

 16. oktober 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Humulin Regular, injektionsvæske, opløsning i hætteglas**

**0. D.SP.NR.**

 06684

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Humulin Regular 100 IE/ml injektionsvæske, opløsning i hætteglas.

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 ml indeholder 100 IE humant insulin (produceret i *E-coli* ved rekombinant DNA-teknologi)

 Et hætteglas indeholder 10 ml ækvivalent til 1000 IE af opløselig insulin.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektionsvæske, opløsning i hætteglas.

 Humulin Regular er en steril, klar, farveløs, vandig opløsning af humant insulin justeret til pH 7,0-7,8.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Til behandling af patienter med diabetes mellitus, der kræver insulin til opretholdelse af glukose homøostase.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Dosering

Doseringen bør fastsættes af lægen efter patientens behov.

 *Pædiatrisk population*

 Der foreligger ingen data.

 Administration

Humulin Regular bør indgives ved subkutan injektion, men kan også, skønt det ikke anbefales, indgives ved intramuskulær injektion. Humulin Regular kan også administreres intravenøst.

 Subkutan injektion bør ske i overarm, lår, endeballer eller abdomen. Valg af injektionssted bør skiftes fra gang til gang, således at det samme sted ikke benyttes mere end ca. 1 gang pr. måned, for at reducere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.4 og 4.8).

 Ved injektion af ethvert Humulin insulinpræparat skal man være påpasselig med ikke at injicere direkte i et blodkar. Injektionsstedet bør ikke masseres efter en insulininjektion. Patienter bør undervises i korrekt injektionsteknik.

 Humulin NPH kan administreres i kombination med Humulin Regular (se pkt. 6.6).

Hver pakning indeholder en indlægsseddel med instruktioner i, hvordan insulinet injiceres.

**4.3 Kontraindikationer**

 Hypoglykæmi.

 Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, medmindre disse anvendes som en del af et desensibiliseringsprogram.

 Andre Humulin formuleringer end Humulin Regular må under ingen omstændigheder indgives intravenøst.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Omstilling af en patient til en anden type insulin eller et andet varemærke bør foretages under nøje lægelig vejledning. Ændringer i styrke, varemærke (fremstiller), type (opløseligt, isofant, blanding), art (animalsk, humant, human insulin-analog) og/eller fremstillingsmetode (rekombinant DNA versus insulin af animalsk oprindelse) kan resultere i et behov for ændring af dosis.

 Hos nogle patienter, som omstilles til humant insulin, kan det være nødvendigt at ændre doseringen i forhold til den dosering, som anvendtes for insulin af animalsk oprindelse. Hvis justering er nødvendig, kan dette foregå allerede ved den første dosis eller inden for de første uger eller måneder.

 Enkelte patienter, der har haft hypoglykæmiske reaktioner efter omstilling til humant insulin, har oplyst, at de tidlige advarselssymptomer var mindre udtalte eller forskellige fra, hvad de havde oplevet med deres tidligere animalske insulin. Patienter, hvis blodglukose-kontrol er forbedret væsentligt, f.eks. via intensiv insulinterapi, kan mangle nogle eller alle advarselssymptomer på hypoglykæmi og bør informeres herom. Andre tilstande, der kan medføre, at de tidlige advarselssymptomer på hypoglykæmi er anderledes eller mindre udtalte, omfatter langvarig diabetes, diabetisk nervesygdom eller lægemidler såsom beta-blokkere. Ikke-korrigerede hypoglykæmiske og hyperglykæmiske reaktioner kan føre til tab af bevidsthed, koma eller død.

 Anvendelse af utilstrækkelige doser eller afbrydelse af behandlingen kan især hos insulin-afhængige diabetikere medføre hyperglykæmi og diabetisk ketoacidose. Disse tilstande kan være dødelige.

 Behandling med humant insulin kan forårsage antistofdannelse, men antistoftiter er lavere end for oprenset animalsk insulin.

