

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Humulin NPH 100 IE/ml injeksjonsvæske, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml inneholder 100 IE humaninsulin (isofan), fremstilt ved rekombinant DNA-teknikk ved hjelp av *Escherihica coli*.

Én sylinderrampulle inneholder 3 ml tilvarende 300 IE insulin isofan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, suspensjon i sylinderrampulle.

Humulin NPH er en hvit, steril suspensjon med krystallinsk utfelling av humant insulin isofan i en isoton fosfatbuffer.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Til behandling av pasienter med diabetes mellitus som krever insulin for å opprettholde normal glukosehomeostase.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering skal fastsettes av lege i forhold til pasientens behov.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Humulin NPH i sylinderrampulle er kun tilpasset subkutane injeksjoner fra en flergangspenn. Humulin NPH skal ikke gis intravenøst.

Subkutan administrering gis vanligvis i overarmene, lårene, setet eller buken.

Valg av injeksjonssted bør skiftes fra gang til gang, slik at samme sted ikke benyttes mer enn cirka 1 gang pr. måned, for å redusere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.4 og 4.8).

Forsiktighet må utvises for å unngå at Humulin injiseres i en blodåre.

Injeksjonsstedet skal ikke masseres etter injeksjonen.

Pasienten må få opplæring i riktig injeksjonsteknikk.

Pakningen inneholder et pakningsvedlegg med instruksjoner for injeksjon av insulin.

4.3 Kontraindikasjoner

Hypoglykemi.

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, med mindre det gis til pasienter som gjennomgår desensibilisering.

Humulin NPH skal ikke under noen omstendigheter gis intravenøst.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet journalføres.

Bytte av insulin til en annen type eller annet merke, bør foregå under nøye medisinsk oppfølging. Endringer i styrke, merke (tilvirker), type (oppløselig, isofan, blanding), opphav (animalsk, human, human insulinanalog), og/eller fremstillingsmetode (rekombinant DNA kontra insulin av animalsk opprinnelse), kan føre til behov for endring av dosen.

Enkelte pasienter som bruker humant insulin kan kreve en endring i dosering etter overgang fra insulin av animalsk opprinnelse. Hvis det er behov for en justering, kan dette gjøres med første dose eller i løpet av de første ukene eller månedene.

Noen få pasienter som har opplevd hypoglykemi etter overgang til humant insulin, har rapportert at de tidlige varselssymptomene på hypoglykemi var mindre tydelige, eller forskjellige fra de erfaringer de hadde hatt med sin tidligere, animalske insulin. Pasienter som forbedrer blodglukosen kraftig, f.eks. ved intensivt insulinbehandling, kan miste enkelte eller alle varselssymptomene på hypoglykemi og bør informeres deretter. Andre tilstander som kan føre til at de tidlige varselssymptomene på hypoglykemi endres eller blir mindre uttalt, inkluderer langvarig diabetes, diabetisk nervesykdom eller legemidler som betablokkere. Ubehandlet hypoglykemi og hyperglykemiske reaksjoner kan medføre bevisstløshet, koma og død.

Utilstrekkelig dosering eller opphør av behandlingen kan, særlig ved insulinavhengig diabetes, medføre hypoglykemi og diabetisk ketoacidose. Dette er tilstander som er potensielt dødelige.

Behandling med humant insulin kan medføre dannelse av antistoffer, men titrene av disse er lavere enn tilsvarende for rensed animalsk insulin.

Behovet for insulin kan endres signifikant ved sykdommer i binyrene, hypofysen eller skjoldbruskkjertelen og ved svekket nyre- eller leverfunksjon.

Behovet for insulin kan øke ved sykdom eller ved følelsesmessige forstyrrelser.

En justering av insulin doseringen kan også være nødvendig dersom pasientene endrer aktivitetsnivået, eller normalt kosthold.

Pasienter må instrueres i å utføre kontinuerlig rotering av injeksjonssted for å redusere risikoen for å utvikle lipodystrofi og kutan amyloidose. Det er en potensiell risiko for forsinket insulinabsorpsjon og forverret glykemisk kontroll etter insulininjeksjoner på områder med disse hudreaksjonene. Det har blitt rapportert hypoglykemi etter plutselig endring i injeksjonssted til et område uten reaksjoner. Overvåking av blodglukose anbefales etter endring av injeksjonssted, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes.

