

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Liprolog® 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in Durchstechflasche

Liprolog® 100 Einheiten/ml, Injektionslösung in Patrone

Liprolog® 100 Einheiten/ml KwikPen®, Injektionslösung in einem Fertigpen

Liprolog® 100 Einheiten/ml Junior KwikPen®, Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 100 Einheiten Insulin lispro* (entsprechend 3,5 mg).

Durchstechflasche

Jede Durchstechflasche enthält 1000 Einheiten Insulin lispro in 10 ml Lösung.

Patrone

Jede Patrone enthält 300 Einheiten Insulin lispro in 3 ml Lösung.

KwikPen

Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin lispro in 3 ml Lösung.

Jeder KwikPen gibt 1–60 Einheiten in Schritten zu je 1 Einheit ab.

Junior KwikPen

Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin lispro in 3 ml Lösung.

Jeder Junior KwikPen gibt 0,5–30 Einheiten in Schritten zu je 0,5 Einheiten ab.

*über rekombinante DNA hergestellt aus *E. coli*.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose, wässrige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glucosehaushaltes benötigen. Liprolog ist ebenfalls angezeigt bei der Ersteinstellung des Diabetes mellitus.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Dosierung muss vom Arzt entsprechend den Bedürfnissen des Patienten festgesetzt werden.

Junior KwikPen

Liprolog 100 Einheiten/ml Junior KwikPen ist geeignet für Patienten, die von einer feineren Insulin-Dosiseinstellung profitieren können.

Liprolog kann unmittelbar vor einer Mahlzeit gegeben werden. Falls notwendig kann Liprolog auch unmittelbar nach einer Mahlzeit angewendet werden.

Liprolog ist, verglichen mit Normalinsulin, bei subkutaner Anwendung ein Präparat mit rascherem Wirkungseintritt und kürzerer

Wirkdauer (2 bis 5 Stunden). Aufgrund des sehr raschen Wirkungseintritts kann eine Liprolog Injektion (oder ein Liprolog Bolus im Falle der Anwendung mittels subkutaner Insulinpumpentherapie) unmittelbar vor oder nach den Mahlzeiten appliziert werden. Wie bei jedem Insulin kann der Wirkungsverlauf intra- und interindividuell unterschiedlich sein. Der rasche Wirkeintritt von Liprolog im Vergleich mit Normalinsulin ist unabhängig vom Injektionsort. Wie bei allen Insulinpräparaten hängt die Wirkdauer bei Liprolog von der Dosis, der Injektionsstelle, der Durchblutung, der Temperatur und der körperlichen Aktivität ab.

Gemäß der Anweisung des Arztes kann Liprolog in Verbindung mit einem länger wirksamen Insulin oder mit oralen Sulfonylharnstoff-Präparaten angewendet werden.

Liprolog KwikPens

Liprolog KwikPen ist in zwei Stärken verfügbar. Mit dem Liprolog 100 Einheiten/ml KwikPen (und Liprolog 200 Einheiten/ml KwikPen, siehe separate Fachinformation) können 1–60 Einheiten in Schritten zu je 1 Einheit während einer einzelnen Injektion abgegeben werden. Mit dem Liprolog 100 Einheiten/ml Junior KwikPen können 0,5–30 Einheiten in Schritten zu je 0,5 Einheiten während einer einzelnen Injektion abgegeben werden. **Die Anzahl der Insulin-Einheiten, ungeachtet der Stärke, wird im Dosierfenster des Pens angezeigt**, und bei der Umstellung eines Patienten zu einer neuen Stärke oder zu einem neuen Pen mit anderen Dosierschritten hat **keine** Umrechnung zu erfolgen.

Besondere Patientengruppen**Eingeschränkte Nierenfunktion**

Der Insulinbedarf kann bei bestehender Nierenschädigung vermindert sein.

Eingeschränkte Leberfunktion

Der Insulinbedarf kann bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion aufgrund einer reduzierten Fähigkeit zur Glukoneogenese und aufgrund eines geringeren Insulinabbaus vermindert sein; allerdings kann bei Patienten mit einer chronischen Leberfunktionsstörung eine erhöhte Insulinresistenz auch zu einem erhöhten Insulinbedarf führen.

Kinder und Jugendliche

Liprolog darf bei Kindern und Jugendlichen angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Liprolog sollte subkutan injiziert werden. KwikPen und Junior KwikPen sind nur zur subkutanen Injektion geeignet. Liprolog in Patronen ist nur zur subkutanen Injektion mit einem wiederverwendbaren Insulin-Pen der Firma Lilly, BerliPen® areo 3 oder mit kompatiblen Pumpensystemen zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) geeignet.

