

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Humalog® 200 Einheiten/ml KwikPen, Injektionslösung in einem Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml enthält 200 Einheiten Insulin lispro* (entsprechend 6,9 mg).

Jeder Fertigpen enthält 600 Einheiten Insulin lispro in 3 ml Lösung.

Jeder KwikPen gibt 1 – 60 Einheiten in Schritten zu je 1 Einheit 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 mit Diabetes mellitus, die Insulin für die Aufrechterhaltung eines normalen Glukosehaushaltes benötigen. Humalog 200 Einheiten/ml KwikPen 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.

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

Humalog 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 Humalog Injektion unmittelbar vor oder nach den Mahlzeiten appliziert werden. Wie bei jedem Insulin kann der Wirkungsverlauf intra- und interindividuell unterschiedlich sein. Der rasche Wirkeintritt von Humalog im Vergleich mit Normalinsulin ist unabhängig vom Injektionsort. Die Wirkdauer von Humalog hängt von der Dosis, der Injektionsstelle, der Durchblutung, der Temperatur und der körperlichen Aktivität ab.

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

Humalog KwikPens

Humalog KwikPen ist in zwei Stärken verfügbar. Mit dem Humalog 200 Einheiten/ml KwikPen (und Humalog 100 Einheiten/ml KwikPen, *siehe separate Fachinformation*) können 1 – 60 Einheiten in Schritten zu je 1 Einheit 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.

Humalog 200 Einheiten/ml KwikPen ist für die Behandlung von Patienten mit Diabetes vorgesehen, die täglich mehr als 20 Einheiten schnell wirksames Insulin benötigen. Die Insulin lispro Lösung mit 200 Einheiten/ml darf nicht aus dem Fertigpen (dem KwikPen) entnommen werden oder mit anderen Insulinen gemischt werden (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 6.2).

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.

Art der Anwendung

Humalog Injektionslösung ist subkutan anzuwenden.

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

Bei subkutaner Injektion von Humalog 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.

Humalog 200 Einheiten/ml KwikPen Injektionslösung darf nicht mittels einer Insulin-Infusionspumpe gegeben werden.

Humalog 200 Einheiten/ml KwikPen Injektionslösung darf nicht intravenös gegeben werden.

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.

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 Humalog 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 Humalog 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 bei der Anwendung von Insulin lispro (200 Einheiten/ml) mit einem Fertigpen

Die Insulin lispro Injektionslösung mit 200 Einheiten/ml darf nicht aus dem Fertigpen, dem KwikPen, in eine Spritze aufgezogen werden. Die Skalierung der Insulinspritze gibt die Dosis nicht korrekt wieder. Sonst kann es zu einer Überdosierung kommen, die zu einer schweren Hypoglykämie führen kann. Die Insulin lispro Injektionslösung mit 200 Einheiten/ml darf nicht aus dem KwikPen in irgendein anderes Insulin-Injektionsgerät überführt werden, auch nicht in Insulin-Infusionspumpen.

Patienten müssen angewiesen werden, dass sie die Kennzeichnung ihres Insulins vor jeder Injektion überprüfen, um sicherzugehen, dass eine Verwechslung der zwei unterschiedlichen Humalog-Stärken genauso wie eine Verwechslung mit einem anderen Insulin-Präparat vermieden wird.

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 Humalog 200 Einheiten/ml KwikPen 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 verringerter 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 einer Behandlung mit Insulin lispro 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 Insulindosis 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.

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

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 wenn eine schlechte metabolische Kontrolle durch intensivierete 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es existiert keine spezielle Definition für eine Überdosierung von Insulin, da die Blutglukosekonzentration das Resultat einer komplexen Interaktion von Insulinspiegel, Glukoseverfügbarkeit 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 Glukose oder anderen Zuckern oder anderen zuckerhaltigen Produkten behoben werden.

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

Befindet sich der Patient im Koma, sollte Glukagon intramuskulär oder subkutan verabreicht werden. Ist kein Glukagon verfügbar oder spricht der Patient nicht auf Glukagon an, muss eine Glukoselösung 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: A10A B04

Die Hauptwirkung von Insulin lispro ist die Regulierung des Glukosestoffwechsels.

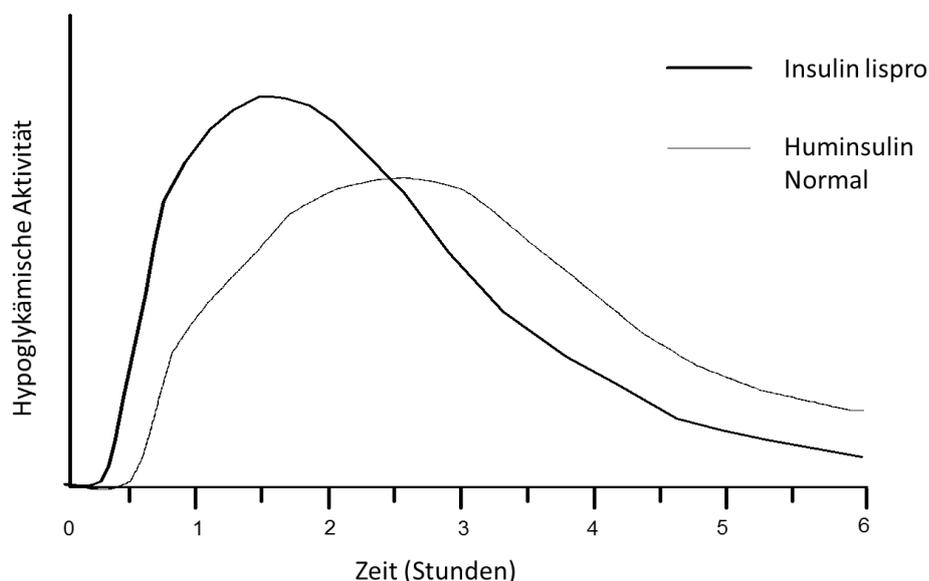
Außerdem haben Insuline zahlreiche anabole und anti-katabole Wirkungen in zahlreichen verschiedenen Geweben. Im Muskelgewebe bedeutet dies eine Steigerung der Glykogen-, Fettsäure-, Glycerol- und Proteinsynthese und der Aminosäureaufnahme; gleichzeitig werden die Glykogenolyse, die Glukoneogenese, die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

