

Humalog Mix50 KwikPen

M R F**Lilly**

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

En färdigblandad suspension som består av insulin lispro
(snabbverkande humaninsulinanalog) och insulin lispro
protaminsuspension (medellångverkande humaninsulinanalog)

Aktiva substanser:

Insulin, lispro (lösligt)

Insulin, lispro, protamin

ATC-kod:

A10AD04

Företaget omfattas av Läkemedelsförsäkringen

Texten nedan gäller för:

Humalog Mix25 KwikPen injektionsvätska, suspension i förfylld
injektionspenna 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: 2017-10-19

Indikationer

Humalog Mix25/Mix50 används för behandling av patienter med diabetes mellitus som fordrar insulin för bibehållande av normal glukoshomeostas.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot insulin lispro eller något av de ingående hjälpämnen.

Hypoglykemi.

Dosering

Doseringen är individuell och bestäms av läkaren.

Humalog Mix25/Mix50 kan ges strax före måltid. När så krävs kan Humalog Mix25/Mix50 administreras alldeles efter måltid.

Humalog Mix25/Mix50 skall endast administreras genom subkutan injektion. Humalog Mix25/Mix50 får under inga omständigheter ges intravenöst.

Subkutan administrering skall ske i överarm, lår, skinkor eller buk. Samma injektionsställe skall inte användas mer än ca 1 gång per månad.

Försiktighet bör iakttas så att injektion i blodkärl undviks vid subkutan administrering. Injektionsstället skall ej masseras.

Patienterna skall utbildas att använda rätt injektionsteknik.

Efter subkutan injektion av Humalog Mix25/Mix50 ses den snabbt insättande och tidigt maximala effekt som erhålles vid injektion av rent Humalog. Det innebär att Humalog Mix25/Mix50 kan ges i mycket nära anslutning till en måltid. Den del av Humalog Mix25/Mix50 som består av insulin lispro protaminsuspension (BASAL) 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. KwikPen ger 1–60 enheter i steg om 1 enhet i varje injektion. Dosen ställs in i enheter. **Antalet enheter visas i pennans doseringsfönster.**

Pediatrik population

Att ge Humalog Mix25/Mix50 till barn under 12 år skall övervägas endast ifall man förväntar sig en fördel jämfört med reguljärt insulin.

Varningar och försiktighet

Humalog Mix25/Mix50 får under inga omständigheter ges intravenöst.

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

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 ketoacidosis; tillstånd som kan leda till dödsfall.

Minskat insulinbehov kan föreligga vid nedsatt njurfunktion.

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.

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 Mix25/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 Mix25 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.

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.

Att undvika medicineringsfel

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.

Interaktioner

Insulinbehovet kan öka vid samtidigt intag av läkemedel med blodsockerhöjande effekt, t ex perorala antikonceptionella medel, kortikosteroider, tyroideahormoner, danazol och beta₂

-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 Mix25/Mix50 med andra insuliner har ej studerats.

Läkare skall kontaktas före samtidigt intag av andra läkemedel.

Graviditet

Kategori A.

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

Grupp IVa.

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

Trafik

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.

Biverkningar

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.

Lokal allergi är vanlig (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 som inte har samband med insulinbehandlingen, som t ex hudrengöringsmedel eller dålig injektionsteknik. 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, väsende andning, blodtrycksfall, snabb puls eller svettning. Lipodystrofi på injektionsstället är mindre vanlig (1/1 000 till <1/100).

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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 Mix25/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. Kliniska prövningar på patienter med typ 1 och typ 2 diabetes visade minskad postprandiell hyperglykemi med Humalog Mix25 jämfört med Humulin Mix 30/70. I en klinisk prövning observerades en liten stegring av blodglukosnivån (0,38 mmol/l) på natten (kl 3). 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 glukosclamp teknik, 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. Två öppna crossover studier genomfördes under 8 månader på patienter med typ 2 diabetes, som antingen fick insulin för första gången eller som redan injicerade insulin en eller två gånger dagligen. Patienterna fick behandling under 4 månader med Humalog Mix25 (två gånger dagligen med metformin) och insulin glargin (en gång dagligen med metformin) i en randomiserad sekvens. Detaljerad information ges i tabellen nedan.

	Insulin-naiva patienter n = 78	Icke insulin-naiva patienter n = 97
Den genomsnittliga totala dagliga dosen vid studiens slut	0,63 enheter/kg	0,42 enheter/kg
Minskning ¹ av HbA _{1c}	1,30 % (medelvärde vid studiestart = 8,7 %)	1,00 % (medelvärde vid studiestart = 8,5 %)

	Insulin-naiva patienter n = 78	Icke insulin-naiva patienter n = 97
Reduktion av medelvärdet av den kombinerade morgon/kväll postprandiella (2-timmar) blodglukosnivån ¹	3,46 mmol/l	2,48 mmol/l
Reduktion av medelvärdet på fastebloodglukos ¹	0,55 mmol/l	0,65 mmol/l
Incidens av hypoglykemi vid studieslut	25 %	25 %
Viktökning ²	2,33 kg	0,96 kg

¹ från studiestart tills behandlingen med Humalog Mix25 avslutats

² hos patienter som randomiserats till Humalog Mix25 under den första crossover perioden

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 Mix25/Mix50 är ett resultat av farmakokinetiken hos de ingående komponenterna. Inverkan på glukosmetabolismen, 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 engångstillförelse 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

En ml innehåller 100 enheter (3,5 mg) insulin lispro (rekombinant DNA ursprung producerat i *E. coli*).

Humalog Mix25 består av 25 % insulin lispro lösning och 75 % insulin lispro protaminsuspension. Humalog Mix50 består av 50 % insulin lispro lösning och 50 % insulin lispro protaminsuspension. Varje penna innehåller 3 ml (300 enheter) insulin lispro, protaminsulfat, m-kresol (1,76 mg/ml resp. 2,20 mg/ml), fenol (0,80 mg/ml resp. 1,00 mg/ml), glycerol, dinatriumfosfat $7H_2O$, zinkoxid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra och natriumhydroxid kan ha tillsatts för att justera pH till 7,0-7,8.

Blandbarhet

Effekterna av att blanda Humalog Mix25/Mix50 med andra insuliner har ej studerats. Detta läkemedel skall inte blandas med andra läkemedel eftersom blandbarhetsstudier saknas.

Miljöpåverkan

Insulin, lispro (lösligt)

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

Oanvänd förfylld penna

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

När pennan börjat användas

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

Hållbar 28 dagar.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Anvisningar för användning och hantering

För att förhindra överföring av sjukdomar ska varje penna endast användas av en patient, även om kanylen byts ut.

Pennan 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 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 botten eller väggarna i ampullen och ger ett frostigt utseende.

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.

Förpackningsinformation

HUMALOG MIX25 KWIKPEN

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

5 x 3 milliliter förfylld injektionspenna, 352:25, F

HUMALOG MIX50 KWIKPEN

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

5 x 3 milliliter förfylld injektionspenna, 368:93, F

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

Uppgift om ovanstående paralleldistribuerade förpackningar

omfattas av Läkemedelsförsäkringen saknas på Fass. På läkemedelsförsäkringens webbplats kan du se om det aktuella företaget är anslutet till försäkringen.