Die subkutane Anwendung soll in Oberarm, Oberschenkel, Gesäß oder Abdomen erfolgen. Die Injektion sollte immer an verschiedenen Stellen stattfinden, so dass dieselbe Einstichstelle nicht öfter als ca. einmal im Monat verwendet wird, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloi-

dose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4. und 4.8).

Bei subkutaner Injektion von Liprolog muss darauf geachtet werden, dass kein Blutgefäß getroffen wird. Nach der Injektion darf die Injektionsstelle nicht massiert werden. Die Patienten müssen auf geeignete Injektionstechniken geschult werden.

Anwendung von Liprolog mittels einer Insulin-Infusionspumpe

Zur subkutanen Injektion von Liprolog mittels einer kontinuierlichen Insulin-Infusionspumpe können Sie den Vorratsbehälter mit einer Liprolog 100 Einheiten/ml Durchstechflasche befüllen. Einige Pumpen sind mit Patronen kompatibel, die intakt in die Pumpe eingefügt werden können.

Zur Infusion von Insulin lispro können nur bestimmte CE zertifizierte Insulin-Infusionspumpen verwendet werden. Bevor Sie Insulin lispro infundieren, studieren Sie die Bedienungsanleitungen des Herstellers der Pumpe, um sicher zu sein, ob sich Ihre Pumpe eignet oder nicht. Benutzen Sie die für diese Pumpe vorgesehenen Vorratsbehälter und Katheter. Nutzen Sie bei der Befüllung des Vorratsbehälters die korrekte Nadellänge für das Befüllungssystem, um eine Beschädigung des Behälters zu vermeiden.

Das Infusionsset (Schlauch und Nadel) muss gemäß den Anweisungen in der Bedienungsanleitung des Infusionssets gewechselt werden. Im Falle einer hypoglykämischen Episode sollte die Infusion unterbrochen werden, bis die Episode behoben ist. Falls wiederholte oder schwere niedrige Blutzuckerspiegel auftreten, ziehen Sie die Notwendigkeit einer Reduktion oder einer Unterbrechung der Insulininfusion in Betracht. Ein Defekt an der Pumpe oder ein Verschluss des Infusionssets kann zu einem raschen Anstieg des Glucosespiegels führen. Falls Sie vermuten, dass der Insulinfluss unterbrochen ist, folgen Sie den Hinweisen in der Gebrauchsanleitung der Pumpe. Wenn Liprolog mittels einer Insulin-Infusionspumpe verabreicht wird, sollte es nicht mit einem anderen Insulin gemischt werden.

Intravenöse Anwendung von Insulin

Falls notwendig kann Liprolog auch intravenös angewendet werden, zum Beispiel zur Korrektur von Blutglukosespiegeln während einer Ketoazidose, einer akuten Erkrankung oder während intra- und postoperativen Phasen. Liprolog 100 Einheiten/ml ist in Durchstechflaschen erhältlich, wenn eine intravenöse Anwendung nötig ist.

Die intravenöse Injektion von Insulin lispro muss gemäß der üblichen klinischen Praxis für intravenöse Injektionen erfolgen, zum Beispiel durch einen intravenösen Bolus oder durch ein Infusionssystem. Regelmäßige Messungen des Blutglukosespiegels sind dabei erforderlich.

Infusionssysteme sind bei Konzentrationen von 0,1 Einheiten/ml bis 1,0 Einheiten/ml Insulin lispro in 0,9%iger Natriumchlorid- oder 5%iger Dextroselösung bei Raumtemperatur für 48 Stunden stabil. Es wird empfohlen, das System vor Beginn der Infusion zu spülen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypoglykämie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder Insulin eines anderen Herstellers

Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp oder ein Insulin eines anderen Herstellers muss unter strenger ärztlicher Aufsicht erfolgen. Jede Änderung hinsichtlich Stärke, Marke (Hersteller), Insulintyp (Normal/löslich, Basal [NPH]/Isophan etc.), Art des Insulins (tierisches Insulin, Humaninsulin, Humaninsulin-Analogen) und/oder Herstellungsmethode (rekombinante DNA-Technologie bzw. tierisches Insulin) kann eine Veränderung des Insulinbedarfs nach sich ziehen. Bei schnell wirkenden Insulinen muss jeder Patient, der auch Basal-Insuline verwendet, die Dosierung beider Insuline optimieren, um eine Glukose-Kontrolle über den ganzen Tag hinweg zu erzielen, insbesondere in der Nacht und im nüchternen Zustand.

Durchstechflasche

Das kürzer wirksame Liprolog muss zuerst in die Spritze aufgezogen werden, um eine Verunreinigung der Durchstechflasche durch das länger wirksame Insulin zu vermeiden. Das Mischen der Insuline im Voraus oder direkt vor der Injektion muss gemäß der Anweisung des Arztes erfolgen. Es ist jedoch einer gleichbleibenden Gewohnheit zu folgen.