 Insulinbehovet kan ændres betydeligt ved sygdomme i binyrerne, hypofysen eller thyreoidea og ved nedsat nyre- eller leverfunktion.

 Insulinbehovet kan øges under sygdom eller følelsesmæssige belastninger.

 Justering af insulindosis kan også være nødvendig, hvis patienterne ændrer deres fysiske aktivitetsniveau eller deres sædvanlige diæt.

Patienterne skal instrueres i løbende at skifte injektionssted for at reducere risikoen for udvikling af lipodystrofi og kutan amyloidose. Der er en potentiel risiko for forsinket absorption af insulin og forværret glykæmisk kontrol efter insulininjektioner på steder med disse reaktioner. Der er rapporteret om hypoglykæmi i forbindelse med en pludselig ændring af injektionsstedet til et uberørt område. Monitorering af blodglucose anbefales efter ændring af injektionsstedet, og dosisjustering af antidiabetiske lægemidler kan overvejes.

Kombinationsbehandling med humant insulin og pioglitazon

Der er rapporteret tilfælde af hjerteinsufficiens hos patienter, hvor pioglitazon blev brugt i kombination med insulin, især hos patienter med risikofaktorer for udvikling af hjerteinsufficiens. Dette skal tages i betragtning, hvis kombinationsbehandling med pioglitazon og humant insulin overvejes. Hvis kombinationen anvendes, skal patienterne observeres for tegn og symptomer på hjerteinsufficiens, vægtøgning og ødemer. Pioglitazonbehandlingen skal seponeres, hvis der sker en forværring af hjertesymptomer.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Et antal lægemidler er kendte for at påvirke glukosemetabolismen. Lægen skal derfor konsulteres ved brug af medicin udover humant insulin (se pkt. 4.4). Lægen skal derfor tage højde for mulige interaktioner og altid udspørge patienterne om deres brug af ethvert lægemiddel.

 Behovet for insulin kan øges af stoffer med hyperglykæmisk aktivitet såsom glukokortikoider, thyroideahormoner, væksthormon, danazol, beta2-sympatomimetika (såsom ritodrin, salbutamol, terbutalin), thiazider.

 Behovet for insulin kan reduceres af stoffer med hypoglykæmisk aktivitet såsom orale hypoglykæmiske lægemidler (OHA), salicylater (for eksempel acetylsalicylsyre), visse antidepresiva (monoaminooxidasehæmmere), visse ACE-hæmmere (captopril, enalapril), angiotensin II receptorblokkere, non-selektive betablokkere eller alkohol.

 Somatostatin-analoger (octreotid, lanreotid) kan både øge eller reducere behovet for insulin.

**4.6 Graviditet og amning**

 Det er vigtigt at opretholde god kontrol med insulinbehandlede patienter (insulinafhængig eller svangerskabsbetinget diabetes) under graviditeten. Insulinbehovet nedsættes sædvanligvis under første trimester og øges under andet og tredje trimester. Diabetikere bør rådes til at oplyse deres læge om, hvorvidt de er gravide eller overvejer graviditet.

Omhyggelig glukosekontrol såvel som overvågning af den almene tilstand er væsentlig hos gravide diabetikere.

 Diabetikere, der ammer, kan have behov for regulering af insulindosis og/eller diæt.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

 Patientens koncentrations- og reaktionsevne kan svækkes som følge af hypoglykæmi. Dette kan udgøre en risiko i situationer, hvor disse evner er af særlig betydning (f.eks. ved bilkørsel eller ved betjening af maskiner).

 Patienter bør rådes til at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi i forbindelse med bilkørsel. Dette er af særlig betydning hos patienter, som har nedsat eller mistet evnen til at mærke advarselstegn på hypoglykæmi, eller har hyppige tilfælde af hypoglykæmi. Hvorvidt bilkørsel er tilrådeligt bør overvejes i sådanne tilfælde.