Der Wirkungsverlauf von Insulin lispro kann 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 folgenden Graphik dargestellt:

Abbildung 1:



Die obige Graphik (Abbildung 1) zeigt die relative Glukosemenge, die notwendig ist, um den Blutglukosespiegel des Probanden nahe den Nüchternwerten zu halten, aufgetragen gegen die Zeit. Sie ist ein Maß für die Wirkung dieser Insuline (100 Einheiten/ml) auf den Glukosestoffwechsel über einen bestimmten Zeitraum.

Nach subkutaner Verabreichung von 20 Einheiten Insulin lispro war das pharmakodynamische Profil von 200 Einheiten/ml Injektionslösung bei gesunden Probanden ähnlich dem Profil von Insulin lispro 100 Einheiten/ml Injektionslösung (siehe Abbildung 2).

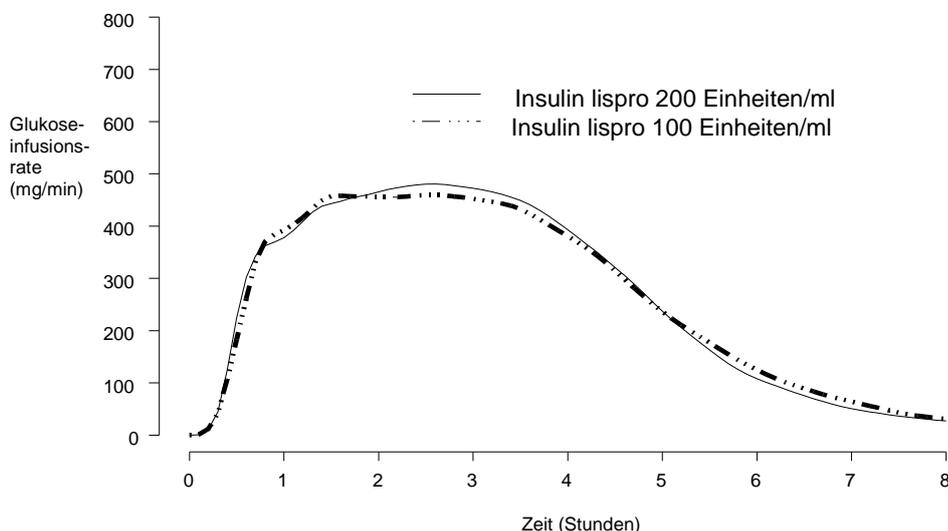


Abbildung 2: Mittlere Glukoseinfusionsrate (mg/min) über die Zeit nach subkutaner Gabe von 20 Einheiten Insulin lispro 200 Einheiten/ml oder Insulin lispro 100 Einheiten/ml.

Studien haben gezeigt, dass bei Typ 2 Diabetikern, die mit Höchstdosen eines Sulfonylharnstoff-Präparates behandelt werden, durch zusätzliche Anwendung von Insulin lispro der HbA1c Wert signifikant reduziert wird, verglichen mit der alleinigen Gabe des Sulfonylharnstoff-Präparates. Die Reduzierung des HbA1c 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 Glukoseutilisationskurve 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.

Insulin lispro 200 Einheiten/ml Injektionslösung war bioäquivalent zu Insulin lispro 100 Einheiten/ml Injektionslösung bei einmaliger subkutaner Verabreichung einer Dosis mit 20 Einheiten bei gesunden Probanden. Die Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration war bei beiden Formulierungen ebenfalls ähnlich.

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

Trometamol

Zinkoxid

Wasser für Injektionszwecke

Salzsäure und Natriumhydroxid können für die Einstellung des pH-Wertes verwendet worden sein.

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Insulinen oder anderen Arzneimitteln gemischt werden. Die Injektionslösung darf nicht verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor erstmaligem Gebrauch

3 Jahre.

Nach erstmaligem Gebrauch

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

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ I Glaspatronen, die mit 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 enthalten 600 Einheiten Insulin lispro (200 Einheiten/ml) und sind in einem Fertigpen namens „KwikPen“ montiert. Nadeln werden nicht bereitgestellt.

1 Fertigpen mit 3 ml

2 Fertigpens zu je 3 ml

5 Fertigpens zu je 3 ml

Bündelpackungen mit 10 (2 Packungen zu je 5) Fertigpens zu je 3 ml.

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 jeder Fertigpen nur von einem Patienten angewendet werden, auch wenn die Nadel gewechselt wurde. Der Patient sollte die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

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

Handhabung des Fertigpens

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

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

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/1/96/007/039
EU/1/96/007/040
EU/1/96/007/041
EU/1/96/007/042

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. April 1996
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. April 2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2020

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