Hypoglykämie und Hyperglykämie

Bestimmte Umstände wie lange Diabetes-Dauer, intensivierte Insulintherapie, diabetische Nervenerkrankung oder Medikation mit Beta-Blockern können die frühen Warnsymptome einer Hypoglykämie unterschiedlich oder weniger ausgeprägt erscheinen lassen.

Einige Patienten, bei denen hypoglykämische Reaktionen nach einem Wechsel von tierischem auf menschliches Insulin auftraten, berichteten, dass die frühen Warnsymptome einer Hypoglykämie weniger ausgeprägt oder anders als bei ihrem vorhergehenden Insulin waren. Eine unbehandelte Hypoglykämie oder nicht korrigierte hyperglykämische Reaktionen können zu Bewusstlosigkeit, Koma oder zum Tod führen.

Die Gabe einer unzureichenden Dosis oder die Unterbrechung einer Behandlung, insbesondere bei Insulin-abhängigen Diabetikern, kann zu einer Hyperglykämie und einer diabetischen Ketoazidose führen; diese Zustände sind potentiell lebensbedrohlich.

Injektionstechnik

Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel des Injektionsbereichs wird eine Überwachung des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Insulinbedarf und Anpassung der Dosierung

Der Insulinbedarf kann während einer Krankheit oder bei seelischer Belastung erhöht sein.

Eine Anpassung der Dosierung kann auch bei einer starken körperlichen Belastung des Patienten oder bei einer Änderung der Ernährungsgewohnheiten notwendig sein. Körperliche Belastung unmittelbar nach der Mahlzeit kann das Risiko einer Hypoglykämie erhöhen. Eine Folge der pharmakodynamischen Eigenschaften schnell wirksamer Insulin-Analoga besteht darin, dass nach der Injektion im Vergleich zu Normalinsulin eine Hypoglykämie rascher auftreten kann.

Kombination von Liprolog und Pioglitazon

Unter einer Kombinationstherapie von Pioglitazon und Insulin wurden Fälle von Herzinsuffizienz berichtet. Besonders waren Patienten betroffen, bei denen ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz bestand. Sollte die Kombination von Pioglitazon und Liprolog erwogen werden, ist dies zu beachten. Im Fall einer Kombinationsbehandlung sind bei den Patienten Anzeichen und Symptome einer Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödeme zu überwachen. Pioglitazon muss abgesetzt werden, falls sich die kardiale Symptomatik verschlechtert.

Vermeidung von Anwendungsfehlern

Patienten müssen dazu angewiesen werden, immer das Etikett ihrer Insulinprodukte zu überprüfen, um eine versehentliche Verwechslung zwischen zwei verschiedenen Stärken von Liprolog KwikPens und anderen Insulinprodukten zu vermeiden. Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten im Dosierfenster des Pens visuell überprüfen. Aus diesem Grund stellt das Lesen des Dosierfensters eine Voraussetzung für die Selbstinjektion dar. Patienten, die blind sind oder deren visuelle Wahrnehmung beeinträchtigt ist, müssen dazu angewiesen werden, sich immer Hilfe/Unterstützung von einer anderen Person, die über eine gute Sehkraft und Erfahrung im Umgang mit Insulin-Geräten besitzt, zu holen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Insulinbedarf kann sich durch Arzneimittel mit hyperglykämischer Wirkung wie z. B. orale Kontrazeptiva, Kortikosteroide, Schilddrüsenhormone, Danazol oder Beta₂-Sympathomimetika (wie Ritodrin, Salbutamol, Terbutalin) erhöhen.

Der Insulinbedarf kann sich durch die zusätzliche Anwendung von Arzneimitteln mit hypoglykämischer Wirksamkeit wie z. B. orale Antidiabetika, Salicylate (z. B. Acetylsalicylsäure), Sulfonamide, bestimmte Antidepressiva (Monoaminoxidaseinhibitoren, selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer), bestimmte ACE-Hemmer (Captopril, Enalapril), Angiotensin-II-Rezeptorblocker, Beta-Blocker, Octreotid oder Alkohol reduzieren.

Die zusätzliche Anwendung weiterer Arzneimittel neben Liprolog muss mit dem Arzt abgestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Daten von einer großen Anzahl von Anwendungen während Schwangerschaften zeigen keine Nebenwirkungen von Insulin lispro auf die Schwangerschaft oder auf die Gesundheit des Fötus/Neugeborenen.