**4.8 Bivirkninger**

 Hypoglykæmi er den hyppigste bivirkning af insulinbehandling hos diabetikere. Svær hypoglykæmi kan medføre bevidsthedstab og i ekstreme tilfælde være dødelig. Der er ikke givet en specifik frekvens for hypoglykæmi, da hypoglykæmi er et resultat af både insulindosis og andre faktorer f.eks. patientens diæt og motionsniveau.

 Lokale allergiske reaktioner er almindelige (1/100 til <1/10). Rødme, hævelse og kløe kan optræde ved injektionsstedet. Dette går sædvanligvis over i løbet af få dage til få uger. I nogle tilfælde kan lokale reaktioner relateres til andre faktorer end insulinet, såsom overfølsomhed ved rensning af huden eller dårlig injektionsteknik.

 Systemisk allergi, som er meget sjælden (<1/10.000), men potentielt mere alvorlig, er en generaliseret overfølsomhed over for insulin. Denne kan give udslæt over hele kroppen, åndenød, hvæsende vejrtrækning, blodtryksfald, hurtig puls eller svedtendens. Alvorlige tilfælde af generaliseret allergi kan være livstruende. I de sjældne tilfælde af alvorlige allergiske reaktioner overfor Humulin er øjeblikkelig behandling nødvendig. Valg af andet insulinpræparat eller desensibilisering kan være nødvendigt.

 Lipodystrofi ved injektionsstedet er ikke almindelig (1/1.000 til <1/100).

 Hud og subkutane væv: hyppighed ”ikke kendt”: Kutan amyloidose

 Hud og subkutane væv:

Lipodystrofi og kutan amyloidose kan forekomme på injektionsstedet og forsinke den lokale absorption af insulin. Løbende skift af injektionssted inden for det givne område kan medvirke til at reducere eller forebygge disse reaktioner (se pkt. 4.4).

Der er indberettet tilfælde af ødemer i forbindelse med insulinbehandling, især hvis en tidligere dårlig metabolisk kontrol forbedres ved intensiveret insulinbehandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der findes ingen specifikke definitioner på overdosering med insulin, eftersom serum glukosekoncentrationen er et resultat af komplekse interaktioner mellem insulinniveau, glukosetilgængelighed og andre metaboliske processer. Hypoglykæmi kan optræde som følge af overskydende insulin i forhold til fødeindtagelse og energiomsætning.

 Hypoglykæmi kan medføre sløvhed, forvirring, hjertebanken, hovedpine, øget svedtendens og opkastning.

 Milde hypoglykæmiske tilfælde vil respondere på peroral indtagelse af glukose eller sukkerprodukter.

 Korrektion af moderat svær hypoglykæmi kan opnås ved intramuskulær eller subkutan administration af glukagon, efterfulgt af peroral indtagelse af kulhydrat, når patientens tilstand er tilstrækkeligt bedret. Patienter, som ikke responderer på glukagon, skal gives intravenøs glukose.

 Hvis patienten er bevidstløs, bør glukagon gives intramuskulært eller subkutant. Glukose skal dog gives intravenøst, hvis glukagon ikke er tilgængeligt, eller hvis patienten ikke responderer på glukagon. Patienten bør have noget at spise, så snart denne kommer til bevidsthed.

 Vedvarende kulhydratindtag og –observation kan være nødvendig, da hypoglykæmi kan indtræffe efter tilsyneladende klinisk bedring.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Insuliner og analoger til injektion, hurtigt virkende. ATC-kode: A10A B01.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Humulin Regular er et hurtigtvirkende insulinpræparat.

 Den primære effekt af insulin er regulering af glukosemetabolismen.

 Insulin har endvidere flere anabole og antikatabole virkninger i forskellige væv. I muskelvæv øges glykogen-, fedtsyre-, glycerol- og proteinsyntese og aminosyreoptagelse, mens glykogenolyse, glukoneogenese, ketogenese, lipolyse, proteinkatabolisme og aminosyreudskillelse falder.