Kombinasjon av Humulin NPH med pioglitazon

Tilfeller av hjertesvikt er rapportert når pioglitazon er brukt i kombinasjon med insulin, særlig hos pasienter med risikofaktorer for å utvikle hjertesvikt. Ved kombinasjonsbehandling med pioglitazon og Humulin NPH bør dette tas hensyn til, og pasientene bør følges opp med tanke på utvikling av tegn og symptomer på hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon bør seponeres hvis forverring av hjertesymptomer oppstår.

Veiledning for bruk og håndtering

For å hindre mulig overføring av sykdommer skal hver sylinderrampulle kun benyttes av én og samme en pasient, selv om kanylen på administreringsutstyret skiftes.

Penner til bruk sammen med Humulin NPH sylinderrampuller

Sylinderrampuller skal kun benyttes sammen med Lilly flergangs-insulinpenn. De skal ikke brukes med andre flergangspenner ettersom doseringsnøyaktigheten ikke er fastslått for andre penner.

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som ”natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

En rekke legemidler er kjent for å påvirke glukosemetabolismen og lege skal derfor alltid konsulteres ved bruk av andre legemidler i tillegg til humant insulin (se pkt. 4.4). Legen må derfor ta hensyn til mulige interaksjoner og bør alltid spørre pasienten om de bruker andre legemidler i tillegg til humant insulin.

Følgende stoffer kan øke insulinbehovet:

Glukokortikoider, tyreoidhormoner, veksthormon, danazol, beta₂-sympatomimetika (som ritodrin, salbutamol, terbutalin) og tiazider.

Følgende stoffer kan redusere insulinbehovet:

Perorale antidiabetika, salisylater (for eksempel acetylsalisylsyre) visse antidepressiva (monoaminoksidasehemmere), visse angiotensinkonverterende enzym(ACE)hemmere (kaptopril, enalapril), angiotensin II-reseptorblokkere, ikke-selektive betablokkere og alkohol.

Oktreotid/lanreotid kan både redusere og øke insulinbehovet.

Alkohol kan forsterke og forlenge den hypoglykemiske effekten av insulin.

Pasienten bør konferere med legen hvis annen medisin tas i tillegg til Humulin NPH (se pkt. 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er viktig å opprettholde god kontroll av den insulinbehandlede (insulinavhengig eller svangerskapsdiabetes) pasienten gjennom hele svangerskapet. Insulinbehovet minker vanligvis i første trimester og øker i andre og tredje trimester. Pasienter med diabetes skal rådes til å informere legen sin dersom de er gravide eller planlegger graviditet.

Grundig kontroll av glukoseverdier, så vel som generell helse, er essensielt hos gravide med diabetes.

Amming

Det kan være behov for regulering av insulindosen og/eller dietten under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Pasientens konsentrasjons- og reaksjonsevne kan svekkes som følge av hypoglykemi. Dette kan utgjøre en risiko i situasjoner hvor disse egenskapene er spesielt viktige (f.eks. ved bilkjøring eller ved betjening av maskiner).

Pasienter skal rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi i forbindelse med bilkjøring. Dette er spesielt viktig for pasienter som har nedsatt evne til å oppdage varselssymptomer på hypoglykemi, eller har hyppige tilfeller av hypoglykemi. Hvorvidt bilkjøring er tilrådelig bør overveies i slike tilfeller.

4.8 Bivirkninger

Hypoglykemi er den hyppigste bivirkningen ved insulinbehandling hos diabetikere. Alvorlig hypoglykemi kan medføre bevisstløshet og i ekstreme tilfeller død. Frekvensen for hypoglykemi angis ikke, ettersom hypoglykemi er et resultat av både insulindose og andre faktorer som for eksempel pasientens diett og aktivitet.

Lokale allergiske reaksjoner er vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$). Rødhet, hevelse og kløe kan oppstå på injeksjonsstedet. Dette går vanligvis over i løpet av få dager til få uker. I noen tilfeller kan denne reaksjonen relateres til andre faktorer enn insulinet, som f.eks. overfølsomhet for hudrensemiddel eller dårlig injeksjonsteknikk.