Es ist unbedingt notwendig, dass die gute Blutzuckerkontrolle bei einer mit Insulin behandelten Patientin (insulinabhängig oder mit Schwangerschaftsdiabetes) während der Schwangerschaft beibehalten wird. Der Insulinbedarf sinkt meistens während der ersten drei Schwangerschaftsmonate und steigt ab dem vierten Schwangerschaftsmonat an. Patientinnen mit Diabetes sollten unbedingt ärztlichen Rat einholen, wenn eine Schwangerschaft geplant wird oder eingetreten ist. Eine genaue Blutzuckerkontrolle sowie ein allgemein guter Gesundheitszustand sind bei Schwangeren mit Diabetes besonders wichtig.

Stillzeit

Während der Stillzeit kann eine neue Einstellung der Insulindosierung und der Diät oder beides notwendig sein.

Fertilität

Insulin lispro verursachte in Studien am Tier keine Fertilitätseinschränkungen (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Eine Hypoglykämie kann die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

Dem Patienten sollte geraten werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Kraftfahrzeugen zu treffen. Dieses ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder

verringert oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen muss überlegt werden, ob das Führen eines Kraftfahrzeugs überhaupt ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste Nebenwirkung jeder Insulinbehandlung ist die Hypoglykämie. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und im Extremfall zum Tod führen. Eine genaue Häufigkeitsangabe zum Auftreten von Hypoglykämien erfolgt nicht, da das Auftreten einer Hypoglykämie aus dem Zusammenspiel zwischen Insulinindosierung und anderen Faktoren wie Ernährung und körperlicher Betätigung resultiert.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nachfolgend sind die Nebenwirkungen des Arzneimittels aus klinischen Studien gemäß den bevorzugten Begriffen nach MedDRA aufgelistet, gruppiert nach Systemorganklassen und geordnet nach abnehmender Häufigkeit (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$); nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe oben stehende Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lokale allergische Reaktionen

Lokale allergische Reaktionen kommen bei Patienten häufig vor. Hautrötungen, Schwellungen oder Juckreiz können an der Injektionsstelle auftreten. Sie verschwinden gewöhnlich innerhalb weniger Tage bis weniger Wochen von selbst. In einigen Fällen können diese Erscheinungen durch andere Faktoren als Insulin verursacht werden, z. B. durch Hautdesinfektionsmittel oder mangelhafte Injektionstechnik.

Systemische Allergie

Eine systemische Allergie ist selten, aber potentiell gefährlicher und stellt eine generalisierte Insulinallergie dar. Sie kann Hautausschlag am ganzen Körper, Kurzatmigkeit, keuchenden Atem, Blutdruckabfall, schnellen Puls oder Schwitzen hervorrufen. Schwere generalisierte allergische Reaktionen können lebensbedrohlich sein.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Lipodystrophie und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Durch einen regelmäßigen Wechsel der Injektionsstelle innerhalb des jeweiligen Injektionsbereichs können diese Reaktionen reduziert oder verhindert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ödeme

Im Zusammenhang mit Insulin-Therapie wurde über Ödeme berichtet, insbesondere

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems						
Lokale allergische Reaktionen		X				
Systemische Allergie				X		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes						
Lipodystrophie			X			
Kutane Amyloidose						X

re wenn eine schlechte metabolische Kontrolle durch intensivierte Insulintherapie verbessert wurde.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es existiert keine spezielle Definition für eine Überdosierung von Insulin, da die Blutglucosekonzentration das Resultat einer komplexen Interaktion von Insulinspiegel, Glucoseverfügbarkeit und anderen metabolischen Prozessen ist. Eine Hypoglykämie kann aus einer in Bezug zur Nahrungsaufnahme oder zum Energieverbrauch überschießenden Insulinwirkung resultieren.

Eine Hypoglykämie kann einhergehen mit Teilnahmslosigkeit, Verwirrung, Palpitationen, Kopfschmerzen, Schwitzen und Erbrechen.

Eine leichte Form der Hypoglykämie kann durch Aufnahme von Glucose oder anderen Zuckern oder zuckerhaltigen Produkten behoben werden.

Schwere Fälle von Hypoglykämie können durch intramuskuläre oder subkutane Glucagoninjektionen behandelt werden, wobei der Patient nach der Injektion Kohlenhydrate zu sich nehmen sollte, sobald er sich ausreichend erholt hat. Patienten, die nicht auf Glucagon ansprechen, muss eine Glucoselösung intravenös verabreicht werden.

Befindet sich der Patient im Koma, sollte Glucagon intramuskulär oder subkutan verabreicht werden. Ist kein Glucagon verfügbar oder spricht der Patient nicht auf Glucagon an, muss eine Glucoselösung intravenös verabreicht werden. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, sollte er Nahrung zu sich nehmen.