 Den typiske virkningsprofil (glukoseomsætningskurve) efter subkutan injektion illustreres nedenfor med den tykke linie. Variationer, som kan opleves af den enkelte patient i timing og/eller intensitet af insulinaktivitet, er illustreret med det skraverede område. Individuel variation vil afhænge af faktorer som dosisstørrelse, injektionssted, temperatur og patientens fysiske aktivitet.

Humulin Regular

 

Insulin-

aktivitet

Tid (timer)

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Farmakokinetikken af insulin afspejler ikke hormonets metaboliske effekt. Det er derfor mere relevant at se på glukoseomsætningskurver (som omtalt ovenfor), når man vurderer insulinaktiviteten.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Humulin er humant insulin fremstillet ved gen-teknologi. Der er ikke observeret alvorlige bivirkninger ved længerevarende toksikologiske undersøgelser. Humant insulin var ikke mutagent i en række *in vitro* og *in vivo* genetiske toksicitetsforsøg.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 *m*-cresol

glycerol

vand til injektionsvæsker

 Følgende kan være anvendt til justering af pH:

saltsyre og/eller

natriumhydroxid

**6.2 Uforligeligheder**

 Humulin-præparater bør ikke blandes med insulin fremstillet af andre producenter eller med animalske insulinpræparater.

**6.3 Opbevaringstid**

*Ubrudte hætteglas*

3 år.

*Efter første anvendelse*

28 dage.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Må ikke nedfryses. Må ikke udsættes for stærk varme eller direkte sollys.

*Ubrudte hætteglas*

Opbevares i køleskab (2o C – 8o C).

*Efter første anvendelse*

Opbevares ved temperaturer under 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

10 ml opløsning i hætteglas (type I glas) med gummilukning forseglet med en aluminiumforsegling kombineret med en plastik “flip top”.

 Pakningsstørrelser af 1, 2 eller 5 (5 x 1).

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Genbrug ikke kanyler. Kassér kanyler sikkerhedsmæssigt forsvarligt. Kanyler må ikke deles med andre. Hætteglas kan bruges, indtil de er tømt, hvorefter de kasseres på passende vis. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf bør bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.

 Instruktioner vedrørende håndtering

 10 ml hætteglas til brug i forbindelse med en passende éngangssprøjte (100 IE/ml skala)

1. Klargøring

Hætteglas indeholdende Humulin Regular skal ikke opblandes før brug og bør kun bruges, hvis opløsningen fremtræder klar, farveløs, uden synlige småpartikler og ser ud som vand.

*Blanding af insulin*

Det kortere virkende insulin bør trækkes op i sprøjten først for at hindre kontaminering af hætteglasset med det længere virkende præparat. Det er tilrådeligt at injicere umiddelbart efter blanding. Hvis en forsinket injektion imidlertid er nødvendig, skal en ensartet rutine følges.

Alternativt kan en særskilt éngangssprøjte eller særskilte cylinderampuller med Humulin Regular og Humulin NPH bruges til administration af den korrekte mængde af hver formulering.

Klargør éngangssprøjten forud for injektionen ifølge lægens eller diabetessygeplejerskens anvisning.

Brug en insulin éngangssprøjte, som er mærket med den insulinstyrke, som skal administreres.

1. Injektion

 Den korrekte insulindosis injiceres ifølge lægens eller diabetessygeplejerskens vejledning. Der bør skiftes injektionssted fra gang til gang, således at det samme injektionssted ikke bruges mere end ca. 1 gang pr. måned.

Hver pakning indeholder en indlægsseddel med instruktioner i, hvordan insulinet injiceres.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Eli Lilly Danmark A/S

 Lyskær 3E, 2.tv.

 2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 54906

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. juni 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 16. oktober 2020