen.
5. Dra ur kanylen och tryck lätt på injektionsstället några sekunder. Massera ej.
6. Skruva av kanylen med hjälp av det yttre kanylskyddet och kasta den på ett säkert sätt.
7. Variera injektionsstället så att samma ställe inte används mer än cirka 1 gång per månad.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enlight gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

HUMALOG® MIX 50

Injektionsvätska, suspension, cylinderampull 100 E/ml Vit suspension.

5 x 3 milliliter cylinderampull, kassett, 332:46, F

HUMALOG MIX50 KWIKPEN
Injektionsvätska, suspension i förfylld injektionspenna 100 E/ml Vit suspension.
5 x 3 milliliter förfylld injektionspenna, 372:51, F

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:
Injektionsvätska, suspension i förfylld injektionspenna 100 E/ml