Es kann notwendig sein, Kohlenhydrat-Aufnahme und Beobachtung fortzuführen, da eine Hypoglykämie nach nur scheinbarer Genesung nochmals auftreten kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend, ATC Code: A10AB04

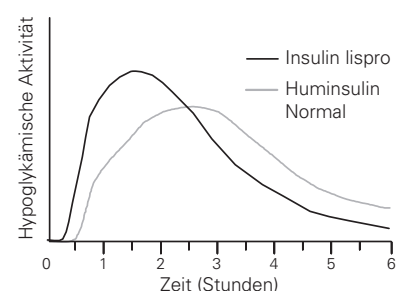
Die Hauptwirkung von Insulin lispro ist die Regulierung des Glucosestoffwechsels.

Außerdem haben Insuline zahlreiche anabole und anti-katabole Wirkungen in zahlreichen verschiedenen Geweben. Im Muskelgewebe bedeutet dies eine Steigerung der Glykogen-, Fettsäure-, Glycerol- und Proteinsynthese und der Aminosäureaufnahme; gleichzeitig werden die Glykogenolyse, die Glukoneogenese, die Ketogenese, die Lipolyse, der Proteinkatabolismus und der Aminosäuretransport aus der Zelle vermindert.

Insulin lispro hat einen raschen Wirkungseintritt (ca. 15 Minuten), was eine zeitlich nähere Applikation in Bezug auf die Mahlzeit erlaubt (innerhalb von 15 Minuten vor oder nach der Mahlzeit) als bei Normalinsulin (30–45 Minuten vor der Mahlzeit). Im Vergleich zu Normalinsulin tritt die Wirkung von Insulin lispro schneller ein und hält kürzer an (Wirkdauer 2–5 Stunden).

Bei Typ-1- und bei Typ-2-Diabetikern konnte in klinischen Untersuchungen mit Insulin lispro im Vergleich zu Normalinsulin eine reduzierte postprandiale Hyperglykämie nachgewiesen werden.

Wie bei jedem Insulin kann der Wirkungsverlauf von Insulin lispro bei verschiedenen Individuen und zu verschiedenen Zeitpunkten bei denselben Individuen unterschiedlich sein und hängt von der Dosis, der Injektionsstelle, der Durchblutung, der Temperatur und der körperlichen Aktivität ab. Der typische Wirkungsverlauf nach einer subkutanen Injektion ist in der unten stehenden Graphik dargestellt:



Die obige Graphik zeigt die relative Glucosemenge, die notwendig ist, um den Blutglucosespiegel des Probanden nahe den Nüchternwerten zu halten, aufgetragen gegen die Zeit. Sie ist ein Maß für die Wirkung dieser Insuline auf den Glucosestoffwechsel über einen bestimmten Zeitraum.

In klinischen Studien wurde die Behandlung von Kindern (61 Patienten zwischen 2 und 11 Jahren) sowie Kindern und Jugendlichen (481 Patienten zwischen 9 und 19 Jahren) untersucht, wobei Insulin lispro mit Normalinsulin verglichen wurde. Das pharmakodynamische Profil von Insulin lispro bei Kindern ist ähnlich dem bei Erwachsenen beobachteten.

Für die Anwendung von Insulin lispro im Rahmen einer subkutanen Pumpentherapie wurde gezeigt, dass – verglichen mit Normalinsulin – niedrigere Spiegel an glycosyliertem Hämoglobin erhalten werden. In einer doppelblinden Crossover-Studie reduzierte Insulin lispro nach 12-wöchiger Anwendung den Spiegel an glycosyliertem Hämoglobin um 0,37 Prozentpunkte im Vergleich zu 0,03 Prozentpunkten bei Normalinsulin-Gabe ($p = 0,004$).

Studien haben gezeigt, dass bei Typ-2-Diabetikern, die mit Höchstdosen eines Sulfonylharnstoff-Präparates behandelt werden, durch zusätzliche Anwendung von Insulin lispro der HbA_{1c}-Wert signifikant reduziert wird, verglichen mit der alleinigen Gabe des Sulfonylharnstoff-Präparates. Die Reduzierung des HbA_{1c}-Werts ist auch bei der Verwendung anderer Insulinprodukte wie lösliche oder Isophan-Insuline zu erwarten.

Klinische Studien mit Typ-1- und Typ-2-Diabetikern zeigten eine kleinere Anzahl nächtlicher Hypoglykämien unter Insulin lispro verglichen mit Insulin human. In einigen Studien war die Reduzierung nächtlicher Hypoglykämien verbunden mit vermehrten Hypoglykämien während des Tages.

Die glucodynamische Reaktion auf Insulin lispro wird von einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung nicht beeinflusst. Glucodynamische Unterschiede zwischen Insulin lispro und Normalinsulin, wie sie während eines „Glucose clamp“ gemessen wurden, bleiben über einen weiten Nierenfunktionsbereich bestehen.