Systemisk allergi, som er svært sjelden ($< 1/10\ 000$), men potensielt mer alvorlig, er en generalisert overfølsomhet overfor insulin som kan gi utslett over hele kroppen, åndenød, tungpustethet, blodtrykksfall, rask puls eller svetting. Alvorlige tilfeller av generalisert allergi er sjeldne hendelser, men kan være livstruende, og krever øyeblikkelig behandling. Bytte av insulin kan være nødvendig.

Hud- og underhudssykdommer

Lipodystrofi på injeksjonsstedet er mindre vanlig ($\geq 1/1000$ til $<1/100$).

Kutan amyloidose; frekvens ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Lipodystrofi og kutan amyloidose kan forekomme på injeksjonsstedet og forsinke lokal insulinabsorpsjon. Kontinuerlig rotering av injeksjonssted innen et gitt injeksjonsområde, kan bidra til å redusere eller forebygge disse bivirkningene (se pkt. 4.4).

Tilfeller av ødem er rapportert ved insulinbehandling, spesielt der dårlig metabolsk kontroll forbedres ved intensivert insulinbehandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det foreligger ingen spesifikk definisjon på insulinoverdose. Serum glukosekonsentrasjon er et resultat av komplekse interaksjoner mellom insulinnivå, glukosetilgjengelighet og andre metabolske prosesser. Hypoglykemi kan opptre som følge av for mye insulin i forhold til matinntak og energiomsetning.

Hypoglykemi kan være forbundet med tiltaksløshet, forvirring, hjertebank, hodepine, svetting og oppkast.

Milde hypoglykemiske episoder responderer på peroralt inntak av glukose eller sukkerholdige produkter.

Korreksjon av moderat alvorlig hypoglykemi kan oppnås ved intramuskulær eller subkutan administrasjon av glukagon, etterfulgt av peroralt inntak av karbohydrat når pasientens tilstand gjør det mulig. Pasienter som ikke responderer på glukagon skal gis intravenøs glukose.

Hvis pasienten er bevisstløs, skal glukagon gis intramuskulært eller subkutan. Glukose skal imidlertid gis intravenøst dersom glukagon ikke er tilgjengelig, eller hvis pasienten ikke reagerer på glukagon. Pasienten skal gis noe å spise så snart han/hun kommer til bevissthet.

Fortsatt inntak av karbohydrater og observasjon av pasienten kan være nødvendig, ettersom hypoglykemi kan inntreffe etter tilsynelatende klinisk restitusjon.

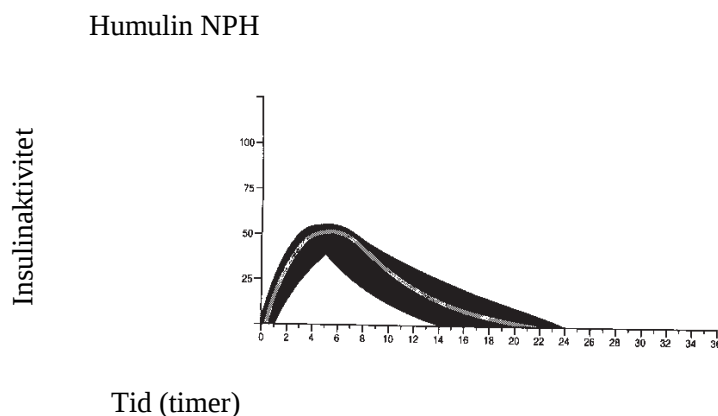
5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Insulin og analoger, middels lang virketid. ATC-kode: A10AC01

Primær aktivitet for insulin er regulering av glukosemetabolismen. Insulin har i tillegg flere anabole og anti-katabole effekter på ulike vev. I muskelvevet inkluderer dette økt glykogen, fettsyrer, glyserol- og proteinsyntese og aminosyreopptak, mens det reduserer glykogenolyse, glukoneogenese, ketogenese, lipolyse, proteinkatabolisme og aminosyreproduksjon.