Es wurde nachgewiesen, dass Insulin lispro auf molarer Basis äquipotent zu Humaninsulin ist, dass es aber einen rascheren Wirkungseintritt und eine kürzere Wirkungsdauer besitzt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Insulin lispro weist auf eine Substanz hin, die sehr schnell resorbiert wird und Plasmaspitzenpiegel innerhalb von 30–70 Minuten nach der subkutanen Injektion erzielt. Wenn man die klinische Relevanz dieser Kinetik bedenkt, ist es wohl eher angebracht, die Glucoseutilisationskurve zu studieren (im Abschnitt 5.1 diskutiert).

Die schnellere Absorption von Insulin lispro im Vergleich zu Normalinsulin bleibt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung unverändert. Im Regelfall bleiben bei Patienten

mit Typ-2-Diabetes über einen weiten Nierenfunktionsbereich die pharmakokinetischen Unterschiede zwischen Insulin lispro und Normalinsulin bestehen und zeigen sich unabhängig von der Nierenfunktion. Die schnellere Absorption und Elimination von Insulin lispro im Vergleich zu Normalinsulin bleibt bei Patienten mit Leberfunktionsstörung unverändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In *In-vitro*-Studien waren die Wirkungen von Insulin lispro denen von Humaninsulin sehr ähnlich, einschließlich der Bindung an Insulinrezeptoren und der Wirkung auf wachsende Zellen. Studien belegen ebenfalls, dass die Dissoziation vom Insulinrezeptor für Insulin lispro und Humaninsulin äquivalent ist. In Studien zur akuten Toxizität und zur Toxizität nach wiederholter Anwendung – über einen Zeitraum von einem und zwölf Monaten – wurden keine nennenswerten toxikologischen Befunde erhoben.

Insulin lispro verursachte in Studien am Tier keine Fertilitätseinschränkungen, Embryotoxizität oder Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

m-Cresol
Glycerol
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
Zinkoxid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH verwendet worden sein.

6.2 Inkompatibilitäten

Patrone, KwikPen und Junior KwikPen

Diese Arzneimittel dürfen nicht mit anderen Insulinen oder anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Durchstechflasche

Dieses Arzneimittel darf nicht mit einem anderen Arzneimittel mit Ausnahme der unter Abschnitt 6.6 aufgeführten gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor erstmaligem Gebrauch

3 Jahre.

Nach erstmaligem Gebrauch/ nach Einlegen der Patrone

28 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren. Nicht starker Hitze oder direktem Sonnenlicht aussetzen.

Vor erstmaligem Gebrauch

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nach erstmaligem Gebrauch/ nach Einlegen der Patrone

Durchstechflasche

Im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) oder unter 30 °C lagern.

Patrone

Unter 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Nach Einlegen der Patrone darf der Pen nicht mit aufgesetzter Nadel gelagert werden.

KwikPen und Junior KwikPen

Unter 30 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Der Fertigpen darf nicht mit aufgesetzter Nadel gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche

Die Lösung befindet sich in Typ I Klarglasflaschen, die mit Butyl- oder Halobutylstopfen verschlossen und mit Aluminiumkappen gesichert sind. Dimeticon- oder Silikonemulsionen können verwendet worden sein, um den Flaschenstopfen zu behandeln.

10 ml Durchstechflasche: Packungsgrößen zu 1 oder 2 oder Bündelpackung zu 5 (5 Packungen zu je 1).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Patrone

Die Lösung befindet sich in Typ I Klarglaspatronen, die mit Butyl- oder Halobutylscheibenstopfen und Patronenkolben verschlossen und mit Aluminiumkappen gesichert sind. Dimeticon- oder Silikonemulsionen können verwendet worden sein, um den Kolben der Patrone und/oder die Glaspatrone zu behandeln.

3 ml Patrone: Packungsgrößen zu 5 oder 10.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

KwikPen

Die Lösung befindet sich in Typ I Klarglaspatronen, die mit Butyl- oder Halobutylscheibenstopfen und Patronenkolben verschlossen und mit Aluminiumkappen gesichert sind. Dimeticon- oder Silikonemulsionen können verwendet worden sein, um den Kolben der Patrone und/oder die Glaspatrone zu behandeln. Die 3 ml Patronen sind in einem Fertigpen namens „KwikPen“ montiert. Nadeln werden nicht bereitgestellt.

3 ml KwikPen: Packungsgrößen zu 5 oder Bündelpackung zu 10 (2 Packungen zu je 5).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Junior KwikPen

Typ I Klarglaspatronen, sind mit Halobutylscheibenstopfen verschlossen und mit Aluminiumkappen und Brombutyl-Patronenkolben gesichert. Dimeticon- oder Silikonemulsionen können verwendet worden sein, um den Kolben der Patrone zu behandeln. Die 3 ml Patronen sind in einem Fertigpen namens „Junior KwikPen“ montiert. Nadeln werden nicht bereitgestellt.

3 ml Junior KwikPen: Packungsgrößen zu 5 oder Bündelpackung zu 10 (2 Packungen zu je 5).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Handhabung

Um die mögliche Übertragung von Krankheiten zu vermeiden, darf jede Patrone oder jeder Fertigpen nur von einem Patienten angewendet werden, auch wenn die Nadel des Injektionsgeräts gewechselt wurde. Patienten, die Durchstechflaschen verwenden, dürfen keine Nadeln oder Spritzen teilen. Der Patient sollte die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Die Liprolog Lösung sollte klar und farblos sein. Liprolog darf nicht angewendet werden, wenn Trübungen, Dickflüssigkeit, eine leichte Farbveränderung oder Substanzablagerungen zu erkennen sind.

Mischen Sie keine Insuline in Durchstechflaschen mit Insulin in Patronen. Siehe Abschnitt 6.2.

Vorbereitung einer Dosierung

Durchstechflasche

Die Durchstechflasche muss zusammen mit einer passenden Spritze (markiert für 100 Einheiten) verwendet werden.

1) LIPROLOG

1. Waschen Sie Ihre Hände.
2. Wenn Sie eine neue Flasche verwenden, nehmen Sie die Plastikschutzkappe ab, aber entfernen Sie **nicht** den Stopfen.
3. Wenn das Therapieschema die gleichzeitige Injektion von Verzögerungsinsulin und Liprolog erfordert, können beide in der Spritze gemischt werden. Wenn Sie Insuline mischen, befolgen Sie die im Abschnitt II) und 6.2 aufgeführten Anweisungen für das Mischen.
4. Ziehen Sie die der verschriebenen Liprolog-Menge entsprechende Menge Luft in die Spritze. Reinigen Sie den oberen Teil der Flasche mit einem Tupfer. Durchstechen Sie mit der Nadel den Gummiverschluss der Liprolog-Flasche und injizieren Sie die Luft in die Flasche.
5. Stellen Sie Flasche und Spritze auf den Kopf. Halten Sie Flasche und Spritze fest in einer Hand.
6. Überprüfen Sie, dass die Spitze der Nadel in Liprolog eingetaucht ist und ziehen Sie die korrekte Dosis in die Spritze auf.
7. Überprüfen Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden, welche die aufgezogene Menge Liprolog reduzieren könnten, bevor Sie die Nadel aus der Flasche ziehen. Sollten Luftblasen vorhanden sein, halten Sie die Spritze aufrecht und klopfen Sie solange an die Seite der Spritze, bis die Luftblasen an die Oberfläche steigen. Drücken Sie sie mit dem Kolben aus der Spritze heraus und ziehen Sie die korrekte Menge des Arzneimittels auf.
8. Entfernen Sie die Nadel aus der Flasche und legen Sie die Spritze so ab, dass die Nadel nicht mit irgendwelchen Gegenständen in Berührung kommt.

II) MISCHEN MIT LÄNGER WIRKSAMEN HUMANINSULINEN (siehe Abschnitt 6.2)

1. Liprolog sollte mit länger wirksamen Humaninsulinen nur nach Anleitung des Arztes gemischt werden.
2. Ziehen Sie die der länger wirksamen Humaninsulinmenge entsprechende Menge Luft in die Spritze auf. Führen Sie die Spritze in die Flasche mit länger wirksamem Insulin ein und injizieren Sie die Luft. Ziehen Sie die Spritze wieder heraus.
3. Injizieren Sie nun in der gleichen Art und Weise Luft in die Liprolog-Flasche, aber ziehen Sie die Spritze **nicht** heraus.
4. Stellen Sie Spritze und Flasche auf den Kopf.
5. Überprüfen Sie, dass die Spitze der Nadel in Liprolog eingetaucht ist und ziehen Sie die korrekte Menge Liprolog in die Spritze auf.
6. Überprüfen Sie, ob sich Luftblasen in der Spritze befinden, welche die aufgezogene Menge Liprolog reduzieren könnten, bevor Sie die Nadel aus der Flasche ziehen. Sollten Luftblasen vorhanden sein, halten Sie die Spritze aufrecht und klopfen Sie solange an die Seite der Spritze, bis die Luftblasen an die Oberfläche steigen. Drücken Sie sie mit dem Kolben aus der Spritze heraus und ziehen Sie die korrekte Menge des Arzneimittels auf.
7. Entfernen Sie die Nadel und führen Sie sie in die Flasche mit dem länger wirksamen Insulin ein. Stellen Sie Spritze und Flasche auf den Kopf. Halten Sie Flasche und Spritze fest in einer Hand und schütteln Sie sie leicht. Überprüfen Sie, dass die Spitze der Nadel in das Insulin eingetaucht ist und ziehen Sie die benötigte Menge länger wirksames Insulin auf.
8. Entsorgen Sie die Nadel und legen Sie die Spritze so ab, dass die Nadel nicht mit irgendwelchen Gegenständen in Berührung kommt.