Typisk aktivitetsprofil (kurve over glukoseforbruket) etter subkutan injeksjon illustreres nedenfor som heltrukken linje. Det skyggelagte området viser variasjonen en pasient kan oppleve mht. tidspunkt og/eller intensitet for insulinaktivitet. Individuell variasjon vil avhenge av dosestørrelse, temperatur på injeksjonsstedet og pasientens fysiske aktivitet.



5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til insulin reflekterer ikke metabolsk aktivitet for hormonet. Det er derfor mer relevant å observere kurver for glukoseforbruk (som vist ovenfor) når man vurderer insulinaktivitet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Humulin er humant insulin produsert ved rekombinant teknologi. Det er ikke rapportert alvorlige hendelser i subkroniske toksikologistudier. Humant insulin viste ikke mutagenitet i serier av *in vitro* og *in vivo* genetiske toksisitetsprogrammer.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

m-kresol
Glyserol
Fenol
Protaminsulfat
Dinatriumhydrogenfosfatheptahydrat
Sinkoksid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre og natriumhydroksid kan være tilsatt for å justere pH.

6.2 Uforlikeligheter

Humulin-preparater bør ikke blandes med animalske insuliner, eller insulinpreparater fra andre produsenter.

6.3 Holdbarhet

Ubrukt sylinderrampulle

3 år

Sylinderrampulle etter anbrudd

28 dager

6.4. Oppbevaringsbetingelser

Ubrukt sylinderrampulle

Oppbevares i kjøleskap (2 °C-8 °C).

Skal ikke fryses, utsettes for sterk varme eller direkte sollys.

Oppbevares i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter anbrudd

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Penn med isatt sylinderrampulle skal ikke oppbevares med kanylen påskrudd.

6.5 Emballasje (type og innhold)

3 ml suspensjon i sylinderrampulle (type I glass) med et stempel i bunnen (gummi) og gummimembran som forsegling i toppen av sylinderrampullen.

Pakningsstørrelse: 5 eller 10 sylinderrampuller. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Kanyler skal brukes kun en gang. Kanylene kastes på en forsvarlig måte. Kanyler og penner skal ikke deles med andre. Sylinderrampullen kan brukes til den er tom og skal deretter kastes sikkerhetsmessig forsvarlig. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Veiledning for bruk og håndtering

For å hindre mulig overføring av sykdommer, skal hver sylinderrampulle kun benyttes av én og samme pasient, selv om kanylen på administreringsutstyret skiftes.

Sylinderrampuller skal kun benyttes sammen med Lilly flergangs-insulinpenn. De skal ikke brukes med andre flergangspenner ettersom doseringsnøyaktigheten ikke er fastslått for andre penner.

a) Klargjøring av dose

Umiddelbart før bruk skal sylinderrampullen rulles ti ganger mellom håndflatene og vendes 180⁰ ti ganger, slik at insulinet blir jevnt fordelt. Suspensjonen skal da se jevnt uklar eller melkeaktig ut. Hvis ikke; gjenta ovennevnte prosedyre inntil innholdet er blandet. Sylinderrampuller inneholder en liten glasskule som gjør det lettere å blande. Ikke rist kraftig da dette vil kunne forårsake skumdannelse, som kan medføre unøyaktig innstilling av dosen.

Sylinderrampullene bør undersøkes jevnlig, og skal ikke brukes hvis klumper av partikler er synlig, eller hvis faste, hvite partikler fester seg på bunnen eller innsiden av glasset slik at det ser «frostet» ut.

Sylinderrampullene er designet slik at det ikke er mulig å blande i annet insulin. Sylinderrampullen kan ikke etterfylles.

Følg bruksanvisningene til de ulike pennene for å sette i sylinderrampullen, feste kanylen og administrere insulinet.

b) Injeksjon

Injiser korrekt dose insulin som anvist fra lege eller diabetessykepleier. Valg av injeksjonssted bør skiftes fra gang til gang, slik at samme sted ikke benyttes mer enn cirka 1 gang pr. måned.

Hver pakning inneholder et pakningsvedlegg som beskriver hvordan insulinet skal injiseres.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Eli Lilly Norge A.S
Innspurten 15
0663 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSENUMMER

17-11732

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.01.2018
Dato for siste fornyelse: 11.03.2019

10. OPPDATERINGSDATO

12.08.2020