Patrone

Liprolog Patronen sollten nur mit einem wiederverwendbaren Insulin-Pen der Firma Lilly, BerliPen® areo 3 und in keinem anderen wiederverwendbaren Pen verwendet werden, da die Dosierungsgenauigkeit mit anderen Pens nicht gesichert ist.

Die Herstelleranweisungen für den jeweiligen Pen müssen hinsichtlich des Einlegens der Patrone, des Aufsetzens der Nadel und der Verabreichung der Insulininjektion befolgt werden.

KwikPen und Junior KwikPen

Vor der Verwendung des Fertigpens muss die Bedienungsanleitung, die der Packungsbeilage beigelegt ist, sorgfältig gelesen werden. Der Fertigpen muss wie in der Bedienungsanleitung angegeben verwendet werden.

Pens sollten nicht verwendet werden, wenn Teile defekt oder beschädigt aussehen.

Injektion einer Dosis

Wenn Sie einen vorgefüllten Fertigpen oder einen wiederverwendbaren Pen verwenden,

beachten Sie die detaillierten Anweisungen zur Vorbereitung des Pens und die Injektion der Dosis. Die folgende Anweisung ist allgemein gehalten.

1. Waschen Sie Ihre Hände.
2. Wählen Sie eine Injektionsstelle aus.
3. Reinigen Sie die Haut gemäß den Instruktionen.
4. Stabilisieren Sie die Haut, indem Sie sie spannen oder eine größere Fläche zusammendrücken. Führen Sie die Nadel gemäß den Instruktionen ein und injizieren Sie entsprechend.
5. Ziehen Sie die Nadel heraus und üben Sie auf die Injektionsstelle für ein paar Sekunden leichten Druck aus. Reiben Sie die Stelle nicht.
6. Entsorgen Sie Spritze und Nadel sachgerecht. Schrauben Sie die Nadel bei einem Injektionsgerät mit Hilfe der äußeren Nadelschutzkappe ab und entsorgen Sie sie sachgerecht.
7. Die Injektionsstelle sollte immer wieder gewechselt werden, so dass dieselbe Stelle nicht öfter als ca. einmal im Monat benutzt wird.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eli Lilly Nederland B.V.
Papendorpseweg 83
3528 BJ Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/01/195/001
1 × 10 ml Liprolog Durchstechflasche
EU/1/01/195/008
2 × 10 ml Liprolog Durchstechflaschen
EU/1/01/195/009
5 × (1 × 10 ml) Liprolog Durchstechflaschen
EU/1/01/195/002
5 × 3 ml Liprolog Patronen für einen 3 ml Pen
EU/1/01/195/010
10 × 3 ml Liprolog Patronen für einen 3 ml Pen
EU/1/01/195/016
5 × 3 ml Liprolog 100 Einheiten/ml KwikPens
EU/1/01/195/017
10 (2 × 5) × 3 ml Liprolog 100 Einheiten/ml KwikPens
EU/1/01/195/030
5 × 3 ml Liprolog 100 Einheiten/ml Junior KwikPens
EU/1/01/195/031
10 (2 × 5) × 3 ml Liprolog 100 Einheiten/ml Junior KwikPens

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
1. August 2001
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
1. August 2006

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Internetseite der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN**Liprolog® 100 Einheiten/ml,
Injektionslösung in Durchstechflasche**

5 Durchstechflaschen zu 10 ml

**Liprolog® 100 Einheiten/ml,
Injektionslösung in Patrone**

5 Patronen zu 3,0 ml
10 Patronen zu 3,0 ml

**Liprolog® 100 Einheiten/ml KwikPen®,
Injektionslösung in einem Fertigpen**

5 KwikPens zu 3,0 ml
10 KwikPens zu 3,0 ml

**Liprolog® 100 Einheiten/ml Junior
KwikPen®, Injektionslösung in einem
Fertigpen**

5 Junior KwikPens zu je 3 ml

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Lilly Deutschland GmbH
Werner-Reimers-Straße 2-4
D-61352 Bad Homburg
Medizinische Abteilung:
Tel.: +49-(0) 6172 273 2